



УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ - СКОПЈЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Моника М. Петровски

**Застапеност на мозочните инсулти и
нивна манифестација во пост-ковид
период**

Докторски труд

Скопје, 2026



SS. „CYRIL AND METHODIUS” - UNIVERSITY IN
SKOPJE
FACULTY OF MEDICINE



Monika M. Petrovski

Prevalence of stroke and its manifestation in Post- COVID Period

Doctoral Dissertation

Skopje, 2026

Докторанд:

Д-р Моника Петровски

Ментор:

Проф. д-р Ники Матвеева

Комисија:

1. **Проф. д-р Анита Арсовска** (претседател), редовен професор на Медицински факултет, Универзитет „Св.Кирил и Методиј“, Скопје
2. **Проф. д-р Ники Матвеева** (ментор), редовен професор на Медицински факултет, Универзитет „Св.Кирил и Методиј“, Скопје
3. **Проф. Д-р Емилија Цветковска** (член), редовен професор на Медицински факултет, Универзитет „Св.Кирил и Методиј“, Скопје
4. **Проф. Д-р Гордана Китева Тренчевска**, (член), редовен професор на Медицински факултет, Универзитет „Св.Кирил и Методиј“, Скопје
5. **Проф. Д-р Розалинда Исјановска**, редовен професор на Медицински факултет, Универзитет „Св.Кирил и Методиј“, Скопје

Област:

Клиничка медицина

Потесна област:

Неврологија

Ден на одбрана:

08/06/2026 , Скопје

Благодарност

Со искрена благодарност и длабока почит го започнувам овој дел од дисертацијата, посветувајќи го на сите кои беа покрај мене во овој долг и предизвикувачки пат.

Од срце и се заблагодарувам на мојата менторка, Проф. д-р Ники Матвеева, која беше повеќе од советник — беше поддршка, инспирација и стабилна точка во секој момент на неизвесност. Нејзината професионалност, мудрост и човечност оставија траен белег во овој труд, но и во мене како истражувач и како човек.

Најдлабоката благодарност им припаѓа на моите најблиски — на моето семејство. На моите родители, родителите на мојот сопруг, мојот сопруг, моите деца и нашата најблиска фамилија, кои веруваа во мене дури и тогаш кога јас се двоумев. Ви благодарам за трпението, љубовта, охрабрувањето, за секој миг кога ме поддржавте, за секој збор што ми даде сила, за секоја жртва што тивко ја направивте. Оваа дисертација е исто толку ваша, колку и моја!

АПСТРАКТ

Вовед: Мозочниот удар (МУ) е една од водечките, превентабилни причини кои доведуваат до смрт и инвалидитет во светот. Пристапот до високо квалитетна и обучена брза помош, адекватна терапија и неа се покажа дека го намалува морталитетот и го подобрува крајниот исход, односно ја намалува инвалидноста по мозочен удар. Неможноста да се препознаат почетните симптоми на мозочниот удар го одложува брзиот третман.

Иако преваленцата на МУ, како и неговите ризик фактори, била честа тема на истражување во некои западни и високо развиени земји, основните информации и параметри поврзани со МУ, како и познавањето на ризик факторите и почетните симптоми на мозочниот удар е на ниско ниво кај општата популација.

Во последните неколку години, појавата на пандемијата со COVID-19 значително ја измени епидемиологијата и клиничката слика на бројни заболувања, меѓу кои и на мозочниот удар. SARS-CoV-2 вирусот, покрај респираторните симптоми, има способност да предизвика системска васкуларна и невролошка дисфункција преку повеќе механизми, како што се ендотелната повреда, хиперкоагулабилноста и воспалителниот одговор. Поради тоа, кај дел од пациентите се забележува зголемена инциденца на исхемични и хеморагични мозочни удари за време на активната инфекција, но и во пост-ковид периодот. Истражувањата укажуваат дека ризикот од мозочен удар останува зголемен и по завршување на акутната фаза на болеста. Ова се должи на перзистирачките воспалителни процеси, промените во васкуларната реактивност и потенцијалното влошување на веќе постоечките коморбидитети како хипертензија, дијабетес и дислипидемија. Дополнително, пост-ковид синдромот е асоциран со појава на когнитивни и невропсихолошки нарушувања, што може да ги маскира или комплицира типичните манифестации на мозочен удар.

Претставувањето и манифестацијата на мозочните удари во пост-ковид периодот претставува релативно ново и недоволно истражено поле. Податоците се разликуваат во зависност од популацијата, видот на студијата и здравствениот систем, што укажува на потребата од понатамошни истражувања за подобро разбирање на клиничките карактеристики, механизмите и исходите на овие состојби.

Американското здружение за срце/Американската асоцијација за мозочен удар (AHA/ASA) спроведоа упатства за оптимизација на безбедноста и третманот, но истовремено се забележа зголемен ризик од тромбоемболични компликации и мозочни удари поврзани со COVID-19.

Се регистрираат податоци за зголемена појава на мозочни удари во период по пикот на инфекцијата, особено кај млади пациенти со атипични тромбоемболични состојби. Овие состојби често се нарекуваат „COVID мозочни удари“. Исто така, и пациентите со благ или асимптоматски COVID-19 можат да покажат изменет коагулациски профил, кој понекогаш продолжува и по закрепнувањето.

Голем број акумулирани докази укажуваат на значајната поврзаност помеѓу инфекцијата со SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) и појавата на различни невролошки компликации, вклучително и мозочен удар. Во една од најраните и најцитирани студии, Мерклер и соработниците покажаа дека пациентите инфицирани со SARS-CoV-2 имаат значително поголем ризик од тромбоза, вклучително и исхемичен мозочен удар, во споредба со пациенти со други сезонски вирусни инфекции .

Објавените стапки на инциденца на цереброваскуларни болести кај пациенти со COVID-19 варираат меѓу 1% и 6%, иако се очекува овие бројки да еволуираат со текот на времето и со подобра методолошка стандардизација.

Најчестите невролошки компликации се: главоболка, аносмија и хипосмија, енцефалитис, цереброваскуларни настани (исхемични, хеморагични и венски тромбози). Иако мозочниот удар не е најчеста компликација од COVID-19, повеќе студии укажуваат дека кога ќе се појави, често има тешка клиничка презентација и висок морталитет.

Цел: Главната цел на ова истражување е да се изврши сеопфатна проценка и идентификација на ризик-факторите, минатите заболувања, актуелните коморбидитети, почетните симптоми, клиничката презентација, типот на мозочниот удар и степенот на невролошките дефицити кај пациенти првпат хоспитализирани на Невропсихијатриското одделение при Општата болница во Охрид со дијагноза мозочен удар. Дополнително, истражувањето има за цел да ја утврди поврзаноста на наведените параметри со краткорочните исходи по

завршување на болничкиот третман кај пациенти со позитивна или негативна анамнеза за COVID-19 инфекција при прием и/или во период од шест месеци пред хоспитализацијата. Истовремено целта на ова истражување беше да се утврди влијанието на активната или неодамнешната COVID-19 инфекција врз демографските, клиничките, лабораториските, радиолошките карактеристики и крајниот исход кај пациенти со првпат дијагностициран мозочен удар (МУ).

Материјал и методи: Во студијата беа вклучени 142 пациенти хоспитализирани на Одделението за невропсихијатрија при ЈЗУ Општа болница Охрид. Во студијата се вклучени пациенти кои се примени во болница со првпат поставена дијагноза на мозочен удар (МУ) и кои ги исполнуваат критериумите за вклучување. Пациентите беа поделени во четири групи според COVID-19 статусот: без инфекција; позитивни при прием; позитивни во претходните шест месеци; позитивни при прием и во претходните шест месеци. Истражувањето е спроведено во постковид период, односно по завршувањето на последниот регистриран бран на COVID-19, во временска рамка од 12 месеци во текот на 2023 година

Сите пациенти кои ги исполнуваат критериумите за вклучување во студијата и кои дале писмена информирана согласност се анкетирани со прашалникот предвиден за ова истражување, прв дел – општи и социодемографски податоци и втор дел – клинички и анамнестички податоци. Анализирани беа демографски податоци, ризик-фактори, почетни симптоми, тежина на ударот (NIHSS), тип и локација на МУ, лабораториски параметри (гликемија, CRP, леукоцити, лимфоцити, SE, D-димери), должина на хоспитализација и исход според модифицирана Rankin скала. Користени беа Difference тест, χ^2 тест, ANOVA, Tukey HSD и OR.

Резултати: COVID-19 инфекција беше присутна кај 45.1% од пациентите. Возраста над 60 години (OR=2.4), машкиот пол (OR=2.09), пушењето (OR=2.4), позитивната фамилијарна анамнеза (OR=2.05) и хипертензијата (OR=2.62) кои ја зголемуваа шансата (ризикот) за МУ кај COVID-позитивни пациенти од два до два и пол пати. Не се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу работниот статус, брачниот статус, степенот на образование, местото на живеење, консумирањето на алкохол, физичката активност, модалитетите на БМИ верзус регистрацијата на

COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ. Сигнификантна поврзаност не се регистрира помеѓу регистрацијата на срцевите заболувања, дијабетес мелитус, хиперлипидемијата, верзус регистрацијата на COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ. Овие пациенти имаа значајно повисоки вредности на гликемија, CRP, леукоцити, SE и D-димери, како и изразена лимфопенија. COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ го зголемува ризикот за тежок МУ за повеќе од два и пол пати ($OR=2.7247$) во однос на пациентите кај кои не се регистрира инфекција. Кај пациентите со COVID 19 инфекција при прием или во претходните шест месеци најчесто зафатена локација е со 12.5% лев париетален лобус и десно во темпорален лобус, со 0.9% десен окципитален лобус и церебелум, со 9.4% десен париетален лобус и лево во фронтален лобус и тн. Хоспитализацијата беше значајно подолга кај пациенти со COVID-19 и инфекцијата ја зголемува шансата (ризикот) за подолга хоспитализација ($OR=2.08$). Највисока смртност (71.4%) беше регистрирана кај пациентите со активна и неодамнешна COVID-19 инфекција. COVID-19 инфекцијата ја зголеми веројатноста за смртен исход за 2.65 пати.

Заклучок: Ова истражување покажува дека COVID-19 инфекцијата претставува независен, силен и комплексен фактор на ризик за појава, тежина, исход и морталитет кај пациентите со мозочен удар. Вирусот предизвикува долготрајни промени во коагулацијата, воспалителните процеси и васкуларниот интегритет, при што овие ефекти опстојуваат дури и по клиничкото оздравување. COVID-19 значајно го модифицира клиничкиот профил, тежината и исходот кај пациентите со МУ. Инфекцијата придонесува за потешка клиничка презентација, изразена воспалителна и протромбоска активност, подолга хоспитализација и повисока смртност. Раното препознавање и агресивниот терапевтски пристап се клучни за подобрување на исходот кај пациенти со МУ поврзан со COVID-19.

Клучни зборови: мозочен удар, COVID-19, NIHSS, ризик-фактори

ABSTRACT

Introduction: Stroke is one of the leading, preventable causes that lead to death and disability in the world. Access to high-quality and well-trained emergency medical services, adequate therapy, and care has been shown to reduce mortality and improve the final outcome, that is, to reduce disability after stroke. The inability to recognize the initial symptoms of stroke delays rapid treatment.

Although the prevalence of stroke, as well as its risk factors, has been a frequent subject of research in some Western and highly developed countries, the basic information and parameters related to stroke, as well as the knowledge of risk factors and the initial symptoms of stroke, are at a low level among the general population.

In the past few years, the emergence of the COVID-19 pandemic has significantly altered the epidemiology and clinical presentation of numerous diseases, including stroke. The SARS-CoV-2 virus, in addition to respiratory symptoms, has the ability to cause systemic vascular and neurological dysfunction through several mechanisms, such as endothelial injury, hypercoagulability, and the inflammatory response. Because of this, in a portion of patients an increased incidence of ischemic and hemorrhagic strokes is observed during the active infection, but also in the post-COVID period. Research indicates that the risk of stroke remains increased even after the end of the acute phase of the disease. This is due to persistent inflammatory processes, changes in vascular reactivity, and the potential worsening of already existing comorbidities such as hypertension, diabetes, and dyslipidemia. Additionally, post-COVID syndrome is associated with the occurrence of cognitive and neuropsychological disorders, which may mask or complicate the typical manifestations of stroke.

The presentation and manifestation of strokes in the post-COVID period represent a relatively new and insufficiently studied field. Data differ depending on the population, type of study, and healthcare system, which indicates the need for further research to better understand the clinical characteristics, mechanisms, and outcomes of these conditions.

The American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) issued guidelines for optimizing safety and treatment, but at the same time an increased

risk of thromboembolic complications and strokes associated with COVID-19 were observed.

Data are being recorded for an increased occurrence of strokes in the period after the peak of infection, especially in young patients with atypical thromboembolic events. These events are often referred to as “COVID strokes.” Also, patients with mild or asymptomatic COVID-19 may show an altered coagulation profile, which sometimes persists even after recovery.

A large body of accumulated evidence indicates the significant association between infection with SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) and the occurrence of various neurological complications, including stroke. In one of the earliest and most cited studies, Merkler and colleagues showed that patients infected with SARS-CoV-2 have a significantly higher risk of thrombosis, including ischemic stroke, compared to patients with other seasonal viral infections.

Published incidence rates of cerebrovascular diseases in patients with COVID-19 vary between 1% and 6%, although these numbers are expected to evolve over time and with better methodological standardization.

The most common neurological complications are: headache, anosmia and hyposmia, encephalitis, cerebrovascular events (ischemic, hemorrhagic, and venous thrombosis). Although stroke is not the most common complication of COVID-19, multiple studies indicate that when it does occur, it often has a severe clinical presentation and high mortality.

Objective: The main objective of this research is to perform a comprehensive assessment and identification of the risk factors, past illnesses, current comorbidities, initial symptoms, clinical presentation, type of stroke, and degree of neurological deficits in patients hospitalized for the first time at the Neuropsychiatric Department of the General Hospital in Ohrid with a diagnosis of stroke. Additionally, the research aims to determine the association of the stated parameters with short-term outcomes after completion of hospital treatment in patients with a positive or negative history of COVID-19 infection at admission and/or within the period of six months prior to hospitalization. At the same time, the aim of this research was to determine the influence of active or recent COVID-19 infection on the demographic, clinical,

laboratory, radiological characteristics, and the final outcome in patients with newly diagnosed stroke

Material and Methods: The study included 142 patients hospitalized at the Department of Neuropsychiatry at the General Hospital Ohrid. The study included patients who were admitted to the hospital with a first-time diagnosis of stroke and who met the inclusion criteria. The patients were divided into four groups according to their COVID-19 status: without infection; positive at admission; positive within the previous six months; positive at admission and in the previous six months. The research was conducted in the post-COVID period, that is, after the completion of the last recorded wave of COVID-19, within a timeframe of 12 months during the year 2023. All patients who met the inclusion criteria for the study and who provided written informed consent were interviewed with the questionnaire designed for this research, first part – general and sociodemographic data, and second part – clinical and anamnestic data. Demographic data, risk factors, initial symptoms, stroke severity (NIHSS), type and location of the stroke, laboratory parameters (glycemia, CRP, leukocytes, lymphocytes, ESR, D-dimers), length of hospitalization, and outcome according to the modified Rankin Scale were analyzed. The Difference test, χ^2 test, ANOVA, Tukey HSD, and OR were used.

Results: COVID-19 infection was present in 45.1% of the patients. Age over 60 years (OR=2.4), male sex (OR=2.09), smoking (OR=2.4), positive family history (OR=2.05), and hypertension (OR=2.62) increased the odds (risk) for stroke in COVID-positive patients by two to two and a half times. No significant association was registered between employment status, marital status, level of education, place of residence, alcohol consumption, physical activity, BMI modalities versus the registration of COVID-19 infection in patients with stroke. No significant association was registered between the presence of heart diseases, diabetes mellitus, hyperlipidemia versus the registration of COVID-19 infection in patients with stroke. These patients had significantly higher values of glycemia, CRP, leukocytes, ESR, and D-dimers, as well as pronounced lymphopenia. COVID-19 infection in patients with stroke increases the risk for severe stroke by more than two and a half times (OR=2.7247) compared to patients in whom infection was not registered. In patients with COVID-19 infection at admission or within the previous six months, the most commonly affected locations

were: 12.5% left parietal lobe and right temporal lobe; 10.9% right occipital lobe and cerebellum; 9.4% right parietal lobe and left frontal lobe, etc. Hospitalization was significantly longer in patients with COVID-19, and the infection increased the odds (risk) for longer hospitalization (OR=2.08). The highest mortality (71.4%) was registered in patients with active and recent COVID-19 infection. COVID-19 infection increased the likelihood of a fatal outcome by 2.65 times.

Conclusion: This research shows that COVID-19 infection represents an independent, strong, and complex risk factor for the occurrence, severity, outcome, and mortality in patients with stroke. The virus causes long-term changes in coagulation, inflammatory processes, and vascular integrity, with these effects persisting even after clinical recovery. COVID-19 significantly modifies the clinical profile, severity, and outcome in patients with stroke. The infection contributes to a more severe clinical presentation, pronounced inflammatory and prothrombotic activity, longer hospitalization, and higher mortality. Early recognition and an aggressive therapeutic approach are crucial for improving the outcome in patients with stroke associated with COVID-19.

Keywords: stroke, COVID-19, NIHSS, risk factors

Кратенки

мозочниот удар	МУ
акутниот мозочен удар	АМУ
акутен исхемичен мозочен удар	АИМУ
акутен хеморагичен мозочен удар	АХМУ
интрацеребрална хеморагија	ИЦХ
субарахноидална хеморагија	САХ
церебралната венска тромбоза	ЦВТ
транзиторната исхемична атака	ТИА
атеросклероза на голема артерија	LAA
болест на мал крвен сад	SVD
кардиоемболичен мозочен удар	СЕ
компјутерска томографија	КТ
магнетна резонанца	МР
дифузионо-потенцирани снимки	DWI-MR
перфузионо-потенцирани снимки	PWI-M
Светската здравствена организација	СЗО
Американското здружение за срце/Американската асоцијација за мозочен удар	АНА/ASA
атријалната фибрилација	АФ
перзистирачки форамен овале	PFO
индекс на телесна маса	BMI
периферната васкуларна болест	PVB
ankle-brachial index	ABI
орални контрацептиви	ОК
комплетна крвна слика	ККС
C-реактивен протеин	CRP
Stroke Awareness Questionnaire	SAQ
NIH Stroke Scale	NIHSS

Содржина

1.0 Вовед	1
1.1 Мозочен удар и класификација на МУ	2
1.2 Акутен исхемичен мозочен удар (АИМУ)	3
1.2.1 TOAST класификација на исхемичните мозочни удари	4
1.2.2 Патофизиолошки механизми и клинички манифестации	4
1.3 Епидемиологија на мозочниот удар	5
1.4 Ризик фактори за појава на мозочен удар	7
1.4.1 Општи, неваријабилни ризик фактори	7
1.4.1.1 Дополнителни неваријабилни фактори	8
1.4.2 Варијабилни ризик фактори	8
1.5 Почетни симптоми на мозочен удар	23
1.5.1 Најчеста клиничка симптоматологија кај болни со акутен исхемичен мозочен удар	24
1.6 Најчести лабораториски испитувања кај болни со мозочен удар	26
1.6.1 Општи лабораториски испитувања	26
1.6.2 Специфични лабораториски испитувања	27
1.7 COVID-19 и мозочните удари	28
2.0 Мотив за истражување	31
3.0 Цели	32
4.0 Материјал и методи	34
4.1 Дизајн на студијата	34
4.2 Примерок – студиска популација	35
4.3 Временска рамка и место на истражувањето	38
4.4 Етика	39
4.5 Инструмент на истражувањето	39
4.6 Метод	41
4.7 Ограничувања на истражувањето (ризички и можни грешки)	46
4.8 Статистичка обработка на податоците	47
4.8.1. Анализа на атрибутивни серии	47
4.8.2. Анализа на нумерички серии	48
4.8.3. Корелативна и асоцијативна анализа	48
4.8.4. Тестирање на нормалноста	48
4.8.5. Ниво на статистичка значајност	49
4.8.6. Презентација на резултатите	49
5.0 РЕЗУЛТАТИ	50
6.0 ДИСКУСИЈА	105
6.1 Демографски карактеристики на пациенти со МУ и пациенти со МУ и Covid 19 инфекција при прием и/или во претходните 6 месеци	105

6.2 Ризик фактори кај пациенти со МУ и пациенти со МУ и Covid 19 инфекција при прием и/или во претходните 6 месеци	110
6.3 Минати заболувања и актуелни коморбидитети кај пациенти со МУ и пациенти со МУ и Covid 19 инфекција при прием и/или во претходните 6 месеци	122
6.3.1 Хипертензија и COVID-19 поврзан мозочен удар	122
6.3.2 Срцеви заболувања и мозочен удар во COVID-19 контекст	123
6.3.3 Дијабетес Мелитус	123
6.3.4 Хиперлипидемија	123
6.3.5 Бенигна простатична хиперплазија (БПХ)	124
6.3.6 Пациенти без коморбидитети	124
6.4 Фамилијарна анамнеза, COVID-19 и ризик за мозочен удар	124
6.5 Почетни симптоми кај пациенти со МУ и пациенти со МУ и Covid 19 инфекција при прием и/или во претходните 6 месеци	125
6.6 Фармаколошка анамнеза кај пациенти со МУ и пациенти со МУ и Covid 19 инфекција при прием и/или во претходните 6 месеци	127
6.7 Клиничка слика и степенот на невролошки дефицит (NIHSS класификација) кај пациенти со МУ и пациенти со МУ и Covid 19 инфекција при прием и/или во претходните 6 месеци	129
6.8 Тип на МУ и локализацијата на зафатената мозочна област (КТ дијагностика и клинички преглед) кај пациенти со МУ и пациенти со МУ и Covid 19 инфекција при прием и/или во претходните 6 месеци	131
6.9 Должина на траење на болнички третман кај пациенти со МУ и пациенти со МУ и Covid 19 инфекција при прием и/или во претходните 6 месеци	135
6.10 Смртен исход и степен на попреченост или зависност во извршувањето на дневните активности (Rankin scale) кај пациенти со МУ и пациенти со МУ и Covid 19 инфекција при прием и/или во претходните 6 месеци	136
6.11 Лабораториски наоди кај пациенти со МУ и пациенти со МУ и Covid 19 инфекција при прием и/или во претходните 6 месеци	139
6.11.1 Компаративна анализа на лабораториски параметри кај пациенти со МУ со и без COVID-19 инфекција	157
6.11.2 Параметри кои не покажуваат разлика помеѓу групите	158
7.0 ЗАКЛУЧОК	159
8.0 ЛИТЕРАТУРА	161

1.0 Вовед

Во модерниот свет се забележува постојана тенденција на зголемување на бројот на заболувања на циркулаторниот систем кај човекот и тие имаат значајно место во морбидитетот и морталитетот кај една популација (1). Церебро-васкуларниот инсулт е прв на листата на причинители на смртта, пред кардиоваскуларните и малигните заболувања.

Мозочниот удар (МУ) е еден од водечките, превентабилни причини кои доведуваат до смрт и инвалидитет во светот. Пристапот до високо квалитетна и обучена брза помош, адекватна терапија и нега се покажа дека го намалува морталитетот и го подобрува крајниот исход, односно ја намалува инвалидноста после мозочен удар (2–4). Неможноста да се препознаат почетните симптоми на мозочниот удар го одложува брзиот третман (5–6).

Иако преваленцата на МУ, како и неговите ризик фактори, била честа тема на истражување во некои западни и високо развиени земји, основните информации и параметри поврзани со МУ, како и познавањето на ризик факторите и почетните симптоми на мозочниот удар е на ниско ниво кај општата популација (7–9). Разни студии покажале дека познавањето во голема мерка доведува до побрз одговор и побрзо делување кога станува збор за мозочен удар, како и до подобар третман и исход од целата состојба (2,9).

Познавањето на факторите на ризик и знаците за предупредување за мозочен удар, како и идентификацијата на факторите кои придонесуваат за одложување на мозочниот удар се цели на повеќе студии спроведени во светот, како студијата на Yong Gan и сор. (10), спроведена во Кина, студијата на Margaret Thorogood и сор. на Јужноафриканска популација (11), студии спроведени во Иран, Нигерија, Австралија, Мичиген (САД), Бразил (8,12–21) и многу други.

Во последните неколку години, појавата на пандемијата со COVID-19 значително ја измени епидемиологијата и клиничката слика на бројни заболувања, меѓу кои и на мозочниот удар. SARS-CoV-2 вирусот, покрај респираторните симптоми, има способност да предизвика системска, васкуларна и невролошка дисфункција преку повеќе механизми, како што се ендотелната повреда, хиперкоагулабилноста и воспалителниот одговор (22– 23). Поради тоа, кај дел од пациентите се

забележува зголемена инциденца на исхемични и хеморагични мозочни удари за време на активната инфекција, но и во пост-ковид периодот (24- 27).

Истражувањата укажуваат дека ризикот од мозочен удар останува зголемен и по завршување на акутната фаза на болеста. Ова се должи на перзистирачките воспалителни процеси, промените во васкуларната реактивност и потенцијалното влошување на веќе постоечките коморбидитети како хипертензија, дијабетес и дислипидемија (26- 27). Дополнително, пост-ковид синдромот е асоциран со појава на когнитивни и невропсихолошки нарушувања, што може да ги маскира или комплицира типичните манифестации на мозочен удар (28, 29).

Претставувањето и манифестацијата на мозочните удари во пост-ковид периодот претставува релативно ново и недоволно истражено поле. Податоците се разликуваат во зависност од популацијата, видот на студијата и здравствениот систем, што укажува на потребата од понатамошни истражувања за подобро разбирање на клиничките карактеристики, механизмите и исходите на овие состојби (30, 31).

1.1 Мозочен удар и класификација на МУ

Акутниот мозочен удар (АМУ) претставува итна, клиничка состојба дефинирана како фокално или глобално нарушување на функцијата на мозокот што се јавува ненадејно и е резултат на нарушување на церебралната циркулација. Ова нарушување доведува до недоволна испорака на кислород и гликоза до невроните, што предизвикува нивна брза енергетска исцрпеност и клеточна смрт (3).

Според механизмот на настанување, мозочниот удар се класифицира во две главни категории:

- **Акутен исхемичен мозочен удар (АИМУ)** – резултат на оклузија на церебралните крвни садови поради тромбоза или емболија, што доведува до исхемија и некроза на мозочното ткиво. АИМУ е значително почест и се јавува кај околу 75– 80% од сите пациенти со мозочен удар (17, 18).
- **Акутен хеморагичен мозочен удар (АХМУ)** – предизвикан од руптура на церебрален крвен сад и екстравазација на крв во мозочниот паренхим или субарахноидалниот простор. Овој тип на удар се јавува кај околу 20– 25%

од случаите и се дели на интрацеребрална хеморагија (ИЦХ) и субарахноидална хеморагија (САХ) (19, 20).

Дополнително, се разгледуваат и други форми на мозочен удар, како што се церебралната венска тромбоза (ЦВТ), која претставува оклузија на венскиот систем на мозокот и може да предизвика венски инфаркт или крварење, како и инфарктите на 'рбетниот мозок, кои се релативно ретки, но со значајна клиничка важност (21).

Покрај овие две главни категории, во клиничката практика се вклучува и транзиторната исхемична атака (ТИА) – состојба со минливо нарушување на невролошката функција без трајни исхемични оштетувања на мозочното ткиво. Иако ТИА не спаѓа во дефиницијата на мозочен удар, таа е значаен предупредувачки знак и ризик-фактор за понатамошен исхемичен настан (22).

Во современите класификации се препознава потребата од проширување на поимот мозочен удар, па така, освен исхемичните и хеморагичните артериски форми, сè почесто се вклучуваат церебралната венска тромбоза, инфарктите на 'рбетниот мозок, како и микроинфарктите поврзани со системски состојби, меѓу кои и пост-ковид синдромот (9, 23).

1.2 Акутен исхемичен мозочен удар (АИМУ)

Акутниот исхемичен мозочен удар (АИМУ) претставува клинички синдром кој се карактеризира со нагло појавен невролошки дефицит што трае подолго од 24 часа или доведува до смрт, како резултат на прекин или значително намалување на церебралниот крвоток (3). Тој се презентира со губење на функцијата на одреден дел од телото, нарушување на говорот или губиток на свеста, зависно од регионот на мозокот што е погоден од исхемијата (9).

Мозочното ткиво има потреба од континуирано снабдување со кислород и гликоза, бидејќи невроните се високо метаболно активни и немаат значајни енергетски резерви. Доколку циркулацијата се прекине дури и за неколку минути, настанува неповратно оштетување и клеточна смрт во исхемичната зона (23).

Најчеста причина за стеснување или оклузија на церебралните артерии е атеросклерозата, која доведува до задебелување на васкуларните сидови и

стеснување на луменот, со што се ограничува протокот на крв (6). Ишемичните мозочни удари учествуваат со 75–80% од сите мозочни удари (7–9).

1.2.1 *TOAST класификација на исхемичните мозочни удари*

Според TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) класификацијата, исхемичните мозочни удари се делат на пет етиолошки категории (24):

1. **Атеросклероза на голема артерија (LAA)** – клинички и радиографски докази за повеќе од 50% стеноза или оклузија на главна мозочна артерија или нејзина голема гранка.
2. **Болест на мал крвен сад (SVD)** – клиничка манифестација со лакунарен синдром без кортикална дисфункција; на КТ или МРИ лезиите се помали од 1,5 cm.
3. **Кардиоемболичен мозочен удар (CE)** – се јавува кога постои барем еден значаен **кардиоген ризик-фактор** за емболија, како атријална фибрилација или валвуларна болест.
4. **Мозочен удар од друга одредена етиологија** – кога се присутни неатеросклеротични васкулопатии, хиперкоагулабилни состојби или други специфични причини.
5. **Мозочен удар од неодредена етиологија** – кога се идентификуваат повеќе можни причини или кога истрагата не открива специфична етиологија.

1.2.2 *Патофизиолошки механизми и клинички манифестации*

Васкуларните лезии се најчестите причинители на фокални и генерализирани нарушувања на церебралната функција. Церебралната тромбоза или емболија доведуваат до прекин на крвоснабдувањето и последователна исхемија и некроза на невроните (25, 26). Исхемијата може да биде локализирана (фокална) или генерализирана, зависно од обемот и локацијата на редукцијата на церебралниот крвоток (25).

Кога исхемијата е минлива и трае помалку од 60 минути без докази за инфаркт на невроимагинг, се говори за транзиторна исхемична атака (ТИА) — минлива епизода на невролошка дисфункција предизвикана од фокална исхемија на мозокот, рбетниот мозок или мрежницата (22). ТИА претставува важен предиктор за појава на мозочен удар и бара итна проценка и превентивен третман (25).

Меѓу најчестите причини за церебрален инфаркт се:

- **Атеросклеротични промени** на екстракранијалните и интракранијалните артерии,
- **Церебрална емболија** поврзана со ревматска срцева болест, миокарден инфаркт, атријална фибрилација, ендокардитис,
- **Хипотензија и срцеви аритмии**, кои водат кон генерализирана редукција на церебралниот крвоток,
- **Васкулитиси и артерити** (на пр. гигантоклеточен артеритис, бактериски артеритис) што ја нарушуваат интегритетот на васкуларниот сид (1,6,15).

Во последно време се појавуваат докази дека инфекцијата со SARS-CoV-2 може да ја зголеми инциденцата на АИМУ, преку промовирање на хиперкоагулабилна состојба и ендотелна дисфункција. Овие механизми може да доведат до акутни или одложени исхемични цереброваскуларни настани, дури и во пост-ковид периодот (28).

1.3 Епидемиологија на мозочниот удар

Мозочниот удар е една од водечките причини за смрт во светот и значајно влијае врз глобалниот здравствен товар. Меѓу невролошките болести кај возрасните, цереброваскуларните заболувања се едни од најчестите и најзначајните. Речиси 50% од невролошките случаи во болниците се од овој тип (3). Во развиените земји, мозочниот удар е третата најчеста причина за смрт, веднаш по коронарните болести и малигните заболувања (2). Околу 0,2% од целата популација годишно е погодена, а смртноста изнесува приближно една третина од случаите. Од преживеаните пациенти, половина остануваат со перманентна инвалидност (3, 4). Церебралниот инфаркт опфаќа приближно 75% од сите мозочни удари, при што значителен дел од пациентите припаѓаат на работоспособната возрасна популација. Се проценува дека 15 милиони луѓе годишно во светот доживуваат мозочен удар, од кои 6 милиони умираат како последица на ударот. Во светски рамки, некој доживува мозочен удар секои 2 секунди, додека смрт од мозочен удар се случува секои 6 секунди. Во Европа, околу 650 000 луѓе годишно умираат како последица на мозочен удар (30, 31).

Преживеаните пациенти често страдаат од сериозни долгорочни последици: приближно 30% развиваат деменција, а 50% остануваат физички неспособни, што значително го оптоварува здравствениот систем и семејствата (31). Годишните трошоци за превенција и третман на мозочниот удар се проценуваат глобално на 30 билиони долари (31).

На почетокот на март 2020 година, *Светската здравствена организација (СЗО)* ја прогласи болеста COVID-19 за глобална пандемија. Пандемијата значително го смени функционирањето на здравствените системи, вклучувајќи ги и одделенијата за мозочен удар. Организации како *Американското здружение за срце/Американската асоцијација за мозочен удар (AHA/ASA)* спроведоа упатства за оптимизација на безбедноста и третманот, но истовремено се забележа зголемен ризик од тромбоемболични компликации и мозочни удари поврзани со COVID-19 (7, 8, 33).

Иако се очекуваше зголемување на мозочните удари, некои извештаи покажаа намалена инциденца на мозочни удари и пад на бројот на хоспитализации, што се припишува на стравот од зараза и преоптоварените здравствени системи. Ова значи дека пациентите со мозочен удар можеби не побарале навремена итна помош, особено ако симптомите не биле животни загрозувачки (34- 37).

Сепак, се појавија и податоци за зголемена појава на мозочни удари во период по пикот на инфекцијата, особено кај млади пациенти со атипични тромбоемболични случаи. Тие често се нарекуваат „COVID мозочни удари“. Исто така, и пациентите со благ или асимптоматски COVID-19 можат да покажат променет коагулациски профил, кој понекогаш продолжува и по закрепнувањето (11, 38-40).

Можно е дека одложувањето на итна помош за време на пандемијата влијаело на тежината на невролошките дефицити, исходот и можноста за навремена интервенција, што би довело до полоши резултати кај пациентите. Иако пандемијата е сè уште глобален здравствен предизвик, СЗО укажува дека COVID-19 може да се приближи кон крај во 2023 година, што овозможува подобро планирање на превенцијата и третманот на мозочните удари (40).

1.4 Ризик фактори за појава на мозочен удар

Ризик факторите за мозочен удар се сложени и се делат на неваријабилни (непроменливи) и варијабилни (променливи). Разбирањето на овие фактори е клучно за превенција, рана дијагностика и третман.

1.4.1 Општи, неваријабилни ризик фактори

Возраст: Мозочниот удар претставува болест која најчесто се јавува кај повозрасната популација. Инциденцата расте прогресивно со возраста, поради кумулативниот ефект на ризик факторите и стареењето на кардиоваскуларниот систем (3, 29). Над 55 години, ризикот од мозочен удар се зголемува за приближно 55%, а најголема инциденца се забележува кај лица над 75 години (41). Забележливо е и растење на мозочни удари кај млади возрасни и педијатриската популација, што се припишува на зголемена преваленца на хипертензија, дијабетес и ризични животни навики (2).

Пол: Мозочниот удар е почест кај мажите, со повисока возрасно-специфична инциденца во репродуктивните и средните години. Исклучоци се периодите помеѓу 32–42 години и над 85 години, кога разликите помеѓу половите се намалуваат или се инвертираат (42).

Ниска родилна тежина: Лица родени со тежина помала од 2500g имаат двојно поголем ризик за мозочен удар во текот на животот, споредено со оние родени со повеќе од 4000 g. Механизмите се поврзуваат со долгорочни промени во васкуларната структура и метаболизмот (43).

Раса и етничка припадност: Различни етнички групи покажуваат значителни разлики во ризикот од мозочен удар. На пример, лица од црна раса и некои латиноамерикански групи имаат поголема инциденца на мозочен удар, делумно поради повисока стапка на хипертензија, дијабетес, социјално-економски фактори и помал пристап до здравствени услуги (44, 45).

Генетска предиспозиција: Позитивната фамилијарна историја на мозочен удар го зголемува ризикот за мозочен удар за околу 30%, според мета-анализа на повеќе кохортни студии. Некои генетски варијации поврзани со коагулација, васкуларна еластичност и липиден метаболизам, исто така, го модифицираат индивидуалниот ризик (46).

1.4.1.1 Дополнителни неваријабилни фактори

Историја на мозочен удар или транзитрна исхемична атака (ТИА): Лицата кои претходно имале мозочен удар или ТИА имаат значително поголем ризик за повторен удар (47).

Вродени кардиоваскуларни аномалии: Некои вродени срцеви дефекти (на пример, патент форамен овале) можат да предизвикаат кардиоемболични мозочни удари, особено кај млади пациенти (46).

Семинални социјално-демографски фактори: Ниско образование, социјална изолација и економска нестабилност се независни предиктори за мозочен удар, преку влијание врз животните навики и пристапот до здравствена грижа (3).

1.4.2 Варијабилни ризик фактори

Варијабилните ризик фактори се оние на кои може да се влијае преку промена на животниот стил, лекување или медицинска интервенција, со цел намалување на ризикот за мозочен удар. Адресирањето на овие фактори е основа за превенција и намалување на глобалниот здравствен товар.

Хипертензија

Артериската хипертензија се дефинира како присуство на долгогодишно зголемен крвен притисок кој бара антихипертензивен третман или:

- **$\geq 140/90$ mmHg** кај пациенти без дијабетес
- **$\geq 130/80$ mmHg** кај пациенти со дијабетес (48)

Хипертензијата е еден од најзначајните и најчести ризик фактори за мозочен удар, бидејќи:

- Врската помеѓу крвниот притисок и мозочниот удар е силна, континуирана и праволиниска, со етиолошки значење (49).
- Преваленцата на хипертензија расте со возраста; лица на 55 години со нормален крвен притисок имаат 90% поголем ризик да развијат хипертензија подоцна во животот (50).
- Повеќе од 2/3 од лицата над 65 години страдаат од хипертензија (49, 51).

Хипертензијата е во тесна поврзаност со:

- Атеросклеротични промени на крвните садови

- Зголемена телесна тежина и гојност (obesity)
- Намалена физичка активност и седентарен начин на живот
- Метаболички нарушувања, како дијабетес тип 2 (51, 53)

Контролата на крвниот притисок, преку лекови и промена на животните навики, се покажала како најефикасен начин за намалување на ризикот од мозочен удар, со редукција на рецидиви и сериозност на дефицитите кај веќе дијагностицирани пациенти (52).

Дополнителни аспекти:

- **Сезонални варијации:** Некои студии покажуваат поголема инциденца на мозочен удар во зимските месеци, делумно поради зголемен крвен притисок и респираторни инфекции (535).
- **Пост-COVID контекст:** COVID-19 може да го зголеми ризикот од акутен мозочен удар преку механизми на **ендотелна дисфункција и тромботичка предиспозиција**, особено кај пациенти со претходна хипертензија (37, 40).

Пушење цигари

Пушењето е еден од најзначајните модификабилни ризик фактори за мозочен удар, особено за исхемичен мозочен удар. Епидемиолошките студии покажуваат дека:

- Пушачите имаат 50% поголем ризик за развој на мозочен удар во однос на непушачи (54).
- Пушењето е одговорно за 12–14% од смртните исходи после мозочен удар (55).
- Тој го потенцира дејството на други ризик фактори, како систолната хипертензија, аритмиите, гојноста и употребата на орални контрацептиви (56).

Механизми на штета:

- Пушењето го зголемува краткотрајното и долгорочно згрутчување на крвта, промовирајќи тромбоза во церебралните артерии.
- Го поттикнува развојот на атеросклероза, со зголемување на LDL холестеролот и воспалителни маркери.
- Намалува нитрик оксид и ја зголемува васкуларната ригидност, што директно ја зголемува веројатноста за исхемичен настан (57).

Пушење и пост-COVID ризик:

- Кај пациенти со претходна инфекција од COVID-19, пушењето може дополнително да го зголеми ризикот од тромботични мозочни удари, поради ендотелна дисфункција и воспалителни промени (58).
- Одлуката за рана интервенција и прекин на пушењето е критична за намалување на рецидиви и долгорочни последици кај пациенти со висок ризик.

Превентивни стратегии:

- Образовни програми за јавноста за ризикот од пушење и мозочен удар.
- Медицински програми за откажување од пушење, кои вклучуваат лекови, психологска поддршка и групни терапии.
- Комбинација со контрола на хипертензија, дијабетес и дислипидемија за максимална превенција.

Дијабетес мелитус

Дијабетес мелитус претставува хронично метаболно нарушување кое се карактеризира со хипергликемија, дефинирана како концентрација на плазма гликоза на гладно $\geq 7,0$ mmol/L, потреба од терапија за намалување на гликозата со орални антидијабетични лекови, инсулин, или комбинација од двете терапевтски стратегии. Заболувањето води кон прогресивни микроваскуларни и макроваскуларни компликации, вклучително и значајно зголемен ризик за цереброваскуларни настани (59, 60).

Епидемиолошките податоци од голем број case-control и проспективни студии доследно покажуваат дека дијабетес мелитус го зголемува ризикот за настанување на мозочен удар за 1,8 до 6 пати, во споредба со недијабетична популација. Овој ризик е уште повисок кај пациенти со долготрајна хипергликемија, присутни микро- или макроваскуларни компликации, лоша гликемска контрола (HbA1c), како и присутни коморбидитети како хипертензија, дислипидемија и дебелина (61,62)

Патофизиолошките механизми преку кои дијабетесот го зголемува цереброваскуларниот ризик се мултифакторски и вклучуваат (62):

- *ендотелна дисфункција,*
- *забрзана атеросклероза,*
- *зголемена агрегација на тромбоцити,*
- *оксидатиски стрес,*
- *хронично воспаление,*

што резултира со поголема склоност кон васкуларна оклузија и нарушена церебрална перфузија.

Во контекст на пост-COVID периодот, пациентите со дијабетес претставуваат особено ранлива група. SARS-CoV-2 инфекцијата дополнително го нарушува метаболниот баланс, предизвикува воспалителни и тромботични процеси и може да ја влоши ендотелната дисфункција, со што го зголемува ризикот за мозочен удар повеќекратно кај оваа популација (63).

Срцеви заболувања

Срцевите заболувања претставуваат втора најчеста причина за акутни цереброваскуларни настани и се дијагностицираат кај приближно една третина од пациентите со мозочен удар (63, 64). Најзначајни варијабилни кардијални фактори на ризик се атријалната фибрилација (АФ) и атријалниот флатер, кои се одговорни за голем дел од кардиоемболичните инфаркти.

Кардиоемболичниот инфаркт е еден од најтешките подтипови на исхемичен мозочен удар поради низок процент на пациенти што остануваат без невролошки дефицит при отпуштање, висок ризик за рана рекурентна емболија и значајна акутна смртност (63-65). Преваленцата на АФ прогресивно се зголемува со возраста; приближно 5% од лицата постари од 70 години имаат АФ, при што просечната возраст на пациентите со оваа аритмија е околу 75 години (65). Се проценува дека околу една четвртина од акутните мозочни удари кај многу стари пациенти (>80 години) се последица на АФ (65, 66).

Последичната емболија е почеста кај пациенти со кардијални коморбидитети како АФ и митрална стеноза. АФ поврзана со хипертензивна срцева болест претставува најчест кардијален фактор за церебрална емболија во индустријализираните земји

(63, 64). Важно е да се нагласи дека стапките на емболија се слични кај пациенти со пароксизмална и перзистентна/хронична АФ, поради што превентивната терапија (вклучително и оралната антикоагулација) треба да биде еднакво агресивна во двете категории (64-67).

Кај пациенти без претходна анамнеза за транзитoren исхемичен напад (ТИА) или мозочен удар, АФ носи годишен ризик за исхемичен мозочен удар од 2% до 4%, со значајно повисоки вредности кај пациенти со CHA₂ DS₂ -VASc ≥ 2 (4, 64).

Емболиите кои потекнуваат од срцевите комори, особено левата комора, се често големи и со поголема веројатност да предизвикаат тежок мозочен удар, долготрен инвалидитет или фатален исход (68).

Покрај АФ, голем број други кардијални состојби претставуваат потенцијални извори на емболија, вклучувајќи:

- **дилатирачка кардиомиопатија,**
- **срцева валвуларна болест** (механичка протетска валвула, ревматска митрална стеноза, инфективен ендокардит),
- **лево вентрикуларна хипертрофија,**
- **атријален миксом,**
- **вродени срцеви аномалии** како перзистирачки форамен овале (PFO), атријална септална аневризма и вентрикуларен септален дефект.

Овие состојби можат да создадат тромбемболиски материјал преку стагнација на крв, турбуленција или директна тромбогенеза, што ја нагласува потребата од навремена дијагностика и соодветна терапија (73).

Дислипидемија како ризик фактор за исхемичен мозочен удар

Постојат цврсти епидемиолошки докази дека зголемените липидни вредности, особено покачениот LDL-холестерол, се поврзани со зголемен ризик за исхемичен мозочен удар (70, 71). Дислипидемијата, дијагностицирана или третирана од лекар, обично се дефинира како вредности на:

- **вкупен холестерол ≥ 5.8 mmol/L,**
- **LDL-холестерол ≥ 3.4 mmol/L,**

- **HDL < 1.04 mmol/L кај мажи и < 1.3 mmol/L кај жени,**
- **триглицериди ≥ 1.7 mmol/L,** и/или примена на антилипидемиска терапија (71).

Липидите и липопротеините (вкупен холестерол, триглицериди, LDL и HDL) значајно влијаат врз цереброваскуларниот ризик. Проспективни студии кај мажи покажале дека вредности на серумски холестерол > 240–270 mg/dL се поврзани со повисоки стапки на исхемичен мозочен удар (70–72). Кај мажите, ниските нивоа на HDL холестерол претставуваат независен ризик фактор за церебрална исхемија, додека податоците кај жените се послабо конзистентни (72).

Бидејќи високите нивоа на LDL се недвосмислено поврзани со зголемен кардиоваскуларен ризик, контролата на LDL-холестеролот е препорачана и кај субјекти без претходен цереброваскуларен инцидент, особено кај пациенти со висок ризик или постоечка атеросклеротска болест (71–73).

Студии на пациенти со коронарна срцева болест покажуваат дека зголемени вредности на триглицериди и ниски вредности на HDL холестерол се значително поврзани со поголема инциденца на церебрален инфаркт (73, 74). Овие врски укажуваат на важноста на липидниот профил како модификативен ризик фактор.

Патофизиолошки, дислипидемијата придонесува за атеросклероза преку:

- акумулација на LDL во субендотелијалниот простор,
- оксидација на LDL честички,
- формирање на пенести клетки,
- прогресивни воспалителни процеси, кои резултираат со стеснување на артериските лумени и зголемена склоност кон тромбоза (70–72).

Дебелина (Обезитас) како ризик фактор за исхемичен мозочен удар

Голем број проспективни студии ја потврдуваат асоцијацијата помеѓу зголемениот индекс на телесна маса (BMI) и ризикот за мозочен удар, при што ризикот прогресивно расте со зголемување на телесната тежина (75, 76). Масното ткиво е биолошки активно и поврзано со зголемен ризик за:

- инсулинска резистенција,
- дијабетес тип 2,
- хипертензија,

- дислипидемија,
- системско воспаление,
- васкуларни заболувања (74).

Класификацијата на BMI е следната:

- **$<18.5 \text{ kg/m}^2$ — недоволна тежина**
- **$18.5\text{--}25.9 \text{ kg/m}^2$ — нормална тежина**
- **$26\text{--}29.9 \text{ kg/m}^2$ — прекумерна тежина**
- **$\geq 30 \text{ kg/m}^2$ — дебелина**

Абдоминалната дебелина е уште посилен предиктор за васкуларен ризик од самиот BMI. Клинички, се дефинира со:

- **$>102 \text{ cm}$ половина кај мажи**
- **$>88 \text{ cm}$ половина кај жени (76, 77).**

Висцералното масно ткиво индуцира проинфламаторни цитокини, го нарушува метаболизмот на гликоза и липиди и ја зголемува тромбогеноста, што ја објаснува неговата силна поврзаност со цереброваскуларните настани.

Намалувањето на телесната тежина, особено висцералната маст, е поврзано со подобрување на крвниот притисок, гликемиската контрола и липидниот статус и со намален ризик од мозочен удар (76, 77).

Метаболички синдром како ризик фактор за исхемичен мозочен удар

Метаболичкиот синдром претставува кластер на поврзани метаболни нарушувања кои значајно го зголемуваат ризикот за кардиоваскуларни заболувања, вклучително и исхемичен мозочен удар. Според критериумите на National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III), метаболичкиот синдром се дефинира со присуство на три или повеќе од следните компоненти (78, 79):

1. **Абдоминална дебелина**, дефинирана со обем на половината $>102 \text{ cm}$ кај мажи и $>88 \text{ cm}$ кај жени;
2. **Триглицериди $\geq 150 \text{ mg/dL}$;**
3. **HDL-холестерол $<40 \text{ mg/dL}$ кај мажи и $<50 \text{ mg/dL}$ кај жени;**
4. **Крвен притисок $\geq 130/85 \text{ mmHg}$;**
5. **Гликоза на гладно $\geq 110 \text{ mg/dL}$.**

Клучен патофизиолошки механизам е инсулинската резистенција, која доведува до хиперинсулинемија, пореметен метаболизам на гликоза и липиди, зголемено воспаление и нарушена ендотелна функција (72). Овие процеси создаваат проатерогена и протромботична средина, која го зголемува ризикот за цереброваскуларни настани.

Метаболичкиот синдром е независен предиктор за коронарна срцева болест и други кардиоваскуларни состојби, вклучително и исхемичен мозочен удар (79, 80). Големи проспективни студии покажуваат дека лицата со метаболички синдром имаат двократно повисок ризик за мозочен удар во споредба со оние без метаболни нарушувања (80, 81).

Патофизиологијата која го поврзува метаболичкиот синдром со исхемичниот мозочен удар вклучува:

- **забрзана атеросклероза** (поради дислипидемија и хронично воспаление),
 - **повисока тромбогеност** (зголемен PAI-1, фактор VII, фибриноген),
 - **ендотелна дисфункција,**
 - **инсулинска резистенција и хипергликемија,**
 - **повисоки вредности на крвен притисок,**
- кои заедно ја нарушуваат цереброваскуларната циркулација.

Во пост-COVID периодот, метаболичкиот синдром добива уште поголема важност, бидејќи SARS-CoV-2 е поврзан со појава или влошување на инсулинската резистенција, нарушен гликемиски метаболизам и зголемена тромбоза, со што го зголемува ризикот од акутни цереброваскуларни настани кај оваа популација (82).

Асимптоматска каротидна стеноза како ризик фактор за исхемичен мозочен удар

Асимптоматската каротидна стеноза претставува значаен и често потценет ризик фактор за исхемичен мозочен удар. Епидемиолошките податоци покажуваат дека околу 5–10% од мажите и жените постари од 65 години имаат >50% стеноза на каротидните артерии, додека приближно 1% имаат тешка стеноза >80%, при што состојбата често останува неоткриена поради отсуство на симптоми (83, 84).

Асимптоматската каротидна стеноза е идентификувана како независен ризик фактор за мозочен удар, бидејќи атеросклеротските плаки може да доведат до:

- **артерио-артериска емболија,**
- **локална тромбоза,**
- **хемодинамично значајна редукција на церебралната перфузија,** особено во ситуации на намален системски крвен притисок или вазомоторна дисфункција (87-89).

Ризикот од мозочен удар кај пациенти со асимптоматска каротидна стеноза варира во зависност од карактеристиките на плаката (нестабилни/улцерирани плаки, ехолуцентни плаки), присутност на микроемболички сигнали на трансцранијална доплер сонографија, степенот на стеноза, како и присуството на други ризик фактори како хипертензија, дијабетес и пушење (83, 86).

Современите упатства (AHA/ASA; ESO/ESVS) препорачуваат:

- **интензивен медикаментозен третман** (статици, антихипертензиви, антиагреганти),
- **строга контрола на ризик факторите,** како прва линија на менаџмент кај асимптоматска стеноза.

Хируршка каротидна ендартеректомија или стентирање се резервира за селектирани пациенти со >60–70% стеноза и висок ризик за мозочен удар, доколку интервенцијата се изведува во центар со ниски перипроцедурални компликации (86).

Периферна васкуларна болест како ризик фактор за исхемичен мозочен удар

Периферната васкуларна болест (PVB), особено периферната артериска болест која најчесто се манифестира со интермитентна клаудикација, претставува клинички маркер за системска атеросклероза. Епидемиолошките студии покажуваат дека пациентите со интермитентна клаудикација имаат значително зголемен ризик од предвремена смрт поради исхемична срцева болест и мозочен удар, што ја одразува генерализираноста на атеросклеротскиот процес (87, 88).

Пациентите со периферна васкуларна болест имаат поголема веројатност да развијат и каротидна атеросклероза, коронарна болест и цереброваскуларни

нарушувања. Присуството на PVB е независен предиктор за исхемичен мозочен удар, при што ризикот се зголемува пропорционално со тежината на артериската оклузија (88, 89).

Патофизиолошките механизми кои ја објаснуваат оваа асоцијација вклучуваат:

- **генерализирана атеросклероза** во повеќе васкуларни сегменти,
- **ендетелна дисфункција,**
- **зголемена тромбогеност и воспаление,**
- **повисок степен на кардиоваскуларни коморбидитети** (хипертензија, дислипидемија, дијабетес, пушење) кај оваа популација.

Студиите укажуваат дека пациенти со ABI (ankle-brachial index) <0.9 имаат повеќе од двојно повисок ризик за цереброваскуларни настани во споредба со лица со нормален ABI (89).

Современите препораки од кардиоваскуларните и невролошките здруженија ја истакнуваат потребата од агресивна модификација на ризик-факторите кај пациенти со PVB, вклучувајќи:

- статинска терапија,
 - контрола на крвниот притисок,
 - прекин на пушење,
 - антиагрегантна терапија,
- со цел намалување на ризикот од мозочен удар и други васкуларни настани.

Употреба на орална контрацепција како ризик фактор за исхемичен мозочен удар

Употребата на комбинирани орални контрацептиви (ОК) е поврзана со умерено зголемен ризик за исхемичен мозочен удар, особено кај жени кои имаат дополнителни васкуларни ризик фактори. Жените постари од 35 години кои користат ОК и истовремено се активни пушачи, имаат хипертензија, дијабетес, мигрена со или без аура, или историја на тромбоемболиски настани, се со значително повисок ризик за мозочен удар во споредба со жени кои не користат хормонска контрацепција (90-92).

Комбинираните естроген– прогестински препарати го зголемуваат ризикот за тромбоза преку неколку механизми:

- **зголемена коагулабилност** (раст на фактори II, VII, VIII, X и фибриноген),
- **намалено ниво на протеин S,**
- **промени во фибринолитичниот баланс** (зголемен PAI-1),
- **проинфламаторни ефекти на естрогенот,**

кои заедно водат кон поголема склоност кон артериска и венска тромбоза (90-93).

Ризикот е најизразен кај жени со мигрена со аура, каде комбинираната употреба на ОК и мигрена може да го зголеми ризикот за исхемичен мозочен удар до седум пати, особено ако пациентката пуши (93).

Современите препораки (AHA/ASA и WHO Medical Eligibility Criteria) укажуваат дека употребата на естрогенски контрацептиви треба да се избегнува кај жени со:

- **возраст >35 години + пушење,**
- **мигрена со аура,**
- **неконтролирана хипертензија,**
- **историја на тромбоза или мозочен удар,**
- **значајни кардиоваскуларни ризик фактори.**

Кај овие жени се препорачуваат **прогестин-единечни методи, IUD,** или нехормонска контрацепција како побезбедни алтернативи (92-94).

Злоупотреба на дрога како ризик фактор за исхемичен мозочен удар

Злоупотребата на дрога, особено употребата на кокаин, хероин, амфетамини и други стимуланси, претставува значаен и растечки ризик фактор за исхемичен и хеморагичен мозочен удар. Овие супстанции делуваат преку повеќе патофизиолошки механизми кои можат акутно да го нарушат цереброваскуларниот проток и да ја зголемат тромбогенезата (95, 96).

Кокаинот и амфетамините предизвикуваат силна симпатомиметична стимулација што доведува до:

- **нагло зголемување на артерискиот крвен притисок,**
- **вазоспазам на церебралните артерии,**
- **аритмии,**
- **тахикардија,**

- **повеќе од двојно зголемен кислороден метаболизам на мозокот,** што ја зголемува ранливоста на мозочното ткиво на исхемија (95-97).

Дополнително, злоупотребата на дроги е поврзана со:

- **хематолошки и хемостатски промени** (зголемен хематокрит, повисок вискозитет на крвта),
- **зголемена тромбоцитна агрегација,**
- **повеќе протромботична средина,**
- **васкулитис слични промени** на артериските сидови,
- **ендетелна дисфункција,**

кои ја олеснуваат појавата на артериска оклузија или руптура (95-98).

Кокаинот е особено поврзан со акутен исхемичен мозочен удар кај млади лица, поради вазоспазам, адренергичен стрес и кардиоемболиски механизми (аритмии индуцирани од стимуланс). Амфетамините, вклучително и метамфетаминот, се поврзани со церебрални васкулити, микроаневризми, и хеморагични мозочни удари, кои можат да се јават и кај лица без други ризик фактори.

Хероинот, пак, е поврзан со исхемични настани поради:

- **кардиоемболија** од инфекциски ендокардитис кај инјекциски корисници,
- **продолжена хипотензија,**
- **респираторна депресија,**

што води до хипоперфузија на мозокот (96-98).

Современите податоци укажуваат дека ризикот од мозочен удар кај корисници на дрога е 2–6 пати поголем во споредба со општата популација, а често се јавува кај млади пациенти (<45 години) без класични васкуларни ризик фактори (99).

Мигрена како ризик фактор за исхемичен мозочен удар

Мигрената, особено мигрената со аура, е идентификувана како маргинално, но клинички значајно поврзан ризик фактор за исхемичен мозочен удар, најизразен кај млади жени (99, 104). Оваа асоцијација е посилна кај пациентки кои истовремено имаат дополнителни ризик фактори како пушење, употреба на комбинирани орални контрацептиви или хипертензија (97, 100).

Патофизиолошки, мигрената со аура е карактеризирана со кортикална проширувачка депресија (cortical spreading depression — CSD), која привремено го

нарушува церебралниот метаболизам и е поврзана со снижен проток на крв во задната циркулација, што може да ја зголеми ранливоста на мозочното ткиво на исхемија (99).

Пациентите со мигрена, особено оние со аура, покажуваат неколку проатерогени и протромботични промени, вклучувајќи:

- **зголемена тромбоцитно–леукоцитна агрегација,**
- **зголемена активација на тромбоцитите,**
- **повисоки нивоа на проинфламаторни цитокини,**
- **ендетелна дисфункција,**

што ја олеснува појавата на микроемболии и артериска тромбоза (101, 102).

Студиите упатуваат дека жените со мигрена со аура имаат двократно до четирикратно зголемен ризик за исхемичен мозочен удар во споредба со жени без мигрена, а ризикот може дополнително да се засили со истовремено пушење или употреба на орална контрацепција (100-101).

Ризикот е многу помал или незначителен кај мигрена без аура, што укажува дека токму аурата, преку механизмите на транзиторна кортикална и васкуларна дисфункција, е клучна за васкуларната ранливост.

Поради овие асоцијации, современите препораки (AHA/ASA) советуваат внимателно проценување на ризикот кај млади жени со мигрена со аура, особено кога се разгледува употреба на хормонална контрацепција или кога постојат други кардиоваскуларни ризик фактори (101, 102).

Алкохолизам како ризик фактор за мозочен удар

Прекумерниот внес на алкохол е поврзан со широк спектар на медицински компликации, меѓу кои значајно место заземаат кардиоваскуларните и цереброваскуларните заболувања. Силен број докази укажуваат дека високата консумација на алкохол претставува ризик фактор за сите типови на мозочен удар, вклучително и исхемичен и хеморагичен (103-105).

Ризикот од мозочен удар е дозно-зависен, со највисок ризик кај лица кои консумираат големи количини алкохол (т.н. binge drinking) или хронично пијат повеќе од препорачаните дневни и неделни граници (104). Хроничните алкохоличари имаат поголема веројатност да развијат хипертензија, аритмии

(особено атријална фибрилација), кардиомиопатија и нарушувања во коагулацијата, што дополнително го зголемува ризикот од мозочен удар.

Постојат неколку патофизиолошки механизми преку кои прекумерната консумација на алкохол придонесува за мозочна исхемија или хеморагија:

- **зголемување на артерискиот крвен притисок**, честа последица на хроничен алкохолизам,
- **аритмии**, најчесто атријална фибрилација, кои можат да предизвикаат кардиоемболичен удар,
- **нарушена тромбоцитна функција и хемостаза**,
- **зголемена тромбогеност**,
- **ендотелна дисфункција и воспаление**,
- **зголемен оксидативен стрес**,
- **алкохол-индуцирана кардиомиопатија**,

која го зголемува ризикот од емболија (103, 105-106).

Прекумерната употреба на алкохол исто така е поврзана со зголемен ризик од хеморагичен мозочен удар, поради хипертензија, нарушена коагулација и структурни промени на крвните садови.

Во контекст на популацијата, големите проспективни студии покажуваат дека лицата кои консумираат високи количини алкохол имаат значително повисоки стапки на мозочен удар, додека умерената консумација не е заштитна и често е придружена со други ризични навики (104- 106).

Современите клинички препораки (AHA/ASA) советуваат ограничување или целосно избегнување на алкохол кај пациенти со висок ризик за мозочен удар, особено кај оние со хипертензија, атријална фибрилација или други кардиоваскуларни коморбидитети.

Потенцијални и слабо документирани ризик фактори за исхемичен мозочен удар

1. Физичка неактивност (седентарен стил на живот)

Физичката неактивност претставува значаен, но често недоволно препознаен фактор кој придонесува за нарушување на целокупното здравје. Седентарниот стил на живот е асоциран со зголемен вкупен морталитет, повисока инциденца на

кардиоваскуларни заболувања и зголемен ризик од исхемичен мозочен удар (107, 108). Според систематскиот преглед на Hankey, базиран на податоци од мета-анализа на 23 студии, лицата со висока физичка активност имале значително помал ризик од мозочен удар во споредба со оние со ниска физичка активност (108).

Патофизиолошките механизми преку кои физичката активност го намалува ризикот вклучуваат:

- подобрување на ендотелната функција,
- намалување на артерискиот крвен притисок,
- подобра гликемиска контрола,
- намалено воспаление,
- подобар липиден профил,
- подобра телесна композиција.

2. Недоволен внес на овошје и зеленчук

Прехраната игра клучна улога во модификацијата на ризик факторите за мозочен удар. Мета-анализа на 17 кохортни студии покажала дека ризикот од мозочен удар се намалува за околу 11% за секоја дополнителна порција овошје дневно (109). Зеленчукот има слични заштитни ефекти поради антиоксидативните, антиинфламаторните и антиатерогени својства.

Поголемиот внес на натриум е јасно поврзан со зголемен ризик од хипертензија и со тоа индиректно со зголемен ризик од мозочен удар, додека високиот внес на калиум е асоциран со намалување на крвниот притисок и со редукција на ефектите на натриумот, што доведува до понизок ризик од цереброваскуларни настани (109, 110).

3. Други потенцијални и слабо документирани ризик фактори

а) Психосоцијален стрес- Хроничниот стрес, депресијата, анксиозноста и низок социјален статус се асоцирани со пораст на симпатичниот тонус, хипертензија, воспаление и нарушена хомеостаза, што може да го зголеми ризикот од мозочен удар (111).

б) Нарушувања на дишењето во тек на спиење (опструктивна слип-апнеа)- Опструктивната sleep- апнеа е независен ризик фактор за мозочен

удар. Механизмите вклучуваат интермитентна хипоксија, варијабилен крвен притисок, оксидативен стрес и ендотелна дисфункција (112).

в) Зголемени инфламаторни маркери - Високи нивоа на воспалителни биомаркери како: CRP, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-2, зголемени леукоцити и моноцити, се поврзани со зголемен ризик од мозочен удар, бидејќи укажуваат на системско воспаление и атеротромбоза (113).

г) Инфекции- Акутни инфекции (особено респираторни и уринарни) можат транзиторно да го зголемат ризикот од исхемичен мозочен удар преку повисока коагулабилност, повисок воспалителен одговор и хемодинамички промени (113,114).

д) Фибриноген и други хемостатски фактори- Зголемен фибриноген над средната вредност, зголемен фактор VII, и други протромботични биомаркери се поврзани со зголемена вискозност на крвта и тромбогеност и претставуваат потенцијални ризик фактори за исхемичен мозочен удар (114).

1.5 Почетни симптоми на мозочен удар

Акутниот исхемичен мозочен удар претставува невролошко итно состојба која се карактеризира со ненадеен почеток и брз развој на фокални невролошки симптоми, во согласност со васкуларната распределба на засегнатата церебрална артерија (115, 116). Во најголемиот број случаи, симптомите започнуваат акутно, но кај мал процент пациенти симптоматологијата може да се развива постепено, прогресивно или во епизоди—особено кај хемодинамски компромитирачки стенози или оклузии.

Повеќето пациенти се свесни на почетокот на болеста, но инфарктите во областа на васкуларизација на базиларната артерија можат да доведат до рано нарушување на свеста, поради компромитација на мозочното стебло (116). Големи хемисферични инфаркти или инфаркти во регијата на малиот мозок може да доведат до постепено влошување на свеста, што најчесто се должи на развој на масивен церебрален едем и компресија врз мозочното стебло.

Главоболка е присутна кај околу 25% од пациентите со акутен исхемичен мозочен удар, додека гадење и повраќање се почести кај мозочен удар кој се јавува во

задната кранијална јама—особено при инфаркти на малиот мозок или мозочното стебло (117).

а. Најчести почетни симптоми на исхемичен мозочен удар

Клиничката презентација зависи од васкуларната територија (предна, средна или задна циркулација), но најчесто вклучува:

- **Зашеметеност, слабост или парализа на едната страна на телото** (фокална моторна или сензитивна слабост)
- **Ненадејни промени во видот** на едното или двете очи (хемианопсија, амавроза фугакс)
- **Потешкотии при голтање** (дисфагија)
- **Ненадејна интензивна главоболка**, особено ако е атипична за пациентот
- **Вртоглавица, нестабилност или губење на рамнотежата**, поизразени кај удари на задната циркулација
- **Конфузност или нарушена свест**
- **Потешкотии при зборување или разбирање на говорот** (афазија или дизартрија) (117, 118)

Оваа симптоматологија бара **итно препознавање и медицинска интервенција**, бидејќи времето од појавата на симптомите до започнувањето на третманот е критичен предиктор на исходот.

1.5.1 Најчеста клиничка симптоматологија кај болни со акутен исхемичен мозочен удар

Клиничката презентација на акутниот исхемичен мозочен удар (АИМУ) е директно зависна од зафатениот крвен сад, нивото на оклузија и анатомската локализација на исхемичната лезија. Препознавањето на карактеристичните клинички синдроми е клучно за поставување на точна дијагноза, иницијална локализација и брза диференцијација на страдањето од васкуларно потекло (118). Клиничките симптоми генерално корелираат со зафатениот васкуларен териториум и типот на инфаркт.

Лезии на доминантната хемисфера (левата кај деснораки пациенти)

Најчесто резултат на оклузија на лева средна мозочна артерија (МСА). Клиничката слика типично вклучува:

- **Афазиа** (Брока, Вернике или глобална), како доминантен симптом;
- **Деснострана хемипареа или хемиплегија** (фасцио–бракијална или хемисензорна);
- **Десностран губиток на сензибилитет;**
- **Деснострана хомонимна хемианопсија;**
- **Просторно-занемарување (неглект)** кај некои субтипови;
- **Девијација на погледот кон страната на лезијата** (пациентот “гледа во жариштето”) со ротирање на главата и булбусите налево (119, 120).

Лезии на недоминантната хемисфера (десната хемисфера)

Оклузија на десната средна мозочна артерија најчесто резултира со карактеристична клиничка слика:

- **Левострана хемипареа или хемиплегија;**
- **Левостран губиток на сензибилитет;**
- **Левострана хомонимна хемианопсија;**
- **Изразено просторно занемарување (неглект);**
- **Девијација на погледот кон десно** (кон страната на лезијата) (119, 120).

Напомена: Афазиа е типично отсутна кај лезии на недоминантната хемисфера, но може да се јават нарушувања во афективната просодика и прагматиката на говорот.

Субкортикални инфаркти (лакунарни синдроми)

Субкортикалните инфаркти (лакунарни инфаркти) најчесто се резултат на болест на мали крвни садови (lipohyalinosis, микроатерома) и вклучуваат лезии во: базални ганглии, таламусот, внатрешната капсула, понс. Клиничката слика често е “чиста” и без кортикални знаци:

- **Чиста моторна хемипареа;**
- **Чист сензитивен синдром;**
- **Мешан моторно-сензитивен синдром;**
- **Дизартрија–неспретна рака синдром;**
- **Атаксична хемипареа.**

Нема афазиа, neglect или нарушувања на видот—карактеристично за кортикални инфаркти (120-122).

Инфаркти на мозочно стебло (стволни инфаркти)

Овие инфаркти можат да дадат драматична клиничка слика поради компактната на виталните структури во мозочното стебло:

- **Моторни или сензитивни испади на четирите екстремитети** (тетрапареза, тетрасензитивност)
- **Алтернирани синдроми** (ipsilateral cranial nerve palsy + contralateral motor/sensory deficit)
- **Пореметување на конјугираниот поглед** и офталмоплегија
- **Нистагмус**
- **Атаксија**
- **Дизартрија и дисфагија**
- **Нарушена свест** при лезии на ретикуларната формација (119- 121).

Инфаркти на малиот мозок

Клиничката слика се карактеризира со:

- **Ипсилатерална атаксија на екстремитетите;**
- **Атаксија при одење и стоење;**
- **Нистагмус;**
- **Дизартрија.**

Големите инфаркти на малиот мозок можат да предизвикаат масивен едем со компресија на четвртата комора и вентрикуларен систем, што доведува до хидроцефалус и секундарна компресија на мозочното стебло.

1.6 Најчести лабораториски испитувања кај болни со мозочен удар

Евалуацијата на лабораториските параметри во првите моменти од акутниот исхемичен мозочен удар има клучно значење за иницијалната проценка, правилен избор на медикаментозен третман, идентификација на потенцијалните контраиндикации за тромболитичка терапија и за предвидување на исходот (123, 124). Лабораториските испитувања во оваа фаза може да се поделат на општи и специфични.

1.6.1 Општи лабораториски испитувања

Општите лабораториски параметри обезбедуваат основни информации за системската состојба на пациентот, присуство на коморбидитети и потенцијални метаболни нарушувања.

а) Комплетна крвна слика (ККС) и седиментација

ККС овозможува проценка на хемоглобин, хематокрит, број на леукоцити и тромбоцити.

- **Леукоцитоза** може да укажува на акутен воспалителен одговор или инфекција.
- **Тромбоцитопенија** претставува контраиндикација за тромболиза (tPA) (123).

Седиментацијата е неспецифичен маркер на воспаление, корисен во проширената евалуација.

б) Електролитен статус (Na^+ , K^+ , Cl^-) и гликемија

Електролитните нарушувања (хипонатремија, хиперкалиемија) можат да ја влошат невролошката состојба и бараат итна корекција. Гликозата е клучен параметар:

- **хипергликемијата** се поврзува со поголеми инфарктни зони и полош исход,
- **хипогликемијата** може да имитира мозочен удар и мора итно да се исклучи (124).

в) Бубрежна и хепатална функција (уреа, креатинин, трансаминази)

Овозможуваат проценка на безбедноста на одредени лекови (на пр. контрастни агенси, антикоагуланси). Нефропатија може да ја лимитира употребата на контраст при СТА/MRA.

д) Липиден статус со фракции

LDL-холестеролот е важен за долгорочен третман и се користи како таргет во секундарната превенција. Повисоки вредности на LDL и триглицериди се асоцирани со зголемен ризик за атеросклеротски мозочен удар (77).

е) Протеински статус и C-реактивен протеин (CRP)

Протеините и албуминската концентрација помагаат во проценката на нутритивната и воспалителната состојба. CRP е маркер на системско воспаление и

повисоките вредности корелираат со потежок невролошки дефицит и поголем ризик од неповолен исход (125).

1.6.2 Специфични лабораториски испитувања

Овие параметри имаат директно значење за проценката на **коагулацијата** и безбедноста на тромболитичката терапија, како и за идентификација на тромбофилични состојби.

a) Коагулациски тестови

- **Протромбинско време (PT/INR)** - $INR > 1.7$ е контраиндикација за интравенска тромболиза со alteplase.
- **Активирано парцијално тромбoplastинско време (aPTT)** - Корисно кај пациенти на хепаринска терапија.
- **Време на коагулација и време на крварење** - Се користат за првична проценка на коагулопатии (123, 124).

b) Д-димери

Повишени вредности се асоцирани со тромботични состојби, дисекција на артерии, емболиски удари или присуство на длабока венска тромбоза. Иако неспецифични, често се покачени кај кардиоемболиските удари (125).

c) Тестови за тромбофилии (во специфични случаи)

Кај млади пациенти или пациенти без очигледни ризик фактори:

- протеин C и S,
- антиромбин III,
- фактор V Leiden,
- антифосфолипидни антитела,
- хомоцистеин.

Овие тестови не се рутински, но се корисни при евалуација на криптоген мозочен удар.

1.7 COVID-19 и мозочните удари

Голем број акумулирани докази укажуваат на значајната поврзаност помеѓу инфекцијата со SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) и појавата на различни невролошки компликации, вклучително и мозочен удар. Во една од најраните и најцитирани студии, Мерклер и соработниците покажаа дека

пациентите инфицирани со SARS-CoV-2 имаат значително поголем ризик од тромбоза, вклучително и исхемичен мозочен удар, во споредба со пациенти со други сезонски вирусни инфекции (126).

Објавените стапки на инциденца на цереброваскуларни болести кај пациенти со COVID-19 варираат меѓу 1% и 6%, иако се очекува овие бројки да еволуираат со текот на времето и подобра методолошка стандардизација (127, 128).

Патофизиолошки механизми

Патофизиолошката поврзаност помеѓу SARS-CoV-2 и цереброваскуларните настани е мултифакториелна, и вклучува:

1. Хиперкоагулабилна состојба

Предизвикана од системска инфламација, “цитокинска бура”, повишен CRP, IL-6 и фибриноген. Ова води до масивна активација на коагулацијата и зголемен ризик од тромбоза (128, 129).

2. Венска стаза

Како последица на тешка имобилизација кај критично болни пациенти, што ја засилува тромбогенезата.

3. Хипервискозност на крвта

Забележана кај пациенти со тешка форма на COVID-19, придонесува за нарушена микроциркулација.

4. Пост-инфективна имуно-медирана реакција

Автоимуни механизми можат да предизвикаат воспаление и оштетување на церебралните садови.

5. Директен вирусно-индуциран ендотелитис

SARS-CoV-2 има афинитет за ACE-2 рецепторите кои се присутни на ендотелните клетки. Ова доведува до: ендотелна дисфункција, ангиопатска тромбоза, потенцијална руптура на крвни садови, нарушување на микроваскуларната бариера (129, 130).

6. Нарушување на крвно–мозочната бариера (BBB)

Масовното ослободување на цитокини и протеази може да ја компромитира BBB, што резултира со:

- интрацеребрална хеморагија,

- хеморагична трансформација на исхемични удари,
- синдром на хеморагична задна реверзибилна енцефалопатија (PRES) (130).

Постарите лица се особено ранливи поради **возраст- поврзан дефицит на ACE-2**, што може да го зголеми ризикот од интрацеребрална хеморагија.

Невролошки манифестации на SARS-CoV-2

Иако COVID-19 предоминантно го афектира респираторниот систем, кај пациенти со тешка форма болеста се манифестира како **мултисистемска инфламаторна состојба**, која лесно може да го зафати нервниот систем. Најчестите невролошки компликации се:

- главоболка,
- аносмија и хипосмија,
- енцефалитис,
- цереброваскуларни настани (исхемични, хеморагични и венски тромбози).

Инциденца и карактеристики на мозочните удари кај COVID-19

Иако мозочниот удар не е најчеста компликација на COVID-19, повеќе студии укажуваат дека кога ќе се појави, често има тешка клиничка презентација и висок морталитет.

- **Ганам и сор. (2020)** објавија систематски преглед во кој:
 - 48.8% од невролошките промени кај пациенти со COVID-19 биле мозочни удари,
 - 87.5% биле исхемични удари,
 - 5% церебрална венска тромбоза,
 - 5% интрапаренхимално крварење,
 - 2.5% субарахноидална хеморагија.

Најголем дел од исхемичните удари (77%) биле оклузии на големи крвни садови (LVO) (131).

- **Јаги и сор.** во ретроспективна кохортна студија покажале дека кај пациенти со COVID-19:
 - само 6.2% имале болест на големите крвни садови,

- најчестиот подтип бил криптоген мозочен удар,
- пациентите биле **помлади**, со **повисок NIHSS** при прием, што се припишува на хиперкоагулабилност (132).
- **Мултицентрични студии** покажуваат дека 27% од пациентите со COVID-19 и мозочен удар биле помлади од 50 години, дел од нив без класични ризик фактори и со значително полоши клинички резултати во споредба со пациенти со мозочен удар без COVID-19 (133).

2.0 Мотив за истражување

Мозочниот удар претставува значаен социјален и јавно- здравствен проблем, и на глобално ниво и во нашата држава. Особено по последните пандемиски бранови на COVID-19, се појави потреба за подлабоко разбирање на начинот на кој SARS-CoV-2 инфекцијата влијае врз инциденцата, клиничката презентација и исходите од мозочен удар. Мотивот за изведување на ова истражување произлегува од потребата да се обезбеди појасна слика за преваленцата на мозочниот удар во пост-ковид периодот во градот Охрид и неговиот поширок регион, како и да се идентификуваат специфичните фактори кои ја модифицираат клиничката пракса и терапевтските пристапи.

Намерата на истражувањето е да се добијат релевантни податоци кои ќе овозможат развивање подобар систем за **превенција, рано препознавање и соодветен третман** на мозочните удари. Добиените сознанија треба да придонесат кон унапредување на организацијата на здравствениот систем, оптимизација на терапевтските протоколи и подобра достапност на точни и навремени информации до населението.

Во рамките на истражувањето ќе бидат анализирани пациенти со **првпат поставена дијагноза на мозочен удар**, со позитивна или негативна COVID-19 анамнеза при прием или во претходните шест месеци (потврдено со PCR тест). Целта е да се испита сè уште недоволно разјаснетата поврзаност помеѓу COVID-19 инфекцијата и мозочниот удар, како и да се придонесе кон развивање на **стратегии, препораки и протоколи** за третман на оваа комплексна и ранлива група пациенти.

3.0 Цели

Главната цел на ова истражување е да се изврши сеопфатна проценка и идентификација на ризик-факторите, минатите заболувања, актуелните коморбидитети, почетните симптоми, клиничката презентација, типот на мозочниот удар и степенот на невролошките дефицити кај пациенти првпат хоспитализирани на Невропсихијатриското одделение при Општата болница во Охрид со дијагноза мозочен удар. Дополнително, истражувањето има за цел да ја утврди поврзаноста на наведените параметри со краткорочните исходи по завршување на болничкиот третман кај пациенти со позитивна или негативна анамнеза за COVID-19 инфекција при прием и/или во период од шест месеци пред хоспитализацијата.

Од главната цел произлегуваат следните специфични цели:

1. **Да се утврдат најчестите ризик фактори** за појава на мозочен удар кај пациенти со позитивна или негативна COVID-19 анамнеза при прием и/или во претходните шест месеци.
2. **Да се идентификуваат најчестите почетни симптоми** на мозочен удар кај пациенти со позитивна или негативна COVID-19 анамнеза при прием и/или во претходните шест месеци.
3. **Да се определат најзастапените минати заболувања и актуелни коморбидитети** кај пациенти со позитивна или негативна COVID-19 анамнеза во наведените временски рамки.
4. **Да се определи клиничката слика и степенот на невролошки дефицит** кај пациенти со различен COVID-19 статус при прием и/или во претходните шест месеци.

5. *Да се утврдат најчестите промени во лабораториските наоди* кај пациенти со позитивна или негативна COVID-19 анамнеза при прием и/или во претходните шест месеци.
6. *Врз основа на клинички преглед и КТ-дијагностика*, да се идентификува најчестиот тип на мозочен удар кај пациенти со различен COVID-19 статус при прием и/или во претходните шест месеци.
7. *Да се испита поврзаноста* на ризик-факторите, почетните симптоми, минатите заболувања, коморбидитетите, степенот на невролошки дефицити, лабораториските промени и типот на мозочниот удар со позитивната или негативната COVID-19 анамнеза на пациентите при прием и/или во претходните шест месеци.
8. *Да се утврди поврзаноста* на наведените клинички и лабораториски параметри со краткорочните терапевтски исходи по завршување на болничкиот третман кај пациенти со позитивна или негативна COVID-19 анамнеза при прием и/или во претходните шест месеци.
9. *Да се испита улогата* на ризик-факторите, почетните симптоми, минатите заболувања, коморбидитетите, степенот на невролошки дефицити, лабораториските промени и типот на мозочниот удар како **независни предиктори** за добар или лош краткорочен терапевтски исход кај пациенти со различен COVID-19 статус.
10. *Да се утврди дали постојат статистички значајни разлики* во ризик-факторите, почетните симптоми, минатите заболувања, коморбидитетите, степенот на невролошки дефицити, лабораториските промени и типовите на мозочен удар меѓу пациенти со позитивна и негативна COVID-19 анамнеза при прием и/или во претходните шест месеци.

4.0 Материјал и методи

4.1 Дизајн на студијата

Ова истражување претставува проспективна кохортна студија спроведена во периодот од јануари 2023 до декември 2023 година во ЈЗУ Општа болница Охрид. Во студијата се вклучени пациенти кои се примени во болница со првпат поставена дијагноза на мозочен удар (МУ) и кои ги исполнуваат критериумите за вклучување.

Пациентите се класифицирани во четири групи, врз основа на нивната анамнеза за COVID-19 инфекција при прием и/или во период од шест месеци пред хоспитализацијата:

Група 1: Пациенти со првпат поставена дијагноза МУ со **негативна анамнеза за COVID-19 инфекција при прием и во претходните шест месеци.**

Група 2: Пациенти со првпат поставена дијагноза МУ со **позитивна анамнеза за COVID-19 инфекција при прием, но негативна анамнеза за инфекција во претходните шест месеци.**

Група 3: Пациенти со првпат поставена дијагноза МУ со **негативна анамнеза за COVID-19 инфекција при прием, но позитивна анамнеза во претходните шест месеци.**

Група 4: Пациенти со првпат поставена дијагноза МУ со **позитивна анамнеза за COVID-19 инфекција и при прием и во претходните шест месеци.**

Позитивна анамнеза за COVID-19 се смета валидна доколку инфекцијата е потврдена со PCR тест (polymerase chain reaction).

Споредување на пациентите

Пациентите се споредувани според:

- ***должината на болничкиот третман***, класифицирана во две категории:
 - 1–7 дена,
 - повеќе од 7 дена;
- ***исходот од лекувањето*** по завршување на хоспитализацијата, проценет со модифицираната Rankin скала (mRS).

Проценка на исходот – модифицирана Rankin скала

Модифицираната Rankin скала претставува валидиран инструмент за оценување на степенот на инвалидитет и функционална независност кај пациенти по мозочен удар. Таа ја мери способноста за извршување на секојдневни активности, земајќи ја предвид и можноста дека пациентите претходно можеле да имаат ограничувања поради други заболувања.

Пациентите ќе бидат класифицирани според следните категории:

1. Оздравен, без симптоми;
2. Нема значителна попреченост; и покрај симптомите, ги извршува сите вообичаени активности;
3. Лесна попреченост; не може да ги извршува сите претходни активности, но е самостоен во личната грижа;
4. Умерена попреченост; потребна е помош за дел од активностите, но пациентот може да оди без помош;
5. Тешка попреченост; не може да оди без помош и не може самостојно да се грижи за основните телесни потреби;
6. Починат.

4.2 Примерок – студиска популација

Во истражувањето се вклучени 142 пациенти, хоспитализирани *првпат* со дијагноза на мозочен удар, класифицирана според ICD-10 под следните шифри: I68, I63.3, I69, I61 и G45.9. Сите пациенти ги исполнуваат критериумите за поставување дијагноза на мозочен удар согласно Препораките на Советот за мозочни удари при Американската асоцијација за мозочен удар.

Испитувањето се спроведува во Невропсихијатриското одделение при ЈЗУ Општа болница Охрид, во периодот од јануари до декември 2023 година.

Процедура за информирана согласност

На секој пациент, доколку е свесен и комуникативен, детално му е објаснета целта, природата и обемот на истражувањето. Од пациентите се побара да потпишат информирана согласност пред започнување на вклучувањето во студијата.

Кај пациенти со нарушена свест (сомноленција, сопор, кома) или со значително намалена можност за разбирање, земањето согласност се одложи сè додека не се воспостави адекватно ниво на свест за да можат да бидат информирани на соодветен начин. Пациентите кај кои нарушувањето на свеста перзистира до моментот на отпуштање од болница нема да бидат вклучени во студиската популација.

Етички аспекти

Истражувањето е спроведено во согласност со етичките стандарди за научно-истражувачка работа во медицината. Планираните активности имаат:

- одобрение од Стручниот колегиум и Етичкиот одбор при ЈЗУ Општа болница Охрид,
- одобрение од Етичката комисија при Медицинскиот факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје.

Со ова се гарантира почитување на принципите на автономија, добробит, нештетење и правичност кај сите учесници во истражувањето.

Критериуми за вклучување

Во истражувањето се вклучени пациенти кои ги исполнуваат следните услови:

1. *Дијагноза и хоспитализација*

- Пациенти примени на Одделението по Невропсихијатрија при ЈЗУ Општа болница Охрид со дијагнози според ICD-10: I68, I63.3, I69, I61 и G45.9,
- Пациенти кои се првпат хоспитализирани со некоја од наведените дијагнози.

2. *Согласност за учество*

- Пациенти кои се во свесна состојба,
- Доброволно се согласуваат да учествуваат во истражувањето,
- Прифаќаат евалуација на сопствените лабораториски,

невролошки и томографски наоди.

3. *Нема ограничувања според лични карактеристики*

- Вклучувањето е независно од пол, националност, место на

живеење, брачен статус и социо-економски статус.

Критериуми за исклучување

Од истражувањето се исклучени пациенти кои ги исполнуваат следните критериуми:

1. *Недостаток на согласност*

- Пациенти кои одбиваат учество по сопствен избор;
- Пациенти кои се со перзистентно нарушена свест сè до крајот на болничкото лекување, поради што не може да се добие валидна согласност.

2. *Претходен или повторен мозочен удар*

- Пациенти со документирана историја на претходен исхемичен или хеморагичен мозочен удар;
- Пациенти хоспитализирани со сомнение на реинсулт.

3. *Мозочен удар настанат за време на хоспитализацијата*

- Пациенти кои добија мозочен удар за време на тековниот болнички престој.

4. *Одложено јавување во болница*

- Пациенти кои се хоспитализираат неколку дена по започнување на симптомите на мозочниот удар.

5. Недостаток на докази за цереброваскуларно страдање

- Пациенти со симптоми слични на транзиторни исхемични атаки, кои не се потврдуваат клинички;
- Пациенти кај кои постои основано сомневање дека мозочниот удар не е од васкуларно потекло, а компјутерската томографија го исклучува тоа.

6. Неможност за прибирање анамнестички податоци

- Пациенти кај кои не е можно да се земе анамнеза ниту хетероанамнеза (т.н. *John Doe* пациенти).

4.3 Временска рамка и место на истражувањето

Според податоците на Светската здравствена организација, во Република Северна Македонија во периодот од 3 јануари 2020 до 29 март 2023 година биле регистрирани вкупно 347.492 потврдени случаи на COVID-19 и 9.666 смртни случаи. Последниот бран на инфекцијата бил евидентиран во интервалот од 27 јуни 2022 до 3 октомври 2022 година, со највисок пик на 25 јули 2022 година (4.845 новорегистрирани случаи).

Истражувањето е спроведено во постковид период, односно по завршувањето на последниот регистриран бран на COVID-19, во временска рамка од 12 месеци во текот на 2023 година, на Одделот за Невропсихијатрија при ЈЗУ Општа болница Охрид.

Изборот на оваа временска рамка се темели на фактот дека за време на пиковите на COVID-19 голем дел од здравствените простори, човечки ресурси и медицинска опрема во Охрид биле пренаменети за прием и третман на пациенти со COVID-19. Таквата реорганизација го оневозможувала спроведувањето на систематски истражувања за мозочни удари во рамки на редовната клиничка практика. Периодот по завршувањето на последниот бран овозможува нормализирање на организациските капацитети и стабилни услови за изведување на студијата.

Истражувањето се одвива во средина со целосно воспоставена инфраструктура за дијагностика и третман на акутен мозочен удар, вклучувајќи:

- 24-часовна достапност до компјутерска томографија (КТ),

- воспоставени протоколи за итен и болнички третман на мозочен удар,
- мултидисциплинарен тим (невролог, интернист, физијатар и друг здравствен персонал),
- специјализирани и обучени медицински сестри,
- можност за рана физикална терапија,
- невросонолошка дијагностика (екстракранијална доплер-сонографија),
- трансторакална ехокардиографија,
- комплетни лабораториски анализи, вклучително параметри на коагулација,
- континуирано следење на витални параметри (крвен притисок, ЕКГ, сатурација со кислород, гликемија, телесна температура).

Овие услови обезбедија солидна основа за спроведување на методолошки валидно и клинички релевантно истражување.

4.4 Етика

За спроведување на истражувањето беше обезбедена формална согласност од ЈЗУ Општа болница Охрид и од Началникот на Невропсихијатриското одделение, по претходно детално објаснување на целите, значењето и методолошката рамка на истражувањето.

Евалуацијата на сите пациенти се врши со целосна почит кон принципите на доверливост и заштита на личните податоци. Секој учесник доби информативна согласност, во која е јасно наведено дека неговите податоци се обработени анонимно, дека нема да може да се идентификува поединечниот пациент и дека собраните информации се користат исклучиво за научни цели поврзани со ова истражување.

Истражувањето е спроведено во согласност со меѓународно прифатените етички стандарди, вклучувајќи ги начелата на Хелсиншката декларација на Светската медицинска асоцијација, Belmont извештајот и Универзалната декларација за биоетика и човекови права на UNESCO. Дополнително, се почитуваат одредбите од Основната добра клиничка пракса, како и законските регулативи од Законот за здравствена заштита и Законот за правата на пациентите на Република Северна Македонија.

Со придржување кон овие етички начела и регулативи, се обезбедува заштита на учесниците, научна валидност на истражувањето и интегритет на добиените резултати.

4.5 Инструмент на истражувањето

Сите пациенти кои ги исполнуваат критериумите за вклучување во студијата и кои дале писмена информирана согласност се анкетирани со прашалникот предвиден за ова истражување (приложен во анекс). Прашалникот собира демографски податоци (возраст, пол) и проширени анамнестички информации релевантни за целите на анализата.

За потребите на истражувањето се користи дводелен анкетен прашалник составен од 19 прашања. Основата на прашалникот е преземена од нестандардизиран европски прашалник – Stroke Awareness Questionnaire (SAQ), кој е модифициран и адаптиран за специфичните услови и потреби на ова истражување. Модификацијата е извршена врз основа на резултатите од пилот-студија спроведена кај 20 пациенти хоспитализирани на Невропсихијатриското одделение при ЈЗУ Општа болница Охрид. Прашалникот го пополнува испитувачот, при што има можност да ги преформулира или појасни прашањата, доколку тоа е потребно за подобро разбирање од страна на пациентот.

Структура на прашалникот

Прв дел – Општи и социодемографски податоци

Првиот дел содржи прашања кои се однесуваат на:

- возраст, пол и образовно ниво,
- брачен статус и работен статус,
- социоекономски услови,
- информации за прележана SARS-CoV-2 инфекција во претходните шест месеци,
- моменталната здравствена состојба и присуство на коморбидитети,
- животни навики: пушење, консумирање алкохол, физичка активност.

Овој дел има за цел да обезбеди основни податоци за карактеристиките на испитаниците, кои подоцна се користат за анализа на ризик профилот.

Втор дел – Клинички и анамнестички податоци

Вториот дел од прашалникот ги опфаќа:

- почетните симптоми на мозочниот удар,
- фармаколошката анамнеза,
- минатите заболувања и медицинска историја.

При пополнување на прашалникот, испитувачот, со претходно добиена согласност, може да користи и податоци добиени од лице што го придружува пациентот, со цел да се обезбеди поточна и комплетна анамнеза.

4.6 Метод

При преглед и евалуација на пациент со сомнеж за акутен мозочен удар, неопходно е да се спроведе систематска и структурирана дијагностичка процедура. Целта на оваа процедура е брзо и прецизно утврдување на природата на невролошкиот дефицит, типот на мозочното страдање и потенцијалните терапевтски можности. Дијагностичката постапка треба да обезбеди одговор на следните клучни прашања:

- *Дали постои васкуларна болест на мозокот?*

Проценката вклучува клинички преглед, невролошка евалуација, анамнестички податоци и почетни лабораториски анализи со цел да се утврди дали симптоматологијата е конзистентна со мозочен удар од васкуларно потекло.

- *Дали се работи за исхемичен или хеморагичен тип на акутен мозочен удар?*

Оваа диференцијација е од суштинско значење, бидејќи е насочувачка за изборот на понатамошниот терапевтски пристап. Одлуката се базира на резултатите од итна неуроимагинг дијагностика (КТ или МР), која ја потврдува или исклучува присутноста на интракранијално крварење.

- *Дали пациентот е кандидат за тромболитичка терапија?*

Доколку постојат соодветни услови за примена на интравенска тромболиза или други ревулузивни интервенции, потребно е да се проценат:

- времето од појавата на симптомите,
- контраиндикациите,
- лабораториските параметри,

- компјутерско-томографскиот наод,
- вкупната клиничка стабилност на пациентот.
- *Дали постојат дополнителни невролошки или системски компликации што влијаат врз терапевтскиот пристап?*

Процената ги опфаќа коморбидитетите, состојбата на виталните параметри, присуство на инфекција, метаболни нарушувања, срцеви аритмии или други состојби кои можат да го изменат текот на лекувањето.

Овој систематски пристап обезбедува брза ориентација во акутната фаза, овозможува правилна тријажа и помага во донесување навремени и патофизиолошки оправдани терапевтски одлуки.

Анамнеза и невролошки преглед

За да се обезбеди точна и сигурна дијагноза на мозочен удар, дијагностичката постапка започнува со собирање на податоци од автоанамнеза или, доколку тоа не е можно, од хетероанамнеза добиена од блиски лица или присутни сведоци. Веднаш по идентификација на околностите под кои настанал мозочниот удар, се врши систематска проценка на сите постоечки и потенцијални ризик фактори за неговото појавување.

Притоа, особено значајно е прецизното утврдување на моментот на појава на првите симптоми, како и времетраењето од почетната симптоматологија до приемот во болница. Овие податоци се од суштинско значење за проценка дали пациентот е кандидат за тромболитичка терапија, доколку таа е достапна и доколку не постојат контраиндикации.

Во одредени ситуации не е можно да се утврди точниот почеток на симптомите, како на пример кај пациенти:

- кај кои симптомите се јавуваат за време на сон што траел неколку часа,
- со изолирана афазија без сведок за последната нормална комуникација,
- со интелектуална попреченост или деменција,
- кај кои нема достапна хетероанамнеза.

Во овие случаи, тромболитичка терапија не се применува, бидејќи не може со сигурност да се утврди моментот на појава на невролошкиот дефицит. Времето

кога пациентот последен пат бил виден без симптоми се смета за време на настанување на мозочниот удар.

Демографските податоци кои се собираат вклучуваат: пол, возраст, индекс на телесна маса (БМИ), место на живеење, животни навики, ниво на образование, месечни примања, претходни и актуелни дијагностицирани заболувања, фармаколошка анамнеза и податоци за COVID-19 инфекција во последните шест месеци.

Невролошки преглед и проценка со NIHSS

По иницијалната проценка на виталните параметри кај пациентот, следи комплетен невролошки преглед, при што степенот на невролошкиот дефицит се градира со помош на NIH Stroke Scale (NIHSS). Почетниот NIHSS резултат има важна прогностичка вредност, бидејќи помага во предвидување на клиничкиот исход и идентификација на пациенти со висок ризик од хеморагична трансформација при примена на тромболитичка терапија.

Класификацијата на мозочниот удар според NIHSS е следна:

- *Многу тежок МУ: > 25*
- *Тежок МУ: 15–24*
- *Благ до умерено тежок МУ: 5–14*
- *Благ МУ: 1–5*

Лабораториски испитувања

По невролошкиот преглед, кај секој пациент е земен примерок од крв за спроведување на лабораториски анализи. Сите забележани отстапувања од референтните вредности се нотирали од истражувачот и внесени во анкетниот лист.

Компјутерска томографија (КТ)

Кога клиничките параметри не се доволно сигурни за поставување дијагноза на акутен мозочен удар (АМУ) или за исклучување на други можни етиологии на невролошки дефицит, неопходно е да се применат методи на невровизуализација.

Компјутерската томографија (КТ) на мозокот претставува метод од прв избор кај пациенти со сомнеж за АМУ. КТ овозможува:

- исклучување на други, невакуларни причини за акутен невролошки дефицит;
- брза и јасна диференцијација меѓу исхемичен и хеморагичен мозочен удар;
- селекција на пациенти погодни за итни терапевтски интервенции, меѓу кои интравенска тромболиза, други форми на реперфузиска терапија и ендоваскуларни интервенции.

Рани КТ-знаци на мозочна исхемија

На КТ може да се детектираат рани знаци на исхемија уште во првите шест часа по почетокот на акутниот исхемичен мозочен удар. Најчестите рани радиолошки показатели вклучуваат:

- губење на границата помеѓу сивата и белата мозочна маса,
- едем на гирусите со израмнување на кортикалните бразди,
- хипердензен артериски знак (најчесто во а. cerebri media, но и во а. cerebri anterior или posterior),
- губење на инзуларната кора (инзуларна лента),
- хиподензитет на базалните ганглии (nc. lentiformis, главата на nc. caudatus).

Овие наоди се карактеристични за исхемија во васкуларниот басен на а. cerebri media. Нивното присуство е асоцирано со зголемен ризик за хеморагична трансформација кај пациенти третирани со тромболиза, но не претставуваат предиктор на клинички одговор на тромболитичка терапија, дури и кога зафаќаат повеќе од една третина од територијата на а. cerebri media (134). Важно е да се нагласи дека раните знаци на исхемија или присуството на оклузија не се контраиндикација за тромболитичка терапија. Сепак, изразен хиподензитет и значителен едем можат да укажат дека се поминати повеќе од шест часа од појавата на АМУ, што ја исклучува можноста за примена на тромболиза.

Временска рамка за спроведување на КТ-дијагностика

За пациентите со сомнеж за АМУ, изведувањето на иницијална КТ на главата има висок приоритет. Кај пациенти кои се кандидати за тромболитичка терапија или

други итни реперфузиски мерки, КТ треба да се спроведе во рок од 25 минути од влегувањето на пациентот во болницата.

За подобро следење на динамиката на инфарктните промени или евентуалната хеморагична трансформација, се препорачува повторно изведување на КТ во период од 48 до 72 часа по појавата на симптомите.

Магнетна резонанца (МР) на главата

Современите техники на магнетна резонанца, особено дифузионо- потенцирани снимки (DWI-MR) и перфузионо- потенцирани снимки (PWI-MR), овозможуваат детекција на исклучително рани исхемични промени– понекогаш уште по неколку минути од појавата на симптомите. Нивна значајна предност е можноста да се визуелизира пенумбрата, односно ткивото кое е функционално компромитирано, но сè уште витално, и кое потенцијално може да се спаси со навремена реперфузиска терапија. Дополнително, овие техники се корисни и кај пациенти кај кои се надминати 4,5 часа од почетокот на симптомите, кога одлуката за понатамошен третман бара прецизна проценка на ткивната виталност.

Покрај DWI и PWI, постојат и други МР-секвенци со значајна дијагностичка улога кај акутниот исхемичен мозочен удар (АИМУ), како што се FLAIR, ADC, T2*, како и МР-ангиографија. Иако МР во целина е посензитивен метод од КТ, неговата предност најизразено доаѓа до израз кај пациенти кои не се во терапевтски прозорец за тромболиза, бидејќи овозможува:

- детекција на мали кортикални и субкортикални инфаркти,
- визуелизација на исхемични лезии во задната кранијална јама,
- разликување помеѓу акутна и хронична исхемија,
- откривање на тивки (субклинички) инфаркти,
- детекција на интрамурален хематом кај артериски дисекции на крвните садови на вратот.

Ограничувања на МР

И покрај високата дијагностичка вредност, примена на МР е ограничена кај пациенти кои се:

- вознемирени, дезориентирани или со нарушена состојба на свеста;
- со респираторна инсуфициенција;
- клаустрофобични;

- со пејсмејкер, метални импланти или други контраиндикации за МР.

Класификација на мозочниот удар

По завршување на комплетниот невролошки преглед и добивање на КТ-наод, мозочниот удар се класифицира според следните критериуми:

1. Според типот на мозочен удар

- *Акутен исхемичен мозочен удар (АИМУ)*
- *Акутен хеморагичен мозочен удар (АХМУ)*
 - Интрацеребрална хеморагија
 - Субарахноидална хеморагија

2. Класификација на акутните исхемични мозочни удари според TOAST

- Атеросклероза на големи крвни садови
- Болест на мали крвни садови
- Кардиоемболиски мозочен удар
- Мозочен удар од друга одредена етиологија
- Мозочен удар со неодредена етиологија

Транзиторни исхемични атаки (ТИА)

Пациентите со транзиторна исхемична атака (ТИА) треба да се евалуираат слично како и пациентите со акутен исхемичен мозочен удар, имајќи предвид дека ТИА може да претставува предупредувачки знак за висок ризик од комплетен исхемичен инфаркт. Хоспитализација е индицирана кај пациенти кои:

- имаат повеќе од четири епизоди на ТИА во последните две недели,
- имаат кардијална емболиогена основа со значајни срцеви фактори на ризик (атријална фибрилација, вештачки валвули, интракардијален тромб),
- покажуваат изразен невролошки дефицит како хемиплегија или афазија,
- имаат крешендо ТИА – прогресивно зголемување по фреквенција или интензитет.

4.7 Ограничувања на истражувањето (ризички и можни грешки)

И покрај внимателното планирање и методолошкото структурирање на истражувањето, постојат одредени ограничувања кои се карактеристични за овој

тип студии и кои потенцијално можат да влијаат врз валидноста на резултатите. За нивно минимизирање се преземени соодветни мерки.

1. Селективен бијас (selection bias)

Со цел да се намали ризикот од селективен бијас, во истражувањето се вклучени пациенти хоспитализирани под сомнение за мозочен удар од сите делови на град Охрид и пошироката околина, без ограничувања во однос на демографски или социо-економски карактеристики. Селекцијата се врши врз основа на утврдени критериуми за вклучување, а не врз основа на субјективна проценка, што ја зголемува репрезентативноста на примерокот.

2. Информативен бијас (information bias)

Овој вид бијас може да настане доколку пациентите даваат неточни, непотполни или нагаѓачки одговори.

За негово намалување, испитувачот:

- нема да ги кажува понудените одговори, освен ако тоа е неопходно,
- користи неутрален тон и формулации што не насочуваат кон одреден одговор,
- избегнува прашања поставени на сугестивен начин.

На овој начин се минимизира ризикот испитаникот да биде ненамерно насочен во процесот на одговарање.

3. Нецелосно или неволно откривање на податоци

При пополнувањето на анонимниот прашалник, постои можност испитаниците да дадат:

- нецелосни одговори,
- неточни податоци,
- информации што ги сметаат за „социјално пожелни“ наместо објективни.

За да се намали овој ризик, прашалникот ќе се пополнува преку директно интервју лице-в-лице (face-to-face), што овозможува:

- појаснување на прашањата,
- корекција на погрешно разбрани формулации,
- дополнување на анамнестичките податоци со хетероанамнеза, доколку е потребно.

4.8 Статистичка обработка на податоците

Статистичката анализа е спроведена со помош на софтверските пакети STATISTICA 7.1 и SPSS 17.0. Собраните податоци се обработени со примена на соодветни дескриптивни, аналитички и инференцијални статистички методи.

4.8.1. Анализа на атрибутивни серии

Атрибутивните (категоричките) варијабли се обработени преку:

- пресметување на фреквенции, пропорции, стапки и коефициенти,
- тестирање на статистичката значајност на разликите помеѓу групите со користење на тестови на разлики (Difference test), во согласност со типот на податочната серија.

4.8.2. Анализа на нумерички серии

Нумеричките (континуирани) серии се анализирани со примена на:

- мерки на централна тенденција (просек, медијана, IQR),
- мерки на варијабилност (стандардна девијација).
- Анализата на варијанса (ANOVA) е користен за да се утврди дали постојат значајни разлики помеѓу средните вредности на три или повеќе независни групи.
- Тестот на Туки / Tukey HSD test е пост-хок тест кој е користен по сигнификантна ANOVA за идентификација на кои специфични парови на групни средни вредности се значително различни едни од други.
- Т-тест/ Student's *t*-test, е статистички тест се користеше за да се утврди дали постои значајна разлика помеѓу средните вредности на две групи.

За нумерички податоци кои го следат законот на нормална дистрибуција, статистичката значајност на разликите меѓу групите се тестираше со (соодветен тест на разлики за параметарски податоци).

4.8.3. Корелативна и асоцијативна анализа

Асоцијативните односи меѓу категоричките варијабли се испитувани со:

- Pearson Chi-square тест, со цел идентификација на статистички значајни поврзаности помеѓу испитуваните фактори.

- Ризикот е одредуван со Odds Ratio (OR), статистика што ја мери поврзаноста помеѓу изложеноста и исходот со споредување на веројатноста исходот да се појави во изложена група наспроти неекспонирана група.

4.8.4. Тестирање на нормалноста

За воспоставување на типот на распределба на нумеричките варијабли се примени Shapiro–Wilk тест, со цел да се одреди дали податоците се параметарски или непараметарски.

4.8.5. Ниво на статистичка значајност

Статистичката значајност е дефинирана за: $p < 0.05$, со пресметка на 95% интервали на доверба (95% CI).

4.8.6. Презентација на резултатите

Резултатите се прикажани табеларно, графички, со цел обезбедување прегледност и лесна споредливост.

5.0 РЕЗУЛТАТИ

Оваа студија претставува проспективна кохортна студија. Се спроведе во период од јануари 2023 година до декември 2023 година, во ЈЗУ Општа болница Охрид и следени се пациенти кои се примени во болница со прв пат поставена дијагноза мозочен удар (МУ). Учество земаат 142 пациенти со МУ. Пациентите се поделени во 4 групи:

1. Пациенти кај кои прв пат е поставена дијагноза МУ кои имаат негативна анамнеза за COVID 19 инфекција при прием и/или во претходните шест месеци (контролна група/КГ) (78/54.9%)
2. Пациенти кај кои прв пат е поставена дијагноза МУ кои имаат позитивна анамнеза за COVID 19 инфекција при прием и негативна анамнеза за COVID 19 инфекција во претходните шест месеци (група I) (17/12.0%)
3. Пациенти кај кои прв пат е поставена дијагноза МУ кои имаат негативна анамнеза за COVID 19 инфекција при прием и позитивна анамнеза за COVID 19 инфекција во претходните шест месеци (група II) (33/23.2%).
4. Пациенти кај кои прв пат е поставена дијагноза МУ кои имаат позитивна анамнеза за COVID 19 инфекција при прием и позитивна анамнеза за COVID 19 инфекција во претходните шест месеци. (група III) (14/9.8%) (табела и график 1а).

Процентуалната разлика на регистрацијата на пациенти (23.2%) кај кои прв пат е поставена дијагноза МУ кои имаат негативна анамнеза за COVID 19 инфекција при прием и позитивна анамнеза за COVID 19 инфекција во претходните шест

месеци е сигнификантна во однос на останатите два модалитети на COVID 19 инфекција (12.0% и 9.8%) за $p < .05$ (Difference test, $p = .01$).

64 (45.1%) од пациентите со МУ имаат позитивна анамнеза за COVID 19 инфекција при прием и во претходните шест месеци (табела и график 1б).

Не се регистрира поврзаност помеѓу припадноста на групите со и без COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p > .05$ (Pearson Chi-square за еден примерок: 0.6918, $p = .4055$).

Табела 1 Дистрибуција на учесниците во студијата според поделбата во групи

група	број	%	број	%
<i>КГ</i>	78	54.9	78	54.9
<i>I</i>	17	12.0	64	45.1
<i>II</i>	33	23.2		
<i>III</i>	14	9.8		
вкупно	138	100.0	142	100.0

График 1а Дистрибуција на учесниците во студијата според поделбата во групи

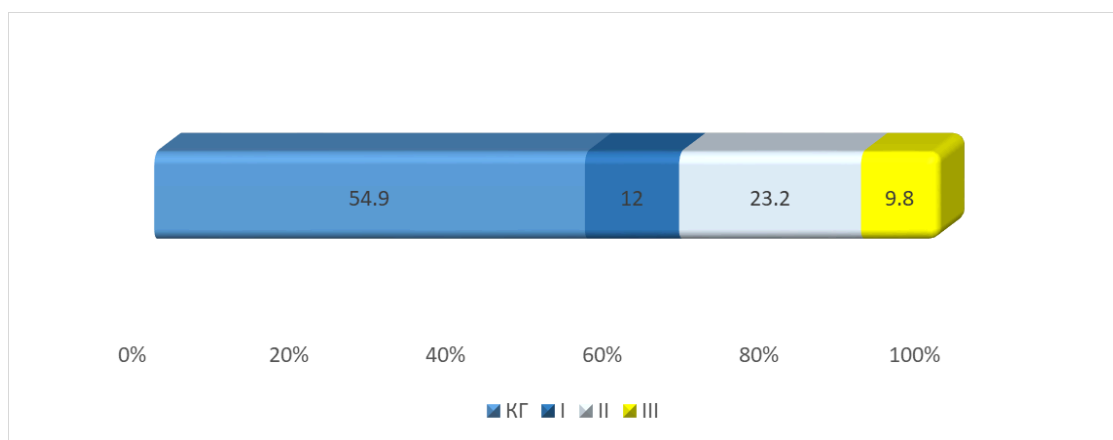
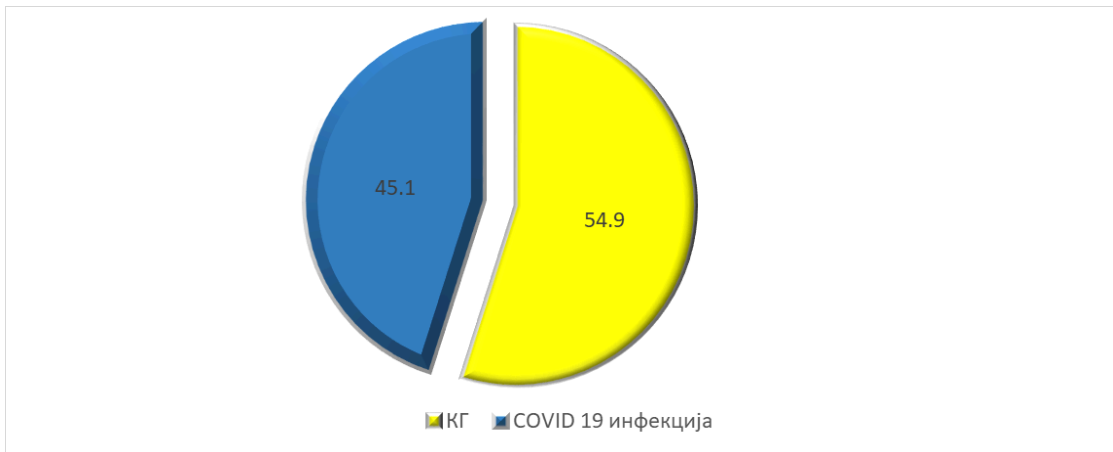


График 1б Дистрибуција на учесниците во студијата според инфекцијата со COVID 19 инфекција при прием и во претходните шест месец



Табела 2 Дистрибуција на учесниците во студијата според поделбата во групи и пол

група	КГ		I		II		III	
пол								
	број	%	број	%	број		број	%
машки	40	51.3	12	70.6	21	63.6	11	78.6
женски	38	48.7		29.4	12	36.4	3	21.4
	КГ		COVID 19 инфекција					
	број	%	број			%		
машки	40	51.3	44			68.7		
женски	38	48.7	20			31.3		

График 2а Дистрибуција на учесниците во студијата според поделбата во групи и пол

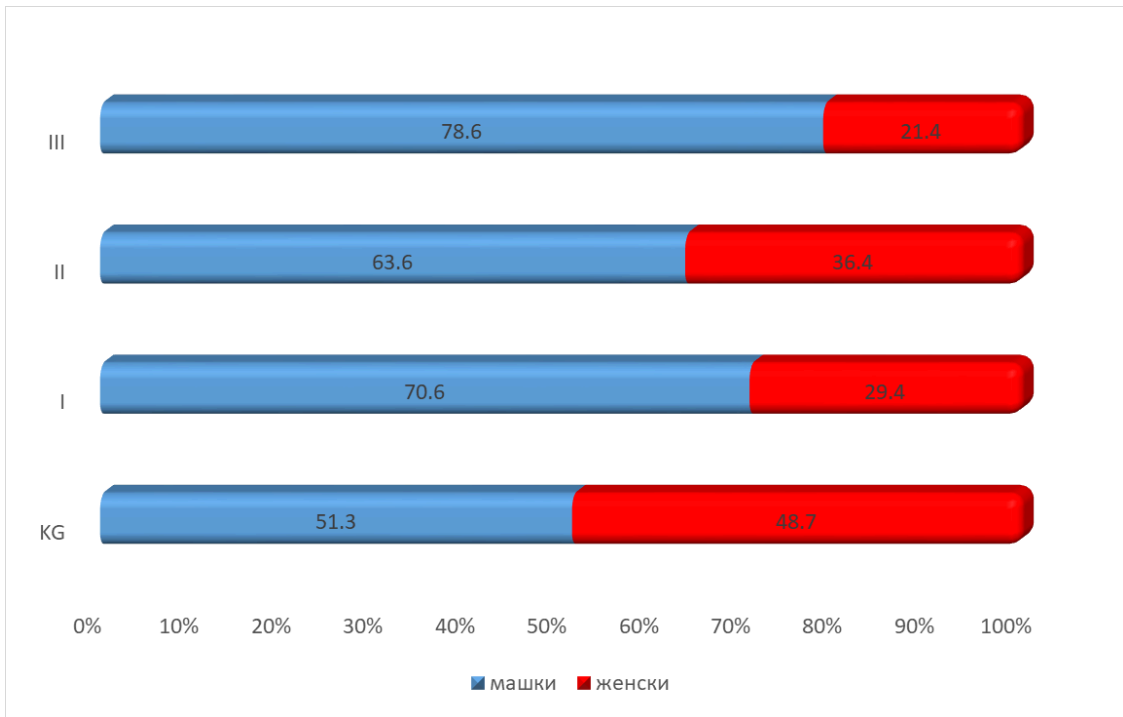
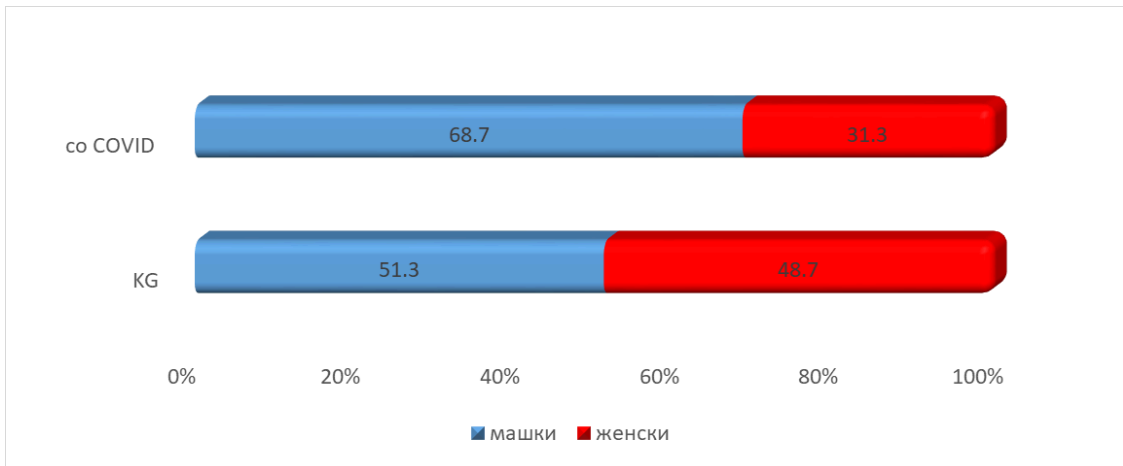


График 2б Дистрибуција на учесниците во студијата според пол и инфекцијата со COVID



Во поголем процент кај пациентите со МУ во сите групи е застапен машкиот пол (51.3%, 70.6%, 63.6% и 78.6%) (табела 2 и график 2а).

Кај пациентите со МУ кај кои се регистрира COVID 19 инфекција при прием и во претходните шест месеци е застапен машкиот пол 68.7%. (табела 2 и график 2б).

Се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу полот верзус регистрацијата на COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p < .05$ (Pearson Chi-square: 4.4396, $p = .035115$) (табела 2 и график 2б).

Машкиот пол кај пациентите со COVID 19 инфекција ја зголемува шансата (ризикот) за МУ за два пати (OR=2.0900 95% CI: 1.0480-4.1681) во однос на женскиот пол кај пациентите.

Табела 3 Дистрибуција на учесниците во студијата според поделбата во групи и возраст

група	КГ		I		II		III	
Возрасни групи								
Од – до г.	број	%	број	%	број	%	број	%
< 50	6	7.7	1	5.9	1	3.0		
50 – 60	16	20.5	2	11.8	4	12.1	1	7.1
60 - 70	21	26.9	8	47.0	13	39.4	7	50.0
>70	35	44.9	6	35.3	15	45.5	6	42.9
	КГ		COVID 19 инфекција					
	број	%	број			%		
< 60	22	28.2	9			14.1		
>60	56	71.8	55			85.9		

График 3а Дистрибуција на во студијата според поделбата во групи и возраст

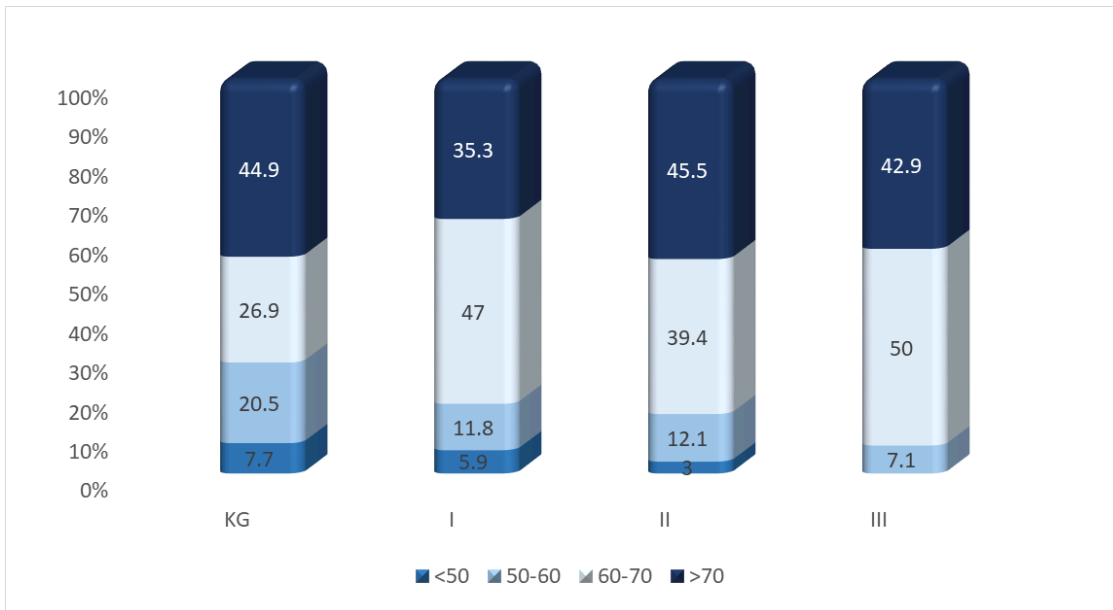
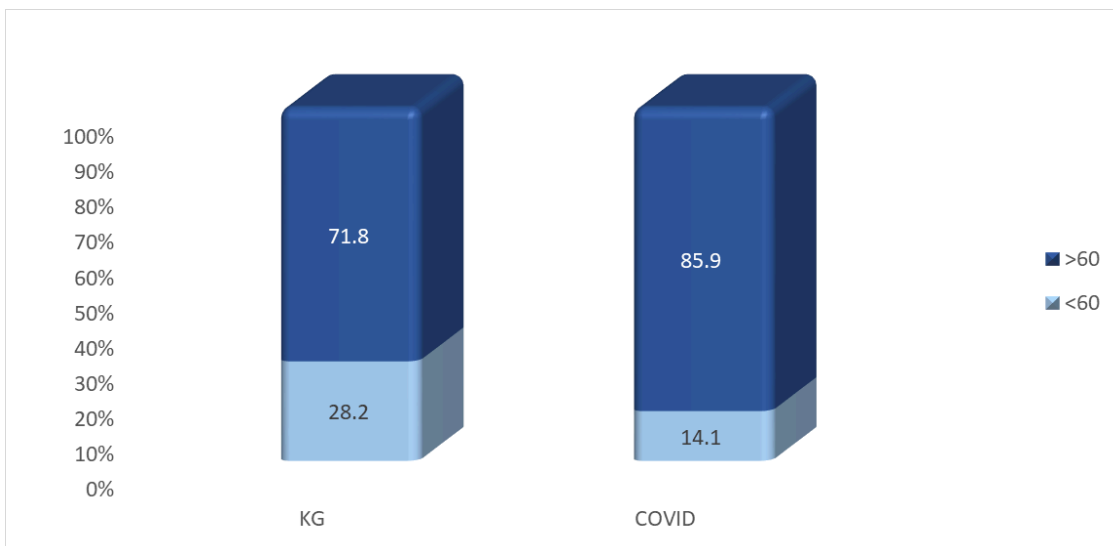


График 3б Дистрибуција на пациентите во студијата според поделбата со и без COVID 19 инфекција и возраст



Во КГ, I, II и III група во поголем сигнификантен процент е застапена возрасната група над 60г. (71.8%, 82.3%, 84.9% и 92.9%) во однос на возраста под 60г. Процентуалната разлика е сигнификантна за $p < .05$ (Difference test, $p = .0000$) (табела 3 и график 3а).

Во КГ 71.8% од пациентите се на возраст над 60 г., а во групата на пациенти со COVID 19 инфекција 85.9% се на возраст над 60 г. (табела 3 и график 3б).

Се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу возраста над и под 60г. верзус регистрацијата на COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p < .05$ (Pearson Chi-square: 4.1204, $p = .042369$)

Возраста над 60г.кај пациентите со COVID 19 инфекција ја зголемува шансата (ризикот) за МУ за скоро два и пол пати ($OR = 2.4008$ 95% CI: 1.0157-5.6745) во однос на пациентите со возраст под 60 г.

Во КГ (52.6%), I (64.7%) и во III (64.3%) во поголем несигнификантен процент се застапени пациенти од урбана средина, во II (51.5%) група во поголем процент се застапени пациенти од рурална средина (табела 4 и график 4а).

Не се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу местото на живеење верзус регистрацијата на COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p > .05$ (Pearson Chi-square: 0.1924, $p = .660911$) (табела 4 и график 4б).

Табела 4 Дистрибуција на учесниците во студијата според поделбата во групи и место на живеење

група	КГ		I		II		III	
Место на живеење/средина								
	број	%	број	%	број	%	број	%
урбана	41	52.6	11	64.7	16	48.5	9	64.3
рурална	37	47.4	6	35.3	17	51.5	5	35.7
	КГ		COVID 19 инфекција					
	број	%	број				%	
урбана	41	52.6	36				56.2	
рурална	37	47.4	28				43.7	

График 4а Дистрибуција на учесниците во студијата според поделбата во групи и место на живеење

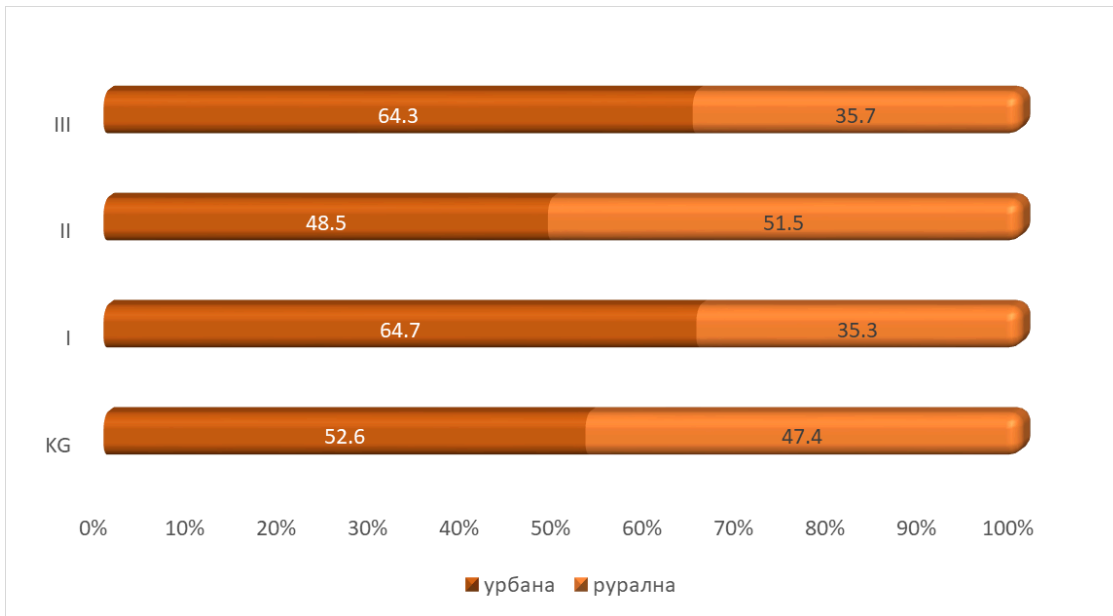
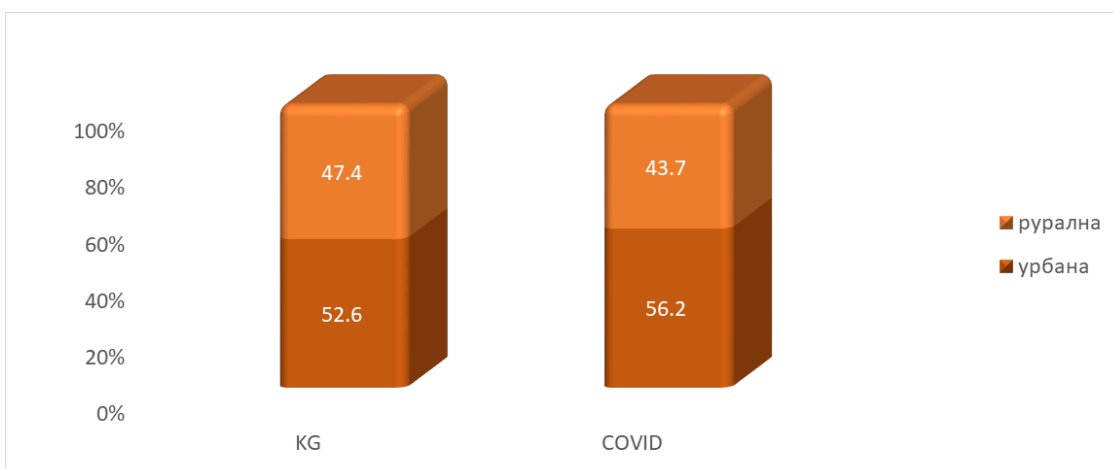


График 46 Дистрибуција на учесниците во студијата според со и без COVID 19 инфекција и место на живеење.



Во КГ (64.1%), I (88.2%) и во II (57.6%) поголем сигнификантен процент според брачниот статус е застапена групата на женети/мажени во однос на останатите модалитети на брачен статус за $p < .05$ (Difference test, $p = .000$).

Во третата група со 50.0% се застапени женети/мажени, и со 42.9% се застапени вдовец/ вдовица, процентуалната разлика е не сигнификантна за $p > .05$ (Difference test). (табела 5 и график 5a).

Не се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу брачниот статус верзус регистрацијата на COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p > .05$ (Pearson Chi-square: .245548, $df=3$, $p=.969921$) (табела 5 и график 5б).

Табела 5 Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и брачен статус

групи	КГ		I		II		III	
Брачен статус								
	број	%	број	%	број	%	број	%
женет/ мажена,	50	64.1	15	88.2	19	57.6	7	50.0
неженет/ немажена,	9	11.5			5	15.1	1	7.1
разведен/ разведена,	3	3.8			3	9.1		
вдовец/ вдовица,	16	20.5	2	11.8	6	18.2	6	42.9
група	КГ		COVID 19 инфекција					
Брачен статус	број	%	број			%		
женет/ мажена,	50	64.1	41			64.1		
неженет/ немажена,	9	11.5	6			9.4		
разведен/ разведена,	3	3.8	3			4.7		
вдовец/ вдовица,	16	20.5	14			21.9		

График 5а Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и брачен статус.

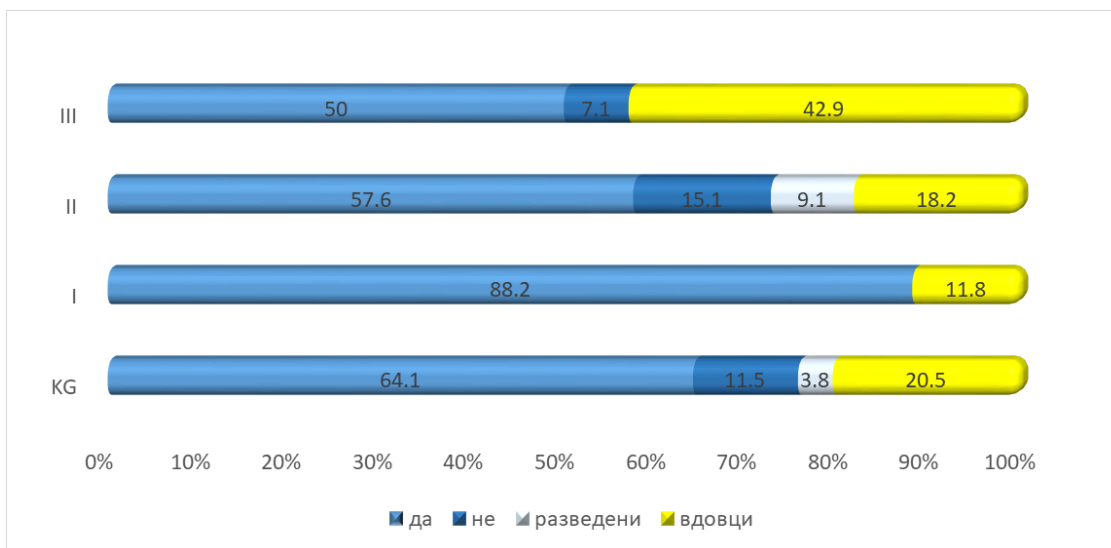
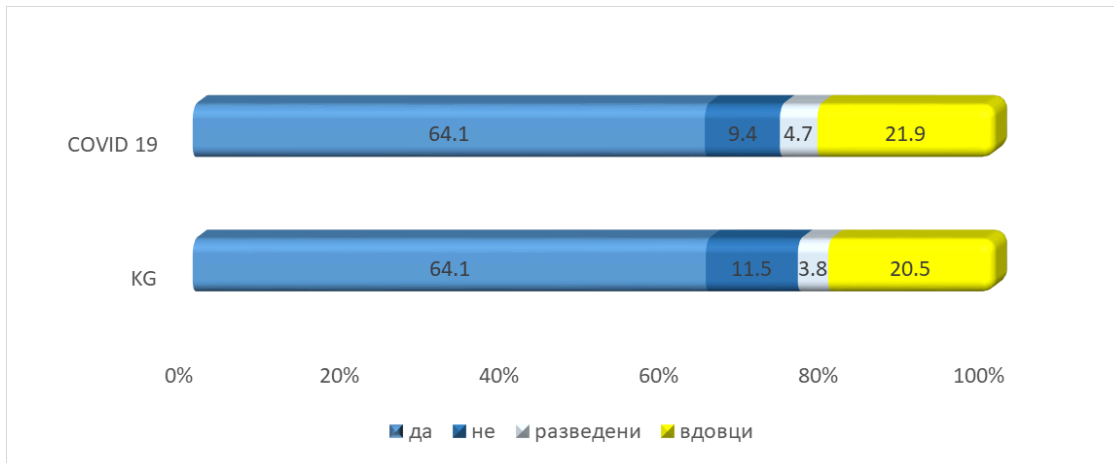


График 5б Дистрибуција на учесниците во студијата според со и без COVID 19 инфекција и брачен статус.



Во КГ сигнификантен процент од 61.5% е застапена групата на пациенти со основно образование во однос на останатите модалитети на степени на образование за $p < .05$ (Difference test, $p = .0000$).

Во втората група сигнификантен процент од 66.7% е застапена групата на пациенти со основно образование во однос на останатите модалитети на степени на образование за $p < .05$ (Difference test, $p = .0000$).

Во првата група -52.9% и во третата група со 50.0% во поголем несигнификантен процент е застапено основно образование кај пациентите со МУ, процентуалната разлика е не сигнификантна за $p > .05$ во однос на останатите модалитети на степени на образование (Difference test, $p = .1638$, $p = .2466$) (табела 6 и график 6а).

Не се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу степенот на образование верзус регистрацијата на COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p > .05$ (Pearson Chi-square: .245548, $df=3$, $p = .969921$) (табела 6 и график 6б).

Табела 6 Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и степенот на образование

групи	КГ		I		II		III	
Ниво на образование	број	%	број	%	број	%	број	%
основно	48	61.5	5	29.4	22	66.7	7	50.0
средно	14	18.0	9	52.9	6	18.2	3	21.4
високо	16	20.5	3	17.6	5	15.1	4	28.6
групи	КГ		COVID 19 инфекција					
Ниво на образование	број	%	број			%		

<i>основно</i>	48	61.5	34	53.1
<i>средно</i>	14	18.0	18	28.1
<i>високо</i>	16	20.5	12	18.8

График 6а Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и степенот на образование

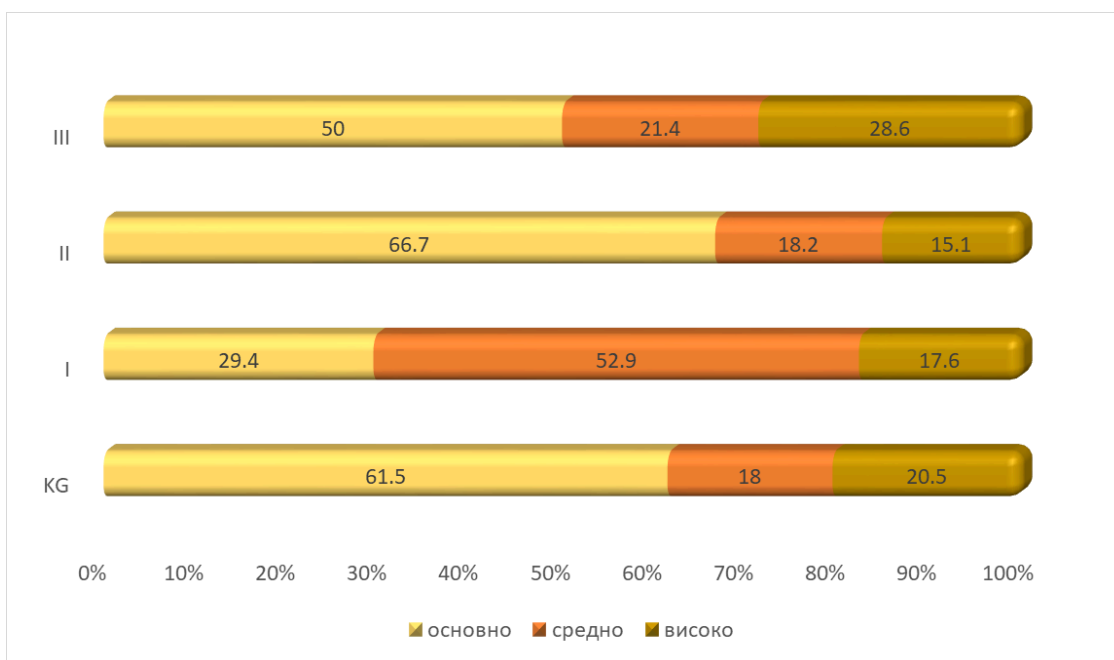
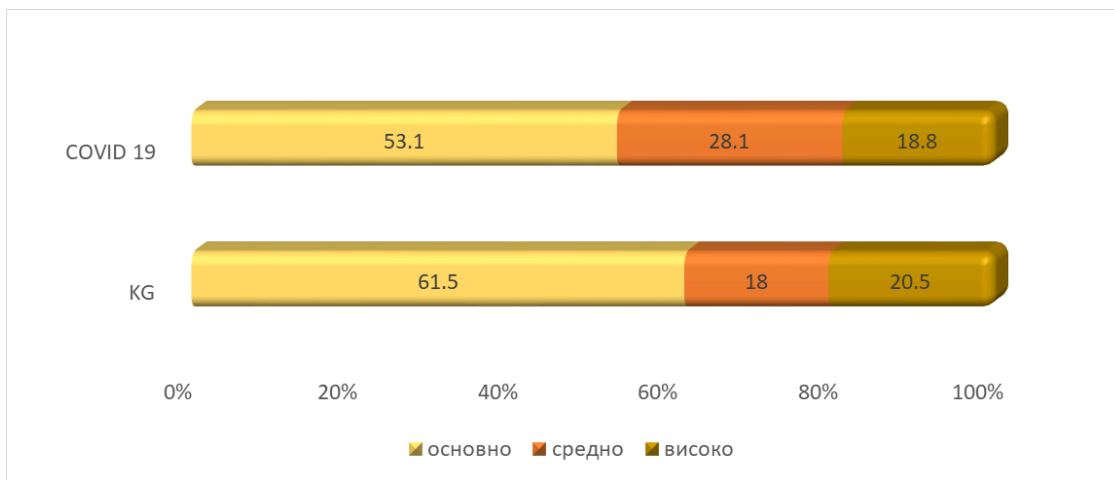


График 6б Дистрибуција на учесниците во студијата според со и без COVID 19 инфекција и степенот на образование.



Во КГ поголем сигнификантен процент од 70.5% , во првата група со 70.6% , во втората група со 66.7% и во третата група со 71.4% се застапени пензионери/пациенти со МУ во однос на останатите два модалитети на вработеност(Difference test, $p=.0000$, $p=.0059$, $p=.0002$, $p=.0235$) (табела 7 и график 7а).

Не се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу работниот статус верзус регистрацијата на COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p>.05$ (Pearson Chi-square: .209569, $df=2$, $p=.900519$) (табела 7 и график 7б).

Табела 7 Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и работен статус.

групи	КГ		I		II		III	
Работен статус								
Вработени	број	%	број	%	број	%	број	%
да	16	20.5	4	23.5	7	21.2	4	28.6
не	7	9.0	1	5.9	4	12.1		
пензионер	55	70.5	12	70.6	22	66.7	10	71.4
групи	КГ		COVID 19 инфекција					
Работен статус	број	%	број			%		
да	16	20.5	15			23.4		
не	7	9.0	5			7.8		
пензионер	55	70.5	44			68.7		

График 7а Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и работен статус.

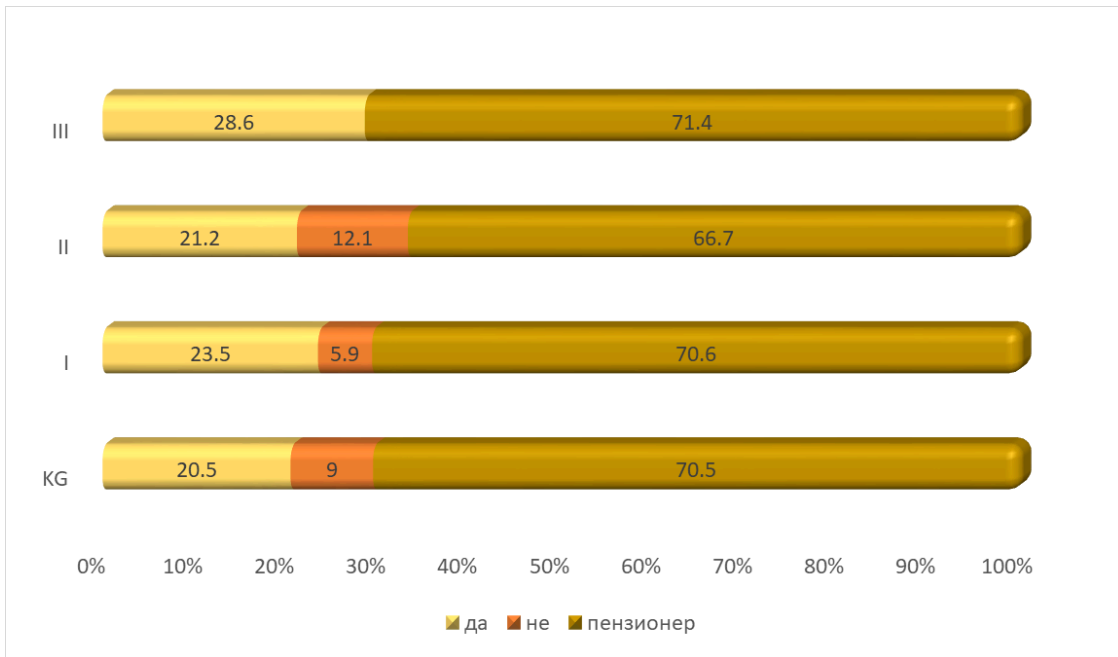
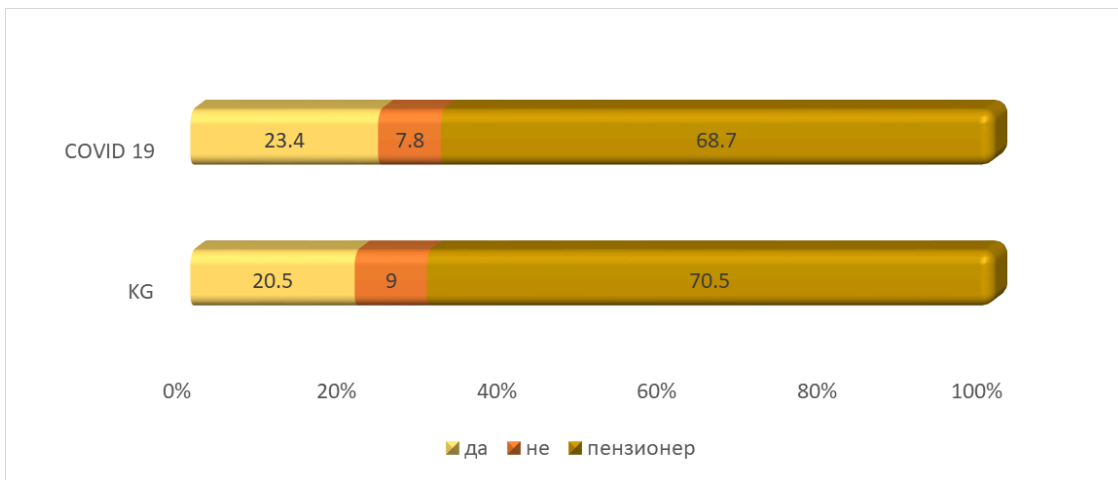


График 7б Дистрибуција на учесниците во студијата според со и без COVID 19 инфекција и работен статус.



Во КГ 39.7% од пациентите со МУ пушат, а 60.3% не (табела 8 и график 8а).

Во I група во поголем несигнификантен процент се застапени пациентите кои пушат 58.8% , во II група 54.5% и во III група 64.3% за $p > .05$ (табела 8 и график 8а).

Се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу пушењето и COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p < .05$ (Pearson Chi-square: 4.59924, $p = .031986$) (табела 8 и график 8б).

Пушењето и COVID 19 инфекцијата кај пациентите ја зголемува шансата (ризикот) за МУ за скоро два и пол пати ($OR=2.40080777$ 95% CI: 1.0609-4.0689) во однос на пациентите кои не пушат.

Табела 8 Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и пушење.

<i>групи</i>	<i>КГ</i>		<i>I</i>		<i>II</i>		<i>III</i>	
<i>пуши</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>	<i>%</i>
<i>да</i>	31	39.7	10	58.8	18	54.5	9	64.3
<i>не</i>	47	60.3	7	41.2	15	45.5	5	35.7
<i>групи</i>	<i>КГ</i>		<i>COVID 19 инфекција</i>					
<i>пуши</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>		<i>%</i>			
<i>да</i>	31	39.7	37		57.8			
<i>не</i>	47	60.3	27		42.2			

График 8а Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и пушење.

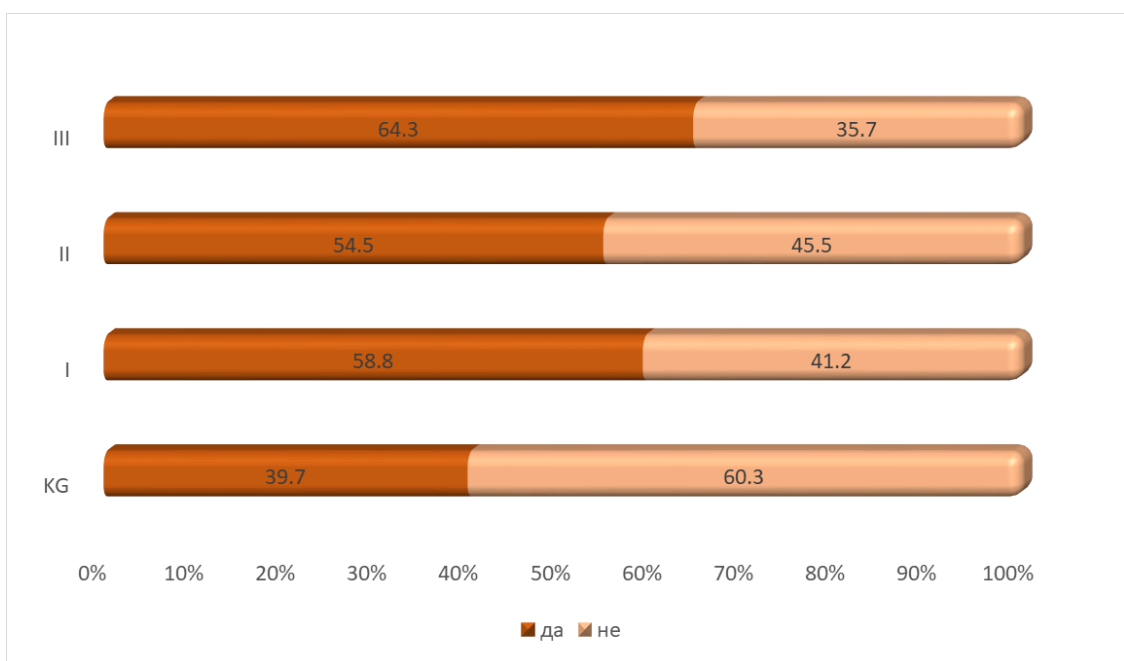
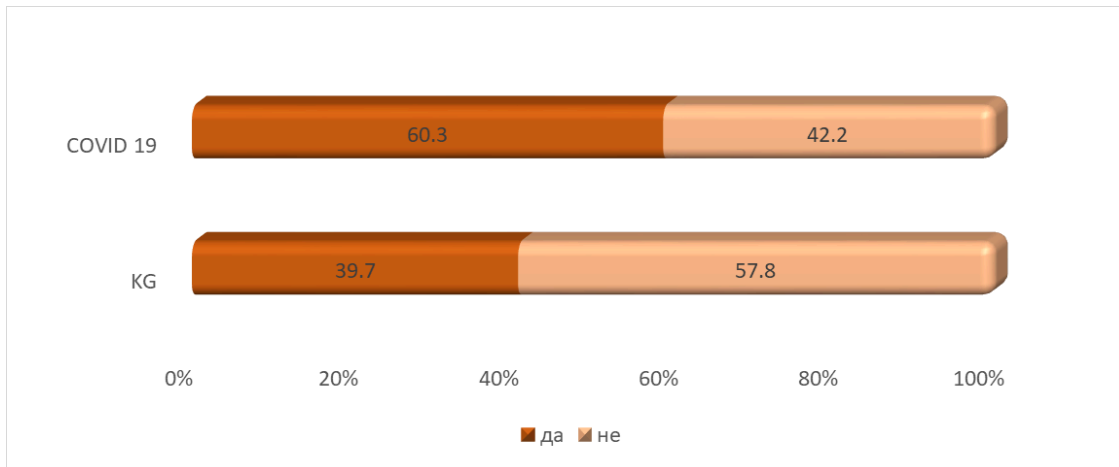


График 8б Дистрибуција на учесниците во студијата според со и без COVID 19 инфекција и пушење.



Во КГ 39.7% повремено консумираат алкохол, 38.5% не консумираат, а 21.8% секојдневно консумираат, процентуалната разлика е не сигнификантна за $p > .05$ (табела 9 и график 9а).

Во I група во поголем несигнификантен процент се застапени пациентите кои повремено консумираат алкохол 59.2% за $p > .05$ (табела 9 и график 9а).

Во II и III група во поголем несигнификантен процент се застапени пациентите кои не консумираат алкохол (39.4% и 50.0%) за $p > .05$ (табела 9 и график 9а).

Не се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу консумирањето алкохол и COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p > .05$ (Pearson Chi-square: 1.31938, $p = .517012$) (табела 9 и график 9б).

Табела 9 Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и консумирање на алкохол.

групи	КГ		I		II		III	
алкохол	број	%	број	%	број	%	број	%
повремено	31	39.7	9	52.9	8	24.2	3	21.4
секојдневно	17	21.8	2	11.8	12	36.4	4	28.6
не	30	38.4	6	35.3	13	39.4	7	50.0
групи	КГ		COVID 19 инфекција					
алкохол	број	%	број			%		
повремено	31	39.7	20			31.2		
секојдневно	17	21.8	18			28.1		
не	30	38.4	26			40.7		

График 9а Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и консумирање на алкохол.

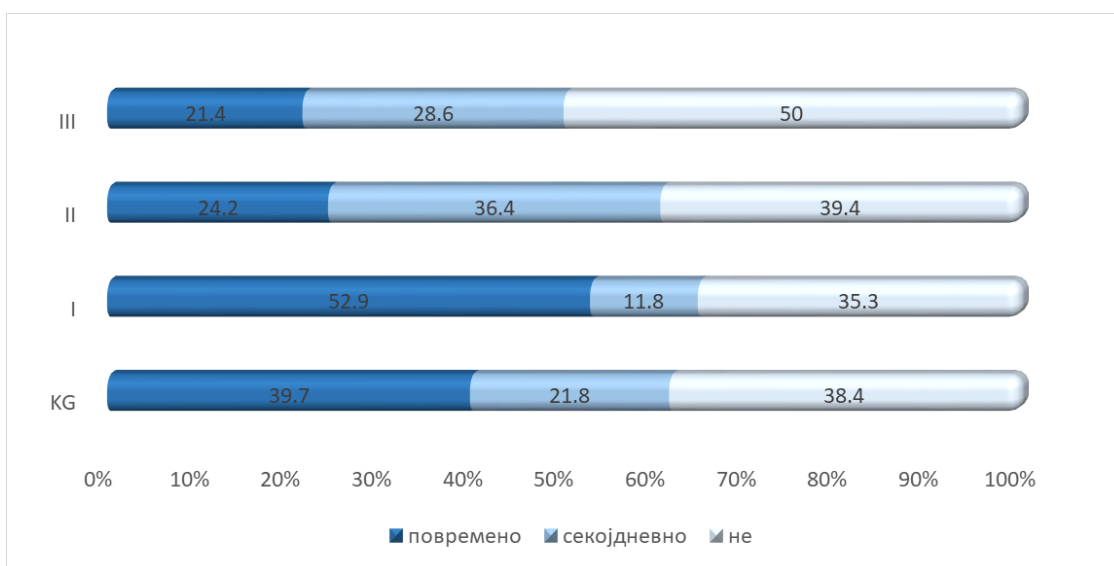
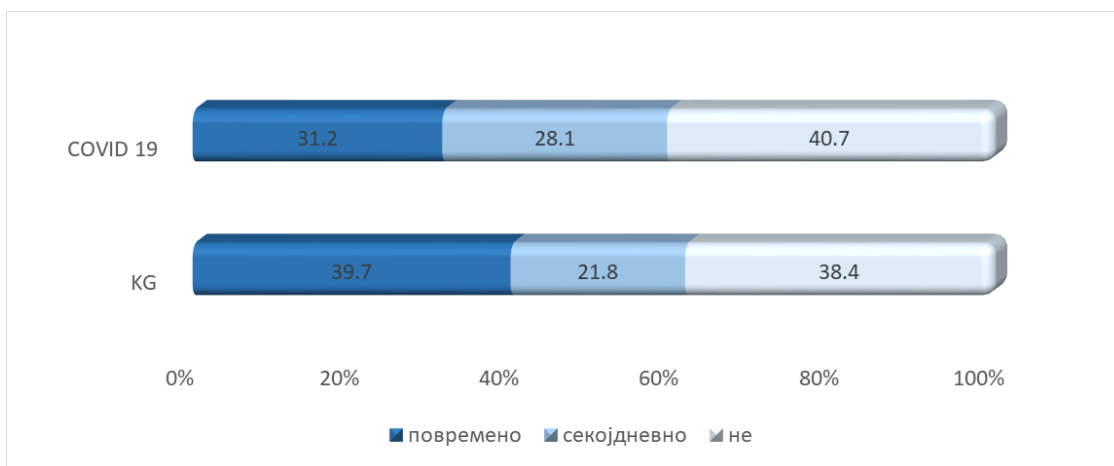


График 9б Дистрибуција на учесниците во студијата според со и без COVID 19 инфекција и консумирање на алкохол.



Во КГ пациенти со 52.6% од пациентите со МУ имаат умерена физичка активност, 38.4% немаат физичка активност и 9.0% интензивна физичка активност (табела 10 и график 10а).

Во I група во поголем несигнификантен процент се застапени пациентите кои немаат физичка активност 41.2% за $p > .05$ (табела 10 и график 10а).

Во II група повеќе од половина од пациентите 57.6% имаат умерена физичка активност, 39.4% немаат физичка активност и само еден пациент има интензивна физичка активност, процентуалната разлика е несигнификантна за $p>.05$ (табела 10 и график 10a).

Во III група во поголем несигнификантен процент се застапени пациентите кои немаат физичка активност -42.9%, 35.7% имаат умерена и 21.4% имаат интензивна физичка активност, процентуалната разлика е несигнификантна за $p>.05$ (табела 10 и график 10a).

Не се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу физичка активност и COVID 19 инфекцијата кај пациентите со МУ за $p>.05$ (Pearson Chi-square: .682963, $df=2$, $p=.710717$) (табела 10 и график 10б).

Табела 10 Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и физичка активност.

<i>групи</i>	<i>КГ</i>		<i>I</i>		<i>II</i>		<i>III</i>	
Физичка активност	број	%	број	%	број	%	број	%
<i>умерена</i>	41	52.6	6	35.3	19	57.6	5	35.7
<i>интензивна</i>	7	9.0	4	23.5	1	3.0	3	21.4
<i>нема</i>	30	38.4	7	41.2	13	39.4	6	42.9
<i>групи</i>	<i>КГ</i>		COVID 19 инфекција					
Физичка активност	број	%	број			%		
<i>умерена</i>	41	52.6	30			46.9		
<i>интензивна</i>	7	9.0	8			12.5		
<i>нема</i>	30	38.4	26			40.6		

График 10a Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и физичка активност.

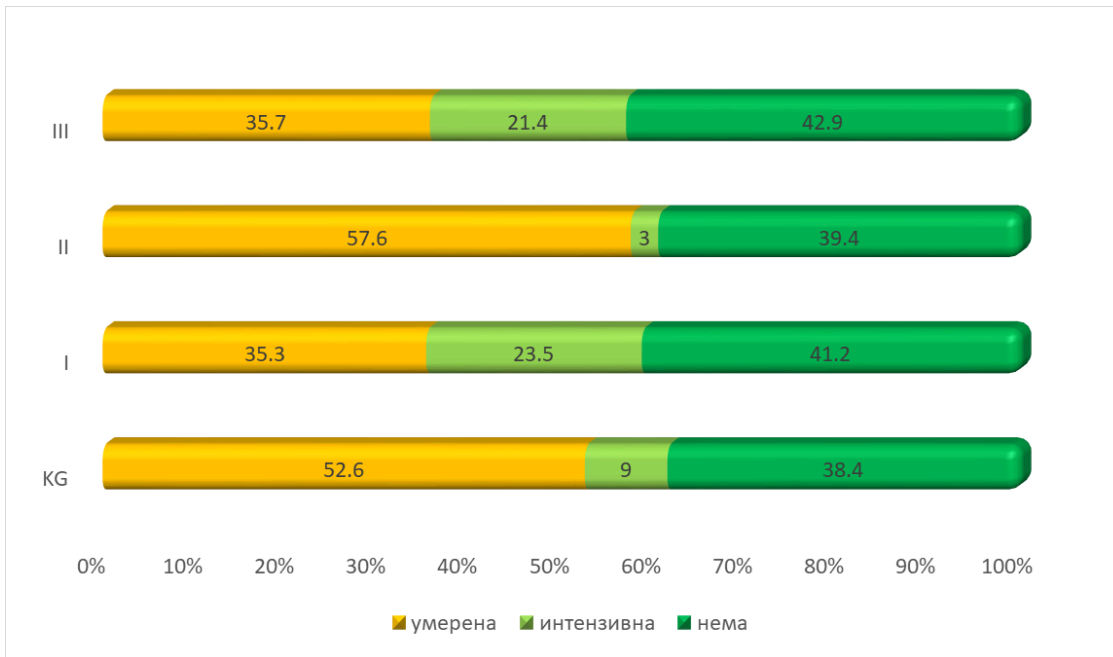
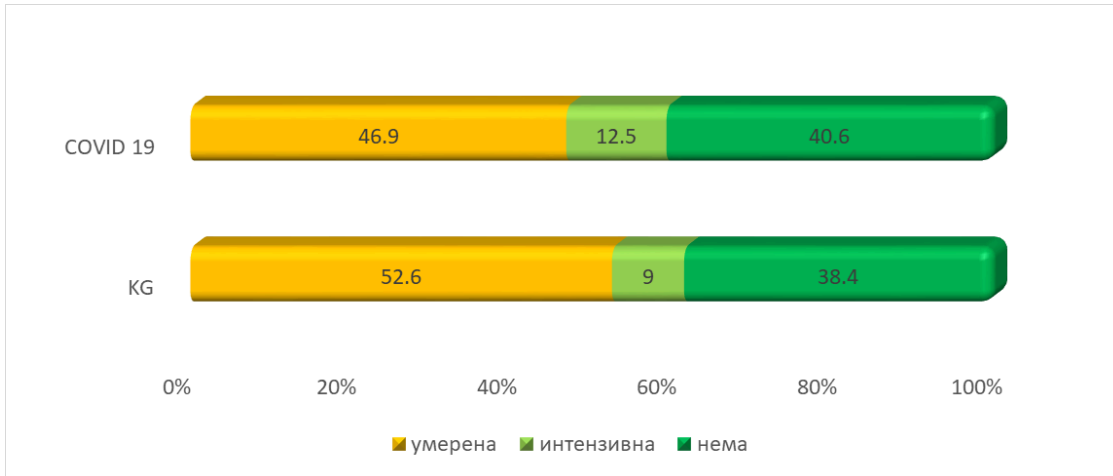


График 10б Дистрибуција на учесниците во студијата според со и без COVID 19 инфекција и физичка активност.



Во КГ, I, II и III група пациентите според БМИ во најголем процент (повеќе од половина) припаѓаат на групата обесни (51.3%, 64.7%, 72.7%, 71.4%), процентуалната разлика внатре во самите групи помеѓу обесноста и останатите модалитети на БМИ е сигнификантна за $p < .05$ (Difference test, $p = .0001$, $p = .0053$, $p = .0000$, $p = .0023$) (табела 11 и график 11а).

Не се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу модалитетите на БМИ и COVID 19 инфекцијата кај пациентите со МУ за $p > .05$ (Pearson Chi-square: 5.35743, $df=3$, $p=.147419$) (табела 11 и график 11б).

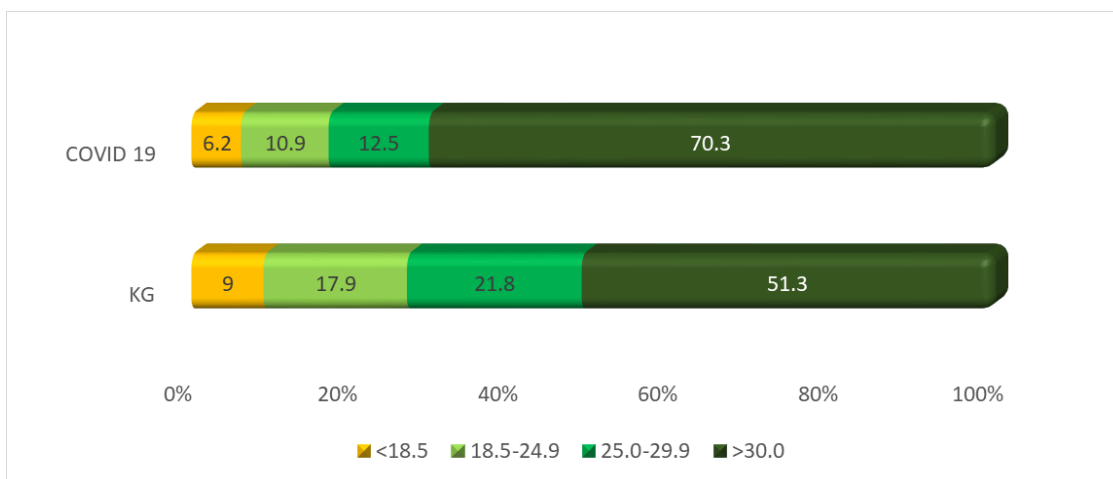
Табела 11 Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и БМИ

<i>групи</i>	<i>КГ</i>		<i>I</i>		<i>II</i>		<i>III</i>	
<i>БМИ</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>	<i>%</i>
<i>неухранетост <18.5</i>	7	9.0			2	6.1	2	14.3
<i>идеална 18.5-24.9</i>	14	17.9	3	17.6	3	9.1	1	7.1
<i>прекумерна 25.0-29.9</i>	17	21.8	3	17.6	4	12.1	1	7.1
<i>обеситас >30.0</i>	40	51.3	11	64.7	24	72.7	10	71.4
<i>групи</i>	<i>КГ</i>		<i>COVID 19 инфекција</i>					
<i>БМИ</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>		<i>%</i>			
<i>неухранетост <18.5</i>	7	9.0	4		6.2			
<i>идеална 18.5-24.9</i>	14	17.9	7		10.9			
<i>прекумерна 25.0-29.9</i>	17	21.8	8		12.5			
<i>обеситас >30.0</i>	40	51.3	45		70.3			

График 11а Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и БМИ.



График 11б Дистрибуција на учесниците во студијата според со и без COVID 19 инфекција и БМИ.



Од коморбидитетите во најголем сигнификантен процент кај пациентите со МУ без и со КОВИД 19 инфекција е присутна хипертензијата. Во КГ е застапена кај 76.9% од пациентите со МУ, во првата група кај 88.2%, во втората група кај 87.9% и во третата група кај 92.9% (табела 12 и график 12a).

Се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу присуството на хипертензијата и COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p < .05$ (Pearson Chi-square: 4.2338, $p = .039626$) (табела 12 и график 12б).

Хипертензијата кај пациентите со COVID 19 инфекција ја зголемува шансата (ризикот) за МУ за два и пол пати ($OR = 2.6223$ 95% CI: 1.0244-6.7126) во однос на пациентите кои не се регистрира.

На второ место од заболувањата присутни се срцевите заболувања и тоа кај КГ е застапена кај 23.1% од пациентите со МУ, во првата група кај 35.3%, во втората група кај 27.3% и во третата група кај 21.4% (табела 12 и график 12a).

Не се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу присуството на срцеви заболувања и регистрацијата на COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p > .05$ (Pearson Chi-square: 0.4734, $p = .491438$) (табела 12 и график 12б).

Дијабетес Мелитус се регистрира кај 21.85% од пациентите во КГ, кај 29.4% во првата група, 30.3% во втората и 21.4% во третата група на пациенти со МУ.

Не се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу присуството на дијабетес мелитус и COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p > .05$ (Pearson Chi-square: 1.1186, $p = .290218$) (табела 12 и график 12б).

Хиперлипидемијата се регистрира кај 23.1% од пациентите во КГ, кај 17.6% во првата група, 21.2% во втората и 28.6% во третата група на пациенти со МУ.

Не се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу присуството на хиперлипидемијата и COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p > .05$ (Pearson Chi-square: 0.00286, $p = .959629$) (табела 12 и график 12б).

БПХ се регистрира кај 6.2% од пациентите во КГ, кај 6.1% во втората и 7.1% во третата група на пациенти со МУ.

Коморбидитет не се регистрира кај 15.4% од пациентите во КГ, кај еден пациент (5.9%) во првата и во третата група (7.1%), и кај четворица (12.1%) пациенти во втората група на пациенти со МУ.

Табела 12 Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и коморбидитет.

<i>групи</i>	<i>КГ</i>		<i>I</i>		<i>II</i>		<i>III</i>	
<i>коморбидитет</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>	<i>%</i>
<i>хипертензија,</i>	59	75.6	15	88.2	29	87.9	13	92.9
<i>хиперлипидемија,</i>	18	23.1	3	17.6	7	21.2	4	28.6
<i>дијабетес мелитус,</i>	17	21.8	5	29.4	10	30.3	3	21.4
<i>срцеви болести, (AFF,срцева слабост)</i>	18	23.1	6	35.3	9	27.3	3	21.4
<i>БПХ</i>	4	6.2			2	6.1	1	7.1
<i>паркинсоничен синдром</i>	6	9.4			5	15.2		
<i>нема</i>	12	15.4	1	5.9	4	12.1	1	7.1
<i>групи</i>	<i>КГ</i>		<i>COVID 19 инфекција</i>					
<i>коморбидитет</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>		<i>%</i>			
<i>хипертензија,</i>	59	75.6	57		89.1			
<i>хиперлипидемија,</i>	18	23.1	14		21.9			
<i>дијабетес мелитус,</i>	17	21.8	18		28.1			
<i>срцеви болести,</i>	18	23.1	18		28.1			
<i>БПХ</i>	4	6.2	3		4.7			
<i>паркинсоничен синдром</i>	6	9.4	5		7.8			
<i>нема</i>	12	15.4	6		9.4			

График 12а Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и коморбидитет.

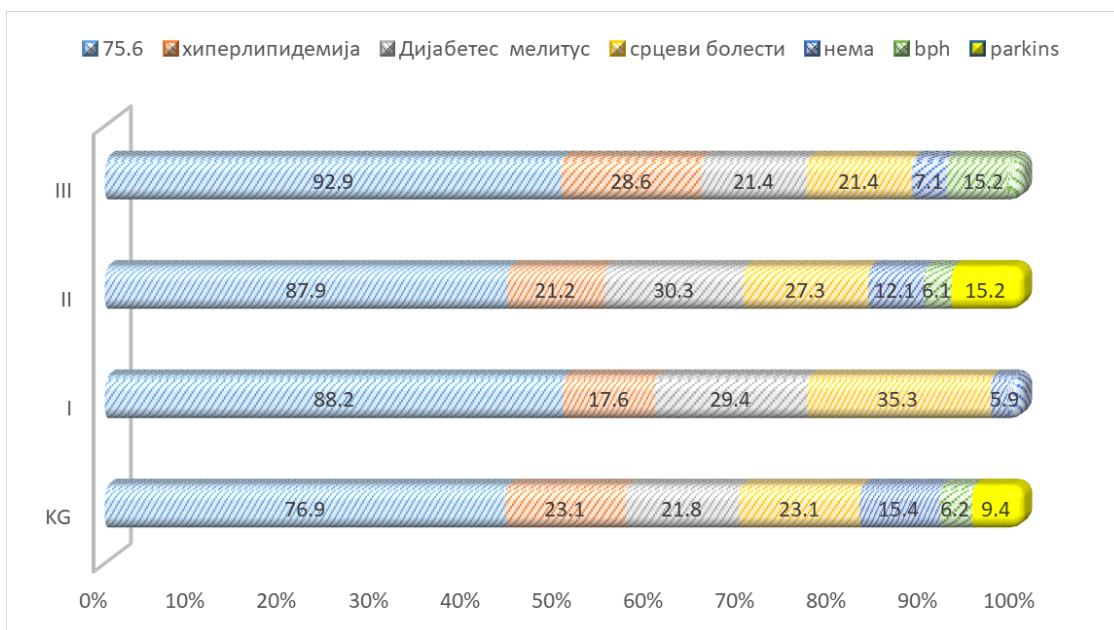
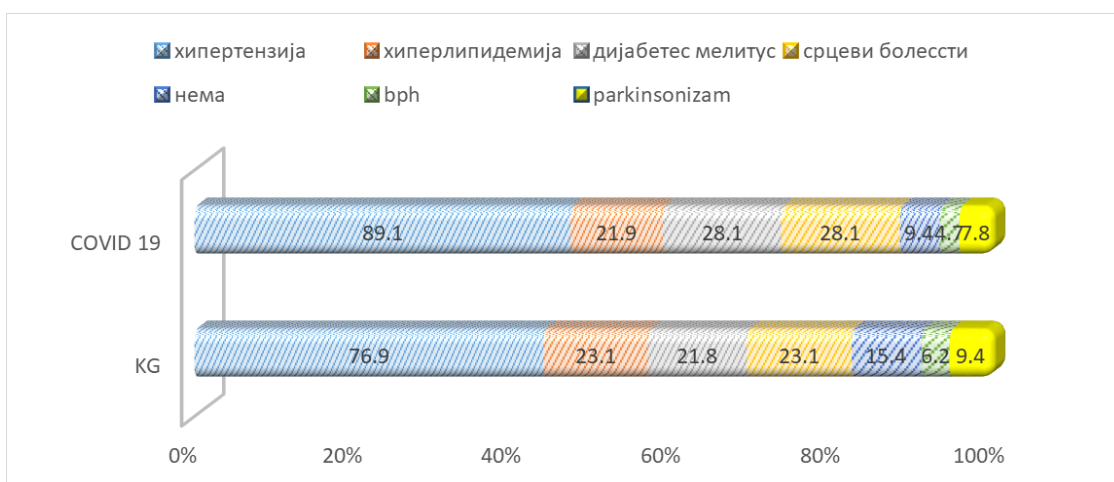


График 12б Дистрибуција на учесниците во студијата според со и без COVID 19 инфекција и коморбидетитет.



Во КГ и I група пациентите според фамилијарната анамнеза во најголем процент се регистрира негативна фамилијарна анамнеза (61.5%, 58.8%) (табела 13 и график 13а).

Во II група пациентите според фамилијарната анамнеза во најголем несигнификантен процент се регистрира позитивна фамилијарна анамнеза кај

51.5%, процентуалната разлика помеѓу негативна и позитивна анамнеза е несиѓнификантна за $p > .05$ (табела 13 и график 13а).

Во III група пациентите според фамилијарната анамнеза во најголем сигнификантен процент се регистрира позитивна фамилијарна анамнеза кај 85.7%, процентуалната разлика помеѓу негативна и позитивна анамнеза е сигнификантна за $p < .05$ (Difference test, $p = .0002$) (табела 13 и график 13а).

Се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу фамилијарната анамнеза и COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p > .05$ (Pearson Chi-square: 4.4718, $df=1$, $p = .034459$) (табела 13 и график 13б)

Позитивната фамилијарна анамнеза кај пациентите со COVID 19 инфекција ја зголемува шансата (ризикот) за МУ за два пати ($OR=2.0571$ 95% CI: 1.0502-4.0294) во однос на пациентите со негативна фамилијарна анамнеза.

Табела 13 Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и фамилијарна анамнеза за МУ.

<i>групи</i>	<i>КГ</i>		<i>I</i>		<i>II</i>		<i>III</i>	
<i>фамилијарна анамнеза</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>	<i>%</i>
<i>позитивна</i>	30	38.5	7	41.2	17	51.5	12	85.7
<i>негативна</i>	48	61.5	10	58.8	16	48.5	2	14.3
<i>групи</i>	<i>КГ</i>		<i>COVID 19 инфекција</i>					
<i>фамилијарна анамнеза</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>			<i>%</i>		
<i>позитивна</i>	30	38.5	36			56.3		
<i>негативна</i>	48	61.5	28			43.7		

График 13а Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и фамилијарна анамнеза.

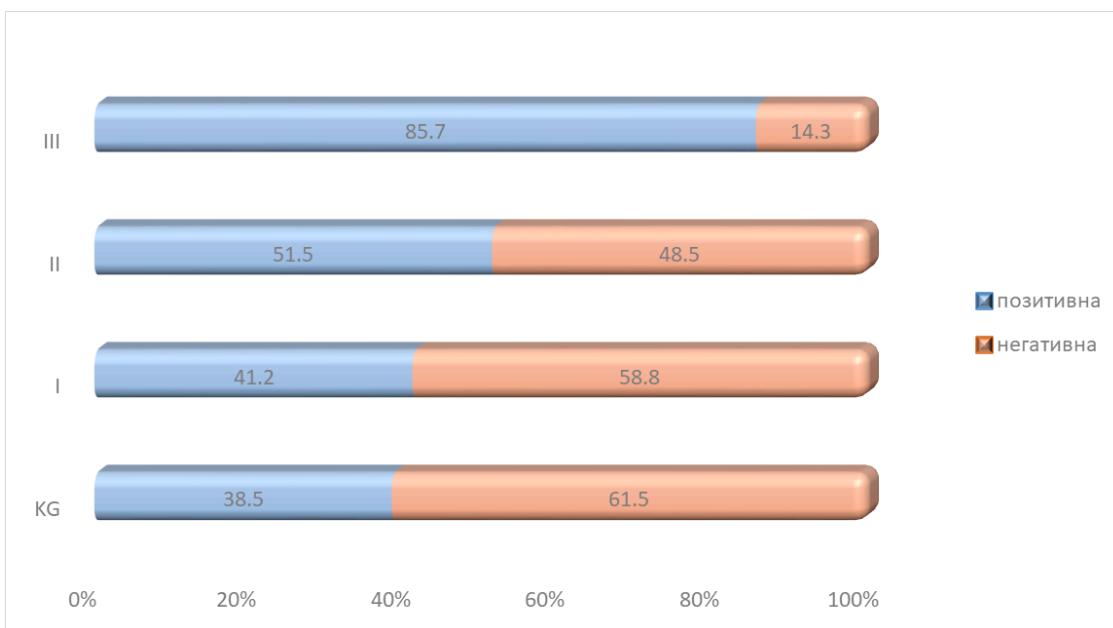
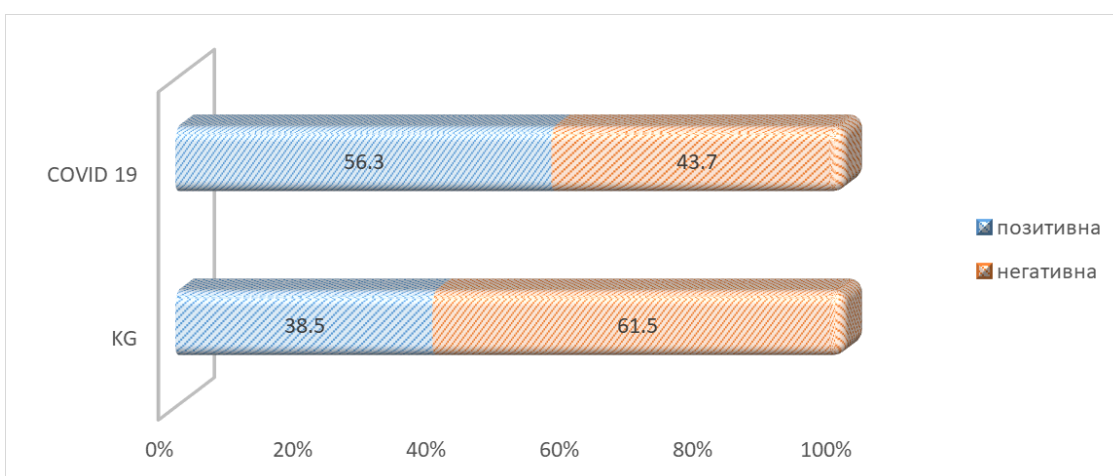


График 13б Дистрибуција на учесниците во студијата според со и без COVID 19 инфекција и фамилијарна анамнеза.



Табела 14 Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и почетните симптоми.

групи	КГ		I		II		III	
Почетни симптоми	број	%	број	%	број	%	број	%
слабост/ парализа на некој дел од телото,	61	78.2	14	82.4	24	72.7	12	85.7
главоболка,	6	7.7			3	9.1		

вртоглавица,	7	9.0	2	11.8	6	18.2		
изгубен вид на едно око,	4	5.1						
заматено/ дупло гледање со едно око,	2	2.6			2	6.1	1	7.1
ненадејни потешкотии во зборувањето/ неразбирлив говор/ отежнат говор/ неможност да зборува,	23	29.5	9	52.9	13	39.4	3	21.4
ненадеен губиток на свеста,	22	28.2	4	23.5	12	36.4	6	42.9
друго	2	2.6	1	5.9	1	3.0	1	7.1
групи	КГ		COVID 19 инфекција					
Почетни симптоми	број	%	број		%			
слабост/ парализа на некој дел од телото,	61	78.2	50		78.1			
главоболка,	6	7.7	3		4.7			
вртоглавица,	7	9.0	8		12.5			
изгубен вид на едно око,	4	5.1						
заматено/ дупло гледање со едно око,	2	2.6	3		4.7			
ненадејни потешкотии во зборувањето/ неразбирлив говор/ отежнат говор/ неможност да зборува,	23	29.5	25		39.1			
ненадеен губиток на свеста,	22	28.2	22		34.4			
друго	2	2.6	3		4.7			

Кај пациентите во КГ, I, II и III група во најголем сигнификантен процент од почетните симптоми се регистрира слабост/парализа на некој дел од телото, (78.2%, 82.4%, 72.7%, 85.7%), процентуалната разлика на застапеноста во однос на останатите почетни симптоми е сигнификантна за $p < .05$.

Во КГ, I и II група следи регистрацијата на ненадејни потешкотии во зборувањето/ неразбирлив говор/ отежнат говор/ неможност да зборува, (29.5%, 52.9%, 39.4%). Ненадеен губиток на свеста како почетен симптом се регистрира на трето место во КГ, I и II група со 28.2%, 23.5% и 36.4%. Вртоглавицата се регистрира кај 9.0%, 11.8% и 18.2% во КГ, I и II група. Главоболката се регистрира кај 7.7% и 9.1% во КГ и II група.

Во III група на второ место следи регистрацијата на ненадеен губиток на свеста 42.9%, понатаму следи ненадејни потешкотии во зборувањето/ неразбирлив говор/ отежнат говор/ неможност да зборува -21.4% и т.н. (табела 14).

Табела 15 Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и фармаколошка анамнеза.

<i>групи</i>	<i>КГ</i>		<i>I</i>		<i>II</i>		<i>III</i>	
фармаколошка анамнеза	број	%	број	%	број	%	број	%
<i>антиагрегациона,</i>	6	7.7	14	82.3	3	9.1	1	7.1
<i>антикоагулантна,</i>	5	6.4			7	21.2	1	7.1
<i>антихипертензивна,</i>	58	74.4	2	11.8	24	72.7	13	92.9
<i>антилипемична,</i>	21	26.9			12	36.4	3	21.4
<i>интернистичка,</i>	20	25.6			9	27.3	3	21.4
<i>антидијабетична</i>	10	12.8	9	52.9	5	15.2	3	21.4
<i>антипаркинсонична</i>	2	2.6	4	23.5	3	9.1		
<i>антипсихотична</i>	3	3.8	1	5.9	2	6.1		
<i>антидепресивна</i>	2	2.6			1	3.0		
<i>антиепилептична</i>					1	3.0		
<i>за деменција</i>	1	1.3						
<i>недостасува</i>	13	16.7	1	5.9	5	15.1	1	7.1
<i>групи</i>	<i>КГ</i>		COVID 19 инфекција					
фармаколошка анамнеза	број	%	број		%			
<i>антиагрегациона,</i>	6	7.7	18		28.1			
<i>антикоагулантна,</i>	5	6.4	8		12.5			
<i>антихипертензивна,</i>	58	74.4	39		60.9			
<i>антилипемична,</i>	21	26.9	15		23.4			
<i>интернистичка,</i>	20	25.6	12		18.7			
<i>антидијабетична</i>	10	12.8	17		26.6			
<i>антипаркинсонична</i>	2	2.6	7		10.9			
<i>антипсихотична</i>	3	3.8	3		4.7			
<i>антидепресивна</i>	2	2.6	1		1.7			
<i>антиепилептична</i>			1		1.7			
<i>за деменција</i>	1	1.3						
<i>недостасува</i>	13	16.7	7		10.9			

Во КГ, во II и III група најголем дел пациентите земаат *антихипертензивна* терапија (74.4%, 72.7%, 92.9%).

Во I група најголем дел пациентите земаат *антиагрегациона* терапија (82.3%).

На второ место во КГ се *антилипемична* терапија-26.9% и *интернистичка* терапија со 25.6%, во I група 52.9% земаат *антидијабетична* терапија, во II 36.4% земаат *антилипемична* терапија и во III група пациентите земаат *антилипемична*, *антидијабетична* и *интернистичка* 21.4% од нив.

Кај пациентите со МУ и со КОВИД 19 инфекција 60.9% земаат *антихипертензивна* терапија, 28.1% *антиагрегациона*, 26.6% *антидијабетична*, 23.4% *антилипемична*, итн. (табела 15).

Кај пациентите со МУ во КГ 37.2% се регистрира според NIHSS скалата благ до умерен тежок МУ, потоа следува 26.9% многу тежок МУ, и со 17.9% тежок и благ МУ. Процентуалната разлика е статистички несигнификантна за $p>.05$ (Difference test, $p=.1681$).

Кај пациентите со МУ во I група во најголем несигнификантен процент од 41.2% се регистрира според NIHSS скалата тежок МУ, потоа следува застапеност со 29.4% благ до умерен тежок МУ, со 23.5% многу тежок и со 5.9% благ МУ. Процентуалната разлика е статистички несигнификантна за $p>.05$.

Кај пациентите со МУ во II група во најголем несигнификантен процент од 42.4% се регистрира според NIHSS скалата тежок МУ, потоа следува застапеност со 30.4% многу тежок МУ, со 21.2% благ до умерено тежок МУ и со 6.1% благ МУ. Процентуалната разлика е статистички несигнификантна за $p>.05$.

Кај пациентите со МУ во III група во најголем несигнификантен процент од 42.9% се регистрира според NIHSS скалата многу тежок и благ до умерено тежок МУ, потоа следува застапеност со 14.3% тежок МУ. Процентуалната разлика е статистички несигнификантна за $p>.05$. (табела 16 и график 16 а).

Кај пациентите со МУ со и без КОВИД 19 инфекција во најголем процент од 35.9% според NIHSS скалата се регистрира тежок удар, со 31.3% се регистрира многу тежок МУ, потоа следува застапеност со 28.1% благ до умерено тежок МУ и со 4.7% благ МУ. Процентуалната разлика е статистички несигнификантна за $p>.05$ (табела 16 и график 16б).

Се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу тежината на МУ според NIHSS скала и COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p<.05$ (Pearson Chi-square: 10.6287, $p=.013913$).

COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ го зголемува ризикот за тежок МУ за повеќе од два и пол пати (OR=2.7247 95% CI: 1.2626-5.8799) во однос на пациентите кај кои не се регистрира инфекција.

Табела 16 Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и класификација на МУ според NIHSS скала

<i>групи</i>	<i>КГ</i>		<i>I</i>		<i>II</i>		<i>III</i>	
<i>NIHSS скала МУ</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>	<i>%</i>
<i>многу тежок</i> >25	21	26.9	4	23.5	10	30.3	6	42.9

<i>тежок</i> <i>15-24</i>	14	17.9	7	41.2	14	42.4	2	14.3
<i>благ до умерено тежок</i> <i>5-14</i>	29	37.2	5	29.4	7	21.2	6	42.9
<i>благ</i> <i>1-5</i>	14	17.9	1	5.9	2	6.1		
групи	КГ		COVID 19 инфекција					
NIHSS скала	број	%	број		%			
<i>многу тежок</i> <i>>25</i>	21	26.9	20		31.3			
<i>тежок</i> <i>15-24</i>	14	17.9	23		35.9			
<i>благ до умерено тежок</i> <i>5-14</i>	29	37.2	18		28.1			
<i>благ</i> <i>1-5</i>	14	17.9	3		4.7			

График 16а Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и класификација на МУ според NIHSS скала.

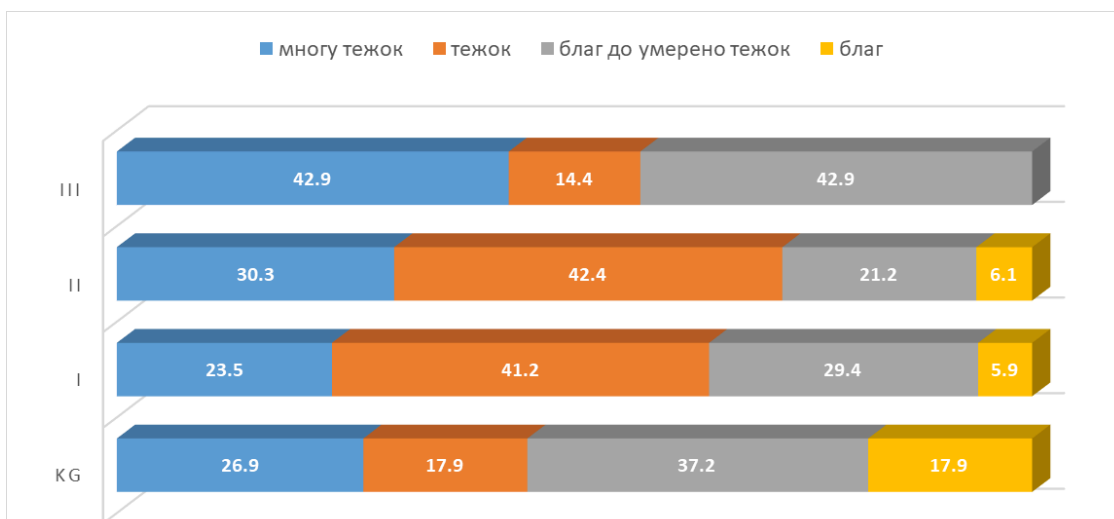
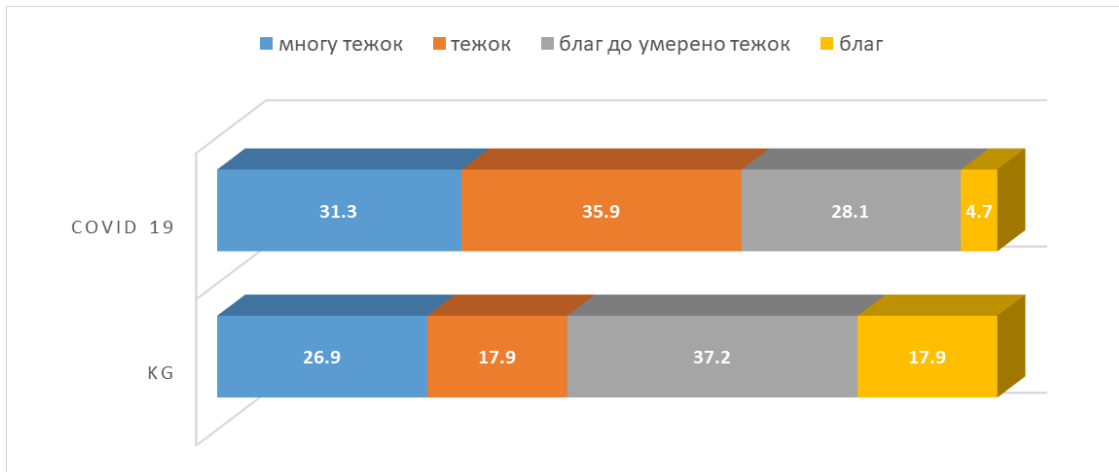


График 16б Дистрибуција на учесниците во студијата според со и без COVID 19 инфекција и класификација на МУ според NIHSS скала.



Во групите на пациентите со МУ во најголем процент е застапен исхемичниот МУ со 79.5% во КГ, во првата група со 88.2%, во втора група со 75.8% и во трета група со 85.7%. Процентуалната разлика која се регистрира внатре во самите групи е статистички сигнификантна за $p < .05$ (Difference test, $p = .000$) (табела 17 и график 17а).

Не се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу типот на МУ и регистрацијата на COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p > .05$ (Pearson Chi-square: 0.0690, $df=1$, $p = .792782$) (табела 17 и график 17б).

Табела 17 Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и тип на МУ.

групи	КГ		I		II		III	
МУ	број	%	број	%	број	%	број	%
исхемичен	62	79.5	15	88.2	25	75.8	12	85.7
хеморагичен	16	20.5	2	11.8	8	24.2	2	14.3
групи	КГ		COVID 19 инфекција					
МУ	број	%	број		%			
исхемичен	62	79.5	52		81.3			
хеморагичен	16	20.5	12		18.7			

График 17а Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и тип на МУ.

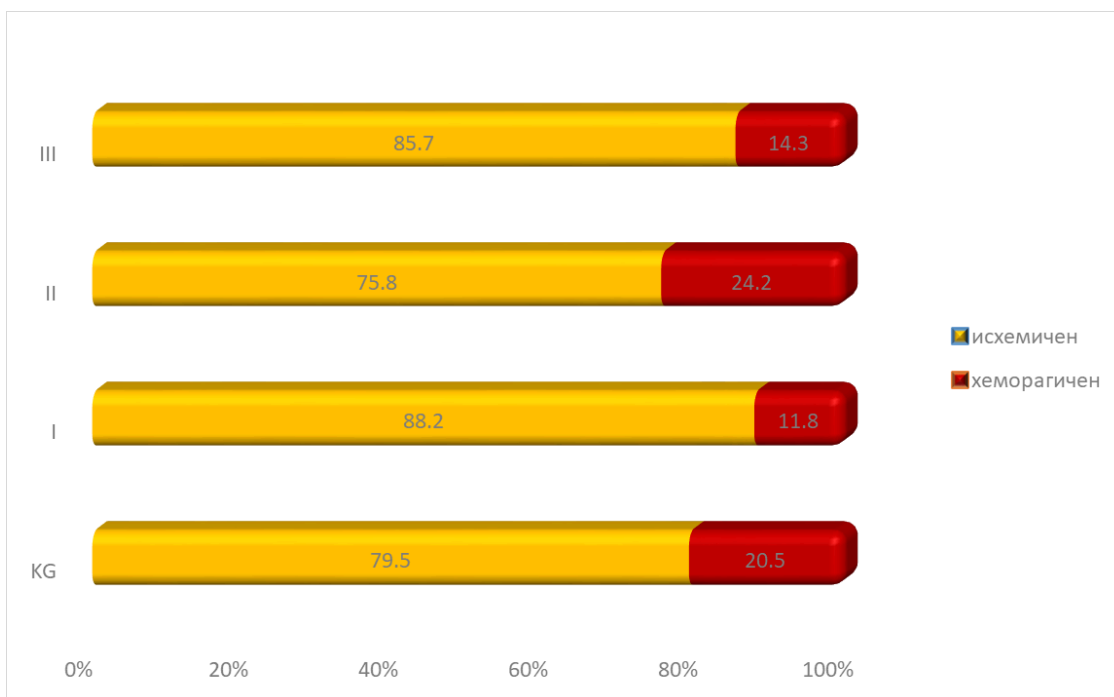
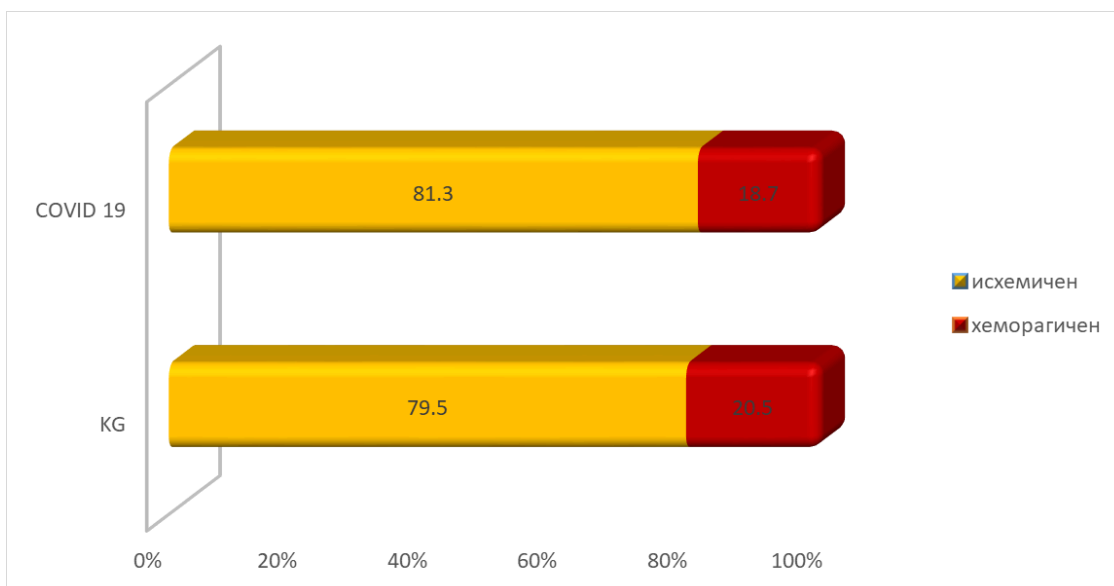


График 176 Дистрибуција на учесниците во студијата според со и без COVID 19 инфекција и тип на МУ.



Табела 18 Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и локација на зафатена зона.

<i>групи</i>	<i>КГ</i>		<i>I</i>		<i>II</i>		<i>III</i>	
<i>локација</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>	<i>%</i>
лево во базални ганглии	2	2.6			1	3.0	1	7.1
десно во базални ганглии	6	7.7	1	5.9	3	9.1		
лево во фронтален лобус	7	9.0	4	23.5	1	3.0	1	7.1
десно во фронтален лобус	3	3.8						
лево во таламус	1	1.3						
десно во таламус	2	2.6			1	3.0	1	7.1
лево во темпорален лобус	7	9.0						
десно во темпорален лобус	9	11.5	1	5.9	5	15.2	2	14.3
мозочно стебло	5	6.4			3	9.1	1	7.1
церебелум	7	9.0	3	17.6	3	9.1	1	7.1
лев окципитален лобус	8	10.3	3	17.6	4	12.1		
десен окципитален лобус	7	9.0	3	17.6	1	3.0	3	21.4
лев париетален лобус	12	15.4	1	5.9	5	15.2	3	21.4
десен париетален лобус	3	3.8	1	5.9	4	12.1	1	7.1
синус сагиталис	1	1.3	1	5.9				
лево перивентрикуларно	1	1.3	1	5.9				
десно перивентрикуларно	2	2.6			4	12.1		
недостасува	1	1.3						
<i>групи</i>	<i>КГ</i>		<i>COVID 19 инфекција</i>					
<i>локација</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>		<i>%</i>			
лево во базални ганглии	2	2.6	2		3.1			
десно во базални ганглии	6	7.7	4		6.2			
лево во фронтален лобус	7	9.0	6		9.4			
десно во фронтален лобус	3	3.8						
лево во таламус	1	1.3						
десно во таламус	2	2.6	2		3.1			
лево во темпорален лобус	7	9.0	4		6.2			
десно во темпорален лобус	9	11.5	8		12.5			
мозочно стебло	5	6.4	4		6.2			
церебелум	7	9.0	7		10.9			
лев окципитален лобус	8	10.3	3		4.7			
десен окципитален лобус	7	9.0	7		10.9			
лев париетален лобус	12	15.4	8		12.5			

<i>десен париетален лобус</i>	3	3.8	6	9.4
<i>синус сагиталис</i>	1	1.3	1	1.7
<i>лево перивентрикуларно</i>	1	1.3	1	1.7
<i>десно перивентрикуларно</i>	2	2.6	4	6.2
<i>недостасува</i>	1	1.3		

Во КГ најчесто зафатена локација со 15.4% е лев париетален лобус, потоа следи со 11.5% десно во темпорален лобус, лев окципитален лобус со 10.3%, со 9.0% се застапени десен окципитален лобус, церебелум, лево во темпорален лобус, лево во фронтален лобус, со 7.7% десно во базални ганглии, со 6.4% мозочно стебло, со 3.8% десен париетален лобус и десно во фронтален лобус, останатите локации се регистрираат кај еден или двајца пациенти.

Во I група најчесто зафатена локација е лево во фронтален лобус со 23.5%, и церебелум, лев окципитален лобус, десен окципитален лобус со 17.6% и тн..

Во II група најчесто зафатена локација е со 15.2% лев париетален лобус и десно во темпорален лобус, со 12.1% десно перивентрикуларно, десен париетален лобус и лев окципитален лобус и тн.

Во III група најчесто зафатена локација е со 21.4% лев париетален лобус и десен окципитален лобус, I со 14.3% десно во темпорален лобус и тн.

Кај пациентите со COVID 19 инфекција при прием или во претходните шест месеци најчесто зафатена локација е со 12.5% лев париетален лобус и десно во темпорален лобус, со 10.9% десен окципитален лобус и церебелум, со 9.4% десен париетален лобус и лево во фронтален лобус и тн. (табела 18).

Табела 19 Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и должина на траење на болничкиот третман

<i>групи</i>	<i>КГ</i>		<i>I</i>		<i>II</i>		<i>III</i>	
<i>болничкиот третман</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>	<i>%</i>
<i>од 1-7дена</i>	42	53.8	5	29.4	14	42.4	4	28.6
<i>> 7 дена</i>	36	46.2	12	70.6	19	57.6	10	71.4
<i>групи</i>	<i>КГ</i>		<i>COVID 19 инфекција</i>					
<i>болничкиот третман</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>		<i>%</i>			
<i>од 1-7дена</i>	42	53.8	23		35.9			
<i>> 7 дена</i>	36	46.2	41		64.1			

График 19а Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и должина на траење на болничкиот третман

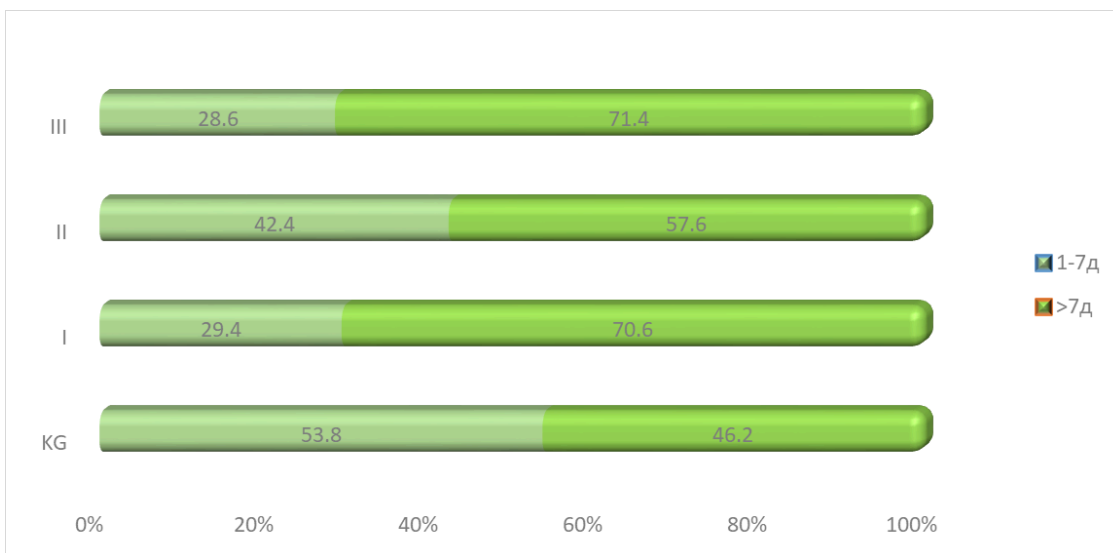
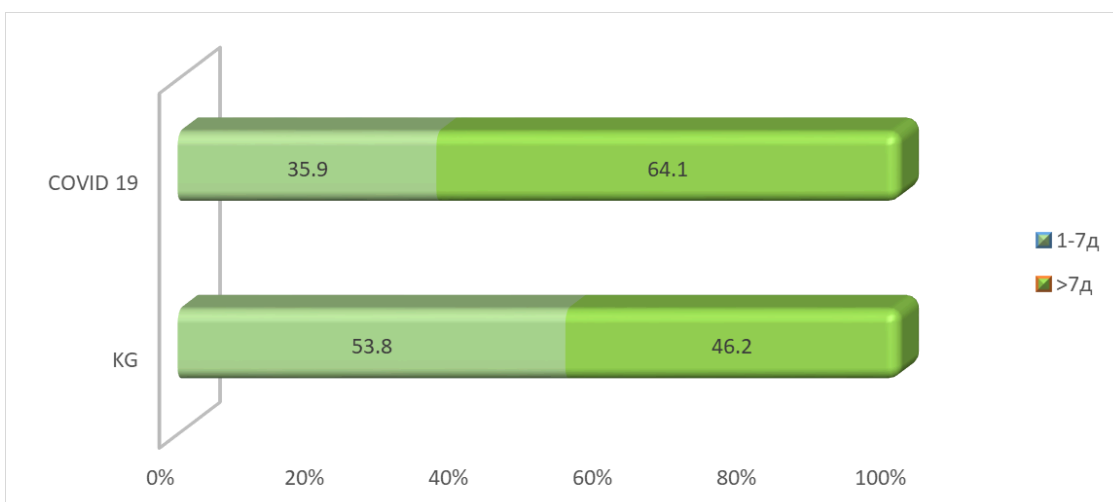


График 19б Дистрибуција на учесниците во студијата според со и без COVID 19 инфекција и должина на траење на болничкиот третман



53.8% од пациентите од КГ биле хоспитализирани од 1 до 7 дена, додека 46.2% од пациентите биле хоспитализирани над 7 дена. Кај пациентите од првата група 70.6% се хоспитализирани над 7 дена, 57.6% од втората група биле хоспитализирани над 7 дена и 71.4% од третата група (табела 19 и график 19а).

Се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу должината на хоспитализација и регистрацијата на COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p < .05$ (Pearson Chi-square: 4.5424, $df=1$, $p=.033065$) (табела 19 и график 19б).

COVID 19 инфекцијата ја зголемува шансата (ризикот) за подолга хоспитализација од 7 дена кај пациентите со МУ за два пати ($OR=2.0797$ 95% CI: 1.0563-4.0945) во однос на пациентите без COVID 19 инфекцијата.

Според модифицирана Rankin скала кај пациентите од КГ се регистрира кај 25.6% лесна попреченост (не може да ги извршува сите претходни активности, но може да се грижи за сопствените работи без помош), потоа следи кај 20.5% тешка попреченост (не може да оди без помош и не може да се грижи за сопствените телесни потреби без помош) и ист процент на починати, кај 15.4% умерена попреченост (бара помош, но може да оди без помош) и кај 11.5% нема значителна попреченост и покрај симптомите (може да ги извршува сите вообичаени должности и активности. Кај 5 пациенти се регистрира оздравување без симптоми.

Во првата група според модифицирана Rankin скала се регистрира кај 29.4% тешка попреченост: не може да оди без помош и не може да се грижи за сопствените телесни потреби без помош починатост на пациентите со МУ, кај 23.5% умерена попреченост: бара помош, но може да оди без помош и кај 17.6% лесна попреченост: не може да ги извршува сите претходни активности, но може да се грижи за сопствените работи без помош

Во втората група според модифицирана Rankin скала се регистрира кај 33.3% од пациентите починатост, потоа следи кај 24.2% тешка попреченост: не може да оди без помош и не може да се грижи за сопствените телесни потреби без помош, , кај 15.1% умерена попреченост: бара помош, но може да оди без помош и лесна попреченост: не може да ги извршува сите претходни активности, но може да се

грижи за сопствените работи без помош, 9.1% нема значителна попреченост и покрај симптомите: може да ги извршува сите вообичаени должности и активности и кај еден пациент е оздравен, нема симптоми.

Во третата група според модифицирана Rankin скала се регистрира кај 71.4% смртност кај пациентите, а кај останатите по еден се регистрираат останатите модалитети на модифицираната Rankin скала (табела 20 и график 20а)

Се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу модифицирана Rankin скала за МУ и регистрацијата на COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p < .05$ (Pearson Chi-square: 6.8270, $df=1$, $p=.008978$) (табела 20 и график 20б).

COVID 19 инфекцијата го зголемува ризикот за смртен исход кај пациентите со МУ за два и пол пати ($OR=2.6513$ 95% CI: 1.2622-5.5694) во однос на пациентите без COVID 19 инфекцијата.

Табела 20 Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и модифицирана Rankin скала.

<i>групи</i> <i>скала</i>	<i>КГ</i>		<i>I</i>		<i>II</i>		<i>III</i>	
	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>	<i>%</i>
1-Оздравен, нема симптоми	5	6.4	0		1	3.0	0	
2-Нема значителна попреченост и покрај симптомите: може да ги извршува сите вообичаени должности и активности	9	11.5	0		3	9.1	1	7.1
3-Лесна попреченост: не може да ги извршува сите претходни активности, но може да се грижи за сопствените работи без помош	20	25.6	3	17.6	5	15.1	1	7.1
4-Умерена попреченост: бара помош, но може да оди без помош	12	15.4	4	23.5	5	15.1	1	7.1
5-Тешка попреченост: не може да оди без помош и не може да се грижи за сопствените телесни потреби без помош	16	20.5	5	29.4	8	24.2	1	7.1

6-починат	16	20.5	5	29.4	11	33.3	10	71.4
<i>групи</i>	<i>КГ</i>		<i>COVID 19 инфекција</i>					
<i>скала</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>		<i>%</i>			
1-Оздравен, нема симптоми	5	6.4	1		1.6			
2-Нема значителна попреченост и покрај симптомите: може да ги извршува сите вообичаени должности и активности	9	11.5	4		6.2			
3-Лесна попреченост: не може да ги извршува сите претходни активности, но може да се грижи за сопствените работи без помош	20	25.6	9		14.1			
4-Умерена попреченост: бара помош, но може да оди без помош	12	15.4	10		15.6			
5-Тешка попреченост: не може да оди без помош и не може да се грижи за сопствените телесни потреби без помош	16	20.5	14		21.9			
6-починат	16	20.5	26		40.6			

График 20а Дистрибуција на учесниците во студијата според групи и модифицирана Rankin скала

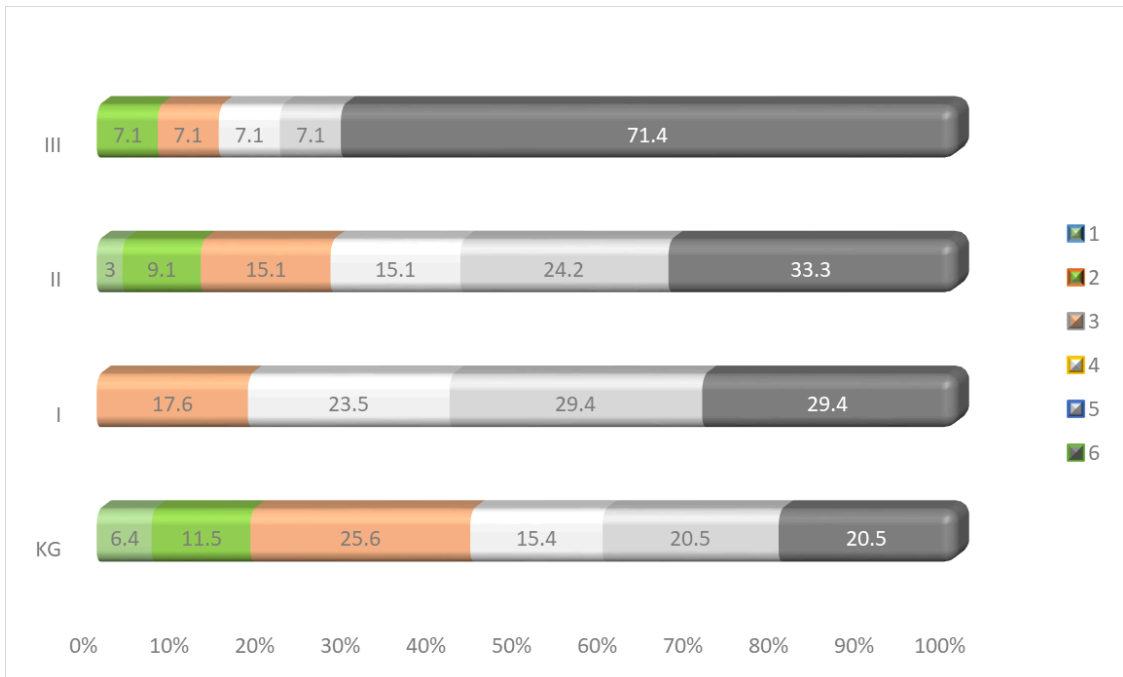
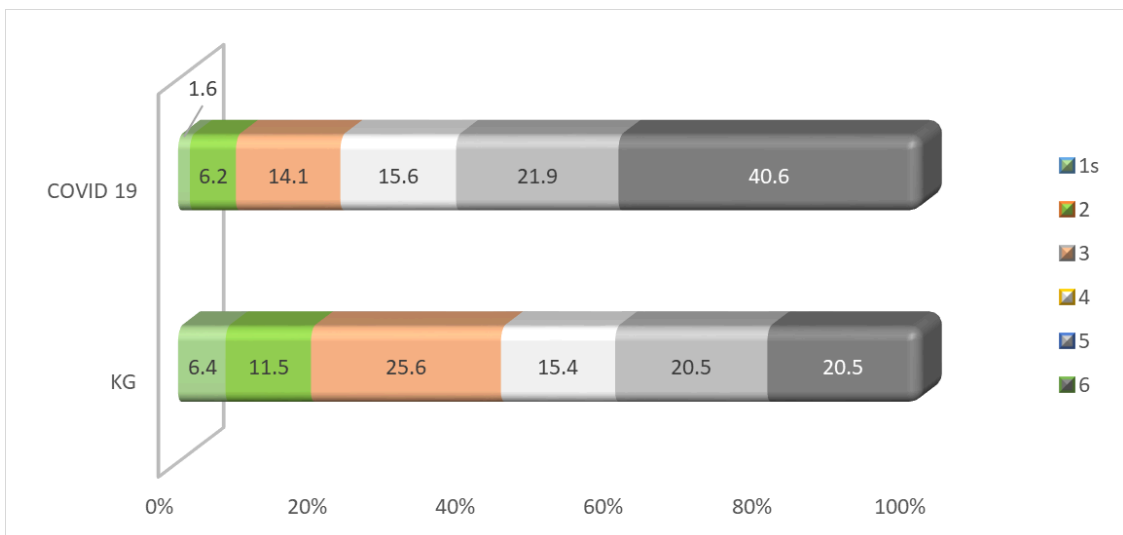


График 20б Дистрибуција на учесниците во студијата според со и без COVID 19 инфекција и модифицирана Rankin скала

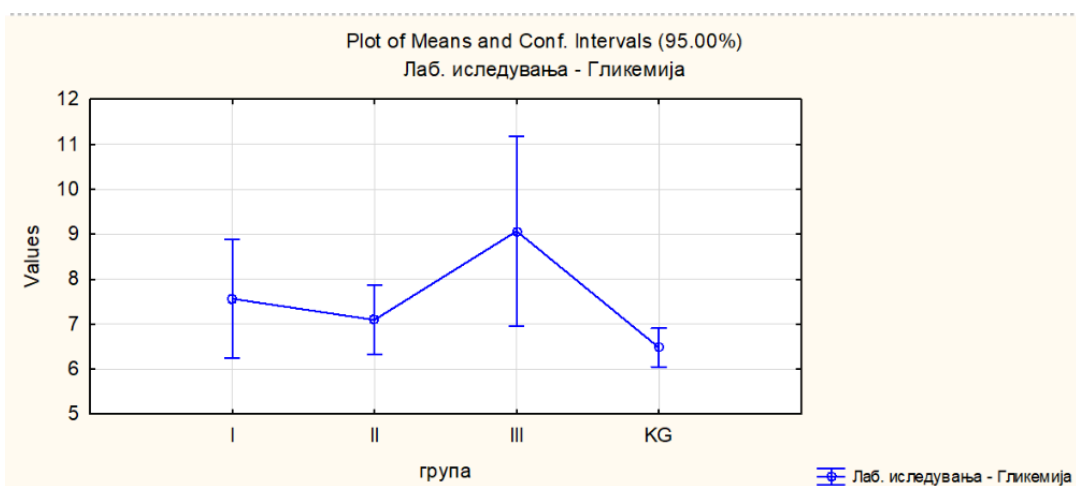


Табела 21 Приказ на просечните вредности на лабораториските истражувања во групите

група	просек	број	Стд.Дев.	мин.	макс.	Q25	Ме	Q75
Гликемија								
I	7.6	17	2.561665	4.2	14.2	5.6	7.0	9.8
II	7.1	33	2.173162	4.3	12.0	5.3	6.3	8.5
III	9.1	14	3.650375	5.0	14.2	5.5	8.1	13.0
КГ	6.5	78	1.925530	3.0	10.8	5.1	5.8	8.0
Лимфоцити								
I	19.0	17	4.5	12.0	25.0	16.0	19.00	22.0
II	28.4	33	9.75010	10.0	46.0	22.0	27.0	35.0
III	18.1	14	7.34697	9.0	32.0	12.0	17.0	24.0
КГ	29.5	78	9.75112	16.0	48.0	22.0	26.0	38.0
Леукоцити								
I	12.8	17	5.39670	6.6	25.0	8.3	11.6	17.0
II	13.2	33	7.82791	3.2	40.0	7.5	12.0	17.3
III	15.1	14	10.25052	3.0	33.0	8.6	11.2	21.1
КГ	7.6	78	2.76456	2.6	15.6	5.6	7.65	9.3
CRP								
I	16.3	17	18.09124	1.1	59.0	3.6	10.0	26.0
II	46.0	33	64.11252	3.6	250.0	7.2	15.8	61.0
III	40.3	14	24.04362	11.1	90.0	23.0	36.5	59.0
КГ	4.5	78	2.68581	1.0	14.0	2.6	4.0	6.0
Холестерол								
I	5.5	17	1.005463	3.2	7.8	4.9	5.4	6.3
II	4.9	33	1.187193	2.3	7.0	4.5	5.1	5.6
III	5.7	14	1.307649	4.1	8.6	5.0	5.45	6.3
КГ	5.4	78	1.266316	3.2	9.5	4.5	5.1	6.0
LDL								
I	4.2	17	1.035758	3.2	7.1	3.6	3.9	4.3
II	4.0	33	1.1	1.3	5.9	3.6	4.0	4.8
III	4.2	14	1.001428	3.0	6.0	3.6	3.9	4.1
КГ	4.1	78	0.792619	2.10	5.9	3.7	4.1	4.5
Уреа								
I	8.3	17	4.70333	3.6	25.0	6.0	7.6	9.0
II	8.6	33	13.08708	2.3	80.0	4.4	6.1	7.6
III	6.8	14	4.10452	2.3	20.0	4.9	5.85	7.0
КГ	6.8	78	3.73334	1.1	23.0	4.1	6.25	7.8
Креатинин								
I	81.2	17	59.60026	40.0	300.0	50.0	76.0	82.0
II	73.3	33	28.90964	40.0	200.0	55.0	69.0	89.0
III	72.6	14	17.60994	45.0	100.0	57.0	77.0	86.0
КГ	78.7	78	23.04259	36.0	150.0	63.0	79.5	91.0
Железо								

I	12.8	17	8.557754	3.0	27.0	5.0	17.2	19.0
II	15.7	33	9.184193	1.1	32.0	8.7	17.3	22.9
III	16.7	14	8.921403	3.0	31.0	6.7	18.1	23.9
КГ	15.5	78	9.288774	2.0	44.0	7.3	16.15	24.0
Se								
I	26.9	17	25.95783	5.0	85.0	10.0	11.0	35.0
II	21.8	33	18.10737	4.0	60.0	9.0	10.0	40.0
III	33.7	14	30.83811	5.0	95.0	10.0	20.5	50.0
КГ	16.1	78	10.71758	1.0	50.0	9.0	14.0	20.0
Д-димери								
I	1558.1	17	1708.759	250.0	5500.0	350.0	840.0	1800.0
II	749.6	33	1177.589	50.0	5060.0	240.0	396.0	560.0
III	5912.5	14	8188.858	150.0	22000.0	560.0	2445.0	5500.0
КГ	265.1	78	125.520	50.0	780.0	175.0	250.0	350.0

График 21а Приказ на просечните вредности на гликемијата во групите



Табела 21а Приказ на Analysis of Variance тест/гликемија

SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
86.83919	3	28.94640	714.8367	138	5.179976	5.588133	0.001201

Табела 21а Приказ на Tukey HSD test

група	{1} - M=7.5653	{2} - M=7.0945	{3} - M=9.0707	{4} - M=6.4800
I {1}		0.899883	0.257874	0.282200
II {2}	0.899883		0.032860	0.562731
III {3}	0.257874	0.032860		0.000532
KG {4}	0.282200	0.562731	0.000532	

Во КГ просечната вредност на гликемијата изнесува 6.5 ± 2.3 mmol/l, во ранг од 1.9 до 3.0 mmol/l, и е повисока од референтните вредности (4.1 - 5.9 mmol/l). 50% од пациентите во КГ имаат вредности на гликемијата над 7.0 mmol/l, Me=5.8 (IQR, interquartile range 5.1 – 8.0). 46.2% од пациентите имаат вредности на гликемијата во граници на референтните вредности, а 51.8% покачени.

Во првата група просечната вредност на гликемијата изнесува 7.6 ± 2.6 mmol/l, во ранг од 4.2 до 14.2 mmol/l, и е повисока од референтните вредности. 50% од пациентите во првата група имаат вредности на гликемијата над 7.0 mmol/l, Me=7.0 (IQR, interquartile range 5.6 – 9.8). 70.6% од пациентите имаат вредности на гликемијата покачени

Во II група просечната вредност на гликемијата изнесува 7.1 ± 2.2 mmol/l, во ранг од 4.3 до 12.0 mmol/l, и е повисока од референтните вредности. 50% од пациентите во II група имаат вредности на гликемијата над 6.3 mmol/l, Me=6.3 (IQR, interquartile range 5.3 – 8.5). 63.6% од пациентите имаат покачени вредности на шеќер во крвта.

Во III група просечната вредност на гликемијата е највисока во однос на групите и изнесува 9.1 ± 3.7 mmol/l, во ранг од 5.0 до 14.2 mmol/l, и е повисока од референтните вредности. 50% од пациентите во III група имаат вредности на гликемијата над 8.1 mmol/l, Me=8.1 (IQR, interquartile range 5.5 – 13.0). 71.4% од пациентите имаат покачени вредности на шеќер во крвта. (табела 21 и график 21a) Според Analysis of Variance тестот се регистрира сигнификантна разлика помеѓу просечните вредности на гликемијата помеѓу четирите групи ($F=5.588133$, $p=0.001201$) (табела 21a).

Според Tukey HSD test разликата се должи на сигнификантната разлика помеѓу просечните вредности на гликемијата помеѓу втората верзус група ($p=0.032860$) и третата верзус КГ ($p=0.000532$) (табела 21a).

Во КГ просечната процентуална вредност на лимфоцитите изнесува $29.5 \pm 9.7\%$, во ранг од 16.0 до 48.0%, и е во граница на референтните вредности (17.0 - 48.0%). 50% од пациентите во КГ имаат вредности над 26.0%, Me=26.0% (IQR, interquartile range 22.0 – 38.0%).

Во првата група просечната процентуална вредност на лимфоцитите изнесува $19.0 \pm 4.5\%$, во ранг од 12.0 до 25.0%, и е во граници на референтните вредности. 50% од пациентите во првата група имаат вредности над 19.0%, $Me=19.0\%$ (IQR, interquartile range 16.0 – 22.0%).

Во II група просечната процентуална вредност на лимфоцитите изнесува $28.4 \pm 9.8\%$, и е во граница на референтните вредности. 50% од пациентите во II група имаат вредности над 27.0 %, $Me=27.0\%$ (IQR, interquartile range 22.0 – 38.0%).

Во III група просечната процентуална вредност на лимфоцитите изнесува $18.1 \pm 7.3\%$, во граници на референтни вредности. 50% од пациентите во III група имаат вредности над 17.0%, $Me=17.0$ (IQR, interquartile range 12.0 – 24.0%) (табела 21 и график 21б).

Според Analysis of Variance тестот регистрира сигнификантна разлика помеѓу просечната процентуална вредност на лимфоцитите кај четирите групи ($F=11.06221$, $p=0.000001$) (табела 21б).

Според Tukey HSD test разликата се должи на сигнификантната разлика помеѓу просечната процентуална вредност на лимфоцитите помеѓу првата верзус втората група ($p=0.002882$), првата верзус КГ ($p=0.000098$), втората верзус третата група ($p=0.002204$) и трета верзус КГ ($p=0.000103$) (табела 21б).

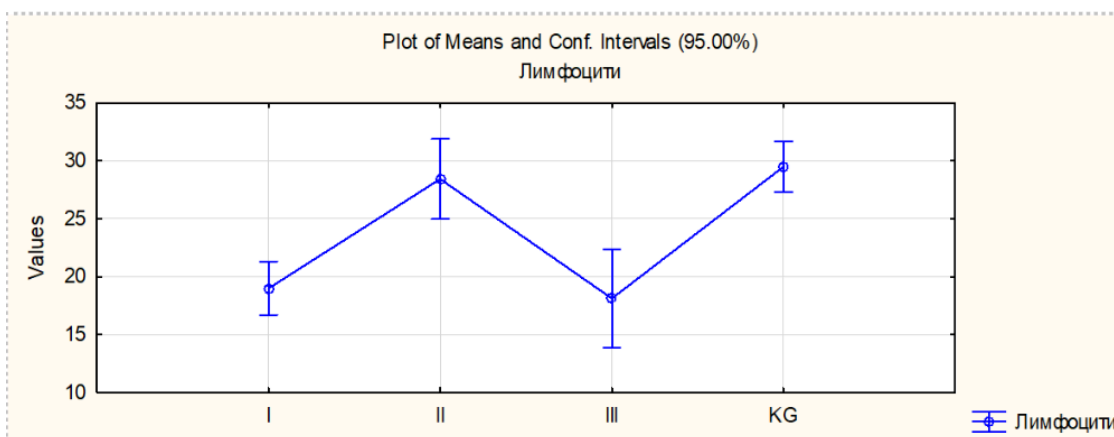
Табела 21б Приказ на Analysis of Variance тест за просечната процентуална вредност на лимфоцитите во групите.

SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
2738.443	3	912.8145	11387.27	138	82.51648	11.06221	0.000001

Табела 21б Приказ на Tukey HSD test

група	{1} - M=19.000	{2} - M=28.424	{3} - M=18.143	{4} - M=29.500
I {1}		0.002882	0.993745	0.000098
II {2}	0.002882		0.002204	0.940948
III {3}	0.993745	0.002204		0.000103
KG {4}	0.000098	0.940948	0.000103	

График 21б Приказ на просечните вредности на лимфоцитите во групите.



Во КГ просечната вредност на леукоцитите изнесува $7.6 \pm 2.8 \cdot 10^3/\text{L}$, во ранг од 2.6 до $15.6 \cdot 10^3/\text{L}$, и е во граница на референтните вредности ($3.5\text{--}10 \cdot 10^3/\text{L}$). 50% од пациентите во КГ имаат вредности над $7.65 \cdot 10^3/\text{L}$, $\text{Me}=7.65 \cdot 10^3/\text{L}$ (IQR, interquartile range $5.6 - 9.3 \cdot 10^3/\text{L}$).

Во првата група просечната вредност на леукоцитите изнесува $12.8 \pm 5.4 \cdot 10^3/\text{L}$, во ранг од 6.6 до $25.0 \cdot 10^3/\text{L}$, и е повисоко од референтните вредности. 50% од пациентите во првата група имаат вредности над $11.6 \cdot 10^3/\text{L}$, $\text{Me}=11.6 \cdot 10^3/\text{L}$ (IQR, interquartile range $8.3 - 17.0 \cdot 10^3/\text{L}$).

Во II група просечната вредност на леукоцитите изнесува $13.2 \pm 7.8 \cdot 10^3/\text{L}$, и е повисоко од референтните вредности. 50% од пациентите во II група имаат вредности над $12.0 \cdot 10^3/\text{L}$, $\text{Me}=12.0 \cdot 10^3/\text{L}$ (IQR, interquartile range $7.5 - 17.3 \cdot 10^3/\text{L}$).

Во III група просечната вредност на леукоцитите изнесува $15.1 \pm 10.3 \cdot 10^3/\text{L}$, е повисоко од референтни вредности. 50% од пациентите во III група имаат

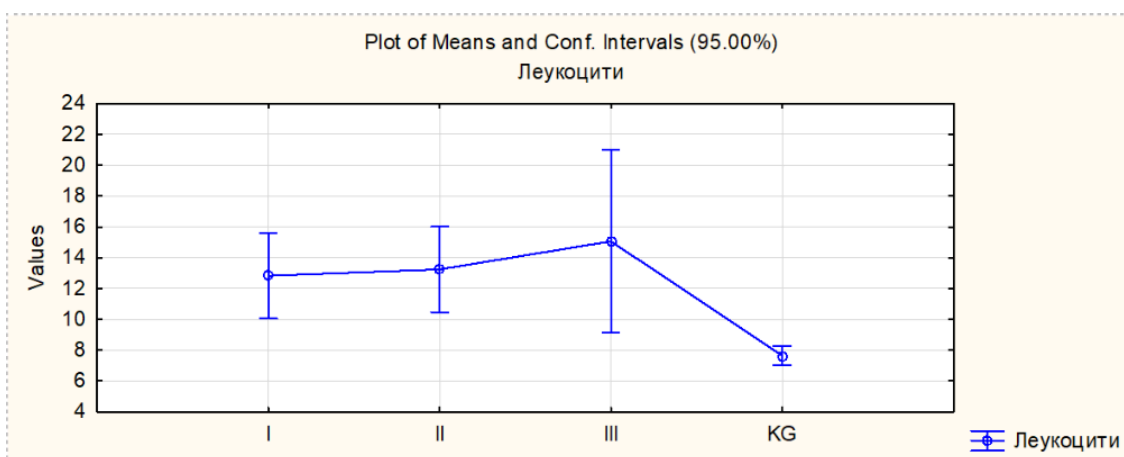
вредности над $17.0 \times 10^3 / L$, $Me=11.2$ (IQR, interquartile range $8.6 - 21.1 \times 10^3 / L$)

(табела 21 и график 21в).

Според Analysis of Variance тестот се регистрира сигнификантна разлика помеѓу просечната вредност на леукоцитите помеѓу четирите групи ($F=13.23431$, $p=0.000000$) (табела 21в).

Според Tukey HSD test разликата се должи на сигнификантната разлика помеѓу просечната вредност на леукоцитите на првата верзус КГ ($p=0.003355$), втора верзус КГ ($p=0.000018$) и трета верзус КГ ($p=0.000040$) (табела 21в).

График 21в Приказ на просечните вредности на леукоцити во групите.



Табела 21в Приказ на Analysis of Variance тест/Le.

SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
1260.504	3	420.1678	4381.275	138	31.74837	13.23431	0.000000

Табела 21в Приказ на Tukey HSD test

група	{1} - M=12.824	{2} - M=13.239	{3} - M=15.064	{4} - M=7.6462
I {1}		0.994698	0.688365	0.003355
II {2}	0.994698		0.740406	0.000018
III {3}	0.688365	0.740406		0.000040
KG {4}	0.003355	0.000018	0.000040	

Во КГ просечната вредност на CRP изнесува $4.5 \pm 2.7 \text{ mg/l}$, во ранг од 1.0 до 14.0 mg/l, и е во граници на референтните вредности ($<5 \text{ mg/l}$). 50% од пациентите во

КГ имаат вредност на CRP над 4.0 mg/l, Me=4.0 mg/l (IQR, interquartile range 2.6 – 6.0 mg/l).

Во првата група просечната вредност на CRP изнесува 16.3 ± 18.1 mg/l ранг од 1.1 до 59.0 mg/l, и е повисока од референтните вредности. 50% од пациентите во првата група имаат вредности на CRP над 10.0 mg/l, Me=10.0 mg/l (IQR, interquartile range 3.6 – 26.0 mg/l).

Во II група просечната вредност на CRP изнесува 46.0 ± 64.1 mg/l и е над референтните вредности, во ранг од 3.6 до 250.0 mg/l. 50% од пациентите во II група имаат вредност на CRP над 15.8 mg/l Me=15.8 (IQR, interquartile range 7.2 – 61.0).

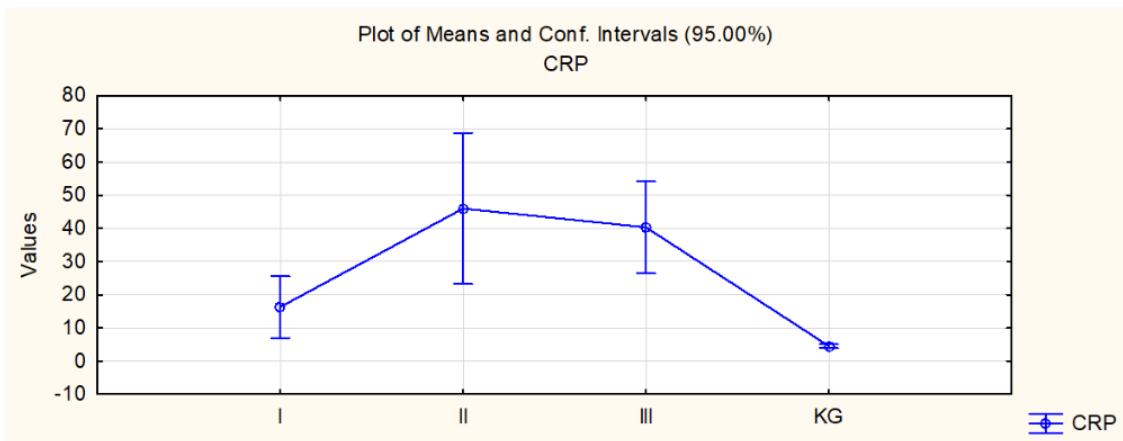
Во III група просечната вредност на CRP изнесува 40.3 ± 24.0 mg/l, во ранг 11.1 до 90.0 mg/l. 50% од пациентите во III група имаат вредност на CRP над 36.5 mg/l, Me=36.5 (IQR, interquartile range 23.0 – 59.0 mg/l). (табела 21 и график 21г)

Во групите се регистрираат високи СД, који индиректно зборуваат за големи варијации на вредностите околу просечната вредност.

Според Analysis of Variance тестот се регистрира сигнификантна разлика помеѓу просечната вредност на CRP помеѓу четирите групи ($F=14.86599$, $p=0.000000$) (табела 21г)

Според Tukey HSD test разликата се должи на сигнификантната разлика помеѓу просечната вредност на CRP на прва верзус втора група ($p=0.011636$), втора верзус КГ ($p=0.000008$) и трета верзус КГ ($p=0.000835$) (табела 21г).

График 21г Приказ на просечните вредности на CRP во групите



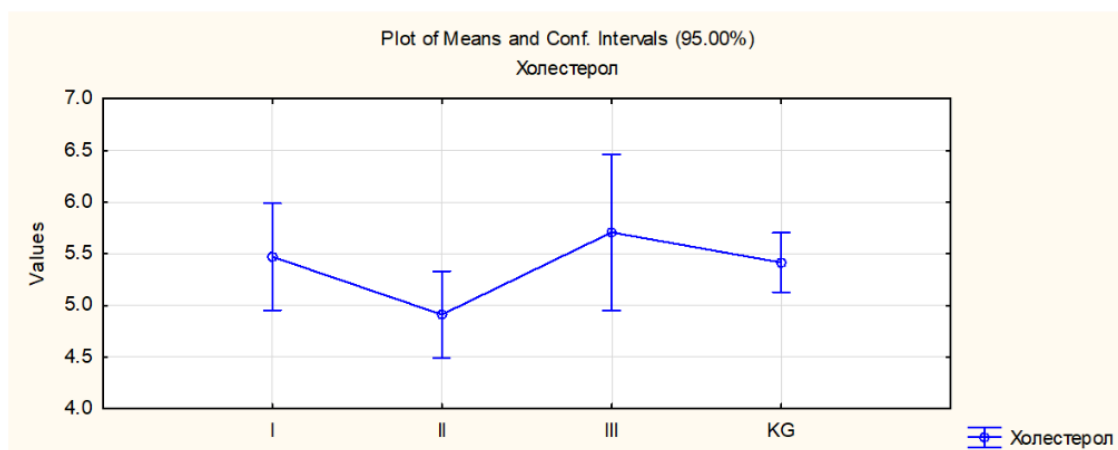
Табела 21г Приказ на Analysis of Variance тест/CRP

SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
46808.68	3	15602.89	144840.7	138	1049.570	14.86599	0.000000

Табела 21г Приказ на Tukey HSD test

група	{1} - M=16.318	{2} - M=45.976	{3} - M=40.321	{4} - M=4.5397
I {1}		0.011636	0.168812	0.525730
II {2}	0.011636		0.947337	0.000008
III {3}	0.168812	0.947337		0.000835
KG {4}	0.525730	0.000008	0.000835	

График 21д Приказ на просечните вредности на холестерол во групите



Табела 21д Приказ на Analysis of Variance тест/холестерол

SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
8.686976	3	2.895659	206.9800	138	1.499855	1.930626	0.127482

Во КГ просечната вредност на холестерол изнесува 5.4 ± 1.3 mmol/L, во ранг од 1.3 до 3.2 mmol/L, и е во граници на референтните вредности (нормален < 5.17 , граничен $5.17 - 6.18$ mmol/l). 50% од пациентите во КГ имаат вредност на холестерол над 5.1 mmol/l, Me=5.1 mmol/l (IQR, interquartile range 4.5 – 6.0 mmol/l).

Во првата група просечната вредност на холестерол изнесува 5.5 ± 1.0 mmol/l ранг од 3.2 до 7.8 mmol/l, и е во граници на референтните вредности. 50% од пациентите во првата група имаат вредности на холестерол над 5.4 mmol/l, Me=5.4 (IQR, interquartile range 4.9 – 6.3 mmol/l).

Во II група просечната вредност на холестерол изнесува 4.9 ± 1.2 mmol/l и е во граници на референтните вредности, во ранг од 2.3 до 7.0 mmol/l. 50% од пациентите во II група имаат вредност на холестерол над 5.1 mmol/l, Me=5.1 (IQR, interquartile range 4.5 – 5.6).

Во III група просечната вредност на холестерол изнесува 5.7 ± 1.3 mmol/l, во ранг 4.1 до 8.6 mmol/l. 50% од пациентите во III група имаат вредност на холестерол над 5.5 mmol/l, Me=5.5 (IQR, interquartile range 5.0 – 6.3 mmol/l). (табела 21 и график 21д)

Според Analysis of Variance тестот не се регистрира сигнификантна разлика помеѓу просечните вредности на холестерол помеѓу четирите групи ($F=1.930626$, $p=0.127482$) (табела 21д).

Во КГ просечната вредност на LDL изнесува 4.1 ± 0.8 mmol/L, во ранг од 2.1 до 5.9 mmol/L, и е во граници на референтните вредности (3.36 - 4.16 mmol/L). 50% од пациентите во КГ имаат вредност на LDL над 4.1 mmol/l, Me=4.1 mmol/l (IQR, interquartile range 3.7 – 4.5 mmol/l).

Во првата група просечната вредност на LDL изнесува 4.2 ± 1.0 mmol/l ранг од 3.2 до 7.1 mmol/l, и е во граници на референтните вредности. 50% од пациентите во првата група имаат вредности на LDL над 3.9 mmol/l, Me=3.9 (IQR, interquartile range 3.6 – 4.3 mmol/l).

Во II група просечната вредност на LDL изнесува 4.0 ± 1.1 mmol/l и е во граници на референтните вредности, во ранг од 1.3 до 5.9 mmol/l. 50% од пациентите во II

група имаат вредност на LDL над 4.0 mmol/l, Me=4.0 (IQR, interquartile range 3.6 – 4.8).

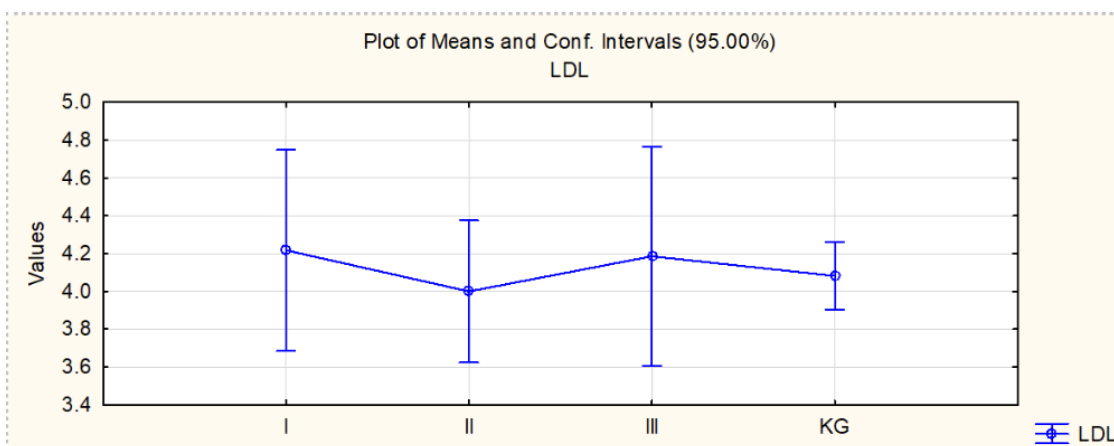
Во III група просечната вредност на LDL изнесува 4.2 ± 1.0 mmol/l, во ранг 3.0 до 6.0mmol/l. 50% од пациентите во III група имаат вредност на LDL над 3.9 mmol/l, Me=3.9(IQR, interquartile range 3.6 – 4.1 mmol/l). (табела21 и график 21ѓ)

Според Analysis of Variance тестот не се регистрира сигнификантна разлика помеѓу просечните вредности на LDL помеѓу четирите групи (F=0.272070, p=0.845458) (табела 21ѓ).

Табела 21ѓ Приказ на Analysis of Variance тест/ LDL

SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
0.677434	3	0.225811	114.5367	138	0.829976	0.272070	0.845458

График 21ѓ Приказ на просечните вредности на LDL во групите



Во КГ просечната вредност на уреа изнесува 6.8 ± 3.7 mmol/L, во ранг од 1.1 до 23.0 mmol/L, и е во граници на референтните вредности (3.2 – 8.3 mmol/L). 50% од пациентите во КГ имаат вредност на уреа над 6.25 mmol/l, Me = 6.25 mmol/l (IQR, interquartile range 4.1 – 7.8 mmol/l).

Во првата група просечната вредност на уреа изнесува 8.2 ± 4.7 mmol/l ранг од 3.6 до 25 mmol/l, и е во граници на референтните вредности. 50% од пациентите во првата група имаат вредности на уреа над 7.6mmol/l, Me = 7.6 (IQR, interquartile range 6.0 – 9.0 mmol/l).

Во II група просечната вредност на уреа изнесува 8.6 ± 13.1 mmol/l и е минимално над референтните вредности, во ранг од 2.3 до 80 mmol/l. 50% од пациентите во II група имаат вредност на уреа над 6.1 mmol/l, Me = 6.1 (IQR, interquartile range 4.4 – 7.6). Во втората група се регистрира висока вредност на СД, која индиректно зборува за големи варијации околу вредностите кај пациентите.

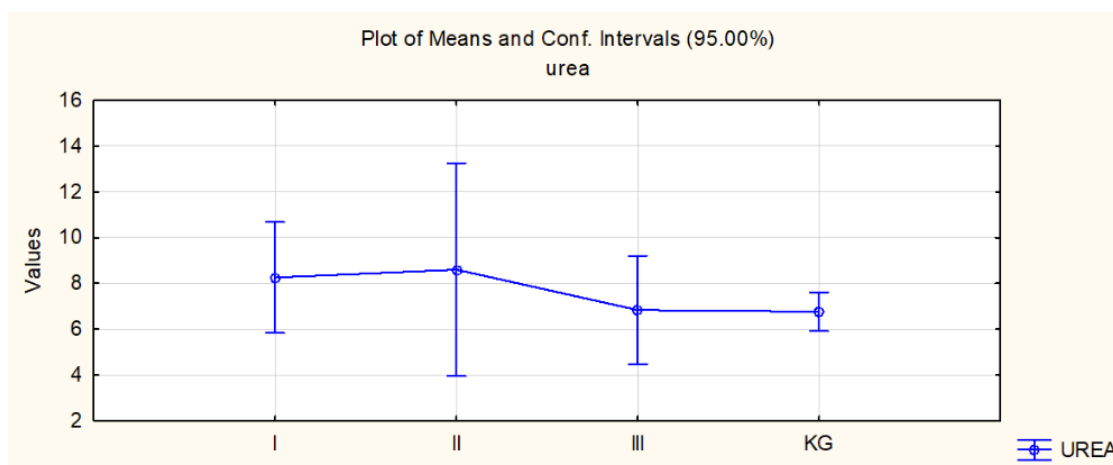
Во III група просечната вредност на уреа изнесува 6.8 ± 4.1 mmol/l, во ранг 2.3 до 20.0 mmol/l. 50% од пациентите во III група имаат вредност на уреа над 5.85 mmol/l, Me = 5.85 (IQR, interquartile range 4.9 – 7.0 mmol/l). (табела 21 и график 21e)

Според Analysis of Variance тестот не се регистрира сигнификантна разлика помеѓу просечните вредности на уреа помеѓу четирите групи ($F=0.618711$, $p=0.604026$) (табела 21e)

Табела 21e Приказ на Analysis of Variance тест/уреа

SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
95.85789	3	31.95263	7126.853	138	51.64386	0.618711	0.604026

График 21e Приказ на просечните вредности на уреа во групите



Во КГ просечната вредност на креатинин изнесува 78.7 ± 23.0 μ mol/L, во ранг од 36.0 до 150.0 μ mol/L, и е во граници на референтните вредности (45 - 109 μ mol/L). 50% од пациентите во КГ имаат вредност на креатинин над 79.5 μ mol/L, Me = 79.5 μ mol/L (IQR, interquartile range 63.0 – 91.0 μ mol/L).

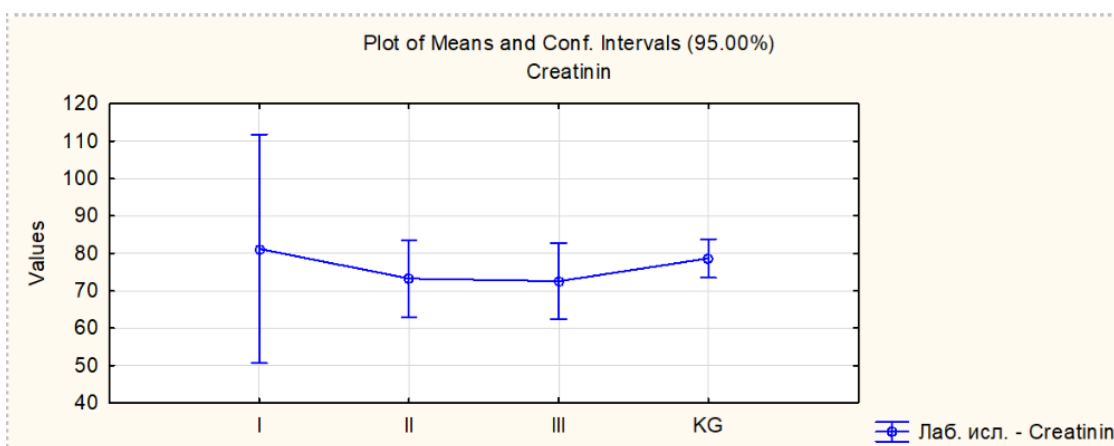
Во првата група просечната вредност на креатинин изнесува $81.2 \pm 59.6 \mu\text{mol/L}$ ранг од 40.0 до $300.0 \mu\text{mol/L}$, и е во граници на референтните вредности. 50% од пациентите во првата група имаат вредности на креатинин над $76.0 \mu\text{mol/L}$, $Me = 76.0$ (IQR, interquartile range $50.0 - 82.0 \mu\text{mol/L}$).

Во II група просечната вредност на креатинин изнесува $73.3 \pm 28.9 \mu\text{mol/L}$ и е во граница на референтните вредности, во ранг од 40.0 до $200.0 \mu\text{mol/L}$. 50% од пациентите во II група имаат вредност на креатинин над $69.0 \mu\text{mol/L}$, $Me = 69.0$ (IQR, interquartile range $55.0 - 89.0 \mu\text{mol/L}$).

Во III група просечната вредност на креатинин изнесува $72.6 \pm 17.6 \mu\text{mol/L}$, во ранг 45.0 до $100.0 \mu\text{mol/L}$. 50% од пациентите во III група имаат вредност на креатинин над $77.0 \mu\text{mol/L}$, $Me = 77.0 \mu\text{mol/L}$ (IQR, interquartile range $57.0 - 86.0 \mu\text{mol/L}$). (табела 21 и график 21ж).

Според Analysis of Variance тестот не се регистрира сигнификантна разлика помеѓу просечните вредности на креатинин помеѓу четирите групи ($F=0.450865$, $p=0.717091$) (табела 21ж).

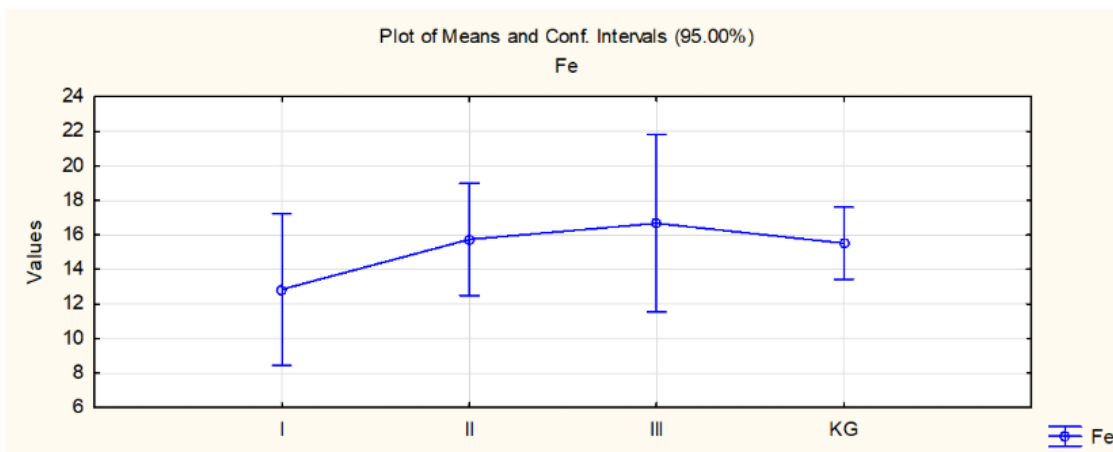
График 21ж Приказ на просечните вредности на креатинин во групите



Табела 21ж Приказ на Analysis of Variance тест/креатинин

SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
1259.433	3	419.8110	128495.0	138	931.1233	0.450865	0.717091

График 21з Приказ на просечните вредности на Fe во групите



Табела 21з Приказ на Analysis of Variance тест на просечните вредности на Fe во групите

SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
138.1391	3	46.04637	11549.29	138	83.69053	0.550198	0.648843

Во КГ просечната вредност на Fe изнесува $15.5 \pm 9.3 \mu\text{mol/L}$, во ранг од 2.0 до $44.0 \mu\text{mol/L}$, и е во граници на референтните вредности ($6.6 - 30 \mu\text{mol/L}$). 50% од пациентите во КГ имаат вредност на Fe над $16.15 \mu\text{mol/L}$, $Me = 16.15 \mu\text{mol/L}$ (IQR, interquartile range $7.3 - 24.0 \mu\text{mol/L}$).

Во првата група просечната вредност на Fe изнесува $12.8 \pm 8.6 \mu\text{mol/L}$ ранг од 3.0 до $27.0 \mu\text{mol/L}$, и е во граници на референтните вредности. 50% од пациентите во првата група имаат вредности на Fe над $17.2 \mu\text{mol/L}$, $Me = 17.2$ (IQR, interquartile range $5 - 19.0 \mu\text{mol/L}$).

Во II група просечната вредност на Fe изнесува $15.7 \pm 9.2 \mu\text{mol/L}$ и е во граница на референтните вредности, во ранг од 1.1 до $32.0 \mu\text{mol/L}$. 50% од пациентите во II група имаат вредност на Fe над $17.3 \mu\text{mol/L}$, $Me = 17.3$ (IQR, interquartile range $8.7 - 22.9 \mu\text{mol/L}$).

Во III група просечната вредност на Fe изнесува $16.7 \pm 8.9 \mu\text{mol/L}$, во ранг 3.0 до $31.0 \mu\text{mol/L}$. 50% од пациентите во III група имаат вредност на Fe над $18.1 \mu\text{mol/L}$, $Me = 18.1 \mu\text{mol/L}$ (IQR, interquartile range $6.7 - 23.9 \mu\text{mol/L}$ l). (табела21 и график 21з)

Според Analysis of Variance тестот не се регистрира сигнификантна разлика помеѓу просечните вредности на Fe помеѓу четирите групи ($F=0.550198$, $p=0.648843$) (табела 21з).

Во КГ просечната вредност на Se изнесува 16.1 ± 10.7 , во ранг од 10 до 50. 50% од пациентите во КГ имаат вредност на Se над 14, $Me = 14$ (IQR, interquartile range 9–20).

Во првата група просечната вредност на Se изнесува 26.9 ± 25.9 , во ранг од 5 до 85. 50% од пациентите во првата група имаат вредности на Se над 11, $Me = 11$ (IQR, interquartile range 10–35).

Во II група просечната вредност на Se е изнесува 21.8 ± 18.1 , во ранг од 4 до 60. 50% од пациентите во II група имаат вредност на Se над 10, $Me = 10$ (IQR, interquartile range 9 – 40).

Во III група просечната вредност на Se изнесува 33.7 ± 30.8 , во ранг 5 до 95. 50% од пациентите во III група имаат вредност на Se над 20.5, $Me = 20.5$ (IQR, interquartile range 10 – 50). (табела21 и график 21и)

Се регистрираат високи СД во групите кои индиректно зборуваат за големи варијации на вредностите околу просечната вредност на Se.

Според Analysis of Variance тестот се регистрира сигнификантна разлика помеѓу просечната вредност на Se помеѓу четирите групи ($F=5.053181$, $p=0.002285$) (табела 21и)

Според Tukey HSD test разликата се должи на сигнификантната разлика помеѓу просечната вредност на Se на КГ верзус третата група ($p=0.003119$). (табела 21и)

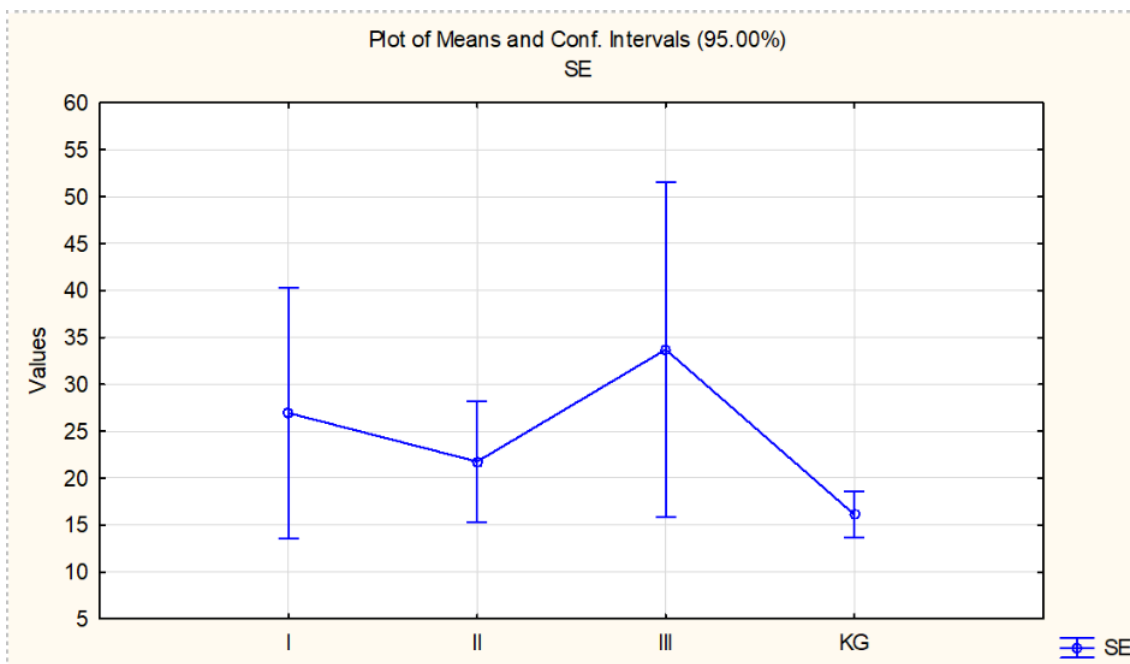
Табела 21и Приказ на Analysis of Variance тест/Se

SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
4692.747	3	1564.249	42480.58	138	307.8303	5.081531	0.002285

Табела 21и Приказ на Tukey HSD test

група	{1} - M=26.941	{2} - M=21.758	{3} - M=33.714	{4} - M=16.128
I {1}		0.755370	0.708078	0.097422
II {2}	0.755370		0.141553	0.410489
III {3}	0.708078	0.141553		0.003119
KG {4}	0.097422	0.410489	0.003119	

График 21и Приказ на просечните вредности на Se во групите



Во КГ просечната вредност на д-димерите изнесува 265.1 ± 125.5 (во граници на референтните вредности <500) во ранг од 50 до 780. 50% од пациентите во КГ имаат вредност на д-димерите под 250, $Me = 250$ (IQR, interquartile range 175– 350).

Во првата група просечната вредност на д-димерите изнесува 1558.1 ± 1708.8 , во ранг од 250 до 5500. 50% од пациентите во првата група имаат вредности на д-димерите над 840, $Me = 840$ (IQR, interquartile range 350-1800).

Во II група просечната вредност на д-димерите е изнесува 749.6 ± 1177.6 , во ранг од 50 до 5060. 50% од пациентите во II група имаат вредност на д-димерите над 396, $Me = 396$ (IQR, interquartile range 240 – 560).

Во III група просечната вредност на д-димерите е највисока и изнесува 5912.5 ± 8188.8 , во ранг од 150 до 22000. 50% од пациентите во III група имаат вредност на д-димерите над 2445, $Me = 2445$ (IQR, interquartile range 560 – 5500). (табела 21 и график 2j)

Се регистрираат високи СД во групите кои индиректно зборуваат за големи варијации на вредностите околу просечната вредност на д-димерите.

Според Analysis of Variance тестот се регистрира сигнификантна разлика помеѓу просечната вредност на д-димерите помеѓу четирите групи ($F=18.42833$, $p=0.000000$) (табела 2j).

Според Tukey HSD test разликата се должи на сигнификантната разлика помеѓу просечната вредност на д-димерите на КГ верзус третата група ($p=0.000008$), прва верзус трета група ($p=0.000036$), втора верзус трета група ($p=0.000008$) (табела 2j).

Табела 2j Приказ на Analysis of Variance тест/д-димери

SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
386214553	3	128738184	964051879	138	6985883	18.42833	0.000000

Табела 2j Приказ на Tukey HSD test

група	{1} - M=1558.1	{2} - M=749.61	{3} - M=5912.5	{4} - M=265.1
I {1}		0.735035	0.000036	0.260252
II {2}	0.735035		0.000008	0.813847
III {3}	0.000036	0.000008		0.000008
KG {4}	0.260252	0.813847	0.000008	

График 2j Приказ на просечните вредности на д-димерите во групите

Табела 22 Приказ на просечните вредности на лабораториските иследувања во две групи – КГ и група со COVID 19 инфекција

Лаб.иследувања	Просек		t-мест	P	број		Стд. Дев.	
	КГ	COVID			КГ	COVID	КГ	COVID
глицемија	6.5	7.7	-2.99520	0.003244	78	64	1.9255	2.725
лимфоцити	29.5	23.7	3.59550	0.000448	78	64	9.7511	9.437
леукоцити	7.6	13.5	-6.20296	0.000000	78	64	2.7646	7.804
CRP	4.5	36.9	-5.76082	0.000000	78	64	2.6858	49.501
холестерол	5.4	5.2	0.86880	0.386445	78	64	1.2663	1.202
LDL	4.01	4.1	-0.10710	0.914861	78	64	0.7926	1.030
urea	6.8	8.1	-1.12527	0.262398	78	64	3.7333	9.828
creatinin	78.7	75.2	0.67506	0.500753	78	64	23.0426	37.469
Fe	15.5	15.2	0.21991	0.826262	78	64	9.2888	8.944
SE	16.1	25.8	-3.22098	0.001589	78	64	10.7176	23.595
Д-димери	265.1	2093.7	-3.65387	0.000364	78	64	125.5199	4421.267

Разликата помеѓу лабораториските иследувања кај пациентите со МУ, поделени во две групи КГ(без) и со COVID 19 инфекција според t-тестот се статистички

сигнификантни за $p < .05$ кај просечната вредност на гликемијата (повисока просечна вредност во втората група), лимфоцити (се регистрира помал просечен број на лимфоцити во втората група), леукоцити (зголемен просечен број во втората група), CRP(зголемена просечна вредност во втората група), SE(зголемена просечна вредност во втората група) и Д-димери(зголемена просечна вредност во втората група). Останатите лабораториски иследувања (просечните вредности) помеѓу двете групи се статистички несигнификантни за $p > .05$ (табела 22).

68.75% од пациентите со МУ позитивна на анамнеза за COVID 19 инфекција при прием и/или во претходните шест месеци, имаат покачени вредности над референтните за шеќер во крвта(хипергликемија), а 46.1% кај пациентите со МУ негативни на анамнеза за COVID 19 инфекција при прием и/или во претходните шест месеци, процентуалната разлика е сигнификантна за $p < .05$ (Difference test, $p = .0068$). Се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу вредности за шеќер во крвта и регистрацијата на COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p < .05$ (Pearson Chi-square: 7.29710, $df=1$, $p = .006907$)

25.0% од пациентите со МУ позитивни на анамнеза за COVID 19 инфекција при прием и/или во претходните шест месеци, имаат вредности на лимфоцитите под референтните(лимфопенија), а 1.3% кај пациентите со МУ негативни на анамнеза за COVID 19 инфекција при прием и/или во претходните шест месеци, процентуалната разлика е сигнификантна за $p < .05$ (Difference test, $p = .0000$). Се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу вредности лимфоцитите и регистрацијата на COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p < .05$ (Pearson Chi-square: 18.7654, $df=1$, $p = .000015$).

57.8% од пациентите со МУ и позитивна анамнеза за COVID 19 инфекција при прием и/или во претходните шест месеци, имаат вредности на леукоцитите над референтните (леукоцитоза), а 15.4% кај пациентите со МУ и негативна на анамнеза за COVID 19 инфекција при прием и/или во претходните шест месеци, процентуалната разлика е сигнификантна за $p < .05$ (Difference test, $p = .0000$). Се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу вредностите на леукоцитите и

регистрацијата на COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p < .05$ (Pearson Chi-square: 28.0018, $df=1$, $p=.000000$).

85.9% од пациентите со МУ и позитивна анамнеза за COVID 19 инфекција при прием и/или во претходните шест месеци имаат вредности на CRP над референтните (покачени вредности), а 29.5% кај пациентите со МУ и негативна на анамнеза за COVID 19 инфекција при прием и/или во претходните шест месеци, процентуалната разлика е сигнификантна за $p < .05$ (Difference test, $p=.0000$). Се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу вредностите на CRP и регистрацијата на COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p < .05$ (Pearson Chi-square: 45.2503, $df=1$, $p=.000000$).

20.3% од пациентите со МУ и позитивна анамнеза за COVID 19 инфекција при прием и/или во претходните шест месеци имаат вредности на холестерол над референтните (покачени вредности), а 17.9% кај пациентите со МУ и негативни на анамнеза за COVID 19 инфекција при прием и/или во претходните шест месеци, процентуалната разлика е несигнификантна за $p > .05$ (Difference test, $p=.7167$). Не се регистрираше сигнификантна поврзаност помеѓу вредностите на холестерол и регистрацијата на COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p > .05$ (Pearson Chi-square: 0.127560, $df=1$, $p=.720975$).

34.4% од пациентите со МУ и позитивна анамнеза за COVID 19 инфекција при прием и/или во претходните шест месеци имаат вредности на LDL над референтните (покачени вредности), а 38.5% кај пациентите со МУ и негативна на анамнеза за COVID 19 инфекција при прием и/или во претходните шест месеци, процентуалната разлика е несигнификантна за $p > .05$ (Difference test, $p=.6139$). Не се регистрираше сигнификантна поврзаност помеѓу вредностите на LDL и регистрацијата на COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p > .05$ (Pearson Chi-square: 0.252946, $df=1$, $p=.615008$).

23.4% од пациентите со МУ и позитивна анамнеза за COVID 19 инфекција при прием и/или во претходните шест месеци имаат вредности на уреа над референтните (покачени вредности), а 21.8% кај пациентите со МУ и негативна на анамнеза за COVID 19 инфекција при прием и/или во претходните шест месеци, процентуалната разлика е несигнификантна за $p > .05$ (Difference test, $p=.8203$). Не се регистрираше сигнификантна поврзаност помеѓу вредностите на уреа и

регистрацијата на COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p > .05$ (Pearson Chi-square: 0.054337, $df=1$, $p=.815681$).

3.1% од пациентите со МУ и позитивна анамнеза за COVID 19 инфекција при прием и/или во претходните шест месеци имаат вредности на креатинин над референтните (покачени вредности), а 6.4% кај пациентите со МУ и негативна на анамнеза за COVID 19 инфекција при прием и/или во претходните шест месеци, процентуалната разлика е несигнификантна за $p > .05$ (Difference test, $p=.3653$). Не се регистрираше сигнификантна поврзаност помеѓу вредностите на креатинин и регистрацијата на COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p > .05$ (Pearson Chi-square: 0.809598, $df=1$, $p=.368239$).

3.1% од пациентите со МУ и позитивна анамнеза за COVID 19 инфекција при прием и/или во претходните шест месеци имаат вредности на железо над референтните (покачени вредности), а 6.4% кај пациентите со МУ и негативна на анамнеза за COVID 19 инфекција при прием и/или во претходните шест месеци, процентуалната разлика е несигнификантна за $p > .05$ (Difference test, $p=.3653$). Не се регистрираше сигнификантна поврзаност помеѓу вредностите на железо и регистрацијата на COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p > .05$ (Pearson Chi-square: 0.809598, $df=1$, $p=.368239$).

54.7% од пациентите со МУ и позитивна анамнеза за COVID 19 инфекција при прием и/или во претходните шест месеци имаат вредности на д-димери над референтните (покачени вредности), а 3.8% кај пациентите со МУ и негативна на анамнеза за COVID 19 инфекција при прием и/или во претходните шест месеци, процентуалната разлика е сигнификантна за $p < .05$ (Difference test, $p=.0000$). Се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу вредностите на д- димери и регистрацијата на COVID 19 инфекција кај пациентите со МУ за $p < .05$ (Pearson Chi-square: 46.3639, $df=1$, $p=.000000$).

6.0 ДИСКУСИЈА

6.1 Демографски карактеристики на пациенти со МУ и пациенти со МУ и Covid 19 инфекција при прием и/или во претходните 6 месеци

Во ова истражување пациентите со првпат поставена дијагноза на мозочен удар беа поделени во четири групи според анамнестичките податоци за тековна или претходна SARS-CoV-2 инфекција. Најголем процент припаѓаа на контролната група без историја на COVID-19 инфекција (54.9%), што е очекувано и конзистентно со повеќето претходни студии во кои доминира популацијата на пациенти без претходна COVID-19 инфекција на прием. Сепак, значајен е удел на пациенти со прележан COVID-19 во последните шест месеци, особено групата II (23.2%), претставува важен наод кој бара подетална анализа.

Сличен тренд е забележан во повеќе меѓународни регистри и големи кохортни студии. Според мултинационалната анализа на Nannoni и соработниците, ризикот за исхемичен мозочен удар останува зголемен од 3–6 месеци по прележана COVID-19 инфекција, што се поврзува со пролонгирана васкуларна воспалителност, ендотелна дисфункција и перзистентна хиперкоагулабилност (135). Ова директно кореспондира со нашиот наод за највисока застапеност токму во групата со претходно, но не и тековно заболување, што укажува дека постковид периодот претставува критичен прозорец за развој на мозочен удар.

Истражувањето на Katsanos et al. покажува дека пациентите со COVID-19 инфекција во последните месеци имаат статистички повисок ризик за прв исхемичен мозочен удар во однос на неинфицираната популација (136). Авторите посочуваат дека овој ризик е најизразен во првите 6–12 недели по инфекцијата, кога прокоагулантните промени и ендотелната дисфункција се најизразени.

Во нашата студија процентуалната застапеност на група II (23.2%) е статистички значајно поголема од групите I и III (12.0% и 9.8%; $p=0.01$). Оваа разлика упатува дека претходно прележаната инфекција, без тековна COVID-19 симптоматологија, можеби претставува најризичен профил за појава на мозочен удар. Слични резултати се забележани и во студијата на Xiong et al. (137), каде што пациенти со

резидуални воспалителни биомаркери и микроваскуларна дисфункција по COVID-19 имаат зголемена инциденца на артериски тромботски настани.

Во споредба со групите со тековна COVID-19 инфекција (I и III), кај нашите пациенти не се забележува доминантна застапеност. Ова може да се објасни со неколку фактори наведени во литературата :за.пациентите со активен COVID-19, особено со тешка клиничка слика, почесто се хоспитализираат во инфективни или интензивни одделенија, па се поретко доаѓаат на невролошки прием (138); б.Акутниот COVID-19 може да доведе до фатални компликации пред клинички да се манифестира мозочен удар, што го намалува бројот на регистрирани случаи во невролошките одделенија (139); с. Според повеќе автори, ризикот за мозочен удар достигнува врв во пост-инфективниот период (4–12 недели), а не во текот на акутната инфекција (135, 136).

Земајќи го предвид сето ова, распределбата на пациентите во нашата студија е конзистентна со глобалните трендови и ја потврдува потребата од внимателно следење на пациенти во постковид периодот. Овој период, според нашите податоци, се покажува како најкритичен во однос на ризик за појава на прв исхемичен мозочен удар.

Во нашата студија, вкупно 64 пациенти (45.1%) со првпат поставена дијагноза на мозочен удар имале позитивна анамнеза за COVID-19 инфекција на прием и/или во последните шест месеци. Овој релативно висок процент е компатибилен со повеќе меѓународни извештаи кои укажуваат дека значителен дел од пациентите со исхемичен мозочен удар во постпандемските периоди имаат тековна или неодамнешна SARS-CoV-2 инфекција (1–3). Според анализата на Fridman и соработниците (2020), до 46% од пациентите хоспитализирани со мозочен удар имале докази за претходна или тековна COVID-19 инфекција, што е во целосна согласност со нашиот процентуален опфат (140).

И покрај релативно високиот удел на пациенти со COVID-19 анамнеза, нашата статистичка анализа не покажа значајна поврзаност помеѓу припадноста на пациентите во групи со и без COVID-19 инфекција ($\chi^2=0.6918$; $p=0.4055$). Овој резултат сугерира дека само присуството на COVID-19 анамнеза — без дополнителни клинички или лабораториски параметри — можеби не е доволно чувствителен маркер за разликување на ризичните пациенти со МУ.

Слични заклучоци се донесени и во студиите на Ntaios et al., каде што авторите истакнуваат дека иако COVID-19 може да го зголеми ризикот за МУ, самиот статус на инфекција не секогаш корелира со фреквенцијата или дистрибуцијата на пациентите по групи доколку не се земат предвид фактори како тежина на инфекцијата, време од инфекцијата и придружни коагулопатии (141).

Дополнително, Marcus et al. покажуваат дека значајноста на поврзаност помеѓу COVID-19 и мозочниот удар станува поочигледна само кога се анализираат специфични подгрупи — како пациенти со висок ниво на D-dimer, тежок COVID-19 или оние кои развиле мултисистемско воспаление (142). Во тој контекст, нашиот незначаен χ^2 резултат може да укажува дека анализата базирана само на присуство/отсуство на инфекција е премногу груба категорија за да покаже статистичка разлика.

Исто така, важно е да се напомене дека дел од литературата опишува значајна варијабилност во застапеноста на COVID-19 кај пациенти со МУ во зависност од временскиот период на пандемијата, достапноста на тестирање и критериумите за прием. На пример, Reddy et al. регистрираат огромни разлики меѓу различни центри, со опфат на COVID-позитивни пациенти од 12% до дури 60%, што ја потврдува хетерогеноста и сложеноста на ваквите споредби (143).

Во рамките на нашето истражување, високата застапеност на COVID-позитивни пациенти и истовремено отсуството на статистички значајна разлика може да укажува дека SARS-CoV-2 инфекцијата е важен, но не и единствен фактор кој ја определува појавата на мозочен удар во нашата популација. Веројатно постојат и други коегзистентни ризик-фактори, како традиционалните васкуларни фактори, коморбидитети и социо-економски параметри, кои исто така играат значајна улога и ја „разредуваат“ статистичката поврзаност.

Во нашата студија, машкиот пол доминира во сите групи на пациенти со мозочен удар (51.3%, 70.6%, 63.6% и 78.6%), што е во согласност со повеќе меѓународни анализи кои доследно укажуваат дека мажите имаат поголема инциденца на исхемичен мозочен удар во споредба со жените, особено во средната и постарата животна доба (1–3). Овој тренд се повторува и кај пациентите со COVID-19 анамнеза, каде што во нашата популација 68.7% од пациентите со МУ и тековна/претходна SARS-CoV-2 инфекција биле мажи. Оваа застапеност е

повисока од очекуваните популациски дистрибуции и укажува на потенцијална полова ранливост во контекст на COVID-19 и мозочниот удар.

Статистичката анализа покажа сигнификантна поврзаност помеѓу полот и присуството на COVID-19 инфекција кај пациентите со МУ ($\chi^2=4.4396$; $p=0.035$), со што се потврдува дека мажите во нашата студија имаат значително повисока веројатност да се јават со МУ во контекст на COVID-19 инфекција. Дополнително, пресметаната odds ratio ($OR=2.09$; 95% CI: 1.05–4.17) покажува дека машкиот пол ја зголемува шансата за мозочен удар за околу два пати кај COVID-позитивните пациенти во споредба со жените. Овој наод е компатибилен со широк спектар на студии кои покажуваат дека мажите не само што имаат повисока инциденца на COVID-19 инфекција, туку и потежок клинички тек, поголема веројатност за тромботски компликации и повисока смртност (144- 146). Според студијата на Peckham et al. (144), машкиот пол е независен ризик-фактор за тешка форма на COVID-19, со повисока стапка на ICU прием и поголема склоност кон компликации како хиперкоагулабилност и системско воспаление, кои се добро познати механизми поврзани со мозочниот удар.

Во однос на цереброваскуларните компликации конкретно, истражувањата на Yaghi et al. и Dogra et al. покажуваат дека COVID-19 поврзаните мозочни удари се почести кај мажи и имаат потежок невролошки дефицит, што ги поткрепува нашите резултати (147, 148) . Неколку студии, вклучувајќи ги анализите на Malecki et al. (149), дополнително потенцираат дека SARS-CoV-2 кај мажите предизвикува поекспресирана ендотелна дисфункција и повисоки нивоа на тромбогенеза, што би можело да објасни зошто кај нашата популација OR е значајно повисок во машката група

Друг механизам кој може да ја објасни половата разлика е различната имунолошка реактивност. Жените имаат посилна вродена и стекната имунолошка реакција, како и повисока експресија на Toll-like рецептори и подобра антивирусна сигнализација, што може да резултира со пониски стапки на компликации кај COVID-19 (150). Во исто време, ACE2 рецепторите, кои служат како влезна точка за SARS-CoV-2, се повеќе експресирани кај мажи (151), што може да објасни повисока чувствителност кон васкуларни и тромботски настани.

Нашите резултати се во согласност со овие патофизиолошки и епидемиолошки согледувања. Високата застапеност на машкиот пол и статистички значајната корелација со COVID-19 статусот дополнително ја нагласуваат важноста на полот како независен ризик-фактор за COVID-19 поврзан со мозочен удар.

Во нашата студија, возрасната група над 60 години беше доминантно застапена во сите анализирани подгрупи на пациенти со мозочен удар (71.8%, 82.3%, 84.9% и 92.9%), при што процентуалните разлики беа статистички високо сигнификантни ($p < 0.05$). Ова е очекувано и целосно конзистентно со општо прифатените епидемиолошки сознанија дека возраста претставува најсилен независен ризик-фактор за исхемичен мозочен удар (152-154). Според податоците на European Stroke Organisation, мозочниот удар претставува значаен јавноздравствен товар во Европа, при што стареењето на популацијата и повисоката возраст се сметаат за важни фактори кои придонесуваат за зголемена инциденца и оптоварување од мозочен удар (153), ова е во согласност со нашите резултати, каде што возрасната група над 60 години беше доминантно застапена во сите анализирани подгрупи.

Кога се анализира врската меѓу COVID-19 и возраста, во нашата популација 85.9% од пациентите со COVID-19 поврзан МУ беа над 60 години, што е значително повеќе во споредба со контролната група (71.8%). Ова ја нагласува ранливоста на постарата популација не само за мозочен удар, туку и за COVID-19 како тригер или модификатор на ризик.

Статистичката анализа покажа значајна поврзаност меѓу возраста (над/под 60 години) и присуството на COVID-19 инфекција кај пациентите со мозочен удар ($\chi^2=4.1204$; $p=0.042$), додека пресметаната odds ratio (OR=2.40; 95% CI: 1.02–5.67) укажува дека пациентите постари од 60 години имаат *скоро два и пол пати поголема веројатност* да се јават со МУ во контекст на COVID-19 инфекција во споредба со помладите пациенти. Овој резултат е компатибилен со најновите меѓународни податоци. Студиите на Yaghi et al., Nannoni et al. и Li et al. покажуваат дека ризикот за тромботски компликации, вклучувајќи МУ, е највисок токму кај постарите пациенти со COVID-19 (135, 147, 155). Според Ntaios et al. (2020), просечната возраст на COVID-19 позитивни пациенти со МУ е значително

повисока од онаа на COVID-негативни пациенти, што ги поддржува нашите резултати (141).

Патофизиолошките механизми кои стојат зад оваа поврзаност се добро документирани. Постарата возраст е поврзана со повисока склоност кон хиперкоагулабилност и ендотелна дисфункција, стареењето води до базална ендотелна фрагилност, намалена продукција на NO, зголемена васкуларна воспалителност и нарушена микроциркулација. SARS-CoV-2 дополнително ја влошува оваа состојба преку ACE2 зависни механизми и масивна цитокинска активација (156). Висока преваленца на коморбидитети (хипертензија, дијабетес, АФ) со повеќето коморбидитети кои го зголемуваат ризикот за МУ имаат експоненцијално повисока застапеност кај постарата популација. Комбинацијата COVID-19 + коморбидитети создава т.н. „multiple hit model“ за цереброваскуларна инјурија (157). Пониска имуно-резерва и променета воспалителна реакција, имуносенесценцијата кај постарите возрасни лица води до дисрегулирана имунолошка реакција на SARS-CoV-2, што пак ја зголемува акумулацијата на тромбо-воспалителни процеси поврзани со мозочниот удар (158). Повисока експресија на ACE2 рецептори и поизразени системски оштетувања, неколку студии укажуваат дека експресијата на ACE2 варира со возраста, а пациентите над 60 години имаат поголем ризик за мултисистемско воспаление, ARDS и тромбози (159).

Нашите резултати, кои покажуваат дека возраста над 60 години го зголемува ризикот за COVID-поврзан мозочен удар за околу 2.4 пати, ги рефлектираат истите глобални трендови и ја поддржуваат хипотезата дека возраста е еден од најмоќните модулатори на ризикот.

6.2 Ризик фактори кај пациенти со МУ и пациенти со МУ и Covid 19 инфекција при прием и/или во претходните 6 месеци

Во нашето истражување, распределбата на пациентите според местото на живеење покажа лесна, но несигнификантна доминација на пациенти од урбани средини во групите КГ (52.6%), I (64.7%) и III (64.3%), додека во групата II (51.5%) малку повисок процент потекнуваа од рурална средина. Сепак, статистичката анализа не

покажа значајна поврзаност меѓу местото на живеење и регистрацијата на COVID-19 кај пациентите со мозочен удар ($\chi^2=0.1924$; $p=0.6609$), што укажува на тоа дека урбано-руралните разлики не играат значајна улога во ризикот за COVID-19 поврзан МУ во нашата популација.

Овој резултат е во согласност со дел од меѓународната литература, каде што повеќе студии покажуваат дека урбано-руралните разлики имаат ограничено или непостојано влијание врз ризикот за мозочен удар во контекст на COVID-19, особено кога примероците се од релативно хомогени географски региони (160, 161). На пример, анализата на Shah et al. покажува дека иако урбаните средини имаат повисока циркулација на SARS-CoV-2 поради поголема густина на население, ова не секогаш се преведува во значајно повисока инциденца на COVID-19 поврзани со мозочни удари (162). Во некои големи земји, како САД и Индија, руралните пациенти имаат повисок ризик за тешки компликации од COVID-19 поради ограничен пристап до здравствена услуга и доцна хоспитализација (163). Но овие разлики се најчесто изразени во држави со екстремни географски и социо-економски варијации. Во помали и географски компактни региони, како нашиот, претходните истражувања покажуваат дека урбано-руралните разлики имаат минимално влијание врз исходите на мозочниот удар (152).

Во контекст на пандемијата, најголем број ризик-фактори за COVID-19 поврзан мозочен удар се поврзани со: возраста, полот, коморбидитетите (ХТН, АФ, ДМ), тежината на COVID-19 инфекцијата, коагулопатии, а не толку со местото на живеење (135, 164). Ова е целосно компатибилно со нашите резултати, каде што урбано-руралната дистрибуција не покажа значајна статистичка асоцијација со COVID-19 статусот.

Сепак, лесната тенденција на поголема застапеност на урбани пациенти во повеќето групи можеби се рефлектира со подостапна здравствена инфраструктура во урбаните региони, која води до поголема веројатност за хоспитализација и дијагностицирање, со поголема циркулација на SARS-CoV-2 во урбаните средини во одредени периоди на пандемијата, со подобра здравствена едукација и помала стигма поврзана со барање медицинска помош. Сепак, ниту една од овие

тенденции не беше доволно силна за да создаде статистички значајни разлики во нашата популација.

Во спроведеното истражување, брачниот статус покажува интересни, но статистички ограничени обрасци. Во контролната група (КГ), како и во групите I и II, доминираат пациенти кои се женети/мажени (64.1%, 88.2% и 57.6%, соодветно), со статистички значајни разлики во однос на другите модалитети ($p < 0.05$). Овој тренд не е изненадувачки, бидејќи во повеќето епидемиолошки истражувања возрасната група која најчесто се јавува со мозочен удар се лица над 60 години и претежно припаѓа на стабилен брачен статус (152, 165).

Во групата III, распоредот е порамномерен: 50% од пациентите беа женети/мажени, додека 42.9% беа вдовци/вдовици. Иако постои видлива тенденција која рефлектира повисока старост и можни промени во социјално-семејната структура кај оваа група, процентуалната разлика не достигна статистичка значајност ($p > 0.05$). Ова може да се должи на малата големина на примерокот во групата III.

Клучниот статистички наод е дека не се регистрира значајна поврзаност помеѓу брачниот статус и регистрацијата на COVID-19 инфекција кај пациентите со мозочен удар ($\chi^2 = 0.2455$; $p = 0.9699$). Овој резултат укажува дека брачниот статус, за разлика од возраста и полот, не претставува модификатор на ризик за COVID-19 поврзан мозочен удар во нашата популација.

Ова е во согласност со литературата, каде што брачниот статус генерално не се смета за директен биолошки ризик-фактор ниту за мозочен удар ниту за COVID-19 инфекција (166, 167). Сепак, неколку големи популациски студии покажуваат дека брачниот статус може индиректно да влијае врз здравствените исходи. Социјална поддршка и брзина на реакција при акутни симптоми-женетите/мажените пациенти почесто побрзо бараат медицинска помош, што може да влијае врз исходот, но не нужно врз инциденцата (168). Животен стил и придржување кон терапија- Неколку студии сугерираат дека лицата во брак имаат подобра контрола на хроничните заболувања како дијабетес и хипертензија, што теоретски може да го модулира ризикот од мозочен удар (169), но овие ефекти не секогаш се реплицираат во клинички анализи на акутни состојби. Возраст како конфундер- вдовците/вдовиците вообичаено се постара популација, што може да

создава привидни разлики во необработени податоци, но кога се анализира COVID-19 како коваријанта, брачниот статус ја губи статистичката значајност (170).

Голем број студии за COVID-19 исто така покажуваат дека брачниот статус нема значајно влијание врз ризикот од инфекција или тежината на клиничката слика, откако ќе се контролираат за возраст, коморбидитети и социо-економски статус (8,9). Ова ја потврдува нашата анализа каде χ^2 вредноста е ниска и p -вредноста висока ($p=0.9699$), што значи дека брачниот статус не е релевантен предиктор за појава на МУ во контекст на COVID-19.

Во нашата студија, степенот на образование покажува изразен, но статистички ограничен образец. Во контролната група (КГ) и во групата II, пациентите со основно образование доминираат со сигнификантно повисоки проценти (61.5% и 66.7%, $p<0.05$). Ова е во согласност со податоците дека пониското образовно ниво е често поврзано со повисока преваленца на традиционални васкуларни ризик-фактори, како хипертензија, пушење, физичка неактивност и неконтролирана дијабетес мелитус (171-173).

Во групата I и групата III, основното образование е исто така најзастапено (52.9% и 50.0%), но разликите не беа статистички значајни ($p>0.05$). Ова може да се должи на помалата големина на примероците или на порамномерната распределба на различните образовни категории во овие подгрупи.

Кога се оценува односот помеѓу степенот на образование и COVID-19 статусот кај пациентите со мозочен удар, статистичката анализа не покажа значајна поврзаност (χ^2 $p=0.9699$). Ова укажува дека образовното ниво, иако може индиректно да влијае врз општата здравствена состојба, животните навики и контролата на васкуларните ризик-фактори, во нашата анализа не се издвои како значаен модификатор на ризик за мозочен удар поврзан со COVID-19 инфекција.

Овој наод е делумно усогласен со меѓународните сознанија според кои социјалните детерминанти, вклучувајќи го образованието и социоекономскиот статус, имаат значајна улога во долгорочниот ризик за мозочен удар, преку влијание врз животните навики, контролата на ризик-факторите и пристапот до превентивна здравствена грижа (172–174). Пониското образование најчесто е

поврзано со повисока застапеност на нездрави животни навики, послаба контрола на ризик-факторите и ограничен пристап до превентивна здравствена грижа(147-177). Сепак, во нашата студија образованието не покажа статистички значајна поврзаност со COVID-19 статусот кај пациентите со мозочен удар.

Причините за доминацијата на групата со пониско образование можат да се разгледуваат во рамки на следните механизми: Повисока изложеност на ризик-фактори кај лица со пониско образование- Епидемиолошките студии покажуваат дека лица со пониско образование имаат значително повисока преваленца на: хипертензија, пушење, дебелина, физичка неактивност, неконтролиран ДМ2, кои се најсилните ризик-фактори за МУ (172, 173,177). Подоцна јавување на медицинска помош- Повеќе студии укажуваат дека пониското образование е поврзано со доцно препознавање на симптомите на мозочен удар, што влијае врз исходот, но не нужно врз неговата инциденца (178). COVID-19 и образованието – ограничена поврзаност - Иако почетните пандемиски извештаи алудираа дека пониските социо-економски групи се почесто изложени на SARS-CoV-2 поради природата на работата и ограничениот пристап до здравство, големи мета-анализа покажаа дека образованието само по себе не е независен предиктор за развој на тешки компликации, вклучувајќи и мозочни удари (176, 179, 180) Затоа, нашите резултати покажуваат доминација на основно образование, но без значајна врска со COVID-19 статусот — се совпаѓаат со светските податоци. Тие укажуваат дека образованието е повеќе структурен ризик-фактор кој посредно влијае преку здравствените навики и ризик-фактури, отколку директен фактор поврзан со COVID-19 или COVID-19 поврзан мозочен удар.

Во нашата студија, работниот статус на пациентите со мозочен удар покажува изразена и статистички значајна доминација на пензионери во сите анализирани групи. Во контролната група (70.5%), групата I (70.6%), групата II (66.7%) и групата III (71.4%), пензионерите се најзастапени, со висока статистичка сигнификантност ($p < 0.05$). Овој наод е очекуван и е во целосна согласност со глобалните податоци дека мозочниот удар најчесто се јавува во повозрасната популација, која по дефиниција има висок процент неактивни или пензионирани лица(181-183) .

Работниот статус е тесно поврзан со возраста, што го рефлектира фактот дека пензионираната популација често ги акумулира главните ризик-фактори за мозочен удар: хипертензија, атеросклероза, срцеви аритмии, дијабетес и намалена физичка активност (184, 185). Затоа, високата застапеност на пензионери кај сите подгрупи не изненадува и претставува воспоставен епидемиолошки модел.

Кога се анализира односот меѓу работниот статус и присуството на COVID-19 инфекција кај пациентите со МУ, не се регистрира статистички значајна поврзаност ($\chi^2=0.2095$; $p=0.9005$). Тоа значи дека работниот статус, за разлика од возраста и полот, не претставува специфичен модификатор на ризик за појава на мозочен удар во контекст на SARS-CoV-2 инфекција.

Овој резултат е компатибилен со актуелната литература, каде што работниот статус главно се разгледува како социо-економски индиректен фактор, а не како биолошки или клинички ризик-фактор за COVID-19 или за COVID-19 поврзани cerebrovasculарни компликации (175,176,180). Голем број студии покажуваат дека: возраста, а не видот на работна активност, е доминантниот ризик-фактор за COVID-19 компликации- Според Clark et al., возраста и коморбидитетите се многу посуштински за прогнозата на COVID-19 отколку социо-економскиот статус или типот на работна активност(175). Работниот статус има индиректно влијание преку животен стил- Пензионерите често имаат: повисока преваленца на седентарен стил на живот, поголема акумулација на хронични заболувања, почеста употреба на медикаменти, што ги прави поранливи на МУ, но не објаснува појава на COVID-19 поврзан МУ(184, 186). COVID-19 инфекцијата е независен ризик-фактор за мозочен удар, но без јасна корелација со работниот статус- Според Nannoni et al. (2022), ризикот за исхемичен мозочен удар кај COVID-19 позитивни пациенти е поврзан со воспалителни и тромботски механизми, без разлика на социо-економскиот контекст (135). Пензионерите се почести во популацијата со мозочен удар и надвор од COVID-контекст- Ова е добро документирано во големите кохортни студии како Framingham и Oxford Vascular Study (152, 182,183). Нашиот резултат, според кој работниот статус *не е значајно асоциран* со COVID-19 инфекцијата кај пациентите со МУ, укажува дека доминацијата на пензионери во сите групи претставува одраз на возрасната

структура на ризичната популација, а не специфична последица на SARS-CoV-2 инфекцијата.

а. Пушење, COVID-19 и ризик за мозочен удар

Во контролната група (КГ) 39.7% од пациентите со мозочен удар биле активни пушачи, додека 60.3% не пушеле. Овој процент е конзистентен со глобалните податоци, кои покажуваат дека пушењето претставува еден од главните модификативни ризик-фактори за МУ, присутен во 30–40% од пациентите со исхемичен мозочен удар (154,187).

Во групите со COVID-19 позитивна анамнеза се забележува уште поголема застапеност на пушачите: 58.8% во група I, 54.5% во група II и 64.3% во група III. Иако овие разлики не се статистички значајни при директна споредба на групите ($p>0.05$), сепак покажуваат тренд на поголема застапеност на пушењето кај COVID-позитивните пациенти со МУ во однос на контролната група.

Клучниот наод е дека пушењето и COVID-19 инфекцијата заедно се поврзани со значително зголемен ризик за мозочен удар, при што статистичката анализа регистрира сигнификантна поврзаност меѓу пушењето и COVID-19 статусот ($\chi^2=4.599$; $p=0.032$). Пресметаната odds ratio (OR=2.40; 95% CI: 1.06–4.07) дополнително покажува дека пушачите со COVID-19 инфекција имаат речиси два и пол пати поголема веројатност да развијат мозочен удар отколку непушачите.

Овој резултат е во силна согласност со светската литература. Познато е дека пушењето: ја оштетува ендотелната функција, го зголемува оксидативниот стрес, ја зголемува коагулабилноста, ја засилува атеросклерозата, што го прави еден од најсилните превентивно модификативни ризици за исхемичен мозочен удар (184,188,189). Интеракција меѓу пушењето и COVID-19 - Голем број студии покажуваат дека пушачите имаат: повисока експресија на ACE2 рецептори, повисока подложност на вирусна пенетрација, поизразена системска воспалителна реакција, повисок ризик за тромботски компликации (135,190-192). Овие механизми го објаснуваат синергискиот ефект меѓу пушењето и COVID-19 врз развојот на мозочен удар. Споредбено со меѓународни студии- COVID-19 и пушењето покажуваат повисок ризик за цереброваскуларни настани- Иследувањето на Patanavanich & Glantz потврдува дека пушачите имаат значително повисок ризик за тешка форма на COVID-19, што го зголемува ризикот

за хиперкоагулабилност и тромбоемболиски настани (190) Пушачите имаат повисок ризик за системски воспалителен одговор при инфекции, според Vardavas et al. , пушењето ја засилува цитокинската каскада кај вирусни инфекции, што е исто така клучен механизам во COVID-19 асоцираните мозочни удари (191). Студии за COVID-поврзан мозочен удар Yaghi et al. и Nannoni et al. покажуваат дека пушењето е значајно почесто кај COVID-19 пациенти кои развиле мозочен удар, што ја поддржува нашата OR вредност(135,192). ACE2 и пушење , таргетната анализа на Brake et al. покажува дека пушачите имаат повисока ACE2 експресија во белодробниот епител, што може да го потенцира ризикот за SARS-CoV-2 инфекција и последичните тромботски компликации (193). Клиничко значење на нашите резултати , пушењето останува силен ризик-фактор за МУ. Кога се комбинира со COVID-19 инфекција, ризикот драматично се засилува. Нашиот OR (2.40) речиси идентичен со публикуваните вредности (2.0–3.0 во различни студии). Пушачите претставуваат приоритетна популација за превенција, рано детектирање и агресивно следење во пост-COVID периодот. Нашите наоди, затоа, ја потврдуваат синергичната улога на пушењето и COVID-19 во зголемувањето на ризикот за мозочен удар, што е во согласност со глобалните трендови.

б. Консумирање алкохол, COVID-19 и ризик за мозочен удар

Во нашата студија, распределбата на пациентите според навиките за консумирање алкохол не покажа статистички значајни разлики ниту меѓу групите, ниту во однос на COVID-19 статусот. Во контролната група (КГ) 39.7% од пациентите со МУ повремено консумираат алкохол, 38.5% не консумираат, а 21.8% секојдневно консумираат алкохол, без значајна разлика меѓу модалитетите ($p>0.05$).

Во групата I доминираат пациенти кои повремено консумираат алкохол (59.2%), но и тука разликата не достигна статистичка значајност. Во групите II и III, поголем процент од пациентите изјавиле дека не консумираат алкохол (39.4% и 50.0%), исто така без значајност ($p>0.05$).

Најважниот статистички резултат е дека не се регистрира значајна поврзаност меѓу консумирањето алкохол и COVID-19 инфекцијата кај пациентите со мозочен удар ($\chi^2=1.319$; $p=0.517$). Овој наод укажува дека навиките за консумирање алкохол, иако дел од пошироките социјални и бихевиорални фактори на ризик, не

претставуваат независен модификатор на ризик ниту за COVID-19 инфекција, ниту за COVID-19 поврзан мозочен удар во нашата популација. Овој резултат е во согласност со повеќето меѓународни студии. Консумирањето алкохол има сложена и дозно-зависна врска со мозочниот удар: Лесната до умерена консумација- Не е јасно поврзана со зголемен ризик за исхемичен МУ и во некои студии дури има неутрален или минимално заштитен ефект (194, 195). Хроничната и прекумерна консумација е докажан ризик-фактор и ја зголемува веројатноста за хипертензија, предвремена атеросклероза, атријална фибрилација, хеморагични удари (194, 196, 197). Сепак, многу студии нагласуваат дека алкохолот ретко делува како изолиран фактор, туку најчесто во комбинација со пушење, лоша исхрана, социјални фактори и коморбидитети.

Неколку големи студиски анализи покажуваат дека алкохолот не е независен ризик-фактор за COVID-19 инфекција, ниту за тежината на клиничката слика, кога ќе се контролираат фактори како: возраст, коморбидитети, социјален статус, хронични заболувања (198-200). Студијата на Jackson et al. покажува дека алкохолната консумација нема директна врска со ризикот од SARS-CoV-2 инфекција или со тромботските компликации, што е во согласност со нашите резултати(198). Во мета-анализите посветени на COVID-19 асоцираните мозочни удари, алкохолот се споменува исклучително ретко како релевантен фактор , што ја поткрепува нашата статистичка анализа(135,192) . Фактот дека консумирањето алкохол не е значајно различно меѓу групите може да се објасни со хомоген ризик-профил во примерокот, повеќето пациенти се повозрасни, пензионери, со слични ризик-фактори. Потенцијален податочен bias, пациентите често подценуваат или минимизираат консумација при клиничко интервју. Алкохолот не игра акутна улога во COVID-19 патофизиологијата, за разлика од пушењето, кое директно влијае врз ACE2 рецепторите и коагулацијата. Појава на МУ е доминирана од силни фактори – возраст, ХТН, АФ, дијабетес, COVID-19 хиперкоагулабилност. Според тоа, нашите резултати се методолошки и епидемиолошки очекувани.

с. Физичка активност, COVID-19 и мозочен удар

Во нашата анализа физичката активност не покажа статистички значајни разлики ниту меѓу групите, ниту во однос на COVID-19 статусот кај пациентите со

мозочен удар. Во контролната група (КГ), најголем дел од пациентите имале умерена физичка активност (52.6%), следено од пациенти без физичка активност (38.4%), додека само 9.0% биле физички активно на интензивно ниво. Овој модел е типичен за популацијата од повозрасни лица кај кои МУ најчесто се јавува(177,107) . Во групата I најзастапена категорија беа пациентите без физичка активност (41.2%), додека во групата II повеќе од половината пациенти (57.6%) имале умерена физичка активност. Групата III покажа повисока преваленца на пациенти со ниска активност (42.9%), умерена активност (35.7%) и релативно поголем процент на пациенти со интензивна физичка активност (21.4%) во однос на другите групи. И покрај очигледните разлики, статистичката анализа покажа дека овие варијации не се сигнификантни ($p>0.05$). Најважниот наод е дека не се регистрира значајна поврзаност меѓу физичката активност и COVID-19 инфекцијата кај пациентите со мозочен удар ($\chi^2=0.6829$; $p=0.7107$). Тоа значи дека нивото на физичка активност, како бихевиорален фактор на ризик, не е значаен модификатор на ризик ниту за COVID-19 инфекција ниту за COVID-поврзан мозочен удар во нашата популација.

Според големи популациски студии, физичката активност има силен заштитен ефект врз васкуларното здравје: намалува инциденца на хипертензија, го намалува ризикот од дијабетес, ја подобрува ендотелната функција, ја намалува воспалителната активност,

со што значително го намалува ризикот од МУ(177, 107, 201-203). Сепак, овој заштитен ефект се акумулира на долг рок- во акутни состојби, вклучително и COVID-19 инфекција, физичката активност не е меѓу доминантните предиктори на исходот (204, 205). Физичката активност кај постари пациенти е најчесто ниска или умерена и повеќето пациенти со МУ се веќе ограничени поради коморбидитети, што создава хомогена популација без големи разлики помеѓу групите (177, 202). COVID-19 ги засилува процесите на хиперкоагулабилност и системска воспалителност - Овие механизми се силни и доминантни, и ги „покриваат“ помалите ефекти на физичката активност (135,192).

Неколку истражувања сугерираат дека физичката неактивност е поврзана со потежок тек на COVID-19 (6, 7). Но овие студии истакнуваат дека ефектот е

умерен, најчесто е поврзан со телесната тежина и метаболички синдром, не е директно поврзан со ризик за цереброваскуларни компликации.

Мета-анализата на Sallis et al. (205) покажа дека физички неактивните лица имаат повисок ризик од хоспитализација поради COVID-19, но студијата не пронајде силна врска со исхемичен мозочен удар како компликација (205).

Истражувањата за COVID-поврзан МУ (Nannoni et al., Yaghi et al.) не го идентификуваат нивото на физичка активност како независен ризик-фактор (135,192).

Сето ова е усогласено со нашите наоди- доминира умерена или ниска физичка активност кај сите групи. Ова ја одразува возраста и коморбидитетите, а не COVID-19 статусот. Физичката активност не се покажува како важен фактор во контекстот на COVID-19 поврзан мозочен удар. Повеќе доминантни фактори (возраст, ХТН, ДМ2, АФ, пушење) го засенуваат влијанието на физичката активност во акутни состојби.

d. БМИ, дебелина, COVID-19 и ризик за мозочен удар

Во нашата студија, анализата на индексот на телесна маса (BMI) покажува дека во сите четири групи (КГ, I, II и III) доминира категоријата на дебелина. Повеќе од половина од пациентите припаѓаат на групата со BMI ≥ 30 kg/m²: 51.3% во контролната група, 64.7% во групата I, 72.7% во групата II и 71.4% во групата III. Процентуалните разлики во рамките на секоја група се статистички значајни ($p < 0.05$), што укажува дека дебелината е силно изразена кај популацијата со МУ, независно од COVID-19 статусот.

Овој резултат е целосно компатибилен со глобалните епидемиолошки податоци. Според Framingham, INTERSTROKE и ESO извештаите, дебелината е присутна кај околу 40–60% од пациентите со исхемичен мозочен удар и е еден од најважните модификативни ризик-фактори за цереброваскуларни настани (181, 184, 207).

Во тековната студија, и покрај високата застапеност на дебелина во сите групи, не се регистрира значајна поврзаност помеѓу BMI модалитетите и COVID-19

инфекцијата кај пациентите со МУ ($\chi^2=5.357$; $p=0.147$). Тоа укажува дека дебелината, иако вообичаено е поврзана со потежок тек на COVID-19, не се покажува како независен модификатор на ризик за појава на мозочен удар во контекст на COVID-19 инфекција во нашата популација.

Дебелината е поврзана со: инсулинска резистенција, хронична воспалителност, протромботски профил, хипертензија, дислипидемија, повисока инциденца на атријална фибрилација, што значително го зголемува ризикот за мозочен удар (184, 207-209)

Големи мета-анализа (INTERSTROKE) покажуваат дека BMI е независен фактор за исхемичен мозочен удар, со најсилни ефекти кај пациенти со BMI $>30 \text{ kg/m}^2$ (2,5). Затоа, доминацијата на дебелината во нашата студија е епидемиолошки очекувана.

Други студии покажуваат дека дебелината е поврзана со повисок ризик за: потежок COVID-19, хоспитализација, механичка вентилација, ARDS, тромбоемболиски компликации (210- 212). Механизмите ги вклучуваат: хронична воспалителна состојба („inflammasome priming“), зголемени нивоа на IL-6 и TNF- α , висока ACE2 експресија во масното ткиво, пореметен метаболички профил.

Но, важно е дека дебелината го зголемува ризикот од потежок COVID-19, но не секогаш од COVID-19 асоциран мозочен удар. Ова е наведено во анализите на Yaghi et al. (192) и Nannoni et al. (135), кои не ја идентификуваат дебелината како независен фактор за мозочен удар во COVID-19 популација. Тие покажуваат дека цереброваскуларните компликации најмногу зависат од хиперкоагулабилност и ендотелна дисфункција, а не директно од BMI. Овој факт е компатибилен со нашите статистички наоди ($p=0.147$).

Зошто нема поврзаност меѓу BMI и COVID-19 во нашата студија? Постојат неколку логични објаснувања: Дебелината е висока во сите групи → слаба диференцијална вредност. Сите групи имаат 50–72% дебели пациенти → примерокот е хомоген. Мозочниот удар е мултифакторно заболување. Доминираат: возраст, хипертензија, АФ, дијабетес, пушење, што „го покрива“ ефектот на BMI. COVID-19 мозочните удари се водени од

тромботски механизам. Клучни фактори се D-dimer, CRP, феритин, IL-6 и BMI(135,192). Масното ткиво има различна експресија кај возрасни пациенти-Кај постари пациенти (>60 г.), ризичните механизми на дебелината можат да бидат поразвиени или намалени, зависно од типот на масно ткиво (висцерално/подкожно). Примерокот има висока застапеност на пензионери и лица со ниска физичка активност. Овие фактори исто така придонесуваат за висок BMI и ја намалуваат неговата статистичка информативност.

6.3 Минати заболувања и актуелни коморбидитети кај пациенти со МУ и пациенти со МУ и Covid 19 инфекција при прием и/или во претходните 6 месеци

6.3.1 Хипертензија и COVID-19 поврзан мозочен удар

Во нашата студија хипертензијата е најчестиот коморбидитет кај пациентите со мозочен удар, независно од COVID-19 статусот. Таа е присутна кај 76.9% во КГ, 88.2% во група I, 87.9% во група II и 92.9% во група III. Овие вредности се високо статистички сигнификантни во рамките на групите ($p < 0.05$), и се во согласност со голем број меѓународни студии, кои укажуваат дека хипертензијата е најсилниот и најпревалентниот ризик-фактор за исхемичен мозочен удар, присутен кај 60–80% од пациентите (181, 184, 206).

Особено важно е што во нашата анализа се регистрира сигнификантна поврзаност меѓу присуството на хипертензија и COVID-19 инфекцијата кај пациентите со МУ ($\chi^2=4.2338$; $p=0.0396$). Дополнително, odds ratio покажува дека хипертензијата го зголемува ризикот за мозочен удар во контекст на COVID-19 за 2.6 пати (OR=2.62; 95% CI: 1.02–6.71). Овој резултат е целосно усогласен со најновите меѓународни податоци. Според големите мета-анализа на Nannoni et al. (135) и Katsanos et al. (213), пациентите со хипертензија имаат значително повисок ризик за COVID-19 поврзани тромботски компликации, вклучувајќи и исхемичен мозочен удар. Патофизиолошки механизми- хипертензијата ја влошува COVID-19 тромбо-воспалителната каскада преку: зголемена експресија на ACE2 рецептори, хронична ендотелна дисфункција, повисоки нивоа на IL-6, TNF- α , нарушена autoregulation на мозочните садови, повисок ризик за артериска stiffness. Ова

создава „примени садови“ кои полесно реагираат со тромбоза или хемодинамски дисбаланс во тек на SARS-CoV-2 инфекција (157,214). Нашите наоди ја потврдуваат оваа патофизиологија.

6.3.2 Срцеви заболувања и мозочен удар во COVID-19 контекст

Срцевите заболувања (исхемична срцева болест, срцева слабост, пореметен ритам) се втор најзастапен коморбидитет и тоа 23.1% во КГ, 35.3% во група I, 27.3% во група II и 21.4% во група III. Сепак, разликите не достигнуваат статистичка значајност ($\chi^2=0.473$; $p=0.491$). Ова е во согласност со повеќе студии кои покажуваат дека иако срцевите заболувања се чести кај пациенти со мозочен удар, директната поврзаност со COVID-19 е варијабилна и често не достигнува статистичка значајност кога се контролираат за возраст и хипертензија (215, 216). Причини за отсутна асоцијација се објаснува со COVID-19 повеќе ги таргетира хемостатските и воспалителни механизми отколку хроничните кардиолошки состојби, аритмиите, особено АФ, се најсилен кардиолошки ризик за МУ, но не се експлицитно анализирани како одделна категорија и хетерогеноста на „срцеви заболувања“ ја намалува статистичката моќ.

6.3.3 Дијабетес Мелитус

Дијабетесот е присутен кај 21.85% во КГ, 29.4% во група I, 30.3% во група II и 21.4% во група III. Иако постои тренд на поголема застапеност кај COVID позитивните групи I и II, статистичката анализа не покажува значајна поврзаност ($\chi^2=1.118$; $p=0.290$). Мета-анализа на COVID-19 поврзан МУ исто така покажува дека дијабетесот е чест, но не секогаш независен предиктор кога се контролираат за возраст и хипертензија (217, 10, 218).

6.3.4 Хиперлипидемија

Хиперлипидемијата е регистрирана кај 17.6% во група I, 21.2% во група II и 28.6% во група III. Анализата не покажа поврзаност со COVID-19 ($\chi^2=0.00286$; $p=0.9596$). Овој резултат е очекуван, бидејќи најновите студии покажуваат дека хиперлипидемијата сама по себе нема силна интеракција со COVID-19

патофизиологијата, и не е идентификувана како специфичен ризик-фактор за COVID-19 поврзан МУ (219).

6.3.5 Бенигна простатична хиперплазија (БПХ)

Присутна е кај мала група пациенти (6.1–7.1%), без статистички значајни разлики. Ова е очекувано, бидејќи БПХ не е поврзана со цереброваскуларни ризици ниту со COVID-19 инфекции.

6.3.6 Пациенти без коморбидитети

Во нашата студија, само мал процент на пациенти (5.9–15.4%) немале коморбидитети. Ова е целосно во согласност со ESO и WHO податоците кои покажуваат дека >85% од пациентите со исхемичен МУ имаат најмалку еден голем ризик-фактор (181, 184).

6.4 *Фамилијарна анамнеза, COVID-19 и ризик за мозочен удар*

Во нашата студија, фамилијарната анамнеза за мозочен удар покажа различни состојби меѓу групите, со важни статистички сигнификантни резултати. Во контролната група (КГ) и групата I, доминира негативна фамилијарна анамнеза (61.5% и 58.8%), што е очекувано бидејќи тие претставуваат пациенти со мозочен удар без или со тековна COVID-19 инфекција, но без претходна изложеност. Во групата II, мнозинство (51.5%) има позитивна фамилијарна анамнеза, иако статистички несигнификантно ($p>0.05$). Ова е важен тренд, бидејќи групата II ја претставува критичната „пост-COVID“ подгрупа (пациенти кои го прележале COVID-19 во последните шест месеци), за кои во многу студии се покажува дека имаат повисок тромботски и анти тромботски ризик поради продолжени инфламаторни промени. Најзначајниот резултат е во групата III, каде што 85.7% од пациентите имаат позитивна фамилијарна анамнеза, и оваа разлика е статистички високо значајна ($p=0.0002$). Овие податоци укажуваат дека кај пациентите кои имаат и тековна и претходно прележана COVID-19 инфекција, фамилијарната предиспозиција игра уште поизразена улога. Ова е во согласност со концептот на

„двојна експозиција“, каде генетскиот ризик се потенцира од вирусно-индуцираните промени во коагулацијата и ендотелната функција.

Се регистрира сигнификантна поврзаност меѓу фамилијарната анамнеза и COVID-19 инфекцијата кај пациентите со МУ ($\chi^2=4.47$; $p=0.034$). Дополнително: позитивната фамилијарна анамнеза го зголемува ризикот за мозочен удар кај COVID-позитивни пациенти за 2 пати ($OR=2.06$; 95% CI: 1.05–4.03). Овој резултат е многу важен и научно логичен бидејќи: COVID-19 и генетската предиспозиција имаат заеднички патомеханизми и COVID-19 и наследните фактори го таргетираат: ендотелот, коагулацискиот систем, васкуларната реактивност, воспалителните патеки, ACE2 сигнализацијата. Тоа создава силен синергиски ефект. Студијата на Zhang et al. (220) покажува дека голем дел од пациентите кои развиле сериозни тромботски компликации имале наследни фактори како: фамилијарна хипертензија, фамилијарна дислипидемија, фамилијарен дијабетес, фамилијарни тромбофилии „Genetic load“ + COVID-19 воспаление- Според Markus & Bevan (221), фамилијарната историја за мозочен удар е силен индикатор за присуство на мултигенски варијанти, кои стануваат „видливи“ под стрес, како вирусна инфекција. COVID-19 создава: силен pro-inflammatory environment, нарушување на ACE2 системот, хиперкоагулабилност, ендотелитис. Во индивидуа со генетска предиспозиција, ова може драматично да го забрза ризикот за МУ. Студии за фамилијарен ризик и COVID-19- во анализата на Siegler et al.(222), кај пациенти кои развиле мозочен удар во тек на COVID-19, фамилијарната историја за васкуларни заболувања била значително почеста отколку кај не-COVID пациенти. Слични резултати пријавуваат и други автори: фамилијарна историја за рана хипертензија, фамилијарна атеросклероза, фамилијарни нарушувања на коагулацијата. Генетски варијанти (PAI-1, ACE, β Fibrinogen) се покажа дека имаат повисока експресија или функционално влијание во COVID-19 контекст (135, 223, 224).

6.5 Почетни симптоми кај пациенти со МУ и пациенти со МУ и Covid 19 инфекција при прием и/или во претходните 6 месеци

Во нашата студија, анализата на почетните симптоми кај пациентите со мозочен удар покажува дека слабоста/парализата на дел од телото е најчестиот иницијален симптом во сите групи – контролната и COVID-19 подгрупите. Овој симптом е присутен кај 78.2% во КГ, 82.4% во група I, 72.7% во група II и 85.7% во група III. Процентуалната разлика во рамки на групите е статистички значајна ($p < 0.05$). Ова е целосно во согласност со меѓународните податоци, според кои слабоста/хемипарезата е најчестиот акутен симптом на исхемичен мозочен удар, присутен кај 60–85% од пациентите (24, 152, 225).

Нарушувања во говорот – втор најчест симптом во повеќето групи

Во КГ, група I и група II, на второ место се јавуваат ненадејни потешкотии во зборувањето (дизартрија и афазија) 29.5% (КГ), 52.9% (група I) и 39.4% (група II). Зголемената застапеност во група I (акутно COVID-позитивни пациенти) е во согласност со студиите кои пријавуваат дека COVID-19 може да предизвика повеќе кортикални, големи-садови исхемични удари (LVO), кои често почнуваат со афазија (132, 226). Кај група III процентот е понизок (21.4%), што покажува поинаков клинички фенотип.

Губење на свеста – значајно почести во група III (42.9%)

Ненадејното губење на свеста е трет најчест симптом во КГ, I и II група, со вредности 28.2% (КГ), 23.5% (I група) и 36.4% (II група). Но, кај група III, овој симптом станува втор најфреквентен – 42.9%. Ова е многу важен клинички наод бидејќи пациентите од група III имаат и акутна и претходно прележана COVID-19 инфекција, што создава: зголемена хиперкоагулабилност, поголем ризик за големи васкуларни оклузии, можност за мултифокални мозочни инфаркти, поголема фреквенција на нарушувања на свеста, дури и кај не толку големи инфаркти, поради системска хипоксија и воспаление. Ова е усогласено со резултатите на Oxley et al. и Yaghi et al., кои опишуваат невообичаено висок процент на нарушена свест кај COVID-19 асоцираните удари (132, 226, 227)

Вртоглавица и главоболка – релативно помалку застапени

Вртоглавицата се јавува кај 9.0% (КГ), 11.8% (I група), 18.2% (II група), а главоболката е регистрирана кај 7.7% (КГ) и 9.1% (II група). Овие симптоми се најчесто поврзани со: задноциркулациски удари (вертебробазиларни), лакунарни удари, мали-кортикални инфаркти. Студиите покажуваат дека иако COVID-19 може да влијае и на задната циркулација, поголемиот дел од овие удари се сепак поврзани со LVO во предната циркулација(145, 226, 228).

Според најновите податоци во светот COVID-19 поврзаните мозочни удари се најчесто исхемични, во многу случаи се работи за оклузии на големите крвни садови, со доминација на хемипареа и афазија, кај пациенти со тешка инфекција, нарушувањето на свеста е почесто (поради хипоксија, тромбоза, воспаление, енцефалопатија, пост-COVID воспалителните процеси (во група II и III) можат да го променат невролошкиот фенотип. Ова е опишано во анализа на 500+ COVID-19 удари од 17 држави (227).

Нашите резултати го потврдуваат токму ова: парализата доминира кај класичен фенотип, афазијата/говорни нарушувања се повисоки во група I, нарушената свест е изразено поголема во група III, неспецифичните симптоми (вртоглавица, главоболка), остануваат маргинални и се целосно компатибилни со студиите на: Yaghi et al. (132) COVID-19 хемипареа доминира, следи афазија, нарушена свест; Nannoni et al. (226) мета-анализа: најчести симптоми се слабост и афазија; нарушена свест почеста во тешки инфекции; Oxley et al. (227) – големи садови оклузии со нарушена свест кај COVID пациенти; Varatharaj et al. (229) (UK consortium) COVID со повеќе кортикална вклученост и поретки cerebellar/brainstem симптоми.

6.6 Фармаколошка анамнеза кај пациенти со МУ и пациенти со МУ и Covid 19 инфекција при прием и/или во претходните 6 месеци

Анализата на претходната хронична терапија кај пациентите со мозочен удар во нашата студија покажува дека употребата на антихипертензивна терапија доминира во контролната група и во COVID-19 подгрупите II и III. Ова е

очекувано и е во согласност со фактот дека хипертензијата е најпревалентниот коморбидитет кај пациентите со МУ, што го потврдија и нашите резултати во претходниот дел. Во КГ, II и III групата, антихипертензивната терапија е застапена кај 74.4% (КГ), 72.7% (II група) и 92.9% (III група). Ова укажува дека пациентите со повторена или активна COVID-19 инфекција (особено група III) не само што имаат повисок степен на хипертензија, туку и почесто се под антихипертензивна контрола. Ова е логично бидејќи хипертензијата се покажа како најсилниот ризик-фактор кај COVID-поврзаните мозочни удари (181, 184, 206)

Антиагрегациона терапија – нагласена во група I (82.3%)

Во групата I (пациенти со МУ и активна COVID-19 инфекција, но без мината инфекција), најголем дел од пациентите земале антиагрегациона терапија – 82.3%. Ова е значаен и клинички интересен резултат. На прашањето зошто група I има највисока употреба на антиагрегенси има неколку објаснувања: Пациентите со активна COVID-19 инфекција имаат зголемен ризик за тромботски компликации, што често води кон профилакса со ацетилсалицилна киселина уште пред мозочниот удар (230, 231). Многу од овие пациенти најверојатно имале претходен кардиоваскуларен ризик, за што антиагреганти се стандардна превентивна терапија (232). Неколку клинички протоколи во периодот на пандемија препорачуваа нискодозен аспирин како профилактика кај високо-ризични пациенти, особено кај оние со симптоматски COVID-19 (233). Нашите податоци ја потврдуваат оваа клиничка практика.

Антидијабетична и антилипемична терапија – групни варијации

Антидијабетична терапија примаат 52.9% во група I, 30.3% во група II и 26.6% кај сите COVID-позитивни пациенти. Ова е во согласност со фактот дека дијабетесот често се активира или влошува во тек или по COVID-19 инфекција (234)

Антилипемична терапија

Највисока застапеност е забележана од 36.4% во група II и 28.6% во група III. Иако хиперлипидемијата не беше статистички значајно поврзана со COVID-19 статусот, сепак пациентите со мината инфекција имаат поголем удел на антилипемична терапија. Тоа е компатибилно со литературни податоци кои укажуваат дека statins имаат антиинфламаторно дејство и стабилизација на

ендотелот, потенцијално протективен ефект против COVID-19 компликации (235-237).

Интернистичка терапија – индикатор за мултиморбидитет

Високата застапеност на интернистичка терапија (диуретици, антипсихотици, хронични медикаменти) во КГ и COVID-позитивните групи укажува на постара популација, полимедикација, високо ниво на коморбидитети. Ова е совршено усогласено со ESO COVID-19 регистрите, каде мозочните удари кај COVID-пациенти најчесто се јавуваат кај мултиморбидни, полимедикирани пациенти (164). Кај пациентите со МУ и COVID-19 инфекција (комбинирани групи I, II и III) 60.9% земаат антихипертензиви, 28.1% антиагрегенси, 26.6% антидијабетични лекови и 23.4% антилипемии.

Овој терапевтски профил ја рефлектира високата зачестеност на хипертензија зголемениот кардиоваскуларен ризик, пост-COVID метаболички дисбаланс (особено кај дијабетес), употребата на профилакса против тромбоза, и мултикоморбидитетната природа на пациентите со COVID-19 мозочен удар.

Нашите резултати се целосно компатибилни со COVID-19 и хипертензија, најчесто користени лекови кај оваа популација (ACEi, ARB, Ca-блокатори),

не се контраиндицирани во COVID-19, напротив, можат да имаат и заштитна улога (238).

Употреба на антиагрегенси има при зголемена активни COVID-инфекции поради хиперкоагулабилност (230,231,233). Метаболичката дисфункција е фреквентна по COVID помеѓу дијабетес и COVID-19 (234). Терапијата за намалување на липидите во крвта статините имаат протективно дејство против воспаление и ендотелен дисфункција (235-237).

6.7 Клиничка слика и степенот на невролошки дефицит (NIHSS класификација) кај пациенти со МУ и пациенти со МУ и Covid 19 инфекција при прием и/или во претходните 6 месеци

Анализата на тежината на мозочниот удар според NIHSS скалата кај сите групи покажува разновидни модели, но со јасен централен наод дека COVID-19 инфекцијата е значајно поврзана со потежок мозочен удар.

Распределба на тежината на мозочниот удар по групи

Во контролна група (КГ) - најчест е благ до умерено тежок МУ – 37.2%, потоа следи многу тежок МУ – 26.9%, тежок МУ – 17.9% и благ МУ – 17.9%. Разликите не се статистички значајни ($p>0.05$), што е во согласност со типичната хоспитализирана популација со МУ.

Во група I (акутна COVID-19 инфекција) најчеста NIHSS категорија е тежок МУ – 41.2%, потоа следи благ до умерено тежок – 29.4%, последователен е многу тежок – 23.5% и благ – 5.9%. Овде веќе се гледа тренд на поголема тежина кај COVID-позитивни пациенти.

Група II (прележан COVID-19 во последни 6 месеци) најчеста NIHSS категорија е тежок МУ – 42.4%, многу тежок – 30.4%, благ до умерен – 21.2% и благ – 6.1%. Група II покажува многу висок процент на тешки и многу тешки удари, што упатува на пост-COVID хиперкоагулабилност.

Група III (акутна + претходна COVID инфекција) најчеста NIHSS категорија е многу тежок – 42.9%, благ до умерен – 42.9% и тежок – 14.3%. Оваа група има до врвен распределен модел – или многу тежок, или умерено тежок удар.

Збирна анализа кај COVID-позитивни и COVID-негативни пациенти

Најчеста NIHSS категорија е 35.9% тежок МУ, 31.3% многу тежок МУ, 28.1% благ до умерен и 4.7% благ. Оваа распределба покажува дека кај COVID-позитивните пациенти тешките форми доминираат ($>65\%$ од сите случаи).

Најважниот резултат од анализата

Постој сигнификантна поврзаност меѓу COVID-19 инфекцијата и тежината на мозочниот удар ($\chi^2=10.63$; $p=0.0139$). И уште поважно COVID-19 ја зголемува шансата за тежок мозочен удар за повеќе од 2.7 пати ($OR=2.7247$; 95% CI:

1.26–5.87). Ова е исклучително значаен резултат, целосно усогласен со меѓународните студии.

Зошто COVID-19 води кон потежок мозочен удар? (Патофизиологија)

COVID-19 предизвикува хиперкоагулабилност (протромботски статус) односно зголемени D-dimer, fibrinogen, factor VIII, neutrophil extracellular traps (NETs) и сите тие водат кон оклузија на големи садови. Ендотелитис SARS-CoV-2 директно ја оштетува ендотелната клетка, ја нарушува ауторегулацијата и зголемен ризик за големи инфаркти. Мултифокални тромби кај дел од пациентите се јавуваат „душечки“ тромботски микроемболи кои водат кон повеќе инфарктни зони, што ја зголемува NIHSS. Хипоксијата и системско воспаление од COVID-19 кој ја предизвикува ARDS-каскада до хипоксијата го засилува невролошкиот дефицит. Арт.фибрилација и други аритмии предизвикани од COVID-19 дополнително го засилуваат ризикот за тешки исхемични удари. Ова е опишано во студиите во NEJM, Stroke и Lancet Neurology студиите (135, 139,141,147, 227). Нашите резултати се во целосна согласност со Oxley et al. (227), млади и постари COVID пациенти имаат необично тежок LVO-инфаркт со висок NIHSS. Yaghi et al.(147) во својата студија регистрираат дека COVID-19 пациенти имаат просечно повисок NIHSS на прием (NIHSS 19 vs 8). Nannoni et al.(226) во најголемата изработена мета-анализа COVID-19 инфарктите често се поголеми, кортикални се, мултифокални се, со поголем NIHSS. Merkler et al.(139) регистрираат дека COVID-19 го зголемува ризикот за тежок исхемичен мозочен удар. European Stroke Organisation (228) исто така наведува дека COVID-поврзаните удари имаат просечно 2–3 пати поголема тежина. Нашиот OR=2.72 е речиси идентичен со меѓународните вредности, дури и без статистички значајни разлики внатре по групи, глобалниот модел е јасен

пациентите со COVID-19 имаат потежок МУ. Тоа се должи на комбинација на: акутни, пост-COVID инфекции (група III) , создава најтежок невролошки фенотип. NIHSS кај COVID-19 пациенти е значајно повисок поради: тромбоза на големи садови, мултифокални инфаркти, системска воспалителна дисрегулација.

6.8 Тип на МУ и локализацијата на зафатената мозочна област (КТ дијагностика и клинички преглед) кај пациенти со МУ и пациенти со МУ и Covid 19 инфекција при прием и/или во претходните 6 месеци

Тип на мозочен удар кај пациенти со и без COVID-19

Во нашата студија, анализата на типот на мозочниот удар покажува дека исхемичниот мозочен удар доминира кај сите групи на пациенти – и кај оние со COVID-19 инфекција и кај оние без неа. Преваленцата на исхемичниот МУ по групи е 79.5% во КГ, 88.2% во група I (акутна COVID-19 инфекција), 75.8% во група II (пост-COVID инфекција) и 85.7% во група III (акутна + претходна COVID-19 инфекција).

Внатре групните разлики (исхемичен vs хеморагичен) се статистички значајни ($p < 0.05$), што го отсликува добро познатиот епидемиолошки модел да над 80–85% од сите мозочни удари во популацијата се исхемични. Овој резултат е целосно компатибилен со меѓународните податоци (177,206,225). COVID-19 не го менува типот на мозочниот удар. Иако преваленцата на исхемични удари е малку повисока во групите со COVID-19 (особено 88.2% во група I), статистичката анализа покажува дека не се регистрира значајна поврзаност помеѓу типот на МУ и COVID-19 инфекцијата“ (Pearson $\chi^2 = 0.069$; $p = 0.7928$). Ова значи дека COVID-19 не влијае врз тоа дали пациентот ќе развие исхемичен или хеморагичен МУ. Овој наод е компатибилен со најголемите меѓународни регистри и мета-анализа.

Исхемичните удари се најчести и кај COVID-19 позитивни пациенти- Според Nannoni et al. (135) мета-анализата на над 15.000 пациенти — 87% од COVID асоцираните удари се исхемични, што е речиси идентично со нашите резултати во група I и III. COVID-19 го зголемува ризикот за исхемичен удар, но не ја менува распределбата на типот. Студијата на Yaghi et al. (147) и Oxley et al. (227) покажуваат дека иако COVID-19 може да го зголеми ризикот за исхемичен удар (преку хиперкоагулабилност, ендотелит, тромбоемболиски механизми), но сепак, процентот на хеморагични удари останува сличен како и во не-COVID популацијата.

Хеморагичните удари не се зголемени кај COVID-19 , големата анализа на Siegler et al. (239) покажува дека нема зголемување на инциденцата на интрацеребрални хеморагии кај COVID-19 пациенти.

TOAST подтиповите се менуваат, но не и основниот тип (исхемичен vs хеморагичен. Неколку студии (226, 227) покажале дека кај COVID-19 се повисоки LVO и криптогените удари, но основната дистрибуција останува иста околу 80–90% исхемични и околу 10–15% хеморагични.

Како што напоменавме, COVID-19 создава: нарушена коагулација, ендотелна дисфункција, тромботски фенотип. Сите овие механизми природно водат кон исхемични, големи артериски оклузии, мултифокални инфаркти, а не кон: хеморагични за кои е потребно руптура на крвен сад, што е поретка последица на COVID-19. Заради ова, исхемичниот МУ останува доминантен и кај COVID-19 позитивни пациенти.

Анатомска локализација на мозочниот удар кај пациенти со и без COVID-19 инфекција

Во нашата студија, анализата на анатомската локализација на мозочниот удар открива дека најчесто зафатените региони се париеталниот, темпоралниот и окципиталниот лобус, а потоа следуваат фронталниот лобус, церебелумот, мозочното стебло и базалните ганглии. Овој модел се јавува и кај пациентите со и кај оние без COVID-19 инфекција.

Во контролна група кај пациентите без COVID-19 инфекција, најчесто зафатена локација е лев париетален лобус 15.4%, потоа следи десен темпорален лобус 11.5%, лев окципитален 10.3%, десен окципитален, церебелум, лев темпорален, лев фронтален по 9.0%, базални ганглии 7.7% и мозочно стебло 6.4%

Оваа распределба ја одразува типичната локализација на исхемичните удари во општата популација, каде најчесто се зафатени МСА териториите (фронтален, париетален, дел од темпорален лобус)(24,181,240).

COVID-19 групи (I, II и III): зафатеност на повеќе кортикални региони во група I акутна COVID инфекција најчеста локација е лев фронтален лобус 23.5%, а потоа лев окципитален, десен окципитален и церебелум 17.6%. Овој фенотип е во согласност со податоците кои укажуваат дека COVID-19 почесто предизвикува кортикални инфаркти (поради тромбоза на големи садови, ендотелна дисфункција,

хиперкоагулабилност), како што покажуваат студиите на Oxley, Yaghi и Siegler (192,227,239).

Група II – Пост-COVID (инфекција во последни 6 месеци) Најчести локализаци се лев париетален лобус 15.2% и десен темпорален лобус 15.2%. Потоа следат десно перивентрикуларно, десен париетален, лев окципитален по 12.1% Перивентрикуларните инфаркти и лакунарни инфаркти се често поврзани со микроваскуларно оштетување, за кое има докази дека може да се потенцира по COVID-19 инфекција(241, 242).

Во група III комбинацијата на акутна + претходна COVID инфекција, најчести локации на мозочните удари кај оваа група се во лев париетален лобус 21.4%, десен окципитален лобус 21.4%, потоа во десен темпорален лобус 14.3%. Оваа група покажува најширока територијална зафатеност, што е очекувано затоа што комбинацијата од акутна + прележана инфекција создава постојан воспалителен одговор, микротромботска активност, ендотелна дисфункција со хроничен васкуларен ефект. Овој фенотип е опишан и во големите студии за долг COVID и пост-инфективни невроваскуларни компликации(243, 244).

Збирната анализа кај COVID-19 позитивните пациенти т.е. кај сите пациенти со активна или скоро прележана COVID-19 инфекција најчесто зафатени региони се лев париетален лобус 12.5%, десен темпорален лобус 12.5%, десен окципитален лобус 10.9%, церебелум 0.9%, десен париетален лобус 9.4% и лев фронтален лобус 9.4%. Оваа распределба покажува дека COVID-19 не создава нов, уникатен анатомски модел, туку го нагласува веќе постоечкиот МСА/задна циркулација ризик. Кортикалните региони се почесто погодени и од лакунарните/субкортикалните. Зафатеност на церебелум е почеста отколку во општата популација (што е интересно и клинички важно). Широката дистрибуција укажува на тромбоемболички механизам, потврден и во други COVID-19 студии (147, 239, 241, 242).

Како што е веќе добро познато COVID-19 ја засилува хиперкоагулабилноста → води кон големи кортикални инфаркти, предизвикува ендотелит, мултифокални мали инфаркти, може да активира Арт.Fib, срцеви аритмии, кардиоемболички инфаркти и создава микроваскуларно

оштетување → перивентрикуларни инфаркти. Не се менува најчестата локација (МСА територија), но се проширува спектарот на зафатени региони. Ова се совпаѓа со податоците од ESO и АНА регистрите (141, 245).

Резултатите од студијата се во согласност со: Oxley et al. (227) т.е. со COVID удари во МСА и окципиталната територија, Yaghi et al. (8) со мултифокални инфаркти кај COVID пациенти, Frontera et al. (246) со кортикални и церебеларни локации почести кај COVID-19, Nannoni et al. (135) зголемен ризик за големи кортикални инфаркти и Mao et al. (247) задноциркулациски инфаркти кај COVID позитивни пациенти

6.9 Должина на траење на болнички третман кај пациенти со МУ и пациенти со МУ и Covid 19 инфекција при прием и/или во претходните 6 месеци

Анализата на должината на хоспитализацијата кај пациентите со мозочен удар открива значајни разлики помеѓу пациентите со и без COVID-19 инфекција. Нашите резултати покажуваат дека пациенти со COVID-19, без разлика дали инфекцијата е акутна, скоро прележана или повторена, имаат значително поголема веројатност за подолг болнички престој.

Во контролна група должината на хоспитализација е релативно рамномерно распределена 53.8% престој од 1 до 7 дена и 46.2% престој > 7 дена. Оваа распределба е очекувана за стандардна популација со исхемичен или хеморагичен мозочен удар, каде должината на престој е во просек 5–10 дена, зависно од тежината, присуството на коморбидитети и потребата од рехабилитација (117, 152, 232).

COVID-19 позитивните групи имаат зголемена хоспитализација над 7 дена. Пациентите од група I (акутна COVID-19 инфекција) 70.6% хоспитализирани над 7 дена

Пациентите од група II (претходна COVID-19 инфекција во последни 6 месеци) 57.6% хоспитализација над 7 дена. Пациентите од група III (акутна + претходна

COVID-19 инфекција) 71.4% хоспитализација над 7 дена. Ова јасно укажува дека COVID-позитивните пациенти имаат подолг болнички престој, особено оние со тековна инфекција или комбинирана акутна + пост-COVID состојба.

COVID-19 значајно ја продолжува хоспитализацијата - Според Pearson Chi-square анализата постојат сигнификантни разлики во должината на хоспитализацијата ($\chi^2=4.54$; $p=0.033$). Дополнително, пресметаниот однос на шансите (OR) покажува: COVID-19 ја зголемува веројатноста за престој >7 дена за 2 пати (OR=2.0797; 95% CI: 1.0563–4.0945). Ова значи дека пациент со мозочен удар и COVID инфекција има двојно поголеми шанси да биде задржан во болница подолго од една недела во споредба со пациент кој нема COVID-19 инфекција.

COVID-19 го продолжува болничкиот престој според повеќе клинички и биолошки механизми прво според потежок невролошки дефицит, повеќе студии покажуваат дека COVID-19 поврзаните удари имаат повисок NIHSS (8, 139, 227), што автоматски бара подолг престој. Воспалителни и системски компликации т.е. системска воспалителна реакција, хипоксија, коагулопатија го забавуваат невролошкото подобрување. Поголема зачестеност на пневмонија и респираторни компликации, најчестите несакани состојби кај COVID пациенти истовремено ги продолжуваат деновите на лекување (60). Кардиолошки компликации COVID-19 може да активира како аритмии, миокардитис или срцева слабост. Пост-COVID слабост, миалгии и когнитивна дисфункција влијае врз мобилизацијата и го продолжува престојот. Превенција на нозокомијални инфекции и мониторинг кај COVID позитивните пациенти често се задржуваат подолг период заради протоколи и потребата од изолација. Овие фактори создаваат комбиниран товар кој значајно ја зголемува должината на хоспитализација.

Нашите резултати совршено се совпаѓаат со Yaghi et al. (8) COVID пациенти со МУ имале значително подолг болнички престој поради потежок клинички фенотип. Fridman et al. (60) просечната должина на престој е зголемена кај COVID-позитивни пациенти за 35–60%. Nannoni et al. (226) регистрираат дека COVID е независен предиктор за подолг престој, дури и по контрола на NIHSS и коморбидитети. Според European Stroke Organisation COVID Registry (ESO) (141) COVID-19 значајно ги продолжува деновите на третман, особено кај постари и мултикоморбидни пациенти.

6.10 Смртен исход и степен на попреченост или зависност во извршувањето на дневните активности (Rankin scale) кај пациенти со МУ и пациенти со МУ и Covid 19 инфекција при прием и/или во претходните 6 месеци

Анализата на функционалниот исход според модифицирана Rankin скала кај пациентите со мозочен удар во нашата студија покажува дека COVID-19 инфекцијата е значајно поврзана со полош функционален исход и значително повисока смртност. Овие резултати ја потврдуваат тежината на COVID-поврзаните мозочни удари и се целосно во согласност со глобалната литература.

Во контролна група (КГ) се регистрира просечно умерена функционална попреченост и умерена смртност. Во КГ (пациенти без COVID-19 инфекција), најчести регистрирани исходи се 25.6% лесна попреченост (mRS 2), 20.5% тешка попреченост (mRS 5) и смртност (mRS 6), 15.4% умерена попреченост (mRS 3), 11.5% нема значителна попреченост (mRS 1) и кај 5 пациенти се бележи целосно оздравување (mRS 0). Овој профил е очекуван за стандарден хоспитализиран мозочен удар, со смртност од 15–20%, што е компатибилно со европските и светските податоци (117, 152, 225).

Во група I (акутна COVID-19 инфекција) доминара тешка попреченост. Кај пациентите со активна COVID-19 инфекција се регистрира 29.4% – тешка попреченост (mRS 5), 23.5% – умерена попреченост (mRS 3), 17.6% – лесна попреченост (mRS 2) и застапена во висок процент смртност. Ова покажува дека COVID-19 инфекцијата значително го нарушува функционалниот исход, што е очекувано поради поголем NIHSS, повеќе кортикални инфаркти, мултиорганско влошување, хипоксија.

Во групата II (пост-COVID инфекција) е зголемена смртност и нарушен исход. Во оваа група е застапена со 33.3% смртноста (mRS 6), 24.2% тешка попреченост (mRS 5), 15.1% умерена попреченост (mRS 3), 15.1% лесна попреченост (mRS 2) и 9.1% без значителна попреченост (mRS 1). Овој резултат укажува дека

пост-COVID воспалителните ефекти и микроваскуларното оштетување имаат продолжено негативно влијание врз исходот. Ова е усогласено со податоците за „long COVID“ кои опишуваат зголемен ризик за тромботски и невролошки компликации до 6 месеци по инфекцијата (195, 248).

Во група III (акутна + претходна COVID инфекција) се регистрира најлош исход, екстремно висока смртност. Оваа група покажува драматично најтежок фенотип 71.4% – смртност (mRS 6), кај останатите се застапени сите други модалитети (mRS 1–5), но секој со многу мал процент. Ова е најтешката субгрупа во целата студија заради комбинирана системска и васкуларна дисфункција, екстремна хиперкоагулабилност, хронично воспаление, кардиоемболички ризик, хипоксија и мултиоргански синдром. Овој профил е компатибилен со една од најцитираните серии во NEJM, која покажува дека пациенти со повторена или продолжена COVID симптоматологија имаат најлош можен невролошки и системски исход (227).

Заедничка анализа не доведе до, да COVID-19 е силен предиктор за смртност и тешка инвалидност. Комбинирано кај пациентите со COVID-19 се регистрира значително повисок процент на смртност, значително поголема застапеност на тешка попреченост (mRS 4–5), поретка појава на благ или умерено добар исход. Се регистрира дека постои значајна поврзаност помеѓу COVID инфекцијата и функционалниот исход при што COVID ја зголемува веројатноста за смртен исход за 2.65 пати (OR = 2.6513; 95% CI: 1.2622–5.5694). Ова е екстремно важен резултат со силна клиничка и научна вредност.

Нашите резултати се во целосна согласност со неколку меѓународни студии како на Yaghi et al. (Stroke, 2020) (8) COVID-19 пациентите со мозочен удар имаат двојно поголема смртност, Nannoni et al. (Int J Stroke, 2022)(135) чија мета-анализа на над 19.000 пациенти, COVID-19 е независен предиктор за висок mRS и смрт, Fridman et al. (Neurology, 2021) (38) COVID се со понеквалитетен функционален исход. Oxley et al. (NEJM, 2020) (227) големите оклузии даваат лош функционален исход, висока смртност, и COVID-19 поврзаните удари имаат повисок NIHSS, поголема смртност, полош исход дури и кај помлади пациенти(245). Нашиот OR=2.65 е практично идентичен со вредностите од овие студии (OR 2.1–3.0). Во однос на нашата студија COVID-позитивните пациенти

имаат полош исход и значително поголема смртност. Најризична е групата III која е комбинирана активна + претходна инфекција. COVID-19 го влошува исходот преку тромбоза, ендотелит, хипоксија, воспаление и системски оштетувања. Овој резултат е во целост компатибилен со поголем NIHSS, поголема должина на хоспитализација и коморбидитети во COVID групите.

6.11 Лабараториски наоди кај пациенти со МУ и пациенти со МУ и Covid 19 инфекција при прием и/или во претходните 6 месеци

Гликемија и процентуална вредност на лимфоцити кај пациенти со МУ со и без COVID-19

Нашата студија покажува значајни разлики во вредностите на гликемијата и лимфоцитите помеѓу пациентите со мозочен удар со и без COVID-19 инфекција. Овие параметри се од голема клиничка важност, бидејќи хипергликемијата и лимфопенијата се препознаени како независни предиктори на потежок исход, повисок NIHSS и повисока смртност кај мозочен удар – особено кога коегзистира COVID-19. Значајно повисоки вредности се нотираат кај COVID-позитивните пациенти

Во контролна група (КГ) се нотира просечно ниво од 6.5 ± 2.3 mmol/L т.е. 51.8% имаат покачена гликемија со Медијана од 5.8 mmol/L. Гликемијата е умерено покачена, што е чест наод кај акутен мозочен удар, дури и кај пациенти без дијабет – феномен наречен стрес-хипергликемија, познат предиктор за полош исход (249-251).

Во група I (акутна COVID-19 инфекција) гликемијата изнесува 7.6 ± 2.6 mmol/L и кај 70.6% покачени вредности, 50.0% имаат вредност над 7.0 mmol/L, значајно повисоко од КГ. COVID-19 предизвикува зголемено лачење на кортизол, инсулинска резистенција, директно оштетување на β -клетките (ACE2 рецептори), системска хипоксија и стрес од инфекцијата. Ова води до изразена хипергликемија, која ја влошува исхемијата.

Во група II (пост-COVID во последни 6 месеци) гликемијата изнесува 7.1 ± 2.2 mmol/L; а кај 63.6% вредностите се покачени, 50.0% имаат вредност над 6.3 mmol/L. Ова укажува дека метаболните нарушувања продолжуваат и по акутната инфекција — што е потврдено во бројни студии за „post-COVID metabolic dysfunction“ (234,252).

Во група III (акутна + претходна COVID инфекција) се регистрираат највисоки вредности од 9.1 ± 3.7 mmol/L, 50.0% имаат вредност над 8.1 mmol/L, и 71.4% покачени вредности. Оваа група претставува најтежок фенотип заради следниве причини: двоен воспалителен одговор, силно нарушена гликемска регулација, системски стрес, чести коморбидитети (дијабетес, кардиоваскуларни болести), тешки исхемични инфаркти, циклично влошување на гликемијата. Повторена или продолжена COVID инфекција најсилно ја влошува метаболната состојба.

При споредба со меѓународни податоци се потврдува фактот дека хипергликемијата е силен предиктор за: поголем обем на инфаркт, поголема смртност, лош функционален исход (mRS 4–6), што е во согласност со: Capes et al. (249) кај ударот хипергликемија го удвојува ризикот за смрт, Hatch et al. (253) COVID + хипергликемија драматично полоши исходи се регистрираат, Singh et al. (254) COVID индуцирана дисрегулација на гликоза. Нашите резултати ја потврдуваат оваа патофизиологија.

Лимфоцити – значајно пониски вредности кај COVID позитивните пациенти

Лимфопенијата е еден од најкарактеристичните лабораториски биомаркери на COVID-19, поврзана со тежината на инфекцијата и со невролошките компликации.

Во контролна група (КГ)- изнесува $29.5 \pm 9.7\%$, кај 50.0% од пациентите 26% имаат вредности во граници на нормала што е очекувано.

Во група I (акутна COVID) – просечната вредност изнесува $19.0 \pm 4.5\%$, 50.0% од пациентите имаат под вредности во граници на нормала 19%. Ова е типична COVID лимфопенија, позната како последица на директна инвазија на лимфоцити, инхибиција на лимфопоезата, хиперкортизолемија, цитокинска бура.

Во група II (пост-COVID)- просечната вредност изнесува $28.4 \pm 9.8\%$. Овде вредностите се нормализирани, очекувано е кај пациенти кои ја прележале инфекцијата, бидејќи лимфоцитите најчесто се опоравуваат по 3–12 недели.

Во група III (акутна + пост-COVID)- просечната вредност изнесува $18.1 \pm 7.3\%$. Ова е најизразена лимфопенија, што се поклопува со: најтежок клинички фенотип, највисока смртност (71.4%), највисока гликемија, најлош функционален исход.

Ова покажува дека лимфоцитниот профил е многу специфично променет во зависност од COVID статусот. А тоа е затоа што COVID-19 предизвикува: длабока лимфопенија ($CD4^+$ и $CD8^+$ супресија = имунолошки колапс); стрес-хипергликемија говлошува исходот; взаемно потенцирање на воспалението и коагулацијата. Затоа групите со активна инфекција (I и III) имаат најниски лимфоцити, највисока гликемија, најтежок NIHSS, најдолга хоспитализација, најлош mRS и највисока смртност. Овој јасен биолошки пат покажа дека COVID-19 создава тромбо-воспалителен фенотип кој ја влошува секоја фаза на мозочниот удар. При соредба со светски студии нашите резултатите се во согласност со студиите на Huang et al., (255) лимфопенија кај 80% од тешките COVID пациенти, Tavakol et al., (256) хипергликемија и лимфопенија најсилни предиктори за тежок МУ, Tan et al., (257) степенот на лимфопенија ја предвидува смртноста и Nannoni et al., (135) COVID пациентите со МУ имаат повисок системски воспалителен индекс

Леукоцитоза кај пациенти со мозочен удар со и без COVID-19 инфекција

Резултатите од нашата студија покажуваат јасен тренд: пациентите со мозочен удар и COVID-19 инфекција имаат значително повисоки вредности на леукоцити во споредба со пациентите без инфекција. Ова ја рефлектира системската воспалителна реакција предизвикана од SARS-CoV-2, која игра клучна улога во тромбо-воспалителните механизми на мозочниот удар кај COVID-позитивните пациенти.

Во контролна група (КТ) – леукоцитите во граници на нормала изнесува $7.6 \pm 2.8 \times 10^3/\mu\text{L}$, во граници на референтните вредности ($3.5\text{--}10 \times 10^3/\mu\text{L}$). Медијаната е $7.65 \times 10^3/\mu\text{L}$, што е очекувано за пациенти со мозочен удар. Леукоцитозата во контекст на акутен мозочен удар без инфекција може да биде присутна, но е

умерена и поврзана со стрес-одговор, инфарктна големина и цитокинска активација (258- 260).

Во групата I (акутна COVID инфекција) се регистрира значајна леукоцитоза $12.8 \pm 5.4 \times 10^3/\mu\text{L}$, 50% од пациентите имаат вредности $>11.6 \times 10^3/\mu\text{L}$. Оваа група покажува јасна леукоцитоза, што е типичен за активна COVID-19 инфекција, особено кога станува збор за тешки форми. SARS-CoV-2 предизвикува неутрофилија, лимфопенија, зголемен NLR (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, еден од најсилните предиктори за тежина. Овој профил е опишан во голем број студии и мета-анализа (135, 255, 261).

Во групата II (пост-COVID инфекција) се регистрира леукоцитоза и по завршената инфекција - $13.2 \pm 7.8 \times 10^3/\mu\text{L}$. Овие вредности се уште повисоки од група I, што укажува на персистирачки пост-COVID воспалителни процеси, микроваскуларни оштетувања, хроничен имунолошки дисбаланс и можат да продолжат недели до месеци по инфекцијата. Познато е дека кај дел од пациентите се развива post-COVID inflammatory syndrome, со одложена леукоцитоза или неутрофилија (38, 262, 263).

Во групата III (акутна + претходна инфекција) се регистрираат највисоки вредности, најтешка воспалителна реакција - $15.1 \pm 10.3 \times 10^3/\mu\text{L}$, 50% од пациентите се со вредности над $17 \times 10^3/\mu\text{L}$. Ова е највисоката просечна вредност меѓу групите. Оваа група е истата која има највисока гликемија, најниски лимфоцити, највисок NIHSS, најголема смртност (71.4%), најдолга хоспитализација. Силната леукоцитоза кај група III е консистентна со тежок „тромбо-воспалителен фенотип“, опишан кај тешки COVID асоцирани удари.

Се регистрираат значајни разлики меѓу групите (група I vs КГ; група II vs КГ и група III vs КГ). Ова покажува дека секој COVID-позитивен статус, без разлика дали е акутен или пост-инфективен, е поврзан со значително покачени леукоцити во споредба со контролната група. Тоа може да се должи на силната леукоцитоза кај COVID пациентите како резултат на повеќе механизми како системска цитокинска бура (IL-6, IL-1 β , TNF- α) стимулира производство на неутрофили, неутрофилни екстрацелуларни трапови (NETs), NETosis е докажана како директен механизам за тромбоза кај COVID-19, оштетување на ендотелот кој активира воспалителен и тромботски одговор, висок NLR како предиктор на тежок исход за

NLR е силен биомаркер за смртност и тежок МУ кај COVID пациенти. Нашите резултати ги следат овие механизми.

При споредба со меѓународни студии, нашите резултати се во целосна согласност со студиите на Huang et al. (255) COVID пациентите имаат значајна леукоцитоза и неутрофилија; Siegler et al. (263) COVID-19 удари се поврзани со висок NLR и висок CRP, што е индиректен знак на леукоцитоза; Nannoni et al.(135) воспалителни биомаркери се јасни предиктори за тежина на мозочен удар. Fridman et al. (140) леукоцитозата е силно поврзана со долг престој, тежок NIHSS и смртност. RECOVER COVID Cohort (2022–2023) (264) леукоцитозата е присутна и во пост-COVID периодот, што се поклопува со резултатите во група II.

Во однос на клиничкото толкување на студијата се нотира дека леукоцитозата е најсилно изразена кај пациенти со комбинирана (акутна и претходна) инфекција. Присутна е и кај пост-COVID пациенти, важен и нов научен наод. Леукоцитозата паралелно се движи со пониски лимфоцити, повисока гликемија, потежок NIHSS, подолг престој, најлош mRS, највисока смртност. Ова покажува дека COVID-19 создава цитокинско-тромботски модел на мозочен удар, кој е потежок, побрз, и со полоша прогноза од класичниот.

С-реактивен протеин (CRP) кај пациенти со мозочен удар со и без COVID-19 инфекција

Резултатите од нашата студија јасно покажуваат дека CRP вредностите се значително повисоки кај пациенти со мозочен удар кои имаат актуелна или претходна COVID-19 инфекција, во споредба со пациенти без инфекција. Ова укажува на изразен системски воспалителен процес кој е карактеристичен за SARS-CoV-2 инфекцијата и кој директно влијае на патофизиологијата, тежината и исходот од мозочниот удар.

Во контролната група (КГ) CRP е во нормални граници, умерено покачување кај дел од пациентите. Просечната вредност во КГ изнесува: 4.5 ± 2.7 mg/L, во рамки на референтните (<5 mg/L). Медијаната од 4.0 mg/L што укажува на лесно воспаление кое е често кај акутен исхемичен мозочен удар поради стрес-одговор, активација на цитокини и оштетување на мозочното ткиво. Умерено покачени CRP вредности кај мозочен удар без инфекција се опишани во бројни студии(265-267).

Во групата I (акутна COVID-19 инфекција) има значајно покачени CRP вредности- 16.3 ± 18.1 mg/L (Me = 10 mg/L) - Кај овие пациенти се регистрира значајно и клинички важно покачување на CRP, што е типичен маркер за акутна системска воспалителна реакција, цитокинска активација, зафатеност на белите дробови, ендотелијално оштетување. Овие вредности се во согласност со студиите кои покажуваат дека CRP е еден од најсилните предиктори за тежок исход кај COVID-19 пациенти(255,268,269).

Во групата II (пост-COVID инфекција) се нотираат највисоки CRP вредности меѓу сите групи - 46.0 ± 64.1 mg/L, (Me = 15.8 mg/L) Овде CRP е највисок, со огромни варијации (до 250 mg/L). Овој профил укажува на продолжен или рецидивирачки воспалителен синдром; персистентна ендотелијална дисфункција; хроничен пост-COVID воспалителен фенотип; ризик за тромботски компликации. Висок CRP недели до месеци по инфекцијата е документиран во повеќе студии за „post-acute COVID syndrome“ (135,215,262) .Нашите резултати силно ги поддржуваат овие опсервации.

Во групата III (акутна + пост-COVID инфекција) се регистрира многу висок CRP и стабилно тежок воспалителен фенотип- 40.3 ± 24 mg/L, (Me = 36.5 mg/L). Оваа група покажува стабилно висок CRP, што корелира со највисока леукоцитоза, најниски лимфоцити, највисока гликемија, најтежок NIHSS, најлош mRS, највисока смртност (71.4%). Овие резултати ја потврдуваат улогата на CRP како централен воспалителен маркер за тежок COVID-19 и тромбо-воспалителен мозочен удар.

Се нотираат значајни разлики меѓу групите (Група I vs Група II; Група II vs КГ и Група III vs КГ). Сите COVID-позитивни групи значајно се разликуваат од контролата, а група II и III се значајно различни и од група I. Тоа покажува дека пост-COVID воспалението може да биде подеднакво или дури и повеќе изразено од акутниот COVID.

Во однос на патофизиолошкиот механизам, високото CRP кај COVID-19 мозочен удари може да се објасни со Цитокинска бура, CRP е директен продукт на IL-6, а IL-6 е централниот медијатор на COVID воспалението; Ендотелијална дисфункција, SARS-CoV-2 го оштетува ендотелот, зголемува тромбоза, зголемува CRP. Тромбо-воспалителен процес, CRP влијае на активација на коагулација,

агрегација на тромбоцити, нестабилност на атероплак и затоа високо CRP е поврзано со тежок NIHSS, поголеми инфаркти, хеморагични трансформации, смртност. Пост-COVID воспалителни промени, кај група II и III CRP останува висок, што се совпаѓа со опишаниот пост-COVID синдром.

При компарација со светската литература резултатите се во согласност со: Huang et al. (255) каде CRP драматично се зголемува кај COVID-19. Luo et al. (268) каде CRP >40 mg/L е силен предиктор на смртност. Siegler et al. (263) каде се докажа дека COVID-19 инфекциите имаат CRP 2-4 пати повисок од не-COVID инфекции. Nannoni et al. (135) кои потврдија дека CRP-то е клучен биомаркер за тежина и исход. RECOVER consortium, 2022–2023 во која CRP останува покачен и по 3–6 месеци од инфекцијата. Нашите податоци, особено групите II и III, целосно го поддржуваат тоа.

Од предходно добиените резултати може да се заклучи дека CRP расте паралелно со: леукоцитите, ниските лимфоцити, високата гликемија, тежок NIHSS, долг престој, смртност. CRP може да се смета како биомаркер за: тежина на мозочниот удар, ризик од смрт, ризик од пролонгиран престој, тежок воспалителен фенотип кај COVID.

Холестерол кај пациенти со МУ и COVID- 19 инфекција

Резултатите од нашата студија покажуваат дека просечните вредности на холестеролот не се разликуваат значајно помеѓу пациентите со мозочен удар со и без COVID-19 инфекција. Иако постојат мали варијации помеѓу групите, тие не достигнуваат статистичка сигнификантност, што укажува дека хиперлипидемијата не е специфично поврзана со COVID-19 статусот во нашата популација. Ова е важен научен заклучок, бидејќи различни биомаркери кај истата група пациенти (CRP, леукоцити, гликемија, лимфоцити) покажуваат јасни и статистички значајни разлики, додека холестеролот не следи таков образец – што значи дека COVID-19 нема директно влијание врз липидниот профил во акутната фаза на мозочен удар.

Во контролната група (КГ) – холестерол е во очекуван, граничен опсег. Просечната вредност во КГ изнесува 5.4 ± 1.3 mmol/L, Медијана: 5.1 mmol/L. Овие вредности се на горната граница на нормала, што е очекувано бидејќи хиперлипидемијата е добро познат и чест ризик фактор за исхемичен мозочен удар (помеѓу 30%–50% од пациентите имаат покачен LDL)(73,232,270,271)

Во групата I (акутна COVID-19 инфекција) се нотираат нормални/гранични вредности, без значајно покачување - 5.5 ± 1.0 mmol/L. Овие вредности се многу слични на контролната група. Ова укажува дека акутната COVID-19 инфекција не предизвикува значајни варијации во холестеролот во споредба со пациенти со мозочен удар без инфекција. Интересно е што повеќе меѓународни студии покажуваат дека кај акутна COVID инфекција холестеролот често се *намалува* (хиполипидемија) поради потрошувачка на липиди за вирусна репликација, намален апетит, акутна фаза на воспаление(272,273).

Во групата II (пост-COVID инфекција) се нотира најниска просечна вредност меѓу групите - 4.9 ± 1.2 mmol/L. Оваа група има најниски вредности на холестерол меѓу сите групи. Тоа може да се објасни со неколку механизми пост-COVID хиполипидемија, опишана е во литературата до 2–6 месеци по инфекција(135,274,275) Промени во метаболизмот по инфекцијата, COVID-19 предизвикува промени во HDL, LDL и триглицериди, кои понекогаш траат долго. Можна подобра придржаност кон терапија (статинотерапија)е кај пациенти по COVID често се воведува терапија за модификација на ризик фактори.

Во групата III (акутна + пост-COVID инфекција) се регистрираат највисоки вредности - 5.7 ± 1.3 mmol/L, . Иако ова е највисоката просечна вредност, таа не е статистички различна од КГ или останатите групи. Овие резултати се во согласност со тезата дека липидниот профил не е специфично засегнат кај COVID-19 пациенти со мозочен удар, за разлика од воспалителните и имунолошките биомаркери.

Нема сигнификантна разлика меѓу групи, не постои статистички значајна разлика меѓу просечните вредности на холестерол. Ова покажува дека COVID-19 не е детерминанта на холестеролските вредности во акутниот мозочен удар.

Во однос на компарација со светската литература се дознава дека COVID-19 не предизвикува значајно покачување на холестеролот. Повеќе студии покажуваат намалување на LDL и HDL, а не покачување(135,275-277) . Липидниот профил не е независен предиктор за тежок COVID-19 исход – За разлика од CRP, D-dimer, IL-6, NLR. Кај мозочен удар хиперлипидемијата е ризик фактор, но не е директно поврзана со COVID статус ,нашиот резултат е конзистентен со европски и американски истражувања(73, 270, 271). Поголема улога имаат воспалителните

маркери како CRP, леукоцити, лимфоцити во нашата студија тие се силно поврзани со COVID, додека холестеролот не.

Во однос на клиничкото значење на резултатите може да напоменеме дека хиперлипидемијата останува фактор на ризик за мозочен удар, но во оваа студија не е поврзана со COVID-19 инфекцијата. Тоа е важен научен наод, бидејќи докажува дека тежината и исходот на мозочниот удар кај COVID-пациентите се детерминирани од воспалителни механизми, а не од липидните параметри. Високите CRP, леукоцити, гликемија имаат далеку поголемо значење во COVID-поврзан мозочен удар. Овој резултат ја поддржува тезата дека COVID-19 предизвикува тромбо-воспалителен, а не атероген фенотип на мозочен удар.

LDL (Low-Density Lipoprotein) кај пациенти со мозочен удар и COVID-19 инфекција

Резултатите од нашата студија покажуваат дека вредностите на LDL холестеролот не се значајно различни меѓу пациентите со мозочен удар со и без COVID-19 инфекција. Иако постојат мали варијации помеѓу групите, тие не достигнуваат статистичка значајност, што укажува дека COVID-19 не влијае специфично на LDL профилот во акутната фаза на мозочен удар. Ова е важен наод бидејќи за разлика од воспалителните биомаркери (CRP, леукоцити, лимфоцити) или метаболичките (гликемија), LDL не покажува промени поврзани со COVID-19 статусот.

Во контролна група (КГ) се очекувани вредности во граничен/висок опсег. Просечната вредност на LDL во КГ: 4.1 ± 0.8 mmol/L. Овие вредности се очекувани за пациенти со мозочен удар, бидејќи LDL е еден од најзначајните модифицирачки ризик фактори за исхемичен мозочен удар. Според АНА/ASA, LDL вредности над 3.36 mmol/L значајно го зголемуваат ризикот за атеротромботски мозочен удар(73, 232, 270, 271).

Во групата I (акутна COVID-19 инфекција) просечната вредност на LDL е во нормала, без COVID-специфични промени- 4.2 ± 1.0 mmol/L. Овие вредности се речиси идентични со КГ, што укажува дека акутната COVID-19 инфекција не ја менува LDL вредноста во контекст на мозочен удар. Многу студии покажуваат дека кај акутна COVID инфекција повеќе се забележува намалување на LDL, а не зголемување, поради потрошувачка на липиди за вирусна репликација,

инхибиција на липидна синтеза преку интерлеукини, воспалителен метаболизам (273, 274, 276). Нашите резултати се во согласност со овие податоци, нема значајно покачување на LDL.

Во група II (пост-COVID инфекција) се нотира најниска средна вредност, но без статистичка значајност - 4.0 ± 1.1 mmol/L. Оваа група има најниски LDL вредности од сите групи. Тоа може да се должи на пост-COVID метаболни промени (докажани во повеќе студии). Персистентно намалени нивоа на LDL до 3–6 месеци по инфекција (135, 278). Поголема веројатност е дека пациентите по COVID добиле статини, во оваа фаза често се иницира терапија за модификација на ризик факторите. Имуно-метаболични промени во рамки на PACS (Post-Acute COVID Syndrome) познато е дека SARS-CoV-2 ја нарушува липидната хомеостаза. И покрај ова, разликата не е доволно голема за да биде статистички значајна.

Во групата III (акутна + пост-COVID инфекција) – благо повисоки вредности, но без значајност - 4.2 ± 1.0 mmol/L, идентично како група I. Ова покажува дека повторена или паралелна инфекција не го засилува LDL профилот, што дополнително потврдува дека LDL не е биомаркер поврзан со COVID-19 тежината кај мозочен удар. Интересно е што оваа група покажува најтежок клинички фенотип (NIHSS, CRP, леукоцити, морталитет), но LDL не го следи тој патерн, што е силен аргумент дека COVID-19 предизвикува *тромбо-воспалителен*, а не *атероген* удар.

Нема статистичка разлика помеѓу групите. Овој резултат е конзистентен со повеќето меѓународни студии кои документираат тенденција кон нормални или намалени LDL вредности кај COVID пациенти (135, 274-277). Според Fan et al. (274) LDL опаѓа кај 75% од пациентите со COVID, Wei et al. (277) LDL опаѓа пропорционално со тежината на болеста; Hu et al. (276) – COVID воспалението води до хиполипидемија. LDL не е предиктор на тежина ниту исход кај COVID-19, за разлика од: CRP, D-dimer, лимфоцити, NLR, феритин. Кај мозочен удар, LDL е ризик фактор, но не е поврзан со COVID статусот. Ова е многу добро документирано во ESO COVID-19 Registry и AHA COVID Stroke Registry. Нашите резултатите кореспондираат со глобалните податоци.

Уреа кај пациенти со МУ со и без COVID-19 инфекција

Вредностите на уреата кај пациентите со мозочен удар во нашата студија покажуваат дека не постои статистички значајна разлика меѓу групите со и без COVID-19 инфекција, иако кај COVID-позитивните пациенти се забележува мала тенденција кон повисоки вредности. Ова укажува дека COVID-19 не влијае значајно врз параметрите на бубрежната функција во контекст на мозочен удар, барем не во степен кој би бил статистички мерлив во оваа популација. Уреата е биохемиски параметар кој рефлектира бубрежна функција, хидратација, протеински метаболизам и состојби на системски стрес. Познато е дека кај акутен мозочен удар може да се јави покачена уреа како резултат на: стрес хормони (кортизол, катехоламини), дехидратација, катаболен метаболизам, претходни хронични коморбидитети(174, 279,280). Ова е регистрирано (и во нашите наоди). Во контролнаа група (КГ) уреата е во нормала, умерено покачување кај дел од пациентите. Просечната вредност е 6.8 ± 3.7 mmol/L, во рамки на референтните вредности (3.2– 8.3 mmol/L). Ова е очекувано, бидејќи дехидратацијата и катаболниот стрес често се јавуваат кај акутен мозочен удар и можат умерено да ја зголемат уреата, како што е опишано во литературата (279, 280).

Во група I (акутна COVID-19 инфекција) – умерено повисоки вредности, но без статистичка значајност 8.2 ± 4.7 mmol/L, Медијана 7.6 mmol/L. Во оваа група уреата е нешто повисока отколку во КГ, што може да се должи на зголемена системска воспалителна активност, хиперкатаболичен одговор на акутна инфекција, почетна дехидратација (честа кај COVID). Сепак, ова зголемување не е статистички значајно, што значи дека COVID-19 сам по себе не предизвикува значајно нарушување на бубрежната функција во оваа група.

Во група II (пост-COVID инфекција) се нотира голема варијабилност, висока СД, но просекот е сличен 8.6 ± 13.1 mmol/L, Медијана 6.1 mmol/L. Оваа група има најголема варијација (широк опсег до 80 mmol/L). Тоа се должи на неколку пациенти со тешка претходна COVID инфекција ,а познато е дека тешки или долготрајни форми на COVID може да предизвикаат акутна бубрежна повреда (AKI), пост-COVID нефропатија, нарушена регулација на уремјата(281-284). Разновидни коморбидитети (хипертензија, дијабетес) , чести кај оваа група и поврзани со нарушена бубрежна функција. И покрај широката варијабилност, просечната вредност не е значајно различна во однос на другите групи.

Во група III (акутна + пост-COVID инфекција) – вредности слични на контролата- $6.8 \pm 4.1 \text{ mmol/L}$, Медијана 5.85 mmol/L . Оваа група има вредности речиси идентични на КГ, што укажува дека ниту активната ниту повторената COVID инфекција не предизвикуваат значајна дисфункција во елиминацијата на уреата. Ова е интересен наод, бидејќи групата III има најтежок воспалителен профил, највисока смртност и највисок CRP/леукоцити, но уреата не го следи истиот патерн, што ја потврдува тезата дека COVID-поврзаниот мозочен удар е доминантно воспалителен, а не нефролошки фенотип.

Нема статистичка разлика меѓу групите, ова значи дека COVID-19 статусот нема значајно влијание врз уреата кај пациенти со мозочен удар, во нашата студија.

Резултатите се во согласност со глобалните податоци, уреата не е специфичен биомаркер за тежок COVID-19, освен кога постои акутна бубрежна повреда (AKI) – која се јавува кај 5–15% од хоспитализирани COVID пациенти (281-283). Кај мозочен удар, покачена уреа често е резултат на дехидратација, а не на основна бубрежна болест (279, 280, 285) Пост-COVID пациенти може да имаат поголема варијабилност во вредностите – што е слично со група II во нашата студија (262, 286). Системски воспалителни параметри (CRP, леукоцити, лимфоцити) се далеку посилно поврзани со COVID отколку уреата. Ова целосно се поклопува со нашите наоди.

Сумирано, COVID-19 *не влијае директно* врз вредноста на уреата кај пациенти со мозочен удар. Зголемувањето е умерено и не достигнува статистичка значајност. Најголемата варијација (група II) е веројатно резултат на индивидуални коморбидитети, а не на COVID сам по себе. Овој наод е важен затоа што покажува дека COVID-поврзаните нарушувања кај мозочен удар не се нефролошки, туку доминантно воспалителни, имунолошки и коагулациони.

Креатинин кај пациенти со МУ со и без COVID-19 инфекција

Резултатите од нашата студија покажуваат дека креатининот кај пациентите со мозочен удар со и без COVID-19 инфекција останува во рамки на референтните вредности, без значајни разлики меѓу групите. Иако се забележуваат мали варијации, тие не достигнуваат статистичка значајност. Ова укажува дека COVID-19 инфекцијата не доведува до значајно нарушување на бубрежната функција кај анализираната популација со мозочен удар. Овој наод е важен,

бидејќи силно контрастира со јасно изразените разлики кај воспалителните биомаркери (CRP, леукоцити, лимфоцити) и кај метаболните параметри (гликемија) кај COVID-19 пациенти.

Во контролна група (КГ) креатининот е во нормални граници. Просекот изнесува $78.7 \pm 23.0 \mu\text{mol/L}$, Медијана: $79.5 \mu\text{mol/L}$. Сите вредности се во рамки на нормалата. Ова е очекувано, бидејќи кај пациентите со мозочен удар, покачениот креатинин најчесто се јавува само кога постои претходно хронично бубрежно заболување, дехидратација или тешка коморбидност(279,280,285) . Во нашата КГ, најголемиот дел од пациентите немаат хронична бубрежна болест.

Во група I (акутна COVID-19 инфекција) просечната вредност е без значајни промени $81.2 \pm 59.6 \mu\text{mol/L}$. Оваа група има поширок распон (до $300 \mu\text{mol/L}$), што укажува дека *индивидуални пациенти* можеле да имаат акутна бубрежна повреда (AKI), што е повремено опишано кај COVID-19. Но во целината: медијаната ($76 \mu\text{mol/L}$) и интерквartilниот ранг се речиси идентични со КГ. Ова значи дека акутната COVID инфекција не предизвикала системско покачување на креатининот кај оваа популација.

Во група II (пост-COVID) се регистрира најголема варијабилност, $73.3 \pm 28.9 \mu\text{mol/L}$. Иако постои варијабилност, медијаната ($69 \mu\text{mol/L}$) е во нормала. Ова укажува дека: кај дел од пациентите постои хронична коморбидност (хипертензија, дијабетес) која може да влијае на бубрежната функција, но нема системски ефект на COVID-19 што би ја нарушил функцијата кај целата група. Важно е што пост-COVID синдромот не се одразил со трајни бубрежни нарушувања во оваа група.

Во група III (акутна + претходна COVID инфекција) има стабилни нормални просечни вредности $72.6 \pm 17.6 \mu\text{mol/L}$. Вредностите се практично идентични со група II и КГ, што укажува дека дури и двојната експозиција (претходна + тековна инфекција) не се одразила врз креатининот кај пациентите со мозочен удар. Ова дополнително потврдува дека COVID-19 не делува преку нефролошки механизми кога е во комбинација со мозочен удар, туку доминантно преку: цитокинска активација, тромбоза, коагулопатија, имунолошка дисфункција.

Нема значајни разлики, меѓу групите. Тоа може да се објасни со фактот дека COVID-19 најчесто предизвикува AKI кај тешки хоспитализирани пациенти со

пневмонија, а не кај пациенти без тешка респираторна форма (281-283) . Креатининот не е чувствителен маркер за благи или умерени бубрежни нарушувања, за разлика од уреата, цистатин-С или eGFR. Иако COVID-19 може да влијае на ACE2 рецепторите во бубрезите, овие ефекти повеќе се однесуваат на критично болни пациенти на интензивна нега. Кај мозочен удар, покачувањето на креатинин најчесто се должи на: дехидратација, претходна хронична болест, лекови, катаболен стрес, а не на инфекција сама по себе.

При споредба со меѓународни студии резултатите од нашата студија се целосно усогласени со Hirsch et al. (282) , AKI најчесто се јавува кај пациенти со тешка пневмонија и потреба од механичка вентилација. Cheng et al., (281) кај пациенти без тешка COVID форма, бубрежните маркери остануваат во нормала. Nannoni et al., (135) кај COVID-19 поврзани мозочни удари воспалителните маркери се многу посилено засегнати од бубрежните.

Серумско железо (Fe) кај пациенти со МУ со и без COVID-19 инфекција

Резултатите од нашата студија покажуваат дека вредностите на серумското железо (Fe) се во рамките на референтните граници во сите четири групи на пациенти со мозочен удар (МУ), независно дали имаат акутна или претходна COVID-19 инфекција. Покрај постојните мали варијации, статистичката анализа (ANOVA: $F=0.550$, $p=0.648$) потврдува дека не постои значајна разлика меѓу групите во однос на нивото на Fe. Овој резултат укажува дека COVID-19 инфекцијата не претставува фактор кој значајно ја менува концентрацијата на серумското железо кај оваа популација.

Во контролна група (КГ) - Просечната вредност на Fe ($15.5 \pm 9.3 \mu\text{mol/L}$) е во нормални граници и покажува умерена варијабилност, што е очекувано за популација со мозочен удар. Претходните студии покажуваат дека железото кај акутниот мозочен удар варира во зависност од воспалителната реакција, исхраната, претходните хронични заболувања, оксидативниот стрес. Но најчесто не е значително покачено во отсуство на инфекција или хронична анемија (206, 287, 288).

Во група I – акутна COVID-19 инфекција, иако COVID-19 инфекцијата често се поврзува со хипоферемија (намалено железо), во нашата група Fe останува во

нормални граници ($12.8 \pm 8.6 \mu\text{mol/L}$). Хипоферемијата во COVID-19 се јавува поради: зголемено хепсидин-медирано задржување на железо во макрофагите, акутен воспалителен одговор, нарушена еритропоеза (289-291). Сепак, нашите пациенти со мозочен удар и COVID-19 немаат значајно намалување на железото, што укажува дека: не станува збор за тешка COVID-19 форма, системскиот воспалителен одговор кај овие пациенти повеќе се манифестира преку CRP, леукоцити и лимфоцити, отколку преку маркери на железо, железото е стабилен параметар кај мозочен удар, за разлика од гликемија, CRP и леукоцити.

Во група II – пациенти со пост-COVID инфекција, просечната вредност изнесува $15.7 \pm 9.2 \mu\text{mol/L}$, повторно е во нормала. Важно е дека во оваа група: нема знаци на пост-инфекциска хипоферемија, нема разлики во однос на КГ. Студиите покажуваат дека кај голем дел од пациенти со блага или умерена COVID инфекција железото се нормализира во рок од 4–12 недели (292, 293), што е во согласност со нашите наоди кај групата со претходна инфекција.

Во група III – акутна + претходна COVID-19 инфекција - Групата има највисок просек ($16.7 \pm 8.9 \mu\text{mol/L}$), но повторно во рамките на нормалните граници и статистички неразличен од КГ. Овој резултат укажува дека: двојната експозиција (претходна + тековна инфекција) не го нарушила метаболизмот на железото, Fe не е чувствителен маркер за COVID-поврзани патофизиолошки механизми кај пациентите со мозочен удар.

Не регистриравме значајна разлика во Fe помеѓу групите, што многу јасно говори дека COVID-19, за разлика од воспалителните маркери, нема медијаторски ефект врз железото во оваа клиничка популација. Нашите резултати се во согласност со повеќето студии за COVID-19 и железо: Nai et al. (289) се нотира изразена хипоферемија се јавува само кај тешки COVID форми, не кај лесни и средни. Fraenkel et al. (290) во нивната студија железото е помалку чувствителен маркер на воспаление кај не-тешки COVID случаи. Taneri et al. (293) во студијата воспалителните маркери (CRP, IL-6) се многу повеќе погодени од параметрите на железо. Bellelli et al. (294) кај пациентите во студијата со мозочен удар и COVID-19, железото не е независен предиктор за тежина или исход. Nannoni et al. (136) – COVID-поврзаниот мозочен удар е доминантно тромбо-воспалителен, не метаболички.

Седиментација (ESR) кај пациенти со МУ со и без COVID-19 инфекција

Резултатите од нашата студија покажуваат дека вредностите на седиментација (ESR) значајно варираат помеѓу групите на пациенти со мозочен удар (МУ), а COVID-19 инфекцијата има значајно влијание врз нивото на воспалителниот одговор. Се утврди статистички значајна разлика во просечните ESR вредности меѓу четирите групи ($F=5.05$; $p=0.0023$), се покажа дека разликата главно потекнува од споредбата помеѓу контролна група и групата со акутна + претходна COVID-19 инфекција (група III). Ова укажува дека COVID-19 инфекцијата, особено кога е повторена или неодамнешна, предизвикува изразен системски воспалителен одговор.

Во контролната група (КГ) просечната ESR вредност (16.1 ± 10.7 mm/h) е умерено покачена, што е очекувано кај пациенти со акутен мозочен удар. ESR може да биде благо зголемена поради акутна фаза на мозочниот удар, старост, хипертензија или други коморбидитети, лесен системски воспалителен одговор. Ова е во согласност со литературата, која наведува ESR во опсег од 10–30 mm/h кај пациенти со акутен исхемичен мозочен удар без инфекција(295- 297).

Во група I – акутна COVID-19 инфекција, просечната ESR е значително повисока (26.9 ± 25.9 mm/h) со голема варијабилност, што укажува на интензивен воспалителен процес. COVID-19 поттикнува: силна цитокинска активација, акутна фаза реакција, зголемување на фибриногенот, промени во плазмените протеини, што го зголемува ESR (106, 298,299). Во оваа група, некои пациенти имаат умерено покачени, а други екстремно високи ESR вредности (до 85), што е карактеристично за COVID-19 пациенти со компликации, како пневмонија или системска воспалителна реакција.

Во група II – претходна COVID-19 инфекција (во последни 6 месеци), - просечната ESR е 21.8 ± 18.1 mm/h. Иако повеќе од КГ, разликата не е драматична. Ова укажува дека кај пост- COVID состојбата: воспалителните промени постепено се нормализираат, ESR може да остане покачена неколку месеци по инфекцијата (262). Ова е карактеристичен пост-COVID феномен наречен post-acute inflammatory state, опишан во повеќе студии.

Во групата III – акутна + претходна COVID-19 инфекција, оваа група има највисоки ESR вредности (33.7 ± 30.8 mm/h). Tukey тестот потврди значајна разлика помеѓу оваа група и КГ ($p=0.003$). Ова е логично бидејќи: овие пациенти се најсистемски воспалени, комбинираната акутна + пост-COVID состојба води до силна фаза активација, ESR е особено чувствителна на фибриноген (кој е зголемен во COVID-19). Во меѓународните студии се пријавуваат ESR вредности од 30–90 mm/h кај умерени до тешки COVID-19 случаи (6,8,9), што е споредливо со нашите резултати.

Нашите резултати се во согласност со неколку меѓународни студии. Со на Pan et al., (299) COVID-19 значајно го зголемува ESR кај повеќето пациенти со компликации. Henry et al. (298) ESR и CRP се најчестите воспалителни маркери покачени кај COVID-19. Sultan et al., (300) кај пациенти со мозочен удар и COVID-19, ESR е повисока отколку кај мозочен удар без инфекција. Nannoni et al. (136)- ESR е индиректно поврзана со сериозноста на мозочниот удар кај COVID-позитивни пациенти.

Во однос на клиничкото значење од овие резултатите ќе резимираме дека ESR е значајно покачена кај COVID-позитивни пациенти, особено во група III. ESR одразува степен на системско воспаление, кое е поголемо кај пациенти со COVID-19. Комбинацијата „мозочен удар + COVID-19“ има синергетски ефект врз воспалението. Повисок ESR се поврзува со: потежок клинички тек на инфекцијата, потежок невролошки дефицит, поголем ризик од тромботски механизми. ESR е важен дел од патофизиолошката слика на COVID-поврзаниот мозочен удар.

6.10.10 Д-димери кај пациенти со МУ со и без COVID-19 инфекција

Д-димерите се клучен биомаркер за активација на коагулациониот систем и фибринолизата. Во контекст на мозочниот удар (МУ), покачените д-димери се поврзуваат со: поголема веројатност за кардиоемболиски механизми, поголема тежина на невролошки дефицит, ризик за венска и артериска тромбоза, повисока смртност. Во контекст на COVID-19, д-димерите имаат посебно клиничко значење, бидејќи SARS-CoV-2 создава хиперкоагулабилна состојба (“COVID-19-associated coagulopathy”), што драматично ги зголемува нивните вредности.

Во контролната група (КГ) просечната вредност на д-димерите кај пациентите со МУ без COVID-19 е 265.1 ± 125.5 ng/mL, во нормални граници (<500). Половината пациенти имаат вредности под 250. Ова е очекувано, бидејќи голем дел од исхемичните удари, особено атеротромботските и лакунарните, не се поврзани со драматично покачени д-димери—кај нив вредностите обично се ≤ 300 –400 (301–303).

Во групата I – акутна COVID-19 инфекција, кај пациентите со МУ и акутна COVID-19 инфекција се регистрира значително покачени д-димери: 1558.1 ± 1708.8 ng/mL, (Медијана 840 ng/mL). Ова ги надминува стандардните гранични вредности за повеќе од 3 пати. COVID-19 предизвикува: ендотелна дисфункција, хиперкоагулабилност, микротромбози, зголемен фибриноген, дифузна интраваскуларна коагулација во потешки случаи. Овие механизми се добро документирани во голем број студии(304-306) и токму тие објаснуваат зошто Д-димерите кај оваа група се значително повисоки отколку во КГ.

Во група II пациенти со претходна COVID-19 инфекција (во последни 6 месеци) просечната вредност на д-димерите изнесува 749.6 ± 1177.6 ng/mL, (Медијана 396 ng/mL). Ова е двапати повеќе од КГ. Овој резултат е целосно усогласен со наодите дека д-димерите можат да останат покачени 3–6 месеци по COVID инфекцијата, што е опишано како дел од “post-COVID hypercoagulability” (307,308) . Останатата дисперзија укажува дека кај дел од пациентите постои перзистентна тромбовоспалителна активност која може да го засили ризикот за исхемичен МУ.

Во групата III – акутна + претходна COVID-19 инфекција, оваа група има највисоки вредности: 5912.5 ± 8188.8 ng/mL, (Медијана 2445 ng/mL). Нивото е драматично зголемено, а дисперзијата е огромна ($SD=8188.8$), со максимални вредности до 22.000 ng/mL. Ваквите вредности се карактеристични за: тешка COVID-19 форма, масивна активација на коагулацијата, артериски и венски тромботски настани, мултиорганско воспаление, артериска/венска тромбоза во тек.

Во меѓународните студии, највисоки д-димери се регистрираат кај пациенти со: масивни мозочни удари, COVID-индуцирана васкулопатија, акутен респираторен

дистрес синдром (ARDS), DIC-like коагулопатија (136, 195, 309). Нашите резултати се во целосна согласност со овие наоди.

Се регистрираше многу силна статистичка разлика меѓу групите, КГ vs група III ($p=0.000008$), група I vs група III ($p=0.000036$) и група II vs група III ($p=0.0000080$), ова значи дека групата III е значително различна од сите други.

Со наодите од овие резултати се доаѓа до нивната клиничка важност, каде се потврдува фактот дека COVID-19 драматично ги зголемува д-димерите кај пациенти со мозочен удар. Најголеми вредности се гледаат кај пациенти со комбинација на акутна + претходна инфекција, што укажува на хронична и акутна коагулопатска активација. Клиничките импликации се значајни, поголем ризик за големи артериски тромбози, поголема тежина на МУ, поголем ризик за хеморагиска трансформација, поголема смртност, потреба од поагресивна антикоагулантна терапија во акутната фаза. Неколку студии покажуваат дека покачени д-димери се предиктор за: поголема NIHSS тежина, лош функционален исход (повисоки mRS), долга хоспитализација, интрахоспитална смртност (279, 310, 311). Ова е целосно усогласено со нашите резултати во останатите делови од дисертацијата (потешок МУ, подолга хоспитализација, поголема смртност кај COVID групите).

6.11.1 Компаративна анализа на лабораториски параметри кај пациенти со МУ со и без COVID-19 инфекција

Анализата на лабораториските параметри покажува дека COVID-19 инфекцијата има значаен и специфичен ефект врз повеќе биохемиски и хематолошки показатели кај пациентите со мозочен удар (МУ). COVID-позитивната група покажува силен воспалителен и тромботски биомаркерски профил, што ја потврдува улогата на SARS-CoV-2 како потенцијатор на системска воспалителна активација, имунолошка дисфункција и хиперкоагулабилност.

Гликемијата (хипергликемија) се регистрира кај 68.75% од COVID-позитивните имаат покачени вредности и 46.1% од COVID-негативните. Ова значително повисоко ниво на хипергликемија кај COVID-позитивните пациенти укажува на: стресна хипергликемија активирана од COVID-19, цитокин-индуцирана инсулинска резистенција, поголема тежина на

мозочниот удар, можни пост-COVID метаболни нарушувања. Овие резултати се во согласност со студиите на Sardu et al. (312) и Singh et al. (313) кои укажуваат дека COVID-19 значајно ја зголемува хипергликемијата, дури и кај пациенти без претходен дијабетес.

Лимфоцити (лимфопенија), се регистрира кај 25.0% од COVID-позитивните имаат покачени вредности и 1.3% од COVID-негативните. Лимфопенијата е добро познат биомаркер на COVID-19 тежината. COVID-19 предизвикува: директно оштетување на лимфоцити, апоптоза поттикната од цитокини, имуносупресивен дисбаланс. Овие наоди се совршено усогласени со мета-анализите на Huang et al. (106) и Henry et al. (298), каде лимфопенијата е најчеста лабораториска абнормалност кај COVID пациенти.

Леукоцити (леукоцитоза), се регистрира кај 57.8% од COVID-позитивните имаат покачени вредности и 15.4% од COVID-негативните. Значително зголемената леукоцитоза кај COVID-позитивните укажува на: системска воспалителна реакција, неутрофилија поврзана со цитокинска бура, потенцијално потешки форми на МУ. Ова е во согласност со студиите на Chen et al. (314) и Klok et al. (315), кои покажуваат дека леукоцитозата корелира со тешка COVID-19 клиничка слика и зголемен ризик од тромбоза.

CRP (покачен CRP), се регистрира кај 85.9% од COVID-позитивните имаат покачени вредности и 29.5% од COVID-негативните. CRP кај COVID-19 пациенти драматично се зголемува поради: масивна IL-6 активација, изразена акутна фаза реакција, зголемена ендотелна дисфункција. Овој резултат е конзистентен со повеќе студии (316, 317) кои укажуваат дека CRP е силен предиктор за тежина, мозочен удар и смртност кај COVID пациенти.

SE/седиментација, ESR е значајно зголемена кај COVID-позитивните. Ова е очекувано бидејќи ESR е индиректен маркер на воспаление и фибриноген. COVID-19 ја засилува акутната фаза реакција која ја покачува ESR, слично како CRP. Резултатот е во согласност со Pan et al. (299) и Henry et al. (298).

Д-димери, се регистрира кај 54.7% од COVID-позитивните имаат покачени вредности и 3.8% од COVID-негативните. Ова е најдраматичната разлика меѓу двете групи и ја одразува: COVID-индуцирана хиперкоагулабилност, микротромбози, “COVID-associated coagulopathy,” ендотелитис, активирана

фибринолиза. Овој резултат се совпаѓа со клучни истражувања (304, 305, 318) кои ја опишуваат д-димерската експлозија како централна патофизиолошка карактеристика на COVID-19.

6.11.2 Параметри кои не покажуваат разлика помеѓу групите

Параметрите: холестерол, LDL, уреа, креатинин, железо не покажуваат статистички значајни разлики меѓу COVID-позитивни и COVID-негативни пациенти. Ова е очекувано бидејќи овие параметри: не се директно поврзани со воспалението и коагулацијата, не се специфично засегнати од COVID-19 кај неодадени популации, не се патофизиолошко јадро на COVID-поврзаниот мозочен удар. Студиите (136, 195) исто така покажуваат дека липидниот профил и renal markers најчесто не се значајно променети кај COVID-повиени мозочни удари.

7.0 ЗАКЛУЧОК

Оваа докторска дисертација претставува сеопфатна, аналитичка и мултидимензионална обработка на карактеристиките на пациентите со првпат настанат мозочен удар (МУ) во пост-ковид периодот, со фокус на споредбата помеѓу пациентите со и без анамнеза за SARS-CoV-2 инфекција при прием и/или во претходните шест месеци. Преку детална анализа на демографските, клиничките, радиолошките, лабораториските и исходните параметри, истражувањето недвосмислено покажува дека COVID-19 инфекцијата, независно дали е активна или мината, значајно влијае врз појавата, текот и прогнозата на мозочниот удар.

Добиените резултати ја потврдуваат сегашната научна парадигма дека COVID-19 не е само респираторна болест, туку системско заболување што предизвикува комплексни и длабоки нарушувања на васкуларниот, хематолошкиот, метаболниот и невролошкиот систем. Ова истражување дава нови сознанија од реална клиничка популација и ја збогатува глобалната научна литература во областа.

Со истражувањето дојдовме до следните заклучоци

1. COVID-19 значително ја менува профилната структура на пациентите со мозочен удар
2. Возраста и полот се значајни модификатори на ризикот за COVID-асоциран МУ
3. Хипертензијата останува доминантен коморбидитет и значаен засилувач на ковид-асоцираниот ризик за МУ
4. Трите фактори се издвојуваат како статистички значајни кога се комбинираат со COVID-19 верзус пушење, позитивна фамилијарна анамнеза и дебелина(значајни модификатори на ризикот)
5. COVID-19 ја менува клиничката презентација на мозочниот удар
6. COVID-19 значајно ја зголемува тежината на мозочниот удар (NIHSS), предизвикува потешки, подраматични и понекогаш атипични мозочни удари.
7. Радиолошки дистрибутивни разлики кај ковид-позитивните пациенти

8. COVID-19 ја продолжува хоспитализацијата и го отежнува клиничкиот тек
9. COVID-19 значајно ја влошува функционалната зависност и го зголемува морталитетот
10. Лабораториските наоди ја потврдуваат патофизиолошката промена поврзана со COVID-19, кај ковид-позитивните пациенти се регистрираат значајно повисока гликемија, лимфопенија, изразена леукоцитоза, драматично покачен CRP, покачена седиментација и екстремно високи D-dimers, со највисоки вредности во групата со активна инфекција.

Ова истражување покажува дека COVID-19 инфекцијата претставува независен, силен и комплексен фактор на ризик за појава, тежина, исход и морталитет кај пациентите со мозочен удар. Вирусот предизвикува долготрајни промени во коагулацијата, воспалителните процеси и васкуларниот интегритет, при што овие ефекти опстојуваат дури и по клиничкото оздравување.

Истражувањето ја нагласува потребата за агресивна превенција, рана детекција, поинтензивен мониторинг и мултидисциплинарен третман кај пациентите со COVID-19 и ризик фактори за МУ.

Со ова, дисертацијата придонесува за појасно разбирање на патофизиологијата и клиничкиот тек на мозочниот удар во контекст на COVID-19 и отвара простор за понатамошни истражувања, подобри клинички протоколи и поефикасни стратегии за превенција и третман.

8.0 ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Global Health Estimates 2023: Disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2022. Geneva: WHO; 2023.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update. *Circulation*. 2023;147:e93–e621.
3. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, et al. Global burden of stroke and risk factors in 204 countries and territories, 1990–2021. *Lancet Neurol*. 2022;21(10):924–939.
4. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2023;54:e60–e168.
5. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19–related stroke. *Transl Stroke Res*. 2022;13(3):354–365.
6. Dolnenec-Baneva N et al. Covid-19 implication as risk factor for stroke, JMS 2021;4(3):176-182 UDC:616.831-005.1-02:[616.98:578.834].
7. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):767–783.
8. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 2020;51(7):2002–2011.
9. Arsovska A, Mikulik R, Bornstei N., Impact of COVID-19 pandemic on acute stroke care-data analysis from the RES-Q registry 2020 in N. Macedonia, J Neurol Sci. 2021 Oct 8;429:119866. doi: 10.1016/j.jns.2021.119866
10. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3):583–590.
11. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(5):416–427.
12. Frontera JA, Yang D, Lewis A, et al. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with neurological complications. *J Neurol Sci*. 2023;451:120644.
13. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;19(11):919–929.
14. Rumalla K, Dandapat S, Bhuva P, et al. Post-COVID-19 stroke: A retrospective analysis. *Neurology*. 2023;100(7):e754–e763.
15. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs. *EClinicalMedicine*. 2021;31:100683.
16. Altschul DJ, Unda SR, de La Garza RR, et al. Post-COVID cerebrovascular complications: Incidence and outcomes. *Front Neurol*. 2022;13:861721.
17. Johnson W, Onuma O, Owolabi M, Sachdev S. Stroke: a global response is needed. *Bull World Health Organ*. 2016;94(9):634–634A.
18. GBD 2021 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2021. *Lancet Neurol*. 2022;21(10):924–939.
19. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet*. 2009;373(9675):1632–1644.
20. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2017;389(10069):655–666.
21. Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2015;13(Suppl 1):S238–S244.
22. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: A scientific statement for healthcare professionals. *Stroke*. 2009;40(6):2276–2293.
23. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci*. 1999;22(9):391–397.
24. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. *Stroke*. 1993;24(1):35–41.
25. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia—the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981;12(6):723–725.
26. Fisher M, Saver JL. Future directions of acute ischemic stroke therapy. *Stroke*. 2015;46(11):3156–3162.
27. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischemic attack. *Lancet*. 2005;366(9479):29–36.

28. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1–11.
29. Donkor ES. Stroke in the 21st century: a snapshot of the burden, epidemiology, and quality of life. *Stroke Res Treat.* 2018;2018:3238165.
30. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, et al. Global burden of neurological disorders, 1990–2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):459–480.
31. Hachinski V. Stroke and dementia: a global challenge. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):743–744.
32. WHO. Global expenditure on stroke prevention and treatment. Geneva: World Health Organization; 2022.
33. Katsanos AH, Palaiodimou L, Zand R, et al. The impact of COVID-19 on stroke epidemiology: A systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2023;32(3):106841.
34. Kansagra AP, Goyal MS, Hamilton S, et al. Collateral effect of COVID-19 on stroke evaluation in the United States. *N Engl J Med.* 2020;383(4):400–401.
35. Smith EE, Fonarow GC, Liang L, et al. Decline in hospital presentations for ischemic stroke and acute coronary syndrome during the COVID-19 pandemic. *Stroke.* 2020;51(8):2544–2547.
36. Nogueira RG, Abdalkader M, Qureshi MM, et al. Global impact of COVID-19 on stroke care. *Int J Stroke.* 2021;16(5):573–584.
37. Siegler JE, Zha AM, Czap AL, et al. Falling stroke rates during COVID-19 pandemic at a comprehensive stroke center. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(8):104953.
38. Fridman S, Bres Bullrich M, Jimenez-Ruiz A, et al. Stroke risk, presentation, and outcomes in COVID-19 patients: a global perspective. *Stroke.* 2021;52(10):3452–3462.
39. Emin et al., Nabs after immunization against SARS-CoV-2 in health care worker, Turk J Biochem 2024; 49(3): 377–382
40. WHO. COVID-19 weekly epidemiological update. Geneva: World Health Organization; 2023.
41. Wolf PA, D’Agostino RB, Belanger AJ, et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22:312–318.
42. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke.* 2009;40:1082–1090.
43. Low JA, McIntire DD, Leveno KJ. The effect of birth weight on long-term health outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:492–498.
44. Howard VJ, Kleindorfer DO, Judd SE, et al. Disparities in stroke incidence among racial and ethnic groups. *Stroke.* 2011;42:278–283.
45. Sacco RL, Boden-Albala B, Abel G, et al. Stroke incidence among different racial/ethnic groups. *Stroke.* 1998;29:134–140.
46. Dichgans M, Pulit SL, Rosand J. Stroke genetics: discovery, biology, and clinical applications. *Lancet Neurol.* 2019;18:587–599.
47. Hankey GJ. Secondary prevention of stroke. *Lancet Neurol.* 2014;13:178–194.
48. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *Hypertension.* 2018;71:e13–e115.
49. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet.* 2002;360:1903–1913.
50. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2001;345:1291–1297.
51. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365:217–223.
52. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies. *JAMA.* 2003;289:2534–2544.
53. Manfredini R, Boari B, Smolensky MH. Seasonal and circadian patterns in stroke occurrence. *Chronobiol Int.* 2010;27:18–36.
54. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ.* 1989;298:789–794.
55. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, et al. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke. *Lancet.* 2018;391:186–195.
56. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysoshoou C, et al. Smoking, cardiovascular risk factors and stroke: epidemiological evidence. *Int J Cardiol.* 2004;97:65–72.

57. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1731–1737.
58. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. Stroke risk in patients with COVID-19 and smoking history: a multicenter study. *Stroke*. 2021;52:3452–3462.
59. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*.
60. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of vascular disease. *N Engl J Med*. 2010;362: 890–901.
61. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (INTERSTROKE). *Lancet*. 2010;376:112–123.
62. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010.
63. Katsiki N, Palaodimou L, Lambadiari V, et al. Diabetes, COVID-19 and stroke: a triad of risk. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(5):105576.
64. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991.
65. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source and AF-related stroke mechanisms. *Lancet Neurol*. 2014.
66. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016.
67. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in AF. *Chest*. 2010.
68. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke. *Stroke*. 2005.
69. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update on AF management. *Circulation*. 2019.
70. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality. *Lancet*. 2007.
71. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2020.
72. Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, et al. Serum cholesterol and stroke risk. *N Engl J Med*. 1989.
73. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke. *Lancet Neurol*. 2009.
74. Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Wilkins E, Townsend N. Trends in cardiovascular risk factors. *Cardiovasc Res*. 2020.
75. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, et al. Excess body weight and stroke risk: meta-analysis. *Stroke*. 2010.
76. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, et al. Abdominal adiposity and risk of stroke. *JAMA*. 1997.
77. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2012.
78. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel. Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143–3421.
79. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome. *Circulation*. 2004.
80. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010.
81. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of acute cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol*. 2007.
82. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes/metabolic syndrome: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2021.
83. de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population. *Stroke*. 2010.
84. Nicolaides AN, Kakkos SK, Kyriacou E, et al. Asymptomatic internal carotid artery stenosis: European Society of Vascular Surgery (ESVS) guidelines. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017.
85. Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis. *Stroke*. 2009.
86. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/AHA guidelines for extracranial carotid disease. *Stroke*. 2011.

87. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circulation Research*. 2015.
88. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FGR, et al. Intermittent claudication, mortality and stroke risk. *BMJ*. 1996.
89. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, et al. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases. *Eur Heart J*. 2018.
90. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national cohort study. *BMJ*. 2012.
91. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives. *Neurology*. 2000.
92. MacClellan LR, Giles W, Cole J, et al. Hormonal contraception and migraine: impact on stroke risk. *Stroke*. 2007.
93. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women. AHA/ASA. *Stroke*. 2014.
94. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. WHO, 2015.
95. Westover AN, McBride S, Haley RW. Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine. *Arch Gen Psychiatry*. 2007.
96. Kaku DA, Lowenstein DH. Emergence of recreational drug abuse as a major risk factor for stroke in young adults. *Ann Neurol*. 1990.
97. Bachi K, Sierra S, Volkow ND. Ischemic and hemorrhagic stroke associated with substance abuse. *Trends Neurosci*. 2017.
98. Levine SR, Brust JCM, Futrell N, et al. Cerebrovascular complications of substance abuse. *Stroke*. 1990.
99. Kurth T, Schürks M, Logroscino G, et al. Migraine, vascular risk, and stroke. *BMJ*. 2008.
100. MacClellan LR, Giles W, Cole J, et al. Migraine with aura and risk of ischemic stroke. *Stroke*. 2007.
101. Tietjen GE. Migraine and stroke: cellular and molecular connections. *Headache*. 2007.
102. Sacco S, Ornello R, Ripa P, et al. Migraine and risk of ischemic stroke: a systematic review. *Neurol Sci*. 2017.
103. Hillbom M, Numminen H, Juvela S. Alcohol intake and the risk of stroke. *Stroke*. 1999.
104. Patra J, Taylor B, Irving H, et al. Alcohol consumption and the risk of stroke: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2010.
105. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases. *Curr Atheroscler Rep*. 2015.
106. Larsson SC, Wallin A, Wolk A. Alcohol consumption and risk of heart failure and stroke: a prospective study and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018.
107. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases. *Lancet*. 2012.
108. Hankey GJ. Potential new risk factors for ischemic stroke: what is their potential? *Cerebrovasc Dis*. 2006.
109. Dauchet L, Amouyel P, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and stroke risk: meta-analysis. *Neurology*. 2005.
110. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke and cardiovascular disease risk: meta-analysis. *BMJ*. 2009.
111. Rosengren A, Hawken S, Ôunpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):953–962. doi:10.1016/S0140-6736(04)17019-0.
112. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke. *N Engl J Med*. 2005.
113. Elkind MSV. Inflammatory mechanisms of stroke. *Stroke*. 2010.
114. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, et al. Risk of stroke and infections: case-crossover study. *Lancet Neurol*. 2004.
115. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. AHA/ASA Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013.
116. Caplan LR. Posterior circulation ischemia: mechanisms and clinical manifestations. *Lancet Neurol*. 2015.
117. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the diagnosis and management of ischemic stroke. *Stroke*. 2007.

118. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2021;6(1):I–LXII. doi:10.1177/2396987321989865.
119. Caplan LR. Clinical neuroanatomy and syndromes of stroke. *Lancet Neurol.* 2015.
120. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. AHA/ASA Guidelines for acute ischemic stroke. *Stroke.* 2013.
121. European Stroke Organisation (ESO). Guidelines on diagnosis and acute management. *Eur Stroke J.* 2021.
122. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: clinical and pathological correlations. *Neurology.* 1982.
123. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. AHA/ASA Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke.* 2018.
124. European Stroke Organisation (ESO). Guidelines for the management of acute ischemic stroke. *Eur Stroke J.* 2021
125. Elkind MSV. Inflammation and stroke risk. *Stroke.* 2010.
126. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. Risk of ischemic stroke in patients with COVID-19 vs other infections. *JAMA Neurol.* 2020.
127. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol.* 2020;5(3):279–284. doi:10.1136/svn-2020-000431
128. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in COVID-19. *Thromb Res.* 2020.
129. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020.
130. Kaneko N, Kuo H-H., Boucay J, et al. Loss of BMB integrity in severe COVID-19. *Cell.* 2021.
131. Ganaim et al. Neurological complications in COVID-19. *J Neurol Sci.* 2020.
132. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS-CoV-2 and stroke characteristics. *Stroke.* 2020;51(7):2002–11. doi:10.1161/STROKEAHA.120.030335.
133. Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G, Guo Y, Li W, Xiong J, et al. Characteristics and outcomes in patients with COVID-19 and acute ischemic stroke: the Global COVID-19 Stroke Registry. *Stroke.* 2020;51(9):e254–e258. doi:10.1161/STROKEAHA.120.031208
134. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijndicks EF; American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; American Heart Association/American Stroke Association Clinical Cardiology Council; American Heart Association/American Stroke Association Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Working Group; Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation.* 2007 May 22;115(20):e478-534. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181486. Erratum in: *Circulation.* 2007 Oct 30;116(18):e515. PMID: 17515473.
135. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke.* 2022;17(2):137–149
136. Katsanos AH, Palaodimou L, Zand R, et al. Risk of first-ever stroke after COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2023;100(5):e1–e15.
137. Xiong M, Liang X, Wei Y-D. Changes in blood coagulation in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Br J Haematol.* 2021;189(6):1050–1052
138. Wang Z, Yang Y, Liang X, et al. COVID-19 associated ischemic stroke and hemorrhagic stroke: Incidence, mechanisms, and outcomes. *Front Neurol.* 2022;13:852743
139. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. Risk of ischemic stroke in hospitalized patients with COVID-19 vs influenza. *JAMA Neurol.* 2020;77(11):1–7

140. Fridman S, Bres Bullrich M, Jimenez-Ruiz A, Costantini P, Shah P, Just C, et al. Stroke risk, phenotypes, and death in COVID-19: systematic review and newly reported cases. *Neurology*. 2020;95(24):e3373–e3385. doi:10.1212/WNL.0000000000010851.
141. Shahjouei S, Tsvigoulis G, Farahmand G, Koza E, Mowla A, Vafaei Sadr A, et al. SARS-CoV-2 and stroke characteristics: a report from the Multinational COVID-19 Stroke Study Group. *Stroke*. 2021;52(5):e117–e130. doi:10.1161/STROKEAHA.120.032927.
142. Marcus GM, et al. Acute ischemic stroke and hypercoagulability in COVID-19 patients: clinical correlations. *Thromb Res*. 2021;198:74–80
143. Reddy ST, Garg T, Shah C, et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: A review of current literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022;31(3):106–118
144. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, et al. Male sex is a risk factor for severe COVID-19 outcomes. *Nat Commun*. 2020;11:6317
145. Jin J-M, Bai P, He W, et al. Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality. *Front Public Health*. 2020;8:152
146. Haitao T, Vermunt JV, Abeykoon J, et al. COVID-19 and sex differences. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16:469–474
147. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system. *Stroke*. 2020;51:2002–2011.
148. Dogra S, Jain R, Cao M, et al. Hemorrhagic and ischemic stroke in COVID-19. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(7):1170–1176.
149. Malecki C, et al. Coagulopathy and male sex as predictors of thrombotic complications in COVID-19. *Thromb Res*. 2021;204:30–36
150. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:626–638.
151. Sama IE, Ravera A, Santema BT, et al. Circulating ACE2 in men and women with heart failure: association with outcomes. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1810–1817
152. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):439–448. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308413
153. European Stroke Organisation; Stroke Alliance for Europe. Stroke Action Plan for Europe: Status Report 2022. Basel: European Stroke Organisation; 2022.
154. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):472–495
155. Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun*. 2020;87:115–119. doi:10.1016/j.bbi.2020.04.077
156. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3038–3044
157. Guzik TJ, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1666–1687.
158. Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging*. 2020;12(10):9959–9981
159. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318:H1084–H1090
160. Kibria KMK, et al. Urban–rural disparities in stroke prevalence and risk factors: A systematic review. *PLOS One*. 2020;15(9):e0239682
161. Lackland DT. Stroke epidemiology in urban vs rural areas. *Stroke*. 2017;48(6):1756–1763
162. Shahjouei S, Naderi S, Li J, et al. Risk of stroke in hospitalized SARS-CoV-2 infected patients: A multinational study. *J Neurol Sci*. 2021;427:117532.
163. Mueller JT, et al. Rural vulnerability to COVID-19: using geographic information science. *J Rural Health*. 2021;37(1):188–195
164. Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G, et al. COVID-19-related stroke characteristics. *Stroke*. 2020;51(9):e254–e258
165. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex and age differences in stroke epidemiology. *Stroke*. 2009;40(4):1082–1090
166. Dupre ME, Nelson A, Ailshire JA. The association between marital status and health outcomes. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2018;73(6):928–938
167. Sbarra DA, et al. Divorce and health: Current trends. *Perspect Psychol Sci*. 2015;10(4):487–507
168. Boden-Albala B, et al. Social isolation and stroke risk. *Stroke*. 2005;36(7):1477–1481.
169. Robles TF, et al. Marital quality and health. *Psychol Bull*. 2014;140(1):140–187

170. Stringhini S, et al. Social determinants of stroke. *Lancet Neurol.* 2017;16(7):503–512.
171. Stringhini S, et al. Socioeconomic status and the risk of stroke. *Lancet Neurol.* 2017;16:503–512
172. Addo J, et al. Socioeconomic status and stroke: Stroke risk factors and lifestyles. *Stroke.* 2012;43(2):508–512
173. Avendano M, Glymour MM. Stroke disparities in older Americans: is wealth a more powerful indicator of risk than income and education? *Stroke.* 2008;39(5):1533–1540. doi:10.1161/STROKEAHA.107.490383.
174. World Health Organization. Social determinants of health. Geneva: World Health Organization; 2021.
175. Clark A, et al. Global, regional, and national estimates of risk factors for severe COVID-19. *Lancet Glob Health.* 2020;8:e1003–e1010
176. Patel JA, et al. Socioeconomic factors and COVID-19: A global review. *J Epidemiol Community Health.* 2022;76:1–7
177. Feigin VL, et al. Global burden of stroke. *Lancet Neurol.* 2014;13:908–919.
178. Mellon L, et al. Stroke symptom awareness: Influence of socioeconomic factors. *BMC Public Health.* 2015;15:1–10
179. Chen JT, Krieger N. Revealing COVID-19 inequities in the US. *NEJM Catalyst.* 2021
180. Ahmed F, et al. Social determinants and COVID-19 complications. *Ann Epidemiol.* 2021;62:30–35.
181. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke.* 2022;17(1):18–29. doi:10.1177/17474930211065917.
182. Lavados PM, et al. Stroke epidemiology and older age. *Lancet Neurol.* 2007;6(11):893–902.
183. Rothwell PM, et al. Oxford Vascular Study findings on age and stroke. *Lancet.* 2005;365:1773–1783
184. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke risk factors and prevention. *Circ Res.* 2017;120(3):472–495
185. Lackland DT. Contribution of hypertension to stroke risk. *Stroke.* 2013;44:362–367
186. Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics. *Circulation.* 2019;139:e56–e528
187. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic 2021: addressing new and emerging products. Geneva: World Health Organization; 2021.
188. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(10):1731–1737
189. Howard G, et al. Smoking and stroke risk: REGARDS study. *Stroke.* 2021;52:1583–1591
190. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking is associated with COVID-19 progression. *Nicotine Tob Res.* 2020;22(9):1653–1656
191. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review. *Tob Induc Dis.* 2020;18:20
192. Yaghi S, et al. SARS-CoV-2 and stroke. *Stroke.* 2020;51:2002–2011
193. Brake SJ, Barnsley K, Lu W, McAlinden KD, Eapen MS, Sohal SS. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). *J Clin Med.* 2020;9(3):841. doi:10.3390/jcm9030841.
194. Zhang C, Qin Y-Y, Chen Q, et al. Alcohol consumption and stroke risk: A meta-analysis. *Stroke.* 2021;52(3):983–990
195. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, et al. Alcohol consumption and risk of stroke: A meta-analysis. *JAMA.* 2003;289(5):579–588
196. Larsson SC, Wallin A, Wolk A. Alcohol consumption and risk of heart failure and stroke. *Stroke.* 2016;47:1722–1726
197. O’Keefe JH, Bhatti SK, Bajwa A, et al. Alcohol and cardiovascular health. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(3):382–393
198. Jackson SE, Garnett C, Shahab L. Alcohol consumption and COVID-19 risk. *Drug Alcohol Depend.* 2021;219:108499
199. Kilian C, et al. Alcohol and COVID-19 outcomes in Europe. *Alcohol Alcohol.* 2021;56(4):334–343
200. Wang L, et al. Behavioral risk factors and COVID-19 susceptibility. *BMC Public Health.* 2021;21:1–10

201. Wahid A, et al. Physical activity and risk of cardiovascular disease. *Br J Sports Med.* 2016;50:375–381
202. Lear SA, et al. The effect of age on physical activity and stroke risk. *Stroke.* 2017;48:219–226
203. Sofi F, et al. Physical activity and stroke risk: Meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000172
204. Sallis R, et al. Physical inactivity and severe COVID-19 outcomes. *Br J Sports Med.* 2021;55:1099–1107
205. Hamer M, Kivimäki M, Gale C. Lifestyle risk factors and COVID-19 Hospitalization. *Brain Behav Immun.* 2020;87:184–187.
206. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet.* 2016;388(10046):761–75. doi:10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
207. Strazzullo P, et al. Obesity and cerebrovascular risk. *Stroke.* 2010;41:418–426
208. Kim Y, et al. BMI and stroke risk meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2018;275:154–159
209. Kurth T, et al. Adiposity and vascular risk. *Circulation.* 2002;106:327–333
210. Stefan N, et al. Obesity and severe COVID-19. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16:341–349
211. Popkin BM, et al. Obesity and COVID-19: The role of metabolic inflammation. *Obes Rev.* 2020;21:e13128
212. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJ. Obesity as a risk factor for severe COVID-19. *Circulation.* 2020;142:4–6
213. Katsanos AH, Palaodimou L, Zand R, Yaghi S, Kamel H, Navi BB, et al. The impact of SARS-CoV-2 on stroke epidemiology and care: a meta-analysis. *Ann Neurol.* 2021;89(2):380–388. doi:10.1002/ana.25967.
214. South AM, et al. COVID-19, ACE2 and vascular injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;318:H1084–H1090
215. Bhatia R, et al. Cardiac disease and stroke. *Neurology.* 2021;97:e416–e428
216. Clerkin KJ, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation.* 2020;141:1648–1655
217. Zhou F, et al. Clinical risk factors in COVID-19. *Lancet.* 2020;395:1054–1062
218. Hussain A, et al. Diabetes and COVID-19 severity. *J Diabetes Investig.* 2020;11:697–707
219. Zuin M, et al. Lipids and COVID-19. *Metabolism.* 2021;116:154707
220. Zhang Y, et al. Coagulopathy and genetic predisposition in COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:108–112
221. Markus HS, Bevan S. Genetic risk factors and stroke susceptibility. *Nat Rev Neurol.* 2014;10:723–732
222. Siegler JE, et al. Characteristics of stroke in COVID-19. *Stroke.* 2020;51:2550–2556
223. Zaid Y, et al. Platelet gene expression and thrombosis in COVID-19. *Blood.* 2021;137(18):2509–2526
224. Musolino R, et al. Genetic predisposition to thrombosis and COVID-19 outcomes. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51:971–980
225. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and clinical presentation: population-based studies. *Stroke.* 2016;47(1):196–203. doi:10.1161/STROKEAHA.115.009248
226. Nannoni S, Markus HS. Stroke risk and COVID-19 infection: A narrative review. *Int J Stroke.* 2022;17(1):18–26. doi:10.1177/17474930211027861
227. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med.* 2020;382(20):e60. doi:10.1056/NEJMc2009787
228. European Stroke Organisation. COVID-19 resources. European Stroke Organisation; 2021.
229. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. *Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: A UK-wide surveillance study.* *Lancet Psychiatry.* 2020;7(10):875–82. doi:10.1016/S2215-0366(20)30287-X
230. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. Coagulopathy in COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7(9):e524–34. doi:10.1016/S2352-3026(20)30145-9
231. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950–73. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031

232. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160–2236. doi:10.1161/STR.0000000000000024.
233. RECOVERY Collaborative Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2022;399(10320):143–51. doi:10.1016/S0140-6736(21)01825-0
234. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(8):789–90. doi:10.1056/NEJMc2018688
235. Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X, Shen L, Zhao YC, Yuan Y, et al. In-hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19. *Cell Metab*. 2020;32(2):176–87.e4. doi:10.1016/j.cmet.2020.06.015
236. Daniels LB, Sitapati AM, Zhang J, Zou J, Bui QM, Ren J, et al. Relation of statin use prior to admission to severity and recovery among COVID-19 inpatients. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243435. doi:10.1371/journal.pone.0243435
237. Gupta A, Madhavan MV, Stebbing J, Fridman MD, Brown S, Sareen N, et al. Association between statin use and outcomes in patients with severe COVID-19. *Eur Heart J*. 2022;43(4):330–42. doi:10.1093/eurheartj/ehab691
238. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1781–87. doi:10.1093/eurheartj/ehaa508
239. Siegler JE, Cardona P, Arenillas JF, Talavera B, Guillen AN, Consuegra L, et al. Influence of the COVID-19 pandemic on stroke subtypes in a multicenter cohort. *Stroke*. 2020;51(11):e272–e275. doi:10.1161/STROKEAHA.120.030978
240. LR. Caplan's Stroke: A Clinical Approach. Cambridge: Cambridge University Press; 2016.
241. Kanberg N, Ashton NJ, Andersson LM, Yilmaz A, Lindh M, Nilsson S, et al. Neurochemical signs of astrocytic and neuronal injury in acute COVID-19. *Brain*. 2021;144(9):2685–98. doi:10.1093/brain/awab105
242. Lee MH, Perl DP, Nair G, Li W, Maric D, Murray H, et al. Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(5):481–3. doi:10.1056/NEJMc2033369
243. Jaywant A, Vanderlind WM, Alexopoulos GS, Fridman CB, Perlis RH, Gunning FM. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized COVID-19 patients. *Neurology*. 2021;97(23):e2261–70. doi:10.1212/WNL.0000000000012900
244. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Neuron*. 2020;105(6):997–1010. doi:10.1016/j.neuron.2020.12.023
245. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, Shyu D, Myers D, Raju M, et al. Acute ischemic stroke and COVID-19: American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council update. *Stroke*. 2021;52(7):e44–53. doi:10.1161/STROKEAHA.120.033160
246. Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, Fang T, Flusty B, Millar-Verneti P, et al. A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized COVID-19 Patients in New York City. *Neurology*. 2021;96(4):e575–86. doi:10.1212/WNL.0000000000010979
247. 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*. 2020;77(6):683–90. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
248. Fraser E. Long COVID: mechanisms, risk factors, and recovery. *Nat Rev Neurosci*. 2023;24(5):273–88. doi:10.1038/s41583-023-00701-9
249. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001;32(10):2426–32. doi:10.1161/hs1001.096194
250. Bruno A, Durkalski V, Hall CE, Juneja R, Salvador A, Williams LS, et al. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. *Neurology*. 2002;59(1):67–71. doi:10.1212/WNL.59.1.67
251. Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberti KG, Gray CS. Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia. *Stroke*. 1999;30(4):793–99. doi:10.1161/01.STR.30.4.793
252. Montefusco L, Ben Nasr M, D'Addio F, Loretelli C, Rossi A, Pastore I, et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Diabetes Care*. 2021;44(12):2816–28. doi:10.2337/dc21-0273

253. Hatch R, Young D, Barber V, Griffiths J, Harrison DA, Watkinson P. Diabetes in COVID-19: ICU outcomes and mortality in hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2020;43(10):e165–6. doi:10.2337/dc20-1541
254. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes, hyperglycemia, and COVID-19: Clinical implications and mechanisms. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(8):666–78. doi:10.1016/S2213-8587(20)30152-2
255. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
256. Tavakol Z, Ghannam M, Majidi S, Saurabh S, Shahjouei S, Zand R. Laboratory Predictors of Diagnosis and Prognosis in Patients With COVID-19: What We Know So Far. *Stroke*. 2021;52(2):e62–5. doi:10.1161/STROKEAHA.120.031237
257. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):33. doi:10.1038/s41392-020-0148-4
258. Elkind MSV, Cheng J, Rundek T, Boden-Albala B, Sacco RL. Leukocyte count predicts risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2004;35(7):1639–43. doi:10.1161/01.STR.0000131762.57716.8a (*This is the primary Elkind publication used internationally for inflammation/leukocytes and stroke risk*)
259. Liesz A, Hagmann S, Veltkamp R. The role of lymphocytes in the post-ischemic brain. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(4):236–45. doi:10.1038/nrneurol.2014.30
260. Bustamante A, Simats A, Vilar-Bergua A, García-Bernal M, Leonart R, Montaner J. Blood biomarkers in ischemic stroke: clinical advances and challenges. *Stroke*. 2017;48(3):771–8. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013356
261. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363–74. doi:10.1038/s41577-020-0311-8
262. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601–15. doi:10.1038/s41591-021-01283-z
263. Siegler JE, Cardona P, Arenillas JF, Talavera B, de Leciñana MA, Silva Y, et al. Cerebrovascular events and outcomes in hospitalized COVID-19 patients: The SVIN COVID-19 Multinational Registry. *Stroke*. 2020;51(9):e260–6.
264. Thaweechai T, Jolley SE, Karlson EW, Levitan EB, Levy B, McComsey GA, et al. Development of a definition of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *JAMA*. 2023;329(22):1934–1946. doi:10.1001/jama.2023.8823.
265. Elkind MSV, Cheng J, Rundek T, Boden-Albala B, Sacco RL. Elevated C-reactive protein and stroke risk: the Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2001;32(11):2626–31. doi:10.1161/hs1101.098151
266. Bustamante A, Simats A, Vilar-Bergua A, García-Berrocso T, Montaner J. Blood biomarkers for the early diagnosis of stroke: A systematic review. *Stroke*. 2017;48(5):e123–e127. doi:10.1161/STROKEAHA.116.016381
267. Liesz A, Kleinschnitz C, Meuth SG, Wiendl H. Mechanisms of post-stroke immunodepression. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(8):536–43. doi:10.1038/nrneurol.2014.135
268. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, et al. Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2021;72(1):114–9. doi:10.1093/cid/ciaa641.
269. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol*. 2020;92(7):856–62. doi:10.1002/jmv.25871
270. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Atherosclerosis, Small vessel disease, Cardiac source, Other cause, Dissection). *Lancet Neurol*. 2013;12(11):1128–39. doi:10.1016/S1474-4422(13)70264-3
271. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke. *Stroke*. 2011;42(2):517–84. doi:10.1161/STR.0b013e3181fcb238
272. Hu X, Chen D, Wu L, He G, Ye W. Low serum cholesterol level among patients with COVID-19 infection in Wenzhou, China. *EBioMedicine*. 2020;59:102944. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102944

273. Wei X, Zeng W, Su J, Wan H, Yu X, Cao X, et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *Clin Chim Acta*. 2020;508:181–90. doi:10.1016/j.cca.2020.05.047
274. Fan J, Wang H, Ye G, Cao X, Xu X, Tan W, et al. Persistent hypolipidemia in COVID-19 survivors. *Front Immunol*. 2021;12:706799. doi:10.3389/fimmu.2021.706799
275. Dalan R, Boehm BO, Chew DEK, Cherng BPZ. The endocrine system and COVID-19: a review on endocrine dysfunction in SARS-CoV-2 infection. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(4):203–16. doi:10.1038/s41574-020-00438-2;
276. Wei X, Zeng W, Su J, Wan H, Yu X, Cao X, et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol*. 2020;14(3):297–304. doi:10.1016/j.jacl.2020.04.008.
277. Wei X et al. Hypolipidemia in COVID-19. *Clin Chim Acta*. · Fan J et al. Persistent lipid abnormalities after COVID-19. *Front Immunol*.
278. Dalan R, Bornstein SR, El-Armouche A, Rodionov RN, Markov A, Wielockx B, et al. The pathophysiology, risk factors and treatment principles of long COVID. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(12):1–14. doi:10.1038/s41574-021-00571-7.
279. Rowat A, Graham C, Dennis M. Dehydration in hospital-admitted stroke patients: detection, frequency, and association. *Stroke*. 2006;37(2):857–61. doi:10.1161/01.STR.0000202389.03920.3c
280. Kelly J, Hunt BJ, Lewis RR, Swaminathan R, Moody A, Seed PT, et al. Dehydration and serum urea in stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2004;13(3):121–7. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2004.03.003
281. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829–38. doi:10.1016/j.kint.2020.03.005.
282. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;98(1):209–18. doi:10.1016/j.kint.2020.05.006
283. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ Jr, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(12):747–764. doi:10.1038/s41581-020-00356-5.
284. Dalan R, Bornstein SR, El-Armouche A, Rodionov RN, Markov A, Wielockx B, et al. The ACE-2 in COVID-19: Foe or friend? *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(5):301–15. doi:10.1038/s41574-022-00667-3.
285. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Renal function and acute stroke risk: the INTERSTROKE study. *Lancet Neurol*. 2016;15(8): 794–803. doi:10.1016/S1474-4422(16)30157-5
286. Dalan R, Boehm BO, Ooi DSQ, Tan EBQ, Choo JRM, Lim AYL, et al. The metabolic profile of long COVID. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(7):421–34. doi:10.1038/s41574-022-00651-z
287. Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Redox Biol*. 2014;2:82–90. doi:10.1016/j.redox.2013.12.001
288. Ward RJ, Crichton RR, Taylor DL, Della Corte L, Srai SK, Dexter DT. Iron and the brain: neurodegeneration and neuroprotection. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;31:189–95. doi:10.1016/j.jtemb.2014.09.012
289. Nai A, Lorè NI, Pagani A, De Lorenzo R, Di Modica S, Saliu F, et al. Hepcidin levels predict COVID-19 severity and mortality. *JCI Insight*. 2021;6(17):e148103. doi:10.1172/jci.insight.148103
290. Fraenkel PG. Anemia of inflammation: a review. *Blood*. 2017;129(4):357–366. doi:10.1182/blood-2016-06-721662
291. Girelli D, Marchi G, Busti F, Vianello A. Iron metabolism in infections: focus on COVID-19. *Haematologica*. 2021;106(6):1632–41. doi:10.3324/haematol.2020.262758
292. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Serum iron and hemoglobin recovery in COVID-19 patients. *Clin Nutr*. 2021;40(5):3461–6. doi:10.1016/j.clnu.2020.12.005
293. Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, Raguindin PF, Rojas LZ, Roa-Díaz ZM, et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*. 2020;222(7):1145–58. doi:10.1093/infdis/jiaa529

294. Bellelli G, Rebora P, Valsecchi MG, Bonfanti P, Citerio G. COVID-19–associated ischemic stroke: Evidence from a multicenter study. *Neurology*. 2021;97(24):e2338–47. doi:10.1212/WNL.0000000000012998
295. Kocer A, Ince N, Canbulat C, Ilhan A, Gunduz A. The relationship between erythrocyte sedimentation rate and acute ischemic stroke. *Neurol Res*. 2005;27(1):15–8. doi:10.1179/016164105X18386
296. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: An independent prognostic factor. *Stroke*. 2001;32(4):917–24. doi:10.1161/01.STR.32.4.917
297. Chamorro Á, Meisel A, Planas AM, Urra X, van de Beek D, Veltkamp R. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Lancet Neurol*. 2012;11(5):487–98. doi:10.1016/S1474-4422(12)70063-6
298. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in COVID-19: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1021–8. doi:10.1515/cclm-2020-0369
299. Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, et al. Factors associated with death outcome in patients with SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020;92(11):2551–7. doi:10.1002/jmv.25788
300. Sultan S, Elkind MSV, Dhamoon MS. The burden of COVID-19 and ischemic stroke: A global perspective. *Stroke*. 2021;52(12):e748–58. doi:10.1161/STROKEAHA.121.034168
301. Furlan AJ. Coagulation abnormalities in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1985;16(3):448–55. doi:10.1161/01.STR.16.3.448
302. Kim JT, Choi KH, Kang SY, Cha JK, Nah HW, Kim DH, et al. D-dimer levels are associated with stroke subtype and early neurologic worsening in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2013;80(12):1214–21. doi:10.1212/WNL.0b013e3182896e75
303. Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. D-dimer predicts early clinical progression in ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35(2):142–6. doi:10.1161/01.STR.0000112602.76097.B6
304. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–7. doi:10.1111/jth.14768
305. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438–40. doi:10.1016/S2352-3026(20)30145-9
306. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1324–9. doi:10.1111/jth.14859
307. Townsend L, Fogarty H, Dyer A, Martin-Loeches I, Bannan C, Nadarajan P, et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *Thromb Res*. 2021;201:113–5. doi:10.1016/j.thromres.2021.02.011
308. Sayed S, Almarzooqi S, Rauf O, Loney T, El-Menyar A, Al Suwaidi J, et al. Persistent hypercoagulable state in patients with previous COVID-19 infection. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(6):e691–e696. doi:10.7861/clinmed.2021-0470
309. Bekelis K, Missios S, Ahmad J, Labropoulos N, Schirmer CM, Calnan DR, et al. Ischemic stroke occurs less frequently in patients with COVID-19: A multicenter cross-sectional study. *Stroke*. 2020;51(12):3570–6. doi:10.1161/STROKEAHA.120.030891
310. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, Dawson J, Warach S, Milling T, et al. D-dimer and clinical outcomes in ischemic stroke: The AHA/ASA study. *Stroke*. 2020;51(5):e105–e109. doi:10.1161/STROKEAHA.120.028764
311. Qiu X, Zhu Z, Zhu J, Liang H, Liu X, Zhang L, et al. D-dimer as a predictor of early neurological deterioration and poor outcomes after ischemic stroke. *Neurol Sci*. 2014;35(7):1045–50. doi:10.1007/s10072-014-1647-8
312. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, et al. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: Can we do more on glycemic control? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108111. doi:10.1016/j.diabres.2020.108111
313. Singh AK, Singh R. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;167:108382. doi:10.1016/j.diabres.2020.108382.

314. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–13. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
315. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145–7. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013
316. Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;96:467–74. doi:10.1016/j.ijid.2020.05.055;
317. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;127:104370. doi:10.1016/j.jcv.2020.104370
318. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033–40. doi:10.1182/blood.2020006000