

Moždani udar u žena

Women and Stroke

ZDRAVKA POLJAKOVIĆ SKURIĆ

Klinika za neurologiju, KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK _____ Specifičnosti svih oblika moždanog udara za ženski spol već su davno uočene te se neprekidno potvrđuju i u novijim istraživanjima kako vezano uz epidemiologiju moždanog udara tako i uz čimbenike rizika za nastanak, poglavito ishemijskoga moždanog udara kao i terapijske mogućnosti i ishode. U pojedinim životnim razdobljima žene češće obolijevaju od ishemijskoga moždanog udara od muškaraca, a subarahnoidalno krvarenje općenito je gotovo dvostruko češće u žena nego u muškaraca. Nadalje, žene imaju i neke specifične čimbenike rizika kao što su migrena, hormonalne promjene tijekom života koje uključuju i razdoblje trudnoće, rano postpartalno razdoblje te spolno vezane genetske predispozicije. Reperfuzijska terapija akutnoga ishemijskog moždanog udara ima također specifičnosti ako se radi o ženama koje su dobile moždani udar tijekom trudnoće, ranoga postpartalnog razdoblja ili čak tijekom trajanja menstrualnog ciklusa. Na kraju, statistike neminovno ukazuju na slabije funkcionalne ishode liječenja moždanog udara u ženskoj populaciji, kao i veći značaj pojedinih čimbenika rizika za moždani udar u primarnoj i sekundarnoj prevenciji.

KLJUČNE RIJEČI: moždani udar, žene, ishemijski moždani udar, čimbenici rizika, reperfuzijska terapija

SUMMARY _____ Differences in stroke epidemiology, risk factors, therapeutic outcomes as well as epidemiological data in men and women have been known for a long time and are continuously confirmed in many recent studies. At a specific age, ischemic stroke occurs more often in women than in men, and subarachnoidal hemorrhage is nearly twice as frequent in women. Furthermore, women have some specific risk factors such as migraine, hormonal changes during their lifetime, including the pregnancy period and early postpartum, as well as some genetic predispositions connected solely with the female gender. Reperfusion therapy of acute ischemic stroke in women is also somehow specific if stroke occurs in pregnancy, early postpartum, or even during menstrual bleeding. Finally, statistical data clearly show a worse functional outcome for women after stroke treatment, as well as higher influence of certain risk factors for stroke in primary and secondary stroke prevention.

KEY WORDS: stroke, women, ischemic stroke, risk factors, reperfusion therapy

→ Epidemiologija moždanog udara u žena

Godišnje oko 12,2 milijuna ljudi u svijetu doživi moždani udar, 6,5 milijuna ljudi umre zbog posljedica moždanog udara, a pretpostavlja se da 101 milijun ljudi u svijetu aktualno živi s posljedicama moždanog udara. Globalno se može reći da svakih 6 sekundi jedna osoba umre od posljedica moždanog udara. U zemljama Europske unije prosječno 610 000 osoba te najmanje 170 000 osoba iz europskih zemalja izvan Europske unije godišnje doživi moždani udar (1). Preračunavanjem ovih brojki može se reći da svake minute jedna osoba u Europi doživi moždani udar. Iako je pojavnost i smrtnost od moždanog udara globalno češća u žena (53 %), učestalost moždanog udara u žena različita je u usporedbi s muškarcima kada govorimo o podacima koji su prilagođeni određenim parametrima, na prvom mjestu starosti (2 – 4). Naime, u ženskoj populaciji u razdoblju prije menopauze učestalost moždanog udara niža je nego u muškaraca, no nakon menopauze kao i u starijoj životnoj dobi žene statistički značajno češće obolijevaju od moždanog udara (2, 3). Neke novije studije pokazale su veću pojavnost moždanog udara u žena ne samo u starosnoj dobi iznad osamdeset godina već i u mlađim dobnim skupinama (2 – 5) kada postoje

i rasne i etničke razlike i to ponovno vezane samo uz žensku populaciju (5). Rizik da osoba doživi moždani udar tijekom života viši je za žene nego za muškarce, vezano uz duži životni vijek žena. Prema Framinghamovoj studiji (6, 7), u srednjoj životnoj dobi taj rizik iznosi 1 na 5 žena (20 % – 21 %), a za muškarce 1 na 6 (14 % – 17 %). GBD (*Global Burden of Disease*) studija ukazala je da nakon 25. godine života rizik razvoja moždanog udara iznosi 25,1 % za žene i 24,7 % za muškarce, ali uz postojeće i geografske varijacije gdje su najviši rizik imale žene iz istočne Europe (36,5 %) i istočne Azije (36,3 %). U razdoblju od 2016. do 2022. od moždanog udara u Hrvatskoj preminulo je 31 721 osoba (18 358 žena naspram 13 363 muškaraca, odnosno oko 5000 više žena). U 2022. moždani je udar bio četvrti uzrok smrti u Hrvatskoj, pri čemu je bio 4. uzrok smrti za žene i 6. uzrok smrti za muškarce. Ukupno je 2022. umrlo 1846 muškaraca i 2443 žena od posljedica moždanog udara (8). Za usporedbu, to je gotovo četiri puta više umrlih žena od posljedica moždanog udara nego od posljedica malignih bolesti dojke (8).

Subarahnoidalno krvarenje značajno je češće u žena nego u muškaraca, prema nekim studijama čak i dvostruko (9, 10). Pojavnost intrakranijskih aneurizmi u žena također je značajno češća, a ženski je spol čimbenik rizika i za razvoj i rast

intrakranijske aneurizme. Jedan od razloga može biti i niža koncentracija estrogena u krvi žena nakon menopauze kada je subarahnoidalno krvarenje u žena najčešće (2, 9, 10).

Općenito, zdravstveno i socioekonomsko opterećenje uslijed moždanog udara, neovisno o spolu, sve je izraženije. Naime, pretpostavlja se da će broj novih moždanih udara porasti za 34 % do 2035. Dodatno, postoje i regionalne razlike u pojavnosti i smrtnosti od moždanog udara, gdje zemlje srednje, a naročito zemlje istočne Europe još uvijek zaostaju u pogledu pojavnosti i smrtnosti od moždanog udara u odnosu na zemlje zapadne Europe. Važno je naglasiti da moždani udar može nastupiti kod svakoga i u bilo kojoj dobi. Procjene Svjetske organizacije za moždani udar (engl. *World Stroke Organisation*) su da će svaka četvrta osoba starija od 25 godina doživjeti moždani udar (11 – 13).

Specifičnosti moždanog udara u žena

U više je istraživanja uočeno da žene kasnije uočavaju svoje simptome te posljedično tome i kasnije traže liječničku pomoć, a neke su studije ukazale čak i na trostruko kasnije dobivenu medicinsku skrb u odnosu na mušku populaciju. Ta je činjenica dovela i do lošijih rezultata liječenja općenito, s obzirom na ograničenja reperfuzijske terapije (14). Nažalost, ponekad neprepoznavanje znakova moždanog udara dovodi do produženja vremena do početka terapije ili do neuroslikovne dijagnostike (engl. *door to needle* vrijeme, odnosno *door to image* vrijeme). Ipak, u dostupnoj literaturi, usprkos činjenici kako se podatak o atipičnim znakovima moždanog udara u žena učestalo spominje, nema velikog broja randomiziranih ili populacijskih studija koje se bave ovom činjenicom, a i postojeće studije daju kontroverzne podatke (14). Neka istraživanja upućuju na to da se moždani udar u žena prezentira s manje tradicionalno poznatim upozoravajućim znakovima, a to su bol ili poremećaj svijesti. Već je studija stara više od 20 godina na gotovo 1200 bolesnika upozorila upravo na navedene simptome, kao i prezentaciju moždanog udara u žena neobjašnjivom pojavom smetenosti i dezorijentiranosti. Objavljeni su i podatci da se kod žena, osim tipičnih žarišnih neuroloških ispada, vrlo često javljaju i nespecifični znakovi ili čak znakovi somatske bolesti. Kao nespecifične simptome autori opisuju glavobolju, promjene u ponašanju, nerazumijevanje okoline, mučninu, umor, difuzne bolove. Studija na gotovo 500 bolesnika s moždanim udarom jasno je pokazala da žene češće imaju poremećaj svijesti kao znak moždanog udara neovisno o lokalizaciji ishemije nego muškarci. Međutim, treba naglasiti da postoje i istraživanja koja nisu uspjela pokazati razlike u simptomima moždanog udara u žena i muškaraca, kao i ona kod kojih su žene imale "tipičnu" kliničku sliku moždanog udara, odnosno nagli razvoj žarišnoga neurološkog deficita, češće nego muškarci (14). U konačnici, treba naglasiti da možda upravo zbog nedostatka točnih podataka o uočenoj specifičnosti

simptomatologije moždanog udara u žena, žene kasnije dobivaju medicinsku pomoć jer je prezentacija moždanog udara u ženskoj populaciji manje tipična nego u muškoj te navodi na sumnju u drugu etiologiju bolesti, odnosno u postojanje somatskih bolesti ili somatizaciju psihičkih tegoba.

Čimbenici rizika za moždani udar u ženskoj populaciji

Iako su čimbenici rizika za moždani udar zajednički za cijelu populaciju, postoje određene specifičnosti koje se odnose na ženski spol, kako što se tiče značaja i učestalosti zajedničkih čimbenika rizika tako i što se tiče nekih specifičnih čimbenika rizika koji su vezani najviše ili čak isključivo za žene. Tako je, primjerice, povezanost hipertenzije u starijoj životnoj dobi i moždanog udara češća u žena, jednako kao što su migrena i pretilost češći čimbenici rizika u ženskoj populaciji (15, 16).

U starijoj životnoj dobi, osim hipertenzije i fibrilacija atrijskih, dijabetes i pušenje bit će rizičniji za žene nego za muškarce, a postoji cijeli niz čimbenika rizika koji se javljaju isključivo u žena. Na prvom mjestu to su trudnoća i komplikacije trudnoće, kao što je prijevremeni porođaj, eklampsija, dijabetes ili hipertenzija u trudnoći. Hormonalne specifičnosti, kao što je dugogodišnja supstitucija estrogenima, izrazito rana ili kasna pojava menstruacije, izrazito rana menopauza (bilo prirodna ili jatrogena nakon, primjerice, ovarijskektomije) također su prema nekim studijama povezani s većim rizikom za nastanak moždanog udara (2, 14 – 17).

Migrena, koja se kao što je poznato značajno češće javlja u žena (prema velikim studijama prevalencija migrene općenito je oko 14,4 %, s tim da je u žena prevalencija 18,9 %, a u muškaraca 9,8 %), često je proučavana u svjetlu moguće povezanosti s povećanim rizikom od razvoja moždanog udara, poglavito kod osoba koje imaju migrenu s aurom. Kao mogući mehanizam koji objašnjava ovaj povećani rizik navodi se genetska predispozicija koja može dovesti do disfunkcije endotela krvnih žila i povećanog rizika stvaranja trombotskih masa, odnosno plakova, ili pak do povećanog rizika razvoja disekcije stijenke krvnih žila glave i vrata, genetski uzrokovanih koagulopatija, a spominju se i učestalije pojave otvorenoga *foramen ovale* u žena (17 – 19). U jednoj metaanalizi 16 studija samo je migrena s aurom bila povezana s višim rizikom za moždani udar, ali ne i migrena bez aure (18, 19). Kontroverzni su i rezultati studija koje su pratile eventualnu povezanost migrene i hemoragijskoga moždanog udara te kod ovog tipa moždanog udara nema konačnog zaključka. Ipak, u slučaju ishemijskoga moždanog udara ta je povezanost dokazana u većini studija. Štoviše, migrena neće nositi isti rizik za razvoj moždanog udara u muškaraca, što je posebno izraženo u populaciji mlađih žena, odnosno onih mlađih od 45 godina i onih koje uz to što imaju migrenu, uzimaju i hormonalnu terapiju, a u kojih je povezanost mi-

grene i ishemijskoga moždanog udara najizraženija (18, 19). Moždani udar povezan s trudnoćom, odnosno moždani udar tijekom same trudnoće ili do 12 tjedana nakon poroda javlja se u otprilike 30 žena na 100 000 trudnoća (2, 20 – 22), što je rijetko, ali ipak trostruko češće nego u žena iste starosti koje nisu trudne. Čini se da je najveći rizik za moždani udar upravo u razdoblju neposredno (do 2 dana) pred ili neposredno (1 dan) nakon poroda. Tada su rizičniji svi oblici moždanog udara (2, 22, 23), što uključuje i trombozu cerebralnih venskih sinusa. Moguće objašnjenje ovoga povećanog rizika povezano je s hemodinamskim promjenama te promjenama u koagulacijskom i imunološkom sustavu tijekom trudnoće. U trudnoći fiziološki dolazi do povećanja minutnog volumena srca za 45 % zbog povećanih metaboličkih potreba majke i djeteta (2, 23 – 25), što je još izraženije tijekom i neposredno nakon poroda. Kod već postojećega, a možda neprepoznatoga povećanog rizika majke za kardiološke bolesti, ovo stanje može potencirati i razvoj kardioembolijskih incidenata ili dovesti do povećanoga hemodinamskog stresnog učinka na stijenke krvnih žila te povišenog rizika za razvoj disekcije ili pak hemoragijskih oblika moždanog udara (25, 26). Od ostalih mogućih uzroka povećanog rizika za moždani udar svakako treba spomenuti i vazodilataciju, povećan rizik venskog zastoja, venske staze, pritisak na donju šuplju venu i smanjenu fizičku aktivnost – sve čimbenike koji mogu dovesti do razvoja trombotičkih incidenata. Kada se uz to nadoveže i hiperkoagulabilnost koja je dio fiziološkog odgovora na trudnoću zbog razvoja prokoagulantnih i smanjenja antikoagulantnih faktora, rizik za razvoj trombotičkih incidenata povećava se za više od nekoliko puta (25, 26). Naime, tijekom trudnoće koncentracija faktora VII, VIII, X, XII, kao i von Willebrandova faktora, značajno se povećava što je praćeno i značajnim povećanjem razine fibrinogena (2, 25, 26). S druge strane, značajno se smanjuje fibrinolitička aktivnost. Ako trudnica uz to ima i neprepoznatu hematološku bolest, rizik za trombotičke incidente u opisanim okolnostima još je izraženiji (26).

Liječenje i ishodi liječenja moždanog udara u žena

U kontekstu akutnog liječenja ishemijskoga moždanog udara nema razlika u pristupu između muškaraca i žena te se niti rani rezultati liječenja ne razlikuju. Ipak, dokazi o primjenjivosti i učinkovitosti rekanalizacijske terapije u specifičnim situacijama, kao što je trudnoća ili čak i menstruacija, još uvijek ne postoje zbog isključivanja ove populacije žena iz randomiziranih studija. Podatci o liječenju tih žena potiču iz registracijskih studija te su niske kvalitete, a preporuke su rezultat ekspertnih mišljenja (2). Sukladno preporukama, rekanalizacijska terapija je indicirana za žene koje su trudne ili su neposredno nakon poroda ili imaju menstruaciju, a inače zadovoljavaju indikacijske kriterije za ovaj vid

terapije, uz napomenu da mehanička trombektomija ima prednost nad intravenskom trombolizom kad god je to moguće. Međutim, ako mehanička trombektomija nije moguća, potrebno je provesti sistemnu trombolizu. Ako se radi o trudnici, svakako treba razmotriti korisnost terapije kako za majku tako i za dijete, no prioritet je zdravlje majke, a konačna odluka treba biti rezultat multidisciplinarnog pristupa (2, 27). Nažalost, svega je mali broj prikaza slučaja objavljen o trudnicama koje su bile liječene rekanalizacijskim procedurama. Ipak, na temelju tih prikaza i tromboliza i trombektomija mogu se primijeniti u svim tromjesečjima trudnoće, a rezultati su ukazali da je korist liječenja veća od rizika, stoga većina smjernica preporučuje rekanalizacijsko liječenje i u žena u ovim specifičnim okolnostima (27, 28).

Ishodi liječenja moždanog udara ovisno o spolu još su uvijek kontradiktorni. INSTRUCT (*International Stroke Outcomes Study*) metaanaliza 13 velikih studija ukazala je na veću smrtnost u žena nego u muškaraca, no nakon usuglašavanja svih parametara (kao što su dob, težina moždanog udara, čimbenici rizika) rezultati su drugačiji (29). To dovodi do zaključka da je smrtnost u žena veća zbog poodmakle dobi u kojoj su doživjele moždani udar, postojećega komorbiditeta ili pak lošijega zdravstvenog, odnosno funkcionalnog stanja i prije samoga moždanog udara. Slične rezultate dale su i neke druge velike studije. Ipak, u svim studijama pokazalo se da žene imaju lošiji funkcionalni oporavak i slabiju kvalitetu života nakon moždanog udara od muškaraca i to ponovno zbog poodmakle dobi, ali i težih oblika moždanog udara, značajnijih komorbiditeta, lošijega premorbidnog stanja, no vrlo često i značajno manje socijalne podrške, odnosno podrške obitelji. Međutim, čak i nakon usklađivanja svih navedenih razloga, nije u potpunosti jasno zbog čega su ishodi liječenja statistički značajno lošiji jer su studije isto tako pokazale da je kvaliteta akutnog zbrinjavanja jednaka u muškaraca i žena (27 – 29). Također, uočeno je da je razvoj depresije posljedično moždanom udaru značajno češći u ženskih bolesnika i to za nekoliko puta što možda može objasniti i lošiji konačni funkcionalni ishod liječenja, a što je prvenstveno posljedica spomenutih socijalnih čimbenika na koje se svakako može i mora utjecati.

Zaključak

Slijedom svih poznatih podataka globalno je učestalost moždanog udara neznatno, ali ipak viša u žena nego u muškarca. Pri toj procjeni treba imati na umu da je rizik razvoja moždanog udara u žena i muškaraca ovisan o dobi, komorbiditetima, spolno specifičnim čimbenicima rizika, ali i o zemljopisnoj pripadnosti pri čemu je u zemljama nižeg standarda incidencija moždanog udara statistički značajno viša. Jednako tako, kada se govori o smrtnosti od moždanog udara, žene statistički češće umiru od posljedica te bolesti nego muškarci, a i funkcionalni ishod liječenja lošiji je u žena

nego u muškaraca. Postoje i specifičnosti same bolesti kao i etioloških čimbenika u ženskoj populaciji. Etiološki, žene imaju veći rizik za trombotičke incidente, pa tako i moždani udar, čak i u mlađoj životnoj dobi. Hormonalne promjene koje uključuju ne samo jatrogenu primjenu hormonalne terapije već i trudnoću, te rano postpartalno razdoblje iz više razloga, od kojih je hiperkoagulabilnost u tom razdoblju možda na prvom mjestu, povećavaju rizik za moždani udar. S druge strane, žene značajno češće imaju rizik za razvoj disekcije krvnih žila ili pak intrakranijskih aneurizmi što vrlo vjerojatno ima i genetsku podlogu. Neke bolesti, koje su isto tako značajno češće u ženskoj populaciji kao što su migrena u mlađoj životnoj dobi ili pak fibrilacija atrijska u starijoj, povezane su s većim rizikom za razvoj moždanog udara u žena nego u muškaraca. Na kraju, klinički znakovi moždanog udara u žena, prema većini studija, često znaju biti neprepo-

znati zbog svoje osobitosti, odnosno nejasne povezanosti s tipičnim neurološkim funkcionalnim ispadima. Poremećaji svijesti, neobjašnjivi nastupi smetenosti i dezorijentiranosti često su upravo u žena znakovi moždanog udara koji u tom trenutku ostaju neprepoznati. Taj klinički slijed može dovesti, a prema nekim spoznajama i dovodi, do zakašnjele dijagnoze, potom i zakašneloga akutnog liječenja moždanog udara što sasvim sigurno utječe i na konačni ishod. U sklopu razmatranja liječenja i ishoda liječenja moždanog udara u žena, ne smije se zanemariti niti socijalni aspekt, činjenica da žene manje obraćaju pažnju na svoje zdravlje od muškaraca, kao niti činjenica da su žene u procesu oporavka češće prepuštene same sebi što sve pridonosi lošijem ishodu liječenja i povećanoj smrtnosti od moždanog udara u žena, a što su parametri na koje se na svim razinama društva može i mora utjecati.

LITERATURA

1. eClinicalMedicine. The rising global burden of stroke. *EClinicalMedicine*. 2023 May 23;59:102028. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102028.
2. Rexrode KM, Madsen TE, Yu AYY, Carcel C, Lichtman JH, Miller EC. The Impact of Sex and Gender on Stroke. *Circ Res*. 2022 Feb 18;130(4):512-528. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319915.
3. Vyas MV, Silver FL, Austin PC, Yu AYY, Pequeno P, Fang J i sur. Stroke Incidence by Sex Across the Lifespan. *Stroke*. 2021 Jan;52(2):447-451. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032898.
4. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW i sur; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Feb 23;143(8):e254-e743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950.
5. Madsen TE, Khoury JC, Leppert M, Alwell K, Moomaw CJ, Sucharew H i sur. Temporal Trends in Stroke Incidence Over Time by Sex and Age in the GCNKSS. *Stroke*. 2020 Apr;51(4):1070-1076. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.028910. Epub 2020 Feb 12. Erratum in: *Stroke*. 2020 Jul;51(7):e141. doi: 10.1161/STR.0000000000000329. PMID: 32078459; PMCID: PMC7286565.
6. Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Au R, Kannel WB i sur. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke*. 2006 Feb;37(2):345-50. doi: 10.1161/01.STR.0000199613.38911.b2.
7. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1032-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.542894.
8. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2022. g. – tablični podaci, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, zadnja izmjena 19. 6. 2024. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2022-g-tablicni-podaci/>. Datum pristupa: 2. 12. 2024.
9. Rehman S, Sahle BW, Chandra RV, Dwyer M, Thrift AG, Callisaya M i sur. Sex differences in risk factors for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2019;406:116446. doi: 10.1016/j.jns.2019.116446.
10. Rehman S, Sahle BW, Chandra RV, Dwyer M, Thrift AG, Callisaya M i sur. Sex differences in risk factors for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: Systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2019 Nov 15;406:116446. doi: 10.1016/j.jns.2019.116446. Epub 2019 Aug 31. PMID: 31521957.
11. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators; Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, Johnson CO, Alam T, Parmar PG i sur. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med*. 2018 Dec 20;379(25):2429-2437. doi: 10.1056/NEJMoa1804492.

11. Gokhale S, Caplan LR, James ML. Sex differences in incidence, pathophysiology, and outcome of primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2015 Mar;46(3):886-92. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007682.
12. Gardener H, Sacco RL, Rundek T, Battistella V, Cheung YK, Elkind MSV. Race and Ethnic Disparities in Stroke Incidence in the Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2020 Apr;51(4):1064-1069. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028806.
13. Jerath NU, Reddy C, Freeman WD, Jerath AU, Brown RD. Gender differences in presenting signs and symptoms of acute ischemic stroke: a population-based study. *Gend Med*. 2011 Oct;8(5):312-9. doi: 10.1016/j.genm.2011.08.001.
14. Koton S, Sang Y, Schneider ALC, Rosamond WD, Gottesman RF, Coresh J. Trends in Stroke Incidence Rates in Older US Adults: An Update From the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort Study. *JAMA Neurol*. 2020 Jan 1;77(1):109-113. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.3258.
15. Jiménez MC, Manson JE, Cook NR, Kawachi I, Wassertheil-Smoller S, Haring B i sur. Racial Variation in Stroke Risk Among Women by Stroke Risk Factors. *Stroke*. 2019 Apr;50(4):797-804. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017759.
16. Demel SL, Kittner S, Ley SH, McDermott M, Rexrode KM. Stroke Risk Factors Unique to Women. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):518-523. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018415.
17. Madsen TE, Howard VJ, Jiménez M, Rexrode KM, Acelajado MC, Kleindorfer D i sur. Impact of Conventional Stroke Risk Factors on Stroke in Women: An Update. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):536-542. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018418.
18. Howard VJ, Madsen TE, Kleindorfer DO, Judd SE, Rhodes JD, Solomon EZ i sur. Sex and Race Differences in the Association of Incident Ischemic Stroke With Risk Factors. *JAMA Neurol*. 2019 Feb 1;76(2):179-186. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.3862.
19. Limaye K, Patel A, Dave M, Kenmuir C, Lahoti S, Jadhav AP i sur. Secular Increases in Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage during Pregnancy: A Nationwide Sample Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Apr;28(4):1141-1148. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.01.025.
20. Miller EC, Gatollari HJ, Too G, Boehme AK, Leffert L, Marshall RS i sur. Risk Factors for Pregnancy-Associated Stroke in Women With Preeclampsia. *Stroke*. 2017 Jul;48(7):1752-1759. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017374.
21. Leffert LR, Clancy CR, Bateman BT, Bryant AS, Kuklina EV. Hypertensive disorders and pregnancy-related stroke: frequency, trends, risk factors, and outcomes. *Obstet Gynecol*. 2015 Jan;125(1):124-131. doi: 10.1097/AOG.0000000000000590.
22. Leffert LR, Clancy CR, Bateman BT, Cox M, Schulte PJ, Smith EE i sur. Treatment patterns and short-term outcomes in ischemic stroke in pregnancy or postpartum period. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jun;214(6):723.e1-723.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.016.
23. Scott CA, Bewley S, Rudd A, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P i sur. Incidence, risk factors, management, and outcomes of stroke in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012 Aug;120(2 Pt 1):318-24. doi: 10.1097/AOG.0b013e31825f287c.
24. Wabnitz A, Bushnell C. Migraine, cardiovascular disease, and stroke during pregnancy: systematic review of the literature. *Cephalalgia*. 2015 Feb;35(2):132-9. doi: 10.1177/0333102414554113.
25. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, Kruij MJ, Meijer K, Leebeek FW. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ*. 2017 Oct 26;359:j4452. doi: 10.1136/bmj.j4452.
26. Kremer C, Gdovinova Z, Bejot Y, Heldner MR, Zuurbier S, Walter S i sur. European Stroke Organisation guidelines on stroke in women: Management of menopause, pregnancy and postpartum. *Eur Stroke J*. 2022 Jun;7(2):I-XIX. doi: 10.1177/23969873221078696. Epub 2022 Mar 29. Erratum in: *Eur Stroke J*. 2023 Mar;8(1):415. doi: 10.1177/23969873221133929.
27. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C i sur. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021 Mar;6(1):I-LXII. doi: 10.1177/2396987321989865.
28. Phan HT, Reeves MJ, Blizzard CL, Thrift AG, Cadilhac DA, Sturm J i sur. Sex Differences in Severity of Stroke in the INSTRUCT Study: a Meta-Analysis of Individual Participant Data. *J Am Heart Assoc*. 2019 Jan 8;8(1):e010235. doi: 10.1161/JAHA.118.010235.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

prof. dr. sc. Zdravka Poljaković Skurić, dr. med.
KBC Zagreb, Klinika za neurologiju
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
e-mail: zdravka.po@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

5. rujna 2024./September 5, 2024

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

9. prosinca 2024./December 9, 2024

