

Etiologija i ishod akutnih intracerebralnih hemoragija

Čandrlić, Fran

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:243070>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Fran Čandrlić

ETIOLOGIJA I ISHOD AKUTNIH
INTRACEREBRALNIH HEMORAGIJA

Diplomski rad

Osijek, 2023.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Fran Čandrlić

ETIOLOGIJA I ISHOD AKUTNIH
INTRACEREBRALNIH HEMORAGIJA

Diplomski rad

Osijek, 2023.

Rad je ostvaren na: KBC Osijek, Klinika za neurologiju

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Krunoslav Buljan, dr. med.

Rad ima 20 stranica i 6 tablica

Puno se zahvaljujem svojem mentoru doc. prim. dr. sc. Krunoslavu Buljanu na velikodušnoj pomoći, angažmanu, stručnosti i utrošenom vremenu pri pisanju ovog rada. Također bih se zahvalio prof. Kristini Kralik za pomoć pri statističkoj obradi podataka. Zahvaljujem se iz sveg srca svojoj dragoj obitelji i prijateljima na velikoj podršci tijekom studiranja.

Fran Čandrlić

SADRŽAJ

POPIS KRATICA.....	II
1. UVOD.....	1
1.1 Epidemiologija.....	1
1.2 Etiologija	1
1.3 Faktori rizika.....	3
1.4 Klinička slika.....	3
1.5 Dijagnostika.....	4
1.6 Liječenje	4
1.7 Komplikacije	5
1.8 Klinički ishod	5
1.9 Rehabilitacija	5
2. CILJEVI.....	6
3. ISPITANICI I METODE	7
3.1 Ustroj studije.....	7
3.2 Ispitanici	7
3.3 Metode.....	7
3.4 Statističke metode.....	7
4. REZULTATI.....	8
5. RASPRAVA	11
6. ZAKLJUČCI.....	13
7. SAŽETAK.....	14
8. SUMMARY	15
9. LITERATURA.....	16
10. ŽIVOTOPIS	20

POPIS KRATICA

AVM – arteriovenska malformacija

AF – atrijska fibrilacija

CAA – cerebralna amiloidna angiopatija

GCS – Glasgowska ljestvica kome (prema engl. *Glasgow coma scale*)

ICH – intracerebralna hemoragija

CT – kompjuterizirana tomografija (prema engl. *computed tomography*)

MRI – magnetna rezonancija (prema engl. *magnetic resonance imaging*)

INR – međunarodni internalizirani omjer (prema engl. *international normalized ratio*)

mRS – modificirana Rankin ljestvica (prema engl. *modified Rankin scale*)

HHT – nasljedna hemoragična teleangiektazija (prema engl. *hereditary hemorrhagic telangiectasia*)

NOAC – novi oralni antikoagulans (prema engl. *non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*)

HE – povećanje hematoma (prema engl. *hematoma expansion*)

PV – protrombinsko vrijeme

1. UVOD

Akutne intracerebralne hemoragije (ICH) su po život opasna stanja koja nastaju kao posljedica pucanja krvne žile unutar moždanog parenhima i čine oko 10 % do 20 % ukupnog broja moždanih udara (1). Više od polovice pacijenata ima tešku funkcionalnu onesposobljenost, a stopa mortaliteta unutar 30 dana iznosi do 50 % (2).

1.1 Epidemiologija

U epidemiološkoj studiji u SAD-u je prikazano da godišnja incidencija ICH-a iznosi 23,15 na 100 000 stanovnika. Trogodišnja incidencija od 2004. do 2006. godine je bila 62,79 s trendom porasta od 2016. do 2018. godine na 78,86 (3). Najveći porast incidencije je zabilježen u mlađim dobnim grupama od 18 do 45 godina i 45 do 64 godine (3). Sustavni pregled literature pokazuje da je učestalost ICH kod muškaraca malo veća nego kod žena s omjerom 1,15 : 1 (4).

1.2 Etiologija

ICH se s obzirom na etiologiju može klasificirati pomoću SMASH-U klasifikacije na ICH uzrokovan: hipertenzijom, cerebralnom amiloidnom angiopatijom (CAA), medikamentozno, strukturnim vaskularnim anomalijama, sistemnim bolestima ili može biti etiološki nerazjašnjen (5, 6). U studiji Jia i sur. dokazano je da se ova klasifikacija može koristiti kao prediktor jednogodišnjeg oporavka funkcija i stope mortaliteta nakon ICH-a (6). Kronična nekontrolirana hipertenzija je glavni uzrok intracerebralnih krvarenja kod pacijenata te se ona povezuje i s razvitkom demencije (7). Visoki arterijski tlak uzrokuje preoblikovanje krvnih žila na staničnoj razini što rezultira lipohijalinizacijom i fibrinoidnom nekrozom što može dovesti do rupture i ekstravazacije krvi pod visokim tlakom u duboko tkivo mozga (7, 8). Hipertenzivna krvarenja javljaju se u dubokim područjima mozga koje opskrbljuju male krvne žile, što uključuje bazalne ganglije, talamus, moždano deblo i mali mozak (7). CAA je bolest cerebrovaskularnog sustava u kojoj dolazi do nakupljanja amiloidnog beta-peptida unutar leptomeninga i malih ili srednjih cerebralnih krvnih žila (9). Nakupljanje amiloida rezultira krhkim žilama koje se mogu manifestirati lobarnim ICH-om (9). Popratni simptomi mogu biti kognitivna oštećenja, demencija, asimptomatska mikrokrvarenja ili prolazni neurološki simptomi (10). Postoje dva oblika bolesti: familijarni, u kojem je došlo do mutacije amiloid prekursor protein gena, i sporadični (9). Dijagnoza CAA se postavlja uz pomoć modificiranih Bostonskih kriterija (9–11). To je kombinacija kliničkih, patoloških i radioloških kriterija koji se koriste za procjenu vjerojatnosti da se radi o CAA (10, 11). Postoje četiri stupnja: definitivna CAA, vjerojatna s patološkim dokazima ili bez njih i moguća CAA (10, 11). Magnetna rezonancija (engl. *magnetic*

resonance imaging, MRI) je važna za dijagnostiku jer može ukazati na prethodna krvarenja koja se opisuju kao hipodenzni hemosiderinski depoziti (9). Definitivna dijagnoza može se postaviti jedino biopsijom mozga (10, 11). Antikoagulansi su široko korišteni u prevenciji i liječenju tromboembolijskih bolesti kao što su: moždani udar, atrijska fibrilacija (AF), akutni koronarni sindrom, plućna embolija, diseminirana intravaskularna koagulacija i postoperativna venska tromboembolija (12). Njihova dugotrajna uporaba može dovesti do poremećaja koagulacije (12). Antagonisti vitamina K, primjerice varfarin, prije su bili prvi izbor kod liječenja AF, a danas su indicirani kod zamjene srčane valvule s mehaničkom valvulom (12). Problemi kod njihove primjene su nepredvidljivost farmakodinamike, farmakokinetike i uski terapijski indeks te zahtijevaju laboratorijsko praćenje protrombinskog vremena (PV) međunarodnim internaliziranim omjerom (engl. *international normalized ratio*, INR) radi prilagođavanja doze (12). Kod dijela pacijenata postoji značajna varijabilnost INR-a (13). U istraživanjima Rivera-Caravaca i sur. te Ma i sur. utvrđeno je da su osobe na terapiji varfarinom kod fibrilacije atrijske manje od 65 % vremena u terapijskom okviru (12, 14). Arteriovenske malformacije (AVM) nastaju zbog nepravilne veze između arterija i vena koje zaobilaze kapilarnu mrežu (1, 15). Komplikacije koje proizlaze iz tih izravnih arteriovenskih komunikacija ovise o njihovoj anatomskej lokaciji i stadiju razvoja (15). Neke od komplikacija su moždani udar, hipoksemija ili lokalna ruptura s krvarenjem koje može ugroziti život (15). Vrlo često se AVM nalazi izolirano, ali se može pojaviti u sklopu sindroma (15). Najčešći primjer takvog sindroma je nasljedna hemoragična teleangiektazija (engl. *hereditary hemorrhagic telangiectasia*, HHT) (15). Ova bolest spada u autosomno dominantne genetske bolesti, a mutacije su prepoznate na četiri gena (15). Razvijeni su klinički dijagnostički kriteriji za HHT, a oni se temelje na prisutnosti AVM-a u solidnim organima kao što su mozak, pluća i jetra (15). Patoanatomski, nastanak AVM se može podijeliti na tri dijela (15). Najprije dolazi do dilatacije postkapilarnih venula okruženih monocitnim infiltratom koji se uglavnom sastoji od limfocita. Zatim se povećava lumen i debljina vaskularne stijenke venula i umnažaju se periciti. Na kraju dolazi do nestanka kapilarnog segmenta, što znači da je kapilarni sloj potpuno zamijenjen izravnom arteriovenskom vezom (15). Liječenje je kirurško i endovaskularno (15). Kavernomi mozga su vaskularne malformacije koje su građene od sinusoidalnih prostora s vrlo tankom stijenkom i sporim protokom (1). Bolest se može razviti sporadično, obično je onda prisutna solitarna lezija, ili familijarno (16). Pacijenti mogu razviti glavobolju, fokalni neurološki deficit, epileptički napadaj, mikrohemoragije i akutni ili kronični ICH (17). MRI je metoda izbora za dijagnostiku ove bolesti, zbog toga što ovi pacijenti često imaju prethodna asimptomatska krvarenja, koja su vidljiva kao hemosiderinski depoziti, a liječenje je kirurško

(1, 16, 17). ICH uzrokovan sistemnim bolestima se povezuje s bolestima kao što je ciroza jetre, trombotopenija ili renalna insuficijencija (najčešće u terminalnom stadiju) (5, 6, 18, 19). Ishod ICH-a kod sistemskih bolesti je lošiji zbog poremećaja u koagulacijskom sustavu, endotelne disfunkcije i vaskularne upale (6).

1.3 Faktori rizika

Modificirajući faktori rizika uključuju hipertenziju, pušenje duhana, prekomjernu konzumaciju alkohola, dijabetes i primjenu antikoagulantne terapije (20, 21). INTERSTROKE studija je pokazala da je najveći faktor rizika hipertenzija koja je definirana kao krvni tlak veći od 140/90 mmHg (22). Hirsh i sur. u longitudinalnoj populacijskoj studij su pokazali povećanje upotrebe antikoagulantne terapije (23). U sklopu antikoagulantne terapije se mogu primjenjivati novi oralni antikoagulansi (engl. *non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*, NOAC) ili direktni inhibitor trombina kao što je varfarin (20). Kod primjene varfarina potrebno je pratiti PV INR-om čija vrijednost treba biti između 2 i 3 (23). Varfarinom uzrokovan ICH se povezuje s većom stopom smrtnosti (54,4 %), u usporedbi s ICH uzrokovanim drugim etiološkim čimbenicima (24). NOAC se povezuje s manjim posljedičnim neurološkim deficitima (25). Aktivni pušači koji puše manje od 20 cigareta dnevno imaju 1,6 puta veći rizik, dok pušači koji konzumiraju više od 20 cigareta dnevno imaju 2,06 puta veći rizik za ICH (26). Povišena razina ukupnog kolesterola se pokazala protektivnim čimbenikom (22).

1.4 Klinička slika

Rano prepoznavanje simptoma ICH-a je esencijalno za bolji ishod (20). Obično se radi o brzo progredirajućim neurološkim deficitima koji ovise o lokaciji zahvaćene regije mozga (1). Uobičajeni simptomi ICH-a su glavobolja, mučnina, povraćanje, parestezije, poremećaji govora i paraliza ekstremiteta (1, 27). Glavobolja je češća kod pacijenata s velikim hematomom i pripisuje se povećanom intrakranijalnom tlaku, prisutnosti krvi u cerebrospinalnoj tekućini te iritaciji i pritisku na meningealne nociceptore (28). Pacijenti mogu imati smanjenu razinu svijesti zbog povećanog intrakranijalnog tlaka i kompresije talamusa i moždanog debla (28). Stanje sopora ili kome može ukazivati na veliki hematom koji zahvaća retikularni aktivacijski sustav moždanog debla (28). Epileptički napadaji se najčešće javljaju unutar 24 sata od ICH-a, a češći su kod lobarne lokalizacije (28). Lobarna krvarenja mogu se manifestirati simptomima poput afazije, zanemarivanja dijela tijela i hemianopsije (28). Za objektivnu evaluaciju poremećaja stanja svijesti može se koristiti Glasgowska ljestvice kome (engl. *Glasgow coma scale*, GCS) (29).

1.5 Dijagnostika

U sklopu dijagnostike se radi kompletna krvna slika i koagulogram koji mogu ukazati na poremećaj broja krvnih stanica i faktora koagulacije (2). Kod osoba na varfarinu PV mjeren INR-om može biti iznad terapijskog okvira, što može upućivati na predoziranost ili intoksikaciju medikamentom (20, 30). Slikovne metode su ključne za razlikovanje ICH-a od drugih akutnih moždanih bolesti, poglavito ishemijskog moždanog udara (20). Najčešće se primjenjuje nativna kompjuterizirana tomografija (engl. *computed tomography*, CT) mozga (20). Od ostalih metoda radi se CT angiografija, MRI mozga i MRI angiografija (20). Nativni CT mozga može odmah potvrditi ili isključiti ICH, a krvarenje se vidi kao hiperdenzna zona, obično homogena (1). Može se odrediti i obujam krvarenja pomoću ABC/2 metode i otprilike odrediti starost hematoma na temelju razine denziteta (20, 31). CT angiografija omogućuje identifikaciju pacijenata s visokim rizikom od povećanja hematoma na temelju „spot znaka“ te je ono povezano s lošijim kliničkim ishodom (32). Povećanje hematoma (engl. *hematoma expansion*, HE) je definirano kada volumen hematoma na idućem nalazu bude veći za 6 ml ili relativno povećanje za 33 % (33). Incidencija HE je najviša unutar 6 sati od ICH-a (34). MRI mozga može pomoći pri otkrivanju temeljnih uzroka sekundarnih krvarenja, kao što su vaskularne malformacije, tumori i tromboza cerebralnih vena (32). Uz pomoć MRI mozga mogu se odrediti i prethodna asimptomatska cerebralna mikrokrvarenja što može upućivati na CAA (11).

1.6 Liječenje

Opće mjere liječenja obuhvaćaju kontrolu krvnog tlaka, analgeziju, oksigenaciju, kontrolu tjelesne temperature i razine glukoze u krvi te hidraciju (1). Smjernice za sniženje tlaka temelje se na rezultatima INTERACT2 i ATACH-2 studija (20, 31). One preporučuju da kod pacijenata s inicijalnim sistoličkim tlakom 150 – 220 mmHg treba sniziti tlak na 140 mmHg, a akutno snižavanje ispod 130 mmHg smatra se kontraindicirano (20). U slučaju medikamentozno uzrokovanog ICH-a zbog predoziranja varfarinom, preporuka je isključiti terapiju i odmah započeti liječenje s vitaminom K i koncentratom protrombinskog kompleksa, bez čekanja rezultata nalaza koagulograma, a ciljna vrijednost INR-a je $< 1,3$ (20, 35). U slučaju predoziranja NOAC-ima preporuka je korištenje specifičnog antidota (20). Bolesnici moraju biti kontinuirano monitorirani zbog mogućnosti pogoršanja kliničkog statusa uslijed rerupture, hidrocefalusa, razvoja edema te porasta intrakranijalnoga tlaka (1). Kod površinskih i cerebelarnih hematoma može se izvesti dekompresijska kraniotomija (1). Hematomi dubljih

moždanih struktura liječe se podizanjem uzglavlja za 30 °, osmotskom antiedematoznom terapijom i hiperventilacijom (1, 36).

1.7 Komplikacije

Približno 27 % pacijenata ima neku od komplikacija koja nije neurološka (37). Najčešće su: pneumonija, urinarna infekcija, gastrointestinalno krvarenje i duboka venska tromboza (37). Upala i migracija limfocita u mozak mogu dovesti do sekundarnog oštećenja mozga i kliničkog pogoršanja nakon akutnog ICH-a (38). S druge strane, pacijenti koju su za vrijeme prijema imali limfopeniju, broj limfocita $< 1000 / \mu\text{L}$, imali su veću šansu za razvitak HE i pneumonije te su imali niži GCS (37, 38).

1.8 Klinički ishod

Stopa mortaliteta od ICH-a je približno 40 % (39). Ishod liječenja se može mjeriti pomoću modificirane Rankin ljestvice (engl. *modified Rankin scale*, mRS) koja se temelji na razini funkcionalne onesposobljenosti i samostalnosti u obavljanju svakodnevnih aktivnosti pacijenta koji su preboljeli ICH (40). mRS obuhvaća sve pacijente te ih rangira od 0, oni bez simptoma, do 6, oni koji su preminuli. Studija u SAD-u je pokazala da najviše pacijenata (23 %) koja preživi ICH ima mRS 4 (40). Pacijent se može procijeniti pomoću mRS-a tijekom prijema, otpusta, nakon 30 dana te 3, 6 i 12 mjeseci poslije preboljelog ICH-a (40). Također, pacijenti se s obzirom na broj bodova mogu podijeliti u dvije skupine. $\text{mRS} \leq 2$, smatra se pozitivnim ishodom, jer iako pacijent ima manju funkcionalnu onesposobljenost, on i dalje može održavati osobnu higijenu i obavljati svakodnevne osnovne aktivnosti bez pomoći druge osobe (20, 40). Pacijentima s $\text{mRS} \geq 3$ potrebna je pomoć u svakodnevnim aktivnostima, poput hodanja, te se to smatra negativnim ishodom (41).

1.9 Rehabilitacija

Općenito, oporavak je brži u prvih nekoliko tjedana, ali može trajati i više mjeseci nakon ICH-a, pri čemu otprilike polovica svih preživjelih ostaje ovisna o drugima za svakodnevne aktivnosti. Programi rehabilitacije trebali bi uzeti u obzir promjene u načinu života (42, 43). U studiji Capo-Lugo i sur. prikazano je da što više vremena prođe od ICH-a do rehabilitacije, to je veća šansa za lošiji oporavak ($\text{mRS} > 3$), neovisno o težini ICH-a (44). Rana terapija, unutar 6 dana od ICH-a, daje bolje rezultate (44). AVERT studija je pokazala da vrlo rana mobilizacija pacijenata, unutar 24 sata od ICH-a, daje lošije rezultate, a negativan ishod ($\text{mRS} > 3$) je povećan u usporedbi s kontrolnom skupinom pacijenata (45).

2. CILJEVI

Primarni cilj je ispitati zastupljenost etioloških čimbenika u intracerebralnim hemoragijama. Sekundarni ciljevi su ispitati zastupljenost etiologije s obzirom na spol i dob te ispitati kratkoročne ishode bolesnika s intracerebralnom hemoragijom.

3. ISPITANICI I METODE

3.1 Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječno istraživanje s povijesnim podacima.

3.2 Ispitanici

Ispitanici su pacijenti s intracerebralnom hemoragijom hospitalno liječeni u Klinici za neurologiju KBC Osijek u periodu od 1. 1. 2022. do 31. 12. 2022. Isključni kriteriji su: subarahnoidalna hemoragija, subduralna hemoragija, hemoragizacija cerebralnog infarkta, traumatske hemoragije, hemoragije povezane s tumorom. Veličina uzorka je 84 ispitanika.

3.3 Metode

Podaci su prikupljeni iz baze podataka Klinike za neurologiju KBC Osijek. Iz medicinske dokumentacije prikupljeni su podaci o krvnom tlaku, hematološkim (kompletna krvna slika), biokemijskim (koagulogram) te slikovnim nalazima (CT mozga, MRI mozga, CT angiografija, MRI angiografija) pacijenata. Prema podacima iz medicinske dokumentacije i neurološkim deficitima određen je mRS za svakog ispitanika kod prijema i završetka hospitalnog liječenja.

3.4 Statističke metode

Kategorijski podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli su testirane Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli je testirana Shapiro-Wilkovim testom. Numerički podaci su opisani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina su testirane Studentovim t testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom. Povezanost varijabli ocijenila se Pearsonovim ili Spearmanovim koeficijentom korelacije, ovisno o normalnosti raspodjele. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu je korišten statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.218 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 84 bolesnika od kojih je 48 (57 %) muškaraca i 36 (43 %) žena. Medijan dobi bolesnika je 71 godinu, u rasponu od najmanje 35 do najviše 90 godina. Hipertenziju ima 78 (93 %) ispitanika, dok dijabetes ima 29 (35 %) ispitanika, a duhanske proizvode konzumira 5 (6 %) ispitanika (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika u odnosu na spol

	Žene	Muškarci	Ukupno	P*
Dob (godine) [Medijan (interkvartilni raspon)]	73 (65 – 84)	70 (65 – 77)	71 (65 – 79)	0,13 [†]
Hipertenzija [n (%)]	31 (86)	47 (98)	78 (93)	0,08
Dijabetes [n (%)]	15 (42)	14 (29)	29 (35)	0,23
Pušenje [n (%)]	1 (3)	4 (8)	5 (6)	0,50
Povišene vrijednosti kolesterola [n (%)]	13 (37)	15 (31)	28 (34)	0,58

* χ^2 test; [†]Mann Whitney U test

S obzirom na etiologiju najviše je zastupljena hipertenzija, kod 45 (54 %) ispitanika s podjednakom zastupljenošću među spolovima. Druga po učestalosti je CAA, kod 14 (17 %) ispitanika s većom učestalošću kod žena 8 (22 %), nego kod muškaraca 6 (13 %) (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela bolesnika s intracerebralnom hemoragijom prema etiologiji i spolu

Etiologija	N (%) bolesnika s obzirom na spol			P*
	Žene	Muškarci	Ukupno	
Strukturna malfomacija	2 (6)	1 (2)	3 (3)	0,71
Medikamentozno	3 (8)	6(13)	9 (11)	
Cerebralna amiloidna angiopatija	8 (22)	6 (13)	14 (17)	
Sistemna bolest	1 (3)	2 (4)	3 (3)	
Hipertenzija	17 (47)	28 (58)	45 (54)	
Nepoznat uzrok	5 (14)	5 (10)	10 (12)	
Ukupno	36 (100)	48 (100)	84 (100)	

*Fisherov egzakti test

Uspoređujemo li bolesnike s obzirom na dob i etiologiju, značajno su mlađi bolesnici sa strukturnim malformacijama u odnosu na sve druge, osim u usporedbi s bolesnicima sa sistemnom bolesti (Kruskal Wallis test, P = 0,006) (Tablica 3).

Tablica 3. Dob bolesnika s intracerebralnom hemoragijom obzirom na etiologiju

Etiologija	DOB (godine)		P*
	Medijan (interkvartilni raspon)		
Strukturna malformacija	37 (36 – 51)		0,006
Medikamentozna	77 (68 – 86)		
Cerebralna amiloidna angiopatija	77 (71 – 89)		
Sistemna bolest	68 (59 – 75)		
Hipertenzija	71 (64 – 89)		
Nepoznat uzrok	76 (66 – 90)		

*Kruskal Wallis test (post hoc Conover)

†na razini P< 0,05 značajno su mlađi bolesnici sa strukturnim malformacijama u odnosu na sve druge, osim u usporedbi s bolesnicima sa sistemnom bolesti

Uzimajući u obzir pozitivan i negativan klinički ishod ICH-a, mjereno mRS-om, nije utvrđena statistički značajna razlika ishoda između bolesnika s hipertenzivnom ICH i ICH-om drugih etiologija (Tablica 4).

Tablica 4. Klinički ishod bolesnika s hipertenzivnom intracerebralnom hemoragijom modificiranim Rankin skorom

Etiologija	Broj (%) bolesnika s obzirom na modificiranu Rankin ljestvicu			P*
	Pozitivan ishod (mRS† 0 – 2)	Negativan ishod (mRS† 3 – 6)	Ukupno	
Ne	9 / 15	30 (44)	39 (46)	0,25
Da	6 / 15	39 (57)	45 (54)	
Ukupno	15 / 15	69 (100)	84 (100)	

*Fisherov egzakti test; †modificirana Rankin ljestvica

Uzimajući u obzir pozitivan i negativan klinički ishod ICH-a mjereno mRS-om, nije utvrđena statistički značajna razlika ishoda između bolesnika s CAA uzrokovanim ICH-om i ICH-om drugih etiologija (Tablica 5).

Tablica 5. Klinički ishod bolesnika s intracerebralnom hemoragijom zbog cerebralne amiloidne angiopatije modificiranim Rankin skorom

Etiologija	Broj (%) bolesnika s obzirom na modificiranu Rankin ljestvicu			<i>P</i> *
	Pozitivan ishod (mRS† 0 – 2)	Negativan ishod (mRS† 3 – 6)	Ukupno	
Cerebralna amiloidna angiopatija				
Ne	10 / 15	60 (87)	70 (83)	0,12
Da	5 / 15	9 (13)	14 (17)	
Ukupno	15 / 15	69 (100)	84 (100)	

*Fisherov egzakti test; †modificirana Rankin ljestvica

Globalnu invalidnost u procjeni oporavka od moždanog udara napravilo se modificiranom Rankin ljestvicom. Uspoređujući bolesnike prema vrijednostima modificirane Rankin ljestvice (mRS) kod prijema i kod otpusta, uočavamo da je došlo do značajnog pogoršanja. Aritmetička sredina hospitalizacije pacijenata je 17 dana. Smrtni ishod ICH je bio kod 32 od 84 bolesnika (38 %) (Test marginalne homogenosti, $P = 0,03$). Značajno je više smrtnih ishoda kod hipertenzivne etiologije, medikamentozne etiologije, sistemske bolesti i nepoznatog uzroka, dok je značajno više preživjelih bolesnika s ICH uzrokovanih CAA (Fisherov egzakti test, $P < 0,001$) (Tablica 6).

Tablica 6. Klinički ishod bolesnika prema etiologiji intracerebralne hemoragije

Etiologija	Broj (%) bolesnika s obzirom na ishod			<i>P</i> *
	Preživjeli	Smrtni ishod	Ukupno	
Strukturalna malfomacija	3 (100)	0 (0)	3 (100)	<0,001
Medikamentozno	2 (22,2)	7 (77,8)	9 (100)	
Cerebralna amiloidna angiopatija	14 (100)	0 (0)	14 (100)	
Sistemska bolest	0 (0)	3 (100)	3 (100)	
Hipertenzija	28 (62,2)	17 (37,8)	45 (100)	
Nepoznat uzrok	5 (50)	5 (50)	10 (100)	
Ukupno	52 (61,9)	32 (38,1)	84 (100)	

*Fisherov egzakti test

U našem istraživanju nije bilo smrtnih ishoda od CAA, dok su svi bolesnici s ICH uzrokovanom sistemskom bolešću imali smrtni ishod.

5. RASPRAVA

U ovom istraživanju se ispitivala etiologija i akutni ishod ICH-a. Hipertenzivna etiologija je bila najviše zastupljena s 45 (54 %) ispitanika, dok je druga po zastupljenosti bila CAA s 14 (17 %) ispitanika. Hipertenzija se u većini radova smatra najčešćom etiologijom za nastanak ICH-a, te je u radu Jia i sur. ona zastupljena kod 66,7 % ispitanika, a CAA kod 12,9 % ispitanika (5, 6). U našem ispitivanju nepoznata etiologija ICH prema SMASH-U klasifikaciji je bila kod 10 (12 %) ispitanika. U drugim istraživanjima dosta je varijabilan broj bolesnika s nepoznatom etiologijom ICH, primjerice kod Meretoja i sur. je 21 % (5). Yeh i sur. su pokazali da bolesnici s nepoznatom etiologijom imaju manji mortalitet u usporedbi s etiologijom sistemne bolesti ili medikamentoznom etiologijom, što se slaže s našim rezultatima (18). U ovom radu hipertenziju kao čimbenik rizika ima 78 (93 %) pacijenata, dok u radovima Jia i sur. i Yeh i sur. broj pacijenata s hipertenzijom je 69 % do 75 % (6, 18). Dijabetes je bio zastupljen kod 29 (35 %) ispitanika, dok je u radovima Zhanga i sur., Jia i sur. te Yeh i sur. samo 8,3 % do 18,5 % ispitanika imalo dijabetes (6, 18, 19). Saliba i sur. u svojem radu su pokazali da se rizik za nastanak ICH-a povećava s duljinom trajanja dijabetesa, a loša regulacija glukoze u krvi dodatno povećava rizik (46). Konzumacija duhanskih proizvoda je zabilježena kod 5 (6 %) ispitanika što je manji broj nego u radu Jia i sur. u kojem su 33,7 % ispitanika pušači (6). U radu Ija i sur. prikazano je da je u sklopu svake etiologije s obzirom na spol podjednaka zastupljenost s malo većom prevalencijom muškog spola, što odgovara našim rezultatima (6). U istraživanju Zhanga i sur. nepoznata etiologija ICH je bila češća kod muškaraca (71 %), dok je ta kategorija ICH u našem istraživanju nešto više zastupljena kod žena (19). U istraživanju Meretoja i sur. ICH uzrokovan zbog strukturne malformacije i CAA je bio češći kod ženskog spola, što odgovara našim rezultatima (5). U radu je prikazano da pacijenti s etiologijom strukturnih malformacija imaju medijan dobi 37 godina te su značajno mlađi u odnosu na bolesnike s drugom etiologijom ICH. U istraživanju Zhanga i sur. te Meretoja i sur. prikazano je da su pacijenti s etiologijom strukturnih malformacija također mlađi, nego pacijenti s drugim etiologijama, a medijan dobi je 44,7 i 55 godina (5, 19). U radu Jia i sur. najmlađi pacijenti su bili nepoznate etiologije s medijanom dobi 47,7 godina (6). Elmegiri i sur. zaključuju u radu da je MRI visoko osjetljiv za detekciju strukturnih malformacija te bi se MRI trebao uzeti u obzir kod svih mladih pacijenata kako bi se omogućila sekundarna prevencija (47). U ovom istraživanju je prikazano kako je značajno više smrtnih ishoda kod hipertenzivne etiologije, medikamentozne etiologije, sistemne bolesti i etiologije nepoznatog uzroka. U radovima Yeh i sur. te Meretoja i sur. prikazano je kako je najveća stopa mortaliteta bila kod medikamentozne etiologije 45 % do 49

% te etiologije sistemne bolesti 38 % do 51 % (5, 18). Također, Yeh i sur. smatraju da je visoka smrtnost kod medikamentozne etiologije povezana s prekidom uzimanja antikoagulante terapije te posljedično može doći do ishemijskog moždanog udara (18). Klinički ishod hipertenzivne i CAA ICH mjeren mRS-om u našem istraživanju nije pokazao značajnu razliku, a isti rezultati su prikazani u radu Jia i sur. (6).

6. ZAKLJUČCI

Iz provedenog istraživanja i dobivenih rezultata proizlaze sljedeći zaključci:

- Najčešća etiologija intracerebralne hemoragije je hipertenzivna potom cerebralna amiloidna angiopatija.
- Najčešći faktor rizika u intracerebralnoj hemoragiji je arterijska hipertenzija.
- Intracerebralne hemoragije uzrokovane strukturnim malformacijama, cerebralnom amiloidnom angiopatijom i nepoznate etiologije su češće kod osoba ženskog spola.
- Intracerebralna hemoragija uzrokovana strukturnim malformacijama se javlja u mlađoj dobi u odnosu na intracerebralne hemoragije druge etiologije.
- Nije bilo značajne razlike kratkoročnog ishoda pojedinih etioloških kategorija mjereno modificiranom Rankin ljestvicom.
- Klinički ishod intracerebralne hemoragije uzrokovan cerebralnom amiloidnom angiopatijom je bolji u odnosu na intracerebralne hemoragije druge etiologije.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Primarni cilj bio je ispitati zastupljenost etioloških čimbenika u intracerebralnim hemoragijama. Ostali ciljevi bili su ispitati zastupljenost etiologije s obzirom na spol i dob te kratkoročni ishod kod bolesnika s intracerebralnom hemoragijom.

Nacrt studije: Istraživanje je ustrojeno kao presječno istraživanje s povijesnim podacima.

Bolesnici i metode: U istraživanju su sudjelovala 84 ispitanika s intracerebralnom hemoragijom hospitalno liječena u Klinici za neurologiju KBC Osijek u periodu od 1. 1. 2022. do 31. 12. 2022. Podaci su prikupljeni iz baze podataka Klinike za neurologiju KBC Osijek. Iz medicinske dokumentacije prikupljeni su podaci o krvnom tlaku, hematološkim, biokemijskim te slikovnim nalazima (CT mozga, MRI mozga) pacijenata. Prema medicinskoj dokumentaciji i neurološkim deficitima određen je mRS za svakog ispitanika kod prijema i završetka hospitalizacije.

Rezultati: U istraživanju je sudjelovalo 36 žena i 48 muškaraca, medijan dobi je 71 godina. Najčešća etiologija ICH je bila hipertenzivna (54 %) i CAA (17 %). Ispitanici s ICH uzrokovanim strukturnim malformacijama su značajno mlađi (medijan dobi 37 godina) od ispitanika ostalih etioloških kategorija ICH ($p = 0,006$). Nije utvrđena statistički značajna razlika u kliničkom ishodu hipertenzivne ICH mjeren mRS-om prema ishodu ostalih ICH ($p = 0,25$). Smrtni ishod od ICH u našem istraživanju je bio kod 32 od 84 bolesnika (38 %). U kategoriji ICH uzrokovanih CAA nije bilo smrtnih ishoda.

Zaključak: Najzastupljenija etiologija ICH je bila hipertenzivna. ICH zbog strukturne malformacije su najčešće kod mlađih ispitanika. Nije bilo značajne razlike kratkoročnog ishoda pojedinih etioloških kategorija ICH mjereno mRS-om.

Ključne riječi: etiologija; intracerebralna hemoragija; ishod

8. SUMMARY

Title: Aetiology and outcome of acute intracerebral haemorrhages

Objectives: The primary objective was to examine the prevalence of etiological factors in ICH. Other objectives included investigating the prevalence of etiology based on gender and age, as well as the short-term outcome in patients with ICH.

Study Design: This is a cross-sectional study with historic data.

Patients and Methods: The study included 84 participants with hospital-treated intracerebral hemorrhage at the Clinic of Neurology, Clinical Hospital Center Osijek, from January 1, 2022, to December 31, 2022. Data were collected from the database of the Clinic of Neurology, Clinical Hospital Center Osijek. Information on blood pressure, hematological and biochemical findings, as well as imaging results (brain CT, brain MRI) of the patients, were collected from medical records. mRS was determined for each participant based on medical records and neurological deficits upon admission and at the end of hospitalization.

Results: The study included 36 women and 48 men, with a median age of 71 years. The most common etiology of ICH was hypertensive (54 %) and CAA (17 %). Participants with ICH caused by structural malformations were significantly younger (median age of 37 years) than participants with other etiological categories of ICH ($p = 0.006$). There was no statistically significant difference in the clinical outcome of hypertensive ICH measured by mRS compared to the outcome of other ICH ($p = 0.25$). In our study, 32 out of 84 patients (38 %) had a fatal outcome from ICH. There were no fatal outcomes in the category of ICH caused by CAA.

Conclusion: The most prevalent etiology of ICH was hypertensive. ICH due to structural malformations was more common in younger participants. There was no significant difference in the short-term outcome among the different etiological categories of ICH measured by mRS.

Keywords: aetiology; intracerebral hemorrhage; outcome

9. LITERATURA

1. Vesna Brinar, Ivan Adamec, Barbara Barun, Sivio Barišić, Ervina Bilić, Fran Borovečki, et al. *Neurologija za medicinare. drugo, obnovljeno i dopunjeno izdanje*. Zagreb: Medicinska Naklada; 2019.
2. Morotti A, Goldstein JN. Diagnosis and Management of Acute Intracerebral Hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am*. 2016 Nov;34(4):883–99.
3. Bako AT, Pan A, Potter T, Tannous J, Johnson C, Baig E, et al. Contemporary Trends in the Nationwide Incidence of Primary Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2022 Mar;53(3):e70–4.
4. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex Differences in Stroke Epidemiology. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1082–90.
5. Meretoja A, Strbian D, Putaala J, Curtze S, Haapaniemi E, Mustanoja S, et al. Smash-u. *Stroke*. 2012 Oct;43(10):2592–7.
6. Jia Y, Li G, Song G, Ye X, Yang Y, Lu K, et al. SMASH-U aetiological classification: A predictor of long-term functional outcome after intracerebral haemorrhage. *Eur J Neurol*. 2022 Jan 1;29(1):178–87.
7. Webb AJS, Werring DJ. New Insights Into Cerebrovascular Pathophysiology and Hypertension. *Stroke*. 2022 Apr;53(4):1054–64.
8. Laurent S, Boutouyrie P. The Structural Factor of Hypertension. *Circ Res*. 2015 Mar 13;116(6):1007–21.
9. Viswanathan A, Greenberg SM. Cerebral Amyloid Angiopathy in the Elderly. *Ann Neurol*. 2011 Dec;70(6):871–80.
10. Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Feb 1;83(2):124–37.
11. Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke*. 2018 Feb;49(2):491–7.
12. Ma T, Liu C, Jiang T, Qin H, Wu R, Zhou P. Comparative risk for intracranial hemorrhage related to new oral anticoagulants. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Mar 26;100(12):e24522.
13. Urbonas G, Valius L, Šakalytė G, Petniūnas K, Petniūnienė I. The Quality of Anticoagulation Therapy among Warfarin-Treated Patients with Atrial Fibrillation in a Primary Health Care Setting. *Medicina (Mex)*. 2019 Jan 15;55(1):15.
14. Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Valdés M, Vicente V, Lip GYH, et al. Importance of time in therapeutic range on bleeding risk prediction using clinical risk scores in patients with atrial fibrillation. *Sci Rep*. 2017 Sep 21;7:12066.

15. Schimmel K, Ali MK, Tan SY, Teng J, Do HM, Steinberg GK, et al. Arteriovenous Malformations—Current Understanding of the Pathogenesis with Implications for Treatment. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 21;22(16):9037.
16. Detter MR, Shenkar R, Benavides CR, Neilson CA, Moore T, Lightle R, et al. Novel murine models of cerebral cavernous malformations. *Angiogenesis*. 2020 Nov;23(4):651–66.
17. Al-Shahi Salman R, Berg MJ, Morrison L, Awad IA. Hemorrhage From Cavernous Malformations of the Brain. *Stroke*. 2008 Dec;39(12):3222–30.
18. Yeh SJ, Tang SC, Tsai LK, Jeng JS. Pathogenetical Subtypes of Recurrent Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2014 Sep;45(9):2636–42.
19. Zhang S, Wang Z, Zheng A, Yuan R, Shu Y, Zhang S, et al. Blood Pressure and Outcomes in Patients With Different Etiologies of Intracerebral Hemorrhage: A Multicenter Cohort Study. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2020 Sep 13;9(19):e016766.
20. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, Dowlatshahi D, Francis B, Goldstein JN, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2022 Jul;53(7):e282–361.
21. Magid-Bernstein J, Girard R, Polster S, Srinath A, Romanos S, Awad IA, et al. Cerebral Hemorrhage: Pathophysiology, Treatment, and Future Directions. *Circ Res*. 2022 Apr 15;130(8):1204–29.
22. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*. 2010 Jul 10;376(9735):112–23.
23. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Circulation*. 2003 Apr;107(12):1692–711.
24. Huhtakangas J, Tetri S, Juvela S, Saloheimo P, Bode MK, Hillbom M. Effect of Increased Warfarin Use on Warfarin-Related Cerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2431–5.
25. Lioutas VA, Goyal N, Katsanos AH, Krogias C, Zand R, Sharma VK, et al. Clinical Outcomes and Neuroimaging Profiles in Nondisabled Patients With Anticoagulant-Related Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2018 Oct;49(10):2309–16.
26. Kurth T, Kase CS, Berger K, Schaeffner ES, Buring JE, Gaziano JM. Smoking and the Risk of Hemorrhagic Stroke in Men. *Stroke*. 2003 May;34(5):1151–5.
27. Rajashekar D, Liang JW. Intracerebral Hemorrhage. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jun 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553103/>
28. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke*. 2017 Jan;19(1):3–10.

29. Jain S, Iverson LM. Glasgow Coma Scale. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jun 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513298/>
30. Al-Kawaz MN, Hanley DF, Ziai W. Advances in Therapeutic Approaches for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Neurotherapeutics*. 2020 Oct;17(4):1757–67.
31. Delcourt C, Carcel C, Zheng D, Sato S, Arima H, Bhaskar S, et al. Comparison of ABC Methods with Computerized Estimates of Intracerebral Hemorrhage Volume: The INTERACT2 Study. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2019 Dec 13;9(3):148–54.
32. Macellari F, Paciaroni M, Agnelli G, Caso V. Neuroimaging in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2014 Mar;45(3):903–8.
33. Dowlatshahi D, Demchuk AM, Flaherty ML, Ali M, Lyden PL, Smith EE. Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: Relationship with patient outcomes. *Neurology*. 2011 Apr 5;76(14):1238–44.
34. Li Z, You M, Long C, Bi R, Xu H, He Q, et al. Hematoma Expansion in Intracerebral Hemorrhage: An Update on Prediction and Treatment. *Front Neurol*. 2020 Jul 17;11:702.
35. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, et al. Anticoagulant Reversal, Blood Pressure Levels, and Anticoagulant Resumption in Patients With Anticoagulation-Related Intracerebral Hemorrhage. *JAMA*. 2015 Feb 24;313(8):824–36.
36. Cook AM, Morgan Jones G, Hawryluk GWJ, Mailloux P, McLaughlin D, Papangelou A, et al. Guidelines for the Acute Treatment of Cerebral Edema in Neurocritical Care Patients. *Neurocrit Care*. 2020;32(3):647–66.
37. Zhang Y, Wang Y, Ji R, Wang A, Wang Y, Yang Z, et al. In-hospital complications affect short-term and long-term mortality in ICH: a prospective cohort study. *Stroke Vasc Neurol*. 2020 Oct 29;6(2):201–6.
38. Morotti A, Marini S, Jessel MJ, Schwab K, Kourkoulis C, Ayres AM, et al. Lymphopenia, Infectious Complications, and Outcome in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2017 Apr;26(2):160–6.
39. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010 Feb;9(2):167–76.
40. Hemphill JC, Farrant M, Neill TA. Prospective validation of the ICH Score for 12-month functional outcome. *Neurology*. 2009 Oct 6;73(14):1088–94.
41. Banks JL, Marotta CA. Outcomes Validity and Reliability of the Modified Rankin Scale: Implications for Stroke Clinical Trials. *Stroke*. 2007 Mar;38(3):1091–6.
42. Rost NS, Smith EE, Chang Y, Snider RW, Chanderraj R, Schwab K, et al. Prediction of Functional Outcome in Patients With Primary Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2008 Aug;39(8):2304–9.

43. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2015 Jul;46(7):2032–60.
44. Capo-Lugo CE, Askew RL, Muldoon K, Maas M, Liotta E, Prabhakaran S, et al. Longer time before acute rehabilitation therapy worsens disability after intracerebral hemorrhage. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020 May;101(5):870–6.
45. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015 Jul 4;386(9988):46–55.
46. Saliba W, Barnett-Griness O, Gronich N, Molad J, Naftali J, Rennert G, et al. Association of Diabetes and Glycated Hemoglobin With the Risk of Intracerebral Hemorrhage: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2019 Feb 6;42(4):682–8.
47. Elmegiri M, Koivunen RJ, Tatlisumak T, Putaala J, Martola J. MRI Characterization of Non-traumatic Intracerebral Hemorrhage in Young Adults. *Front Neurol*. 2020 Oct 29;11:558680.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODACI

Ime i prezime: Fran Čandrlić

Datum i mjesto rođenja: 6.1.1998., Osijek, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Nacionalnost: Hrvat

Adresa: Sjenjak 105, 31000 Osijek, Republika Hrvatska

Tel: +385981379234

Email: fcandrlic@mefos.hr, fcandrlic@yahoo.com

OBRAZOVANJE

2005. – 2013. Osnovna škola Frana Krste Frankopana, Osijek

2013. – 2017. III gimnazija Osijek

2017. – 2023. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet,
integrirani prijediplomski i diplomski studij medicine