

Utjecaj vrijednosti protrombinskog vremena na ishod nekardioembolijskog ishemijskog moždanog udara

Terek, Leon

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:658467>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-28**



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**

Leon Terek

**UTJECAJ VRIJEDNOSTI
PROTROMBINSKOG VREMENA NA
ISHOD NEKARDIOEMBOLIJSKOG
ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA**

Diplomski rad

Osijek, 2023.

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

Leon Terek

**UTJECAJ VRIJEDNOSTI
PROTROMBINSKOG VREMENA NA
ISHOD NEKARDIOEMBOLIJSKOG
ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA**

Diplomski rad

Osijek, 2023.

Rad je ostvaren na Zavodu za cerebrovaskularne bolesti i intenzivnu neurologiju Klinike za neurologiju Kliničke bolnice „Sveti Duh“ u Zagrebu.

Mentor rada: doc. dr. sc. Hrvoje Budinčević, dr. med.

Rad ima 23 listova i 12 tablica.

ZAHVALA

Zahvaljujem se doc. dr. sc. Hrvoju Budinčeviću, na mentorstvu i pomoći oko pisanja diplomskog rada.

Također se zahvaljujem profesorici Kristini Kralik na statističkoj obradi podataka.

Puno hvala obitelji i prijateljima na podršci.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA	II
1. UVOD	1
1.1. Moždani udar	1
1.1.1. Epidemiologija	1
1.1.2. Ishemijski moždani udar	1
1.1.3. Etiologija moždanog udara	2
1.1.4. Dijagnostika i liječenje moždanog udara	2
1.1.5. Protrombinsko vrijeme	3
1.1.6. Protrombinsko vrijeme i COVID-19	4
2. HIPOTEZA	5
3. CILJEVI	6
4. ISPITANICI I METODE	7
4.1. Ustroj studije	7
4.2. Ispitanici	7
4.3. Metode	7
4.4. Statističke metode	7
5. REZULTATI	9
6. RASPRAVA	15
7. ZAKLJUČAK	17
8. SAŽETAK	18
9. SUMMARY	19
10. LITERATURA	20
11. ŽIVOTOPIS	23

POPIS KRATICA

APTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (test za otkrivanje poremećaja unutrašnjeg puta zgrušavanja)

COVID-19 – bolest uzrokovana koronavirusom (SARS-CoV-2) (prema engl. *Coronavirus disease 2019*)

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

D-dimer – razgradni produkti fibrinogena, odnosno fibrinskog ugruška

INR – međunarodni normalizirani omjer (laboratorijski određeno vrijeme da se formira ugrušak) (prema engl. *International normalized ratio*)

LACI – lakunarni cerebralni infarkt (prema engl. *Lacunar cerebral infarction*)

MR– magnetska rezonancija

mRS – modificirana Rankinova ljestvica (prema engl. *Modified Rankin Scale*)

NIHSS – ljestvica moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje (prema engl. *National Institutes of Health Stroke Scale*)

PACI – djelomični infarkt prednje cirkulacije (prema engl. *Partial anterior circulation infarct*)

POCI – infarkt stražnje cirkulacije (prema engl. *Posterior circulation infarction*)

PV – protrombinsko vrijeme (test za procjenu vanjskog puta koagulacije)

tPA - tkivni aktivator plazminogena (prema engl. *Tissue-type plasminogen activator*)

TACI – totalni infarkt prednje cirkulacije (prema engl. *Total anterior circulation infarct*)

TIA – tranzitorna ishemijska ataka (prema engl. *Transient ischemic attack*)

TOAST - klasifikacija moždanog udara (prema engl. *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*)

1. UVOD

1.1. Moždani udar

Moždani udar označava propadanje moždanog tkiva, uzrokovano prekidom protoka krvi i nedostatkom opskrbe kisikom. To je raznolika skupina poremećaja koji se definiraju kao iznenadni lokalizirani prekid cirkulacije u mozgu, koji dovodi do neuroloških smetnji. Moždani udar može biti ishemijski (čini oko 80 % slučajeva) i obično nastaje zbog začepljenja krvnih žila trombozama ili embolijama; ili hemoragijski (čini oko 20 % slučajeva), uzrokovan pucanjem krvne žile (što može biti krvarenje subarahnoidalno ili unutar moždanog tkiva). Ako simptomi moždanog udara traju manje od jednog sata, nazivaju se tranzitorna ishemijska ataka (TIA, prema engl. *Transient ischemic attack*). Moždani udar uzrokuje oštećenje moždanog tkiva. TIA u većini slučajeva ne pokazuje takvo oštećenje, a kad oštećenje i postoji, manje je izraženo u usporedbi s pravim moždanim udarom (1).

1.1.1. Epidemiologija

Moždani udar po učestalosti je drugi uzrok invaliditeta i smrtnosti u svijetu, stoga u suvremenom društvu predstavlja značajan izazov za javno zdravstvo. U zemljama koje se suočavaju s izazovima nerazvijene infrastrukture i nedostatka stručnjaka za zdravstvenu skrb, poput zemalja trećeg svijeta i manje razvijenih područja, problem moždanog udara postaje još ozbiljniji. U 2016. godini, diljem svijeta evidentirano je 13,7 milijuna novih slučajeva moždanog udara, pri čemu se 87 % odnosi na ishemijske moždane udare. Od tog broja, između 10 % i 20 % slučajeva povezano je s okluzijom velikih krvnih žila. Nažalost, manje od 5 % pacijenata primilo je intravensku trombolizu u prihvatljivom vremenskom okviru, dok je manje od 100 000 pacijenata imalo pristup mehaničkoj trombektomiji (2).

1.1.2. Ishemijski moždani udar

Ishemijski moždani udar naglo je nastali neurološki poremećaj, izazvan lokaliziranim manjkom krvi u mozgu, što često rezultira infarktom (umiranjem tkiva) mozga. Glavni uzroci ishemijskog udara različite su arterijske okluzije, koje se javljaju u sljedećem redoslijedu učestalosti: aterotrombotska okluzija velikih arterija (makroangiopatije), embolija u mozgu (embolijski infarkt), začepljenje malih dubokih arterija u mozgu (lakunarni infarkti-mikroangiopatije) te suženje/problemi s protokom krvi u blizini velikih arterija zbog niskog tlaka (hemodinamski moždani udar). Dijagnoza se postavlja uz pomoć kliničkog pregleda i

slikovnih pretraga poput kompjutorizirane tomografije (CT, engl. *Computed tomography*) ili magnetske rezonancije (MR) mozga, kako bi se isključilo krvarenje te kako bi se precizirala lokacija i opseg oštećenja. Odobrene terapije za ishemijski moždani udar su reperfuzija zahvaćenog područja mozga, intravenska tromboliza te mehanička trombektomija ili kombinacija navedenih metoda (3).

1.1.3. Etiologija moždanog udara

Etiologija moždanog udara obuhvaća raznolike čimbenike, koji mogu značajno utjecati na razvoj i ishod ovog stanja. Ti se čimbenici mogu podijeliti na one koji su podložni promjenama (modificirajući čimbenici rizika) i one koji nisu podložni promjenama (nemodificirajući čimbenici rizika). Najčešći modificirajući čimbenici rizika, koji značajno doprinose povećanju rizika od ishemijskog moždanog udara, uključuju visoki krvni tlak, konzumiranje cigareta i drugih duhanskih proizvoda, poremećaji razine lipida u krvi (dislipidemija), dijabetes, smanjena osjetljivost na inzulin, prekomjerna tjelesna masa u abdominalnom području, prekomjerno konzumiranje alkohola, nedostatak tjelesne aktivnosti, nezdrava prehrana, emocionalni stres, srčane bolesti, zlouporaba ilegalnih supstanci, povećana sklonost stvaranju krvnih ugrušaka (hiperkoagulabilnost) te upalne bolesti krvnih žila (vaskulitis).

Nemodificirajući čimbenici rizika obuhvaćaju prethodno pretrpljeni moždani udar, stariju životnu dob, obiteljsku povijest moždanog udara, genetsku predispoziciju za određene bolesti te neka stanja i uvjete na koje se može izravno utjecati (4).

1.1.4. Dijagnostika i liječenje moždanog udara

Za postavljanje dijagnoze moždanog udara od izuzetne je važnosti temeljita klinička procjena, koja se sastoji od preciznog fizičkog pregleda i uzimanja relevantne medicinske povijesti (anamneze), s obzirom na to da se većina slučajeva moždanog udara manifestira kroz neurološke smetnje. Tipični znakovi koji ukazuju na mogući moždani udar uključuju govorne teškoće (dizartrija) i oslabljenost određenih dijelova tijela, kao što je nemogućnost podizanja ruke ili noge.

Dijagnoza ishemijskog moždanog udara postavlja se temeljem neuroloških deficita koji sugeriraju da je došlo do prekida opskrbe krvlju u području jedne od većih moždanih arterija. Međutim, kako bi se ispravno postavila dijagnoza ishemijskog moždanog udara, potrebno je isključiti stanja koja mogu imitirati simptome moždanog udara (tzv. imitatori moždanog udara), nizak šećer u krvi (hipoglikemija), postiktalna (nakon epileptičkog napada) slabost

(Toddova kljenut), hemoragijski moždani udar te migrena.

Iako se dijagnoza temelji na kliničkim znakovima, obično se provodi barem jedna slikovna dijagnostička metoda, kako bi se potvrdila dijagnoza i isključila druga moguća stanja. Kompleksne neuroslikovne metode, CT ili MR obično se koriste za isključenje mogućnosti krvarenja u mozgu te kako bi se isključili drugi uzroci poput tumora (5).

Liječenje moždanog udara predstavlja izazovan proces, pri čemu su ključni čimbenici vrijeme nastanka udara i brza reakcija u pružanju skrbi. Središnji ciljevi terapije obuhvaćaju ponovnu uspostavu protoka krvi u zahvaćenom području, prevenciju dodanih neuroloških oštećenja te sprječavanje budućih epizoda moždanog udara. Glavni cilj liječenja moždanog udara uspostava je prokrvljenosti zahvaćenog područja i sprječavanje pojave sekundarnih neuroloških deficita. Trenutno dostupni pristupi obuhvaćaju intravenoznu trombolizu i endovaskularnu terapiju (3). Primjena intravenske trombolize unutar tri sata, ili do 4,5 sata od pojave simptoma, više od 30 % povećava vjerojatnost da će pacijenti doživjeti minimalne ili čak nikakve neurološke poremećaje nakon razdoblja od 90 dana (3, 6). Primjena endovaskularne terapije produljuje razdoblje tijekom kojeg se može započeti s liječenjem akutnog ishemijskog moždanog udara (6).

Dugoročna skrb usmjerava se također prema sekundarnoj prevenciji moždanog udara. Fokus je na upravljanju modificirajućim faktorima rizika kao što su visoki krvni tlak, dijabetes, pušenje, alkoholizam, poremećaji razine lipida u krvi (dislipidemija) te pretilost. Smanjenje sistoličkog krvnog tlaka može biti posebno učinkovito kada se postavi ciljna vrijednost tlaka ispod 120 mmHg, nasuprot uobičajenim razinama ispod 140 mmHg (7).

Acetilsalicilna kiselina jedan je od temeljnih lijekova koji se koriste u sekundarnoj prevenciji moždanog udara i koronarne bolesti, a uzima se uglavnom kao jednokratna dnevna doza ujutro. Pretpostavlja se da je jutarnji vrhunac agregacije trombocita odgovoran za pojavu infarkta miokarda i moždanog udara (8).

1.1.5. Protrombinsko vrijeme

Protrombinsko vrijeme (PV) predstavlja najčešće korišten koagulacijski test u kliničkim laboratorijima. PV se matematički pretvara u međunarodni normalizirani omjer (INR, prema engl. *International normalized ratio*) za korištenje u praćenju antikoagulantne terapije s antagonistima vitamina K kao što je varfarin, kako bi se dobili rezultati testa koji su prilagođeni za tromboplastin i korišteni instrument. INR se računa korištenjem dva glavna PV „faktora korekcije“, naime srednjeg normalnog PV i međunarodnog indeksa osjetljivosti.

Proizvođači reagensa i koagulometara uložili su određene napore u usklađivanje INR-ova, na primjer prilagođavanjem reagensa određenim koagulometrima i pružanjem povezanih vrijednosti međunarodnog indeksa osjetljivosti. Stoga se mogu generirati dvije vrste međunarodnog indeksa osjetljivosti, od kojih je jedan opći ili generički međunarodni indeks osjetljivosti, a drugi je specifični indeks osjetljivosti za određeni reagens/koagulometar (9).

1.1.6. Protrombinsko vrijeme i COVID-19

Koagulopatija izazvana bolešću koju uzrokuje koronavirus (SARS-CoV-2) (COVID-19, prema engl. *Coronavirus disease 2019*) obično se susreće pri prezentaciji koja se očituje značajnim povećanjem produkata cijepanja razgradnih produkata fibrinskog ugruška (D-dimer) i fibrina, ali sa skromnom ili bez promjene u aktiviranom parcijalnom tromboplastinskom vremenu (APTV) i PV-u. Ovo je složen proces koji se jasno razlikuje od konvencionalne koagulopatije izazvane sepsom. Čini se da je citokinska oluja izazvana infekcijom COVID-19 ozbiljnija kod COVID-19, što rezultira razvojem opsežne mikrovaskularne i makrovaskularne tromboze te otkazivanjem organa. Za razliku od konvencionalne sepse, antikoagulacija igra ključnu ulogu u liječenju COVID-19, ali bez praktičnih smjernica prilagođenih ovim pacijentima (10).

2. HIPOTEZA

Povišene razine PV-a povezane su s lošim funkcijskim ishodom u osoba s nekardioembolijskim ishemijskim moždanim udarom.

3. CILJEVI

Primarni je cilj ovog istraživanja ispitati utjecaj PV/INR na ishod nekardioembolijskog ishemijskog moždanog udara.

Ostali ciljevi:

1. Ispitati povezanost PV/INR s ishodom i težinom ishemijskog moždanog udara u osoba kod kojih je primijenjena revaskularizacijska terapija, a u svrhu liječenja ishemijskog moždanog udara.
2. Ispitati povezanost PV/INR s ishodom i težinom ishemijskog moždanog udara u osoba kod kojih nije primijenjena revaskularizacijska terapija.
3. Ispitati postoje li razlike u profilu PV-a osoba s akutnim ishemijskim moždanim udarom, prije i za vrijeme COVID-19 pandemije.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Napravljeno je presječno ispitivanje, u radu su korišteni povijesni izvori (11).

4.2. Ispitanici

U istraživanje su bili uključeni svi bolesnici s akutnim moždanim udarom, stariji od 18 godina, koji su hospitalizirani zbog akutnog nekardioembolijskog ishemijskog moždanog udara na Zavodu za cerebrovaskularne bolesti i intenzivnu neurologiju Klinike za neurologiju Kliničke bolnice „Sveti Duh“, u razdoblju od 1. siječnja 2018. godine do 31. prosinca 2021. godine.

Isključni kriteriji bile su osobe s hemoragijskim moždanim udarom, osobe s nepotpunim podacima, osobe kojima nisu uzeti uzorci krvi za analizu unutar tri dana od prijema u bolnicu te osobe kojima je uvedena antikoagulantna terapija.

4.3. Metode

Analizom povijesti bolesti prikupljeni su sljedeći podatci: demografski podatci (dob, spol), arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest, kardiomiopatija, COVID-19 bolest, fibrilacija atrijska, laboratorijski nalazi: PV/INR.

Ishemijski moždani udari dijagnosticirani su pomoću kliničkog pregleda i neuroradiološke obrade (CT-om ili MR-om). Ishod moždanog udara procijenjen je modificiranom Rankinovom ljestvicom (mRS, prema engl. *modified Rankin Scale*) pri otpustu iz bolnice. Raspon ljestvice bio je od 0 do 6, gdje 0 predstavlja odsutnost simptoma, a 6 smrt. Lošim funkcijskim ishodom smatra se raspon od 3 do 6 na mRS. Težina moždanog udara procjenjivana je ljestvicom moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje (NIHSS, prema engl. *National Institutes of Health Stroke Scale*). Raspon ljestvice je od 0 do 42. Težina moždanog udara može biti blaga (1 do 4 boda), umjerena (5 do 16 bodova) i teška (17 do 42 boda). Za razdoblje COVID-19 pandemije uzeto je razdoblje od 1. siječnja 2020. godine do 31. prosinca 2021. godine.

4.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona.

4. ISPITANICI I METODE

Razlike kategorijskih varijabli testirane su χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim t-testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli, između više nezavisnih skupina, testirane su analizom varijance (ANOVA), a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Kruskal-Wallisovim testom. Povezanost normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli ocijenjena je Pearsonovim koeficijentom korelacije r , a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Spearmanovim koeficijentom korelacije ρ (rho). Regresijskom analizom ispitan je utjecaj PV/INR na ishod nekardioembolijskog ishemijskog moždanog udara. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc (inačica 16.2.0, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgija).

5. REZULTATI

U istraživanje su bili uključeni bolesnici koji su imali akutni ishemijski moždani udar, a koji je nekardioembolijske prirode, odnosno bolesnici kojima su uzeti uzorci krvi unutar tri dana od prijema u bolnicu.

Istraživanje je provedeno na 1165 bolesnika, od kojih su 666 (57,2 %) bile žene. Medijan dobi bolesnika je 72 godine (interkvartilnog raspona od 64 do 80 godina), u ukupnom rasponu od 21 do najviše 97 godina. Najučestalije dijagnoze su kod 557 bolesnika (47,8 %) cerebralni infarkt zbog tromboze cerebralnih arterija (I63.3), a kod 432 bolesnika (37,3 %) cerebralni infarkt zbog neoznačene okluzije ili stenozе cerebralnih arterija (I63.5) (Tablica 1).

Tablica 1. Obilježja bolesnika

	Broj (%) bolesnika
Spol	
Muškarci	499 (42,8)
Žene	666 (57,2)
Dijagnoza	
Cerebralni infarkt zbog tromboze cerebralnih arterija (I63.3)	557 (47,8)
Cerebralni infarkt zbog neoznačene okluzije ili stenozе cerebralnih arterija (I63.5)	434 (37,3)
Cerebralni infarkt zbog tromboze ekstrakerebralnih arterija (I63.0)	99 (8,5)
Cerebralni infarkt zbog embolije ekstrakerebralnih arterija (I63.1)	24 (2,1)
Cerebralni infarkt zbog neoznačene okluzije ili stenozе ekstrakerebralnih arterija (I63.2)	23 (2,0)
Cerebralni infarkt zbog embolije cerebralnih arterija (I63.4)	19 (1,6)
Cerebralni infarkt, neoznačeni (I63.9)	7 (0,6)
Ostali cerebralni infarkti (I63.8)	2 (0,2)

Od 1165 pacijenata, prema TOAST klasifikaciji, 489 (42 %) imalo je lakunarni moždani udar. Moždani udar koji je zahvatio velike krvne žile imalo je 676 (58 %) bolesnika.

Prema Oxfordshire klasifikaciji moždanog udara 76 (6,5 %) pacijenata imalo je totalni infarkt prednje cirkulacije (TACI, prema engl. *Total anterior circulation infarct*), 358 (30,7 %) djelomični infarkt prednje cirkulacije (PACI, prema engl. *Partial anterior circulation infarct*) 466 (40,0 %) lakunarni cerebralni infarkt (LACI, prema engl. *Lacunar cerebral infarction*) i 265 (22,7 %) infarkt stražnje cirkulacije (POCI, prema engl. *Posterior circulation infarction*).

Tablica 2. Raspodjela bolesnika prema TOAST i Oxfordshire klasifikacijama moždanog udara

Broj (%) bolesnika	
<i>*TOAST klasifikacija</i>	
Lakunarni moždani udar	489 (42)
Makroangiopatija (bolest velikih žila, eng. <i>Large vessel disease – LVD</i>)	676 (58)
<i>Oxfordshire klasifikacija</i>	
TACI † (<i>total anterior circulation infarct</i>)	76 (6,5)
PACI ‡ (<i>partial anterior circulation infarct</i>)	358 (30,7)
LACI § (<i>lacunar cerebral infarct</i>)	466 (40,0)
POCI (<i>posterior circulation infarction</i>)	265 (22,7)

* klasifikacija prema Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment ,

† Totalni infarkt prednje cirkulacije, ‡ Djelomični infarkt prednje cirkulacije,

§ Lakunarni cerebralni infarkt, || Infarkt stražnje cirkulacije

Najučestaliji komorbiditeti bili su arterijska hipertenzija kod 996 (85,5 %) bolesnika, hiperlipidemija kod njih 710 (60,9 %), a šećerna bolest kod 345 (29,6 %) bolesnika (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela bolesnika s obzirom na komorbiditete

	Broj (%) bolesnika
Arterijska hipertenzija	996 (85,5)
Hiperlipidemija	710 (60,9)
Fibrilacija atrijska	39 (3,3)
Kardiomiopatija	111 (9,5)
Stenoza karotidne arterije	229 (19,7)
Prethodni moždani udar	204 (17,5)
COVID-19 bolest	25 (2,1)
Šećerna bolest	345 (29,6)
Predijabetes	11 (0,9)

Medijan broja dana od simptoma do hospitalizacije je 0, do najviše 7 dana, a broj dana hospitalizacije je medijan 7, do najviše 92 dana. Mjere sredine NIHSS i mRS ljestvica prikazane su u Tablici 4.

Tablica 4. Mjere sredine i raspršenja broja dana hospitalizacije, broja dana od simptoma do hospitalizacije te vrijednosti NIHSS i mRS ljestvice

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum
Broj dana hospitalizacije	7 (5 – 12)	0 – 92
Dani od simptoma do hospitalizacije	0 (0 – 1)	0 – 7
NIHSS* ljestvica		
NIHSS prijem	5 (3 – 10)	0 – 33
NIHSS otpust	3 (1 – 6)	0 – 30
mRS† ljestvica		
mRS prijem	0 (0 – 1)	0 – 5
mRS otpust	2 (1 – 4)	0 – 6

* *National Institutes of Health Stroke Scale*, † modificirana Rankinova ljestvica

Tromboliza je učinjena kod 281 (24,1 %) bolesnika, a trombektomija kod 65 (5,6 %) bolesnika. Procjena težine moždanog udara, prema NIHSS ljestvici, napravljena je prigodom prijema i otpusta. Prigodom prijema teški moždani udar prema NIHSS ljestvici imalo je 119 (10,2 %) bolesnika, a prigodom otpusta njih 64 (4,8 %). Loš ishod prema modificiranoj Rankin ljestvici imala su 480 (41,2 %) bolesnika, a smrtni ishod zabilježen je kod 110 osoba (9,4 %) (Tablica 5.).

Tablica 5. Raspodjela bolesnika prema primjeni trombolize i trombektomije te prema vrijednostima NIHSS i Rankin ljestvice

	Broj (%) bolesnika
Tromboliza	281 (24,1)
Trombektomija	65 (5,6)
NIHSS* prijem	
Blaga 0 – 4	487 (41,8)
Umjerena 5 – 16	558 (47,9)
Teška 17 – 42	119 (10,2)
NIHSS otpust	
Blaga 0 – 4	950 (62)
Umjerena 5 – 16	448 (33,3)
Teška 17 – 42	64 (4,8)
Ishod prema modificiranoj Rankinvoj ljestvici	
Dobar ishod (mRS† 0-2)	685 (58,8)
Loš ishod (mRS 3-6)	480 (41,2)

* *National Institutes of Health Stroke Scale*, † modificirana Rankinova ljestvica

Nakon liječenja, usporedi li se sa stanjem prije liječenja, više ispitanika dobilo je antitrombotsku terapiju, kao i antihipertenzivnu, antidijabetičku te hipolipemijsku terapiju (Tablica 6.).

Tablica 6. Raspodjela bolesnika prema vrsti terapije prije i nakon liječenja

	Broj (%) bolesnika	
	Prije (n = 1165)	Poslije (n = 1055)
Antitrombotska terapija	398 (34,2)	1028 (97,4)
Antihipertenziv	832 (71,4)	922 (87,4)
Antidijabetik	286 (24,5)	296 (25,4)
Hipolipemik	301 (25,8)	712 (67,5)

Nakon liječenja, 735 (63 %) bolesnika bilo je pušteno kući, u toplice je poslan 141 bolesnik (12,1 %), dok je smrtni ishod zabilježen kod 110 osoba (9,5 %) (Tablica 7.).

Tablica 7. Bolesnici u odnosu na mjesto otpusta nakon liječenja

	Broj (%) bolesnika
Kuća	735 (63)
Dom	70 (6)
Toplice	141 (12,1)
Premještaj	109 (9,4)
Smrt	110 (9,5)

Značajno su bile niže vrijednosti PV-a, odnosno više vrijednosti INR-a i D-dimera (Mann Whitney u test, $P < 0,001$) u skupini ispitanika s lošim ishodom prema Rankin ljestvici (mRS 3 – 6) (Tablica 8.)

Tablica 8. Razlike u promatranim vrijednostima prema ishodu (Rankin ljestvica)

Medijan (interkvartilni raspon) prema ishodu (Rankin)

	Dobar ishod mRS 0-2	Loš ishod mRS 3-6	P*
PV†	1,07 (0,98 – 1,14)	1,02 (0,9 – 1,1)	<0,001
INR‡	0,99 (0,95 – 1,03)	1,01 (0,96 – 1,08)	<0,001
APTV§	23,7 (22,1 – 25,3)	23,6 (21,9 – 25,6)	0,99
D-dimeri	696 (391 – 1294)	1793 (759 – 4246)	<0,001

*Mann Whitney U test, † Protrombinsko vrijeme, ‡ Međunarodni normalizirani omjer, § Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, || Razgradni produkti fibrinogena; mRS - modificirana Rankinova ljestvica

5. REZULTATI

Značajno su niže vrijednosti PV-a, odnosno više vrijednosti INR-a i D-dimera bile kod pacijenata s teškom kliničkom slikom prigodom prijema (Mann Whitney u test, $P < 0,001$) u odnosu na pacijente s blagom ili umjereno teškom kliničkom slikom (Tablica 9).

Tablica 9. Razlike u PV-u, INR-u, APTV-u i D-dimerima prema težini kliničke slike prigodom prijema

Medijan (interkvartilni raspon) prema težini kliničke slike na prijemu (NIHSS ljestvici)				
	Blaga	Umjerena	Teška	P*
PV†	1,07 (0,98 – 1,14)	1,04 (0,95 – 1,12)	0,97 (0,8 – 1,08)	<0,001
INR‡	0,99 (0,95 – 1,03)	1,0 (0,96 – 1,05)	1,04 (0,97 – 1,13)	<0,001
APTV§	23,9 (22,4 – 25,7)	23,3 (21,8 – 25,2)	23,75 (21,9 – 26,1)	0,10
D-dimeri	686 (401 – 1206)	1294 (583 – 2242)	2743 (1305 – 4336)	<0,001

*Kruskal Wallis test, † Protrombinsko vrijeme, ‡ Međunarodni normalizirani omjer, § Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, || Razgradni produkti fibrinogena

Značajno niže vrijednosti PV-a imali su pacijenti s teškom kliničkom slikom pri otpustu (Mann Whitney u test, $P < 0,001$), u odnosu na pacijente s blagom ili umjereno teškom kliničkom slikom (Tablica 10).

Tablica 10. Razlike u PV-u, INR-u, APTV-u i D-dimerima prema težini kliničke slike prigodom otpusta

Medijan (interkvartilni raspon) prema težini kliničke slike na otpustu (NIHSS ljestvici)				
	Blaga	Umjerena	Teška	P*
PV†	1,06 (0,97 – 1,14)	1,05 (0,95 – 1,13)	0,97 (0,89 – 1,07)	0,01
INR‡	0,99 (0,95 – 1,04)	1,0 (0,95 – 1,05)	1,02 (0,98 – 1,08)	0,02
APTV§	23,7 (22 – 25,3)	23,3 (22 – 25,5)	23,7 (22,7 – 24,7)	0,99
D-dimeri	688 (396 – 1294)	1424 (727 – 2884)	3383 (1580 – 4266)	<0,001

*Kruskal Wallis test, † Protrombinsko vrijeme, ‡ Međunarodni normalizirani omjer, § Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, || Razgradni produkti fibrinogena

5. REZULTATI

Prije COVID-19 pandemije bile su značajno niže vrijednosti PV-a (Mann Whitney U test, $P = 0,01$) i vrijednosti D-dimera (Mann Whitney U test, $P = 0,04$) (Tablica 11).

Tablica 11. Razlike u PV-u, INR-u, APTV-u i D-dimerima prije COVID-19 pandemije i za vrijeme COVID-19 pandemije.

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Prije COVID-19 pandemije	Za vrijeme COVID-19 pandemije	
PV†	1,04 (0,95 – 1,12)	1,06 (0,95 – 1,14)	0,01
INR‡	0,99 (0,96 – 1,05)	1 (0,95 – 1,05)	0,91
APTV§	23,7 (22,1 – 25,5)	23,6 (22 – 25,4)	0,87
D-dimeri	1613 (646 – 2749,5)	900 (503 – 1881,5)	0,04

*Mann Whitney U test, † Protrombinsko vrijeme, ‡ Međunarodni normalizirani omjer, § Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, || Razgradni produkti fibrinogena

Nema značajne razlike u PV, INR, APTV i D-dimerima između osoba kojima je napravljena revaskularizacija u odnosu na osobe kojima nije napravljen ovaj postupak (Tablica 12).

Tablica 12. Razlike u PV-u, INR-u, APTV-u i D-dimerima pri primjeni revaskularizacije ili bez primjene tog postupka

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Bez revaskularizacije (n = 857)	Revaskularizacija (n = 293)	
PV†	1,05 (0,95 – 1,13)	1,05 (0,96 – 1,13)	0,50
INR‡	1 (0,96 – 1,05)	0,99 (0,95 – 1,04)	0,28
APTV§	23,8 (22 – 25,6)	23,4 (22 – 25)	0,14
D-dimeri	1198 (579 – 2556)	873 (508 – 1871,5)	0,09

*Mann Whitney U test, † Protrombinsko vrijeme, ‡ Međunarodni normalizirani omjer, § Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, || Razgradni produkti fibrinogena

6. RASPRAVA

Ovim istraživanjem ispitan je utjecaj PV-a na ishod nekardioembolijskog moždanog udara, uz to ispitan je i utjecaj APTV-a i D-dimera na ishod nekardioembolijskog moždanog udara. Također, ispitane su vrijednosti PV-a, APTV-a i D-dimera za vrijeme COVID-19 pandemije.

U ovom istraživanju sudjelovao je malo veći postotak žena (57,2 % žena prema 42,8 % muškaraca), to znači da je nekardioembolijski moždani udar na ovom uzorku bio češći u osoba ženskog spola. Istraživanje provedeno u Poljskoj dobilo je slične rezultate, muškarcima je najčešći uzrok bio cerebralni infarkt uzrokovan trombozom cerebralnih arterija, a ženama cerebralni infarkt uzrokovan embolijom cerebralnih arterija (12).

U šesnaest studija, koje su obuhvatile ukupno 11 763 bolesnika s moždanim udarom, više od polovice ispitanika imalo je moždani udar koji je zahvatio velike krvne žile. Većina (10/16) studija našla je stope okluzija velikih krvnih žila veće od 30 % kod pacijenata s akutnim ishemijskim moždanim udarom. Prosječna prevalencija okluzija velikih krvnih žila bila je 31,1 %. Ove stope okluzije velikih krvnih žila mogu imati utjecaj na bolesnike s akutnim ishemijskim moždanim udarom, a oni bi mogli imati koristi od endovaskularnog zahvata (13). Maleni udio pacijenata imao je TACI, PACI i POCI, dok je LACI imalo najviše pacijenata. U jednom istraživanju od 145 pacijenata, 78 pacijenata imalo je TACI, 29 pacijenata PACI, 16 pacijenata imalo je POCI, a 22 pacijenta imalo je LACI (14). U navedenom istraživanju postoji značajna razlika u mjestu pojavnosti moždanog udara u odnosu na ovo istraživanje. Naime, u ovom istraživanju nisu bili uključeni pacijenti s embolijskim moždanim udarom. Izrazita je razlika u učestalosti totalnog infarkta prednje cirkulacije koji je činio više od 50 % infarkata u navedenom istraživanju, dok je u ovom istraživanju samo 6,5 % bolesnika imalo takav oblik infarkta (14).

U našem istraživanju najčešći čimbenici rizika bili su arterijska hipertenzija, hiperlipidemija i šećerna bolest. Ovi čimbenici rizika glavni su čimbenici rizika za razvoj ateroskleroze, koja je u osnovi većine kardiovaskularnih bolesti, pa tako i ishemijskog moždanog udara (4). Tromboliza je učinjena kod 281 (24,1 %) bolesnika, a trombektomija kod 65 (5,6 %) bolesnika. U jednom danskom istraživanju uključeno je ukupno 23 688 bolesnika, od kojih je 2049 bolesnika (8,6 %) liječeno tkivnim aktivatorima plazminogena (tPA), a 552 bolesnika (2,33 %) bilo je podvrgnuto mehaničkoj trombektomiji (15). U našem istraživanju značajno je veći broj bolesnika primio revaskularizacijski zahvat u usporedbi sa spomenutim danskim istraživanjem. U istraživanju koje je proveo Mac Grory i suradnici, na uzorku od 14 017

6. RASPRAVA

sudionika, primijenjena je intravenska tromboliza kod 12,5 % ispitanika. U istom istraživanju primijećeno je kako je korištenje intravenske trombolize povezano s povoljnijim funkcionalnim rezultatima 90 dana nakon primjene, iako je postojao prihvatljiv porast rizika od intrakranijskog krvarenja (16). Nadalje, mehanička trombektomija također je povezana s poboljšanim funkcionalnim ishodom u usporedbi s farmakološkom terapijom (17). Nakon liječenja, više od polovice bolesnika (63 %) je otpušteno kući, dok je smrtni ishod zabilježi kod malog dijela bolesnika (9,5 %). Istraživanje u Španjolskoj koje je provedeno na 673 pacijenta je pokazalo da je stopa smrtnosti u bolnici nakon moždanog udara 7,13 %. Istraživanje je pokazalo kako su žene imale lošiji ishod ako je u anamnezi postojao prethodni moždani udar naspram muškaraca (18). Slične razine bolničke smrtnosti (< 10 %) zabilježene su u našem i španjolskom istraživanju.

Značajno su niže vrijednosti PV-a imali pacijenti s teškom kliničkom slikom, dok su značajno više vrijednosti INR-a i D-dimera bile u skupini pacijenata s teškom kliničkom slikom prigodom prijema, u odnosu na pacijente s blagom ili umjereno teškom kliničkom slikom. U jednom kineskom istraživanju proučavana je povezanost između razine INR-a i PV-a pri prijemu u bolnicu i bolničkih ishoda u bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom. Visoki INR pri prijemu bio je neovisno povezan sa smrću ili težim invaliditetom pri otpustu iz bolnice. Povećani PV bio je također povezan s povećanim bolničkim mortalitetom (19).

U ovom istraživanju bile su zabilježene niže vrijednosti PV-a i D-dimera prije COVID-19 pandemije u odnosu na razdoblje COVID-19 pandemije. U jednom istraživanju pokazano je da su razine PV-a i APTV-a bile povećane u bolesnika s COVID-19 (20). U kineskom istraživanju loši klinički ishodi i smrtnost pacijenata s COVID-19 bolešću bili su povezani s produženim protrombinskim vremenom, povećanom koncentracijom proizvoda razgradnje fibrina, ubrzanim disanjem i starijom dobi (21).

D-dimer je produkt razgradnje fibrina, a povišene vrijednosti mogu ukazati na povećanu sklonost zgrušavanju krvi. Primjena testiranja D-dimera može biti korisna u osoba s COVID-19 infekcijom, a u svrhu isključivanja flebotromboze (22). Povišene vrijednosti D-dimera prigodom prijema u bolnicu pokazale su se kao dobar biomarker za identifikaciju COVID-19 pozitivnih pacijenata, koji su u riziku od trombotskih događaja, posebice u kritično bolesnih osoba. Povišene razine D-dimera pokazale su se kao relevantni prediktivni čimbenik za bolnički mortalitet osoba s COVID-19 bolešću (23, 24).

7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti:

- Ispitanici s težom kliničkom slikom i lošijim ishodom imali su značajno niže vrijednosti PV-a, odnosno povišene vrijednosti INR-a i D-dimera prigodom prijema u bolnicu, u odnosu na osobe s blažom odnosno umjereno teškom kliničkom slikom te boljim ishodom.
- Nije zamijećena značajna razlika u funkcionalnim ishodima i težini moždanog udara bolesnika kojima je primjenjivana revaskularizacijska terapija u odnosu na bolesnike kojima nije primjenjivana revaskularizacijska terapija, a u odnosu na vrijednosti PV/INR-a prigodom prijema u bolnicu.
- Uočeno je da su vrijednosti PV-a i D-dimera bile niže u pacijenata s akutnim moždanim udarom prije COVID-19 pandemije nego za vrijeme COVID-19 pandemije.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Primarni cilj istraživanja bio je ispitati utjecaj PV/INR na ishod nekardioembolijskog ishemijskog moždanog udara. Ostali ciljevi bili su: ispitati povezanost PV/INR s ishodom i težinom ishemijskog moždanog udara u osoba kod kojih je primijenjena revaskularizacijska terapija, a u svrhu liječenja ishemijskog moždanog udara te ispitati postoje li razlike u profilu PV-a osoba s akutnim ishemijskim moždanim udarom prije i za vrijeme COVID-19 pandemije.

Nacrt studije: Napravljeno je presječno istraživanje i korišteni su povijesnih izvora.

Ispitanici i metode: U istraživanje su uključeni svi bolesnici s akutnim moždanim udarom, stariji od 18 godina, koji su hospitalizirani zbog akutnog nekardioembolijskog ishemijskog moždanog udara na Zavodu za cerebrovaskularne bolesti i intenzivnu neurologiju i Klinici za neurologiju Kliničke bolnice „Sveti Duh“, u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2021. godine.

Rezultati: Značajno su niže vrijednosti PV-a, odnosno više vrijednosti INR-a i D-dimera ($p < 0,001$) u skupini ispitanika s lošim ishodom i težom kliničkom slikom prigodom prijema. Nisu zamijećene značajne razlike u pogledu PV/INR-a glede revaskularizacijskih procedura. Prije COVID-19 pandemije značajno su niže bile vrijednosti PV-a ($p = 0,01$) i D-dimera ($p = 0,04$) u odnosu na vrijeme pandemije.

Zaključak: Niže vrijednosti PV-a, odnosno više vrijednosti INR-a i D-dimera povezane su s težom kliničkom slikom i lošijim ishodom nekardioembolijskog moždanog udara.

Ključne riječi: COVID-19 pandemija; nekardioembolijski moždani udar; protrombinsko vrijeme

9. SUMMARY

Title: Impact of prothrombine time values on outcome of noncardioembolic ischemic stroke

Objectives: The primary objective of this study is to examine the impact of prothrombin time/international normalized ratio (PT/INR) on the outcome of non-cardioembolic ischemic stroke. Other objectives are to examine the relationship of PT/INR on outcome and severity of ischemic stroke in subjects who received revascularization therapy and to examine whether there are differences in the PT for stroke subjects before and during the COVID-19 pandemic.

Study design: Cross-sectional research using historical sources.

Subjects and methods: The research included all acute stroke patients over the age of 18 who were hospitalized for acute non-cardioembolic ischemic stroke at the Stroke and Intensive Care Unit and the Department of Neurology of the Sveti Duh University Hospital in the period from 1st January 2018. until 31st December 2021.

Results: Significantly lower values of PT and higher values of INR and D-dimer ($p < 0,001$) were observed in the group of subjects with a worse outcome and with a severe clinical picture ($p < 0,001$),

Before COVID-19 pandemic, PT values ($p = 0,01$) and D-dimer values ($p = 0,04$) were significantly lower than during COVID-19 pandemic than during COVID-19 pandemic.

Conclusion: Lower values of PT, and higher values of INR and D-dimer are associated with a worse outcome and more severe clinical picture of non-cardioembolic stroke.

Key words: COVID-19 pandemic; non-cardioembolic stroke; prothrombin time

10. LITERATURA

1. Brinar V, i sur. Neurologija za medicinare. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
2. Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology*. 2021;97(20 Supplement 2):S6–16.
3. Amado B, Melo L, Pinto R, Lobo A, Barros P, Gomes JR. Ischemic Stroke, Lessons from the Past towards Effective Preclinical Models. *Biomedicines*. 2022;10(10):2561.
4. Johansson A, Drake I, Engström G, Acosta S. Modifiable and Non-Modifiable Risk Factors for Atherothrombotic Ischemic Stroke among Subjects in the Malmö Diet and Cancer Study. *Nutrients*. 2021;13(6):1952.
5. Yew KS, Cheng EM. Diagnosis of acute stroke. *Am Fam Physician*. 2015;91(8):528–36.
6. Herpich F, Rincon F. Management of Acute Ischemic Stroke. *Crit Care Med*. 2020;48(11):1654–63.
7. Flach C, Muret W, Wolfe CDA, Bhalla A, Douiri A. Risk and Secondary Prevention of Stroke Recurrence. *Stroke*. 2020;51(8):2435-2444.
8. Krasnińska B, Paluszkiwicz L, Miciak-Lawicka E, Krasniński M, Rzymiski P, Tykarski A, i sur. The effect of acetylsalicylic acid dosed at bedtime on the anti-aggregation effect in patients with coronary heart disease and arterial hypertension: A randomized, controlled trial. *Cardiol J*. 2020;26(6):727–35.
9. Dorgalaleh A, Favaloro EJ, Bahraini M, Rad F. Standardization of Prothrombin Time/International Normalized Ratio (PT/INR). *Int J Lab Hematol*. 2020; 43(1):21-28.
10. Hadid Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19 *Blood Rev*. 2020;100761.
11. Marušić M i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.

12. Drop B, Marek K, Marzena FN. Stroke epidemiology based on experience from Krasnik County in eastern Poland. *Ann Agric Environ Med AAEM*. 2020;27(3):448–55.
13. Lakomkin N, Dhamoon M, Carroll K, Singh IP, Tuhim S, Lee J, I sur. Prevalence of large vessel occlusion in patients presenting with acute ischemic stroke: a 10-year systematic review of the literature. *J Neurointerv Surg*. 2018;11(3):241–5.
14. Sung SF, Wu CS, Hsu YC, Tseng MC, Chen YW. Oxfordshire Community Stroke Project classification but not NIHSS predicts symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolysis. *J Neurol Sci*. 2013;324(1-2):65–9.
15. Drenck N, Grundtvig J, Christensen T, Iversen HK, Kruuse C, Truelsen T, i sur. Stroke admissions and revascularization treatments in Denmark during COVID-19. *Acta Neurol Scand*. 2022;145(2):160-170
16. Mac Grory B, Saldanha IJ, Mistry EA, Stretz C, Poli S, Sykora M, i sur. Thrombolytic therapy for wake-up stroke: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021;28(6):2006–16.
17. Lambrinos A, Schaink AK, Dhalla I, Krings T, Casaubon LK, Sikich N, i sur. Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2016;43(4):455–60.
18. Kortazar-Zubizarreta I, Pinedo-Brochado A, Azkune-Calle I, Aguirre-Larracochea U, Gomez-Beldarrain M, Garcia-Monco JC. Predictors of in-hospital mortality after ischemic stroke: A prospective, single-center study. *Health Sci Rep*. 2019;2(4):e110.
19. You S, Han Q, Dong X, Zhong C, Du H, Sun Y, i sur. Prognostic significance of international normalised ratio and prothrombin time in Chinese acute ischaemic stroke patients. *Postgrad Med J*. 2023;99(1170):333–9.
20. Arachchilage DR, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1233-1234
21. Wang L, He WB, Yu XM, Hu DL, Jiang H. Prolonged prothrombin time at admission predicts poor clinical outcome in COVID-19 patients. *World J Clin Cases*.

2020;8(19):4370–9.

22. Cho ES, McClelland PH, Cheng O, Kim Y, Hu J, Zenilman ME, i sur. Utility of d-dimer for diagnosis of deep vein thrombosis in coronavirus disease-19 infection. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021;9(1):47–53.

23. Fournier M, Faille D, Dossier A, Mageau A, Nicaise Roland P, Ajzenberg N, i sur. Arterial Thrombotic Events in Adult Inpatients With COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(2):295–303.

24. Chocron R, Duceau B, Gendron N, Ezzouhairi N, Khider L, Trimaille A, i sur. D-dimer at hospital admission for COVID-19 are associated with in-hospital mortality, independent of venous thromboembolism: Insights from a French multicenter cohort study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2021;114(5):381–93.

11. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODACI

Ime i prezime: Leon Terek

Datum i mjesto rođenja: 4. listopada 1998. godine, Osijek, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Hrvatske Republike 17, Antunovac, Republika Hrvatska

Telefon: 099 8418 522 / 031-278 125

E-adresa: lterek1998@gmail.com, lterek@mefos.hr

OBRAZOVANJE

2005. – 2013. Osnovna škola Antunovac, Antunovac

2013. – 2017. Medicinska škola Osijek , Osijek

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