Rizik i prevencija tromboembolijskih bolesti u hospitaliziranih bolesnika

Čolić, Mia

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:550268

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Mia Čolić

Rizik i prevencija tromboembolijskih bolesti u hospitaliziranih bolesnika

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za internu medicinu KBC-a „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Željka Vučičevića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

KRATICE

ACCP American College of Chest Physicians

ACP American College of Physicians

APTV aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

AST aspartat-aminotransferaza

CD UZV (od engl. color Doppler) kolor Doppler ultrazvuk

DKS diferencijalna krvna slika

DVT duboka venska tromboza

FIT (od engl. feet impulse technology) impulsna tehnologija za stopala

GEC (od engl. graduated elastic compression) graduirane elastične čarape

HIT heparinom inducirana trombocitopenija

ICS International Consensus Statement

i.j. internacionalna jedinica

INR internacionalni normalizirani omjer

IPC (od engl. intermitternt pneumatic compression) intermitentna pneumatska kompresija

JIL jedinica intenzivnog liječenja

LDH laktat-dehidrogenaza

LMWH (od engl. low-molecular-weight heparin) heparin male molekularne mase

NOAK novi oralni antikoagulansi

PE plućna embolija

PV protrombinsko vrijeme

RAM (od engl. risk assessment tools) modeli procjene rizika

UFH (od engl. unfractionated heparin) nefrakcionirani heparim

VTE venska tromboembolija

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. Uvod **1**

2. Epidemiologija **2**

3. Duboka venska tromboza **3**

4. Plućna embolija **4**

5. Čimbenici rizika za nastanak tromboembolije **6**

5.1. Rizik u nekirurških bolesnika 8

5.2. Rizik u kirurških bolesnika 9

6. Antikoagulantni lijekovi **10**

6.1. Neizravni inhibitori trombina 10

6.2. Kumarini 12

6.3. Novi oralni antikoagulansi 13

7. Prevencija venske tromboembolije **15**

8. Antikoagulantna terapija i kirurški zahvati **17**

9. Liječenje tromboembolijskih bolesti **18**

10. Ciljevi terapije **20**

11. Zaključak **21**

12. Zahvale **22**

13. Literatura **23**

14. Životopis **27**

SAŽETAK

Rizik i prevencija tromboembolijskih bolesti u hospitaliziranih bolesnika

Mia Čolić

Venska tromboembolija medicinski je pojam koji se odnosi na duboku vensku trombozu i plućnu emboliju. Duboka venska tromboza predstavlja ugrušak u dubokoj veni, obično u nozi. Do plućne embolije dolazi kad se ugrušak odvoji od stjenke, putuje do pluća i prekida krvnu opskrbu. Ovo stanje, koje je lako prevenirati, česta je komplikacija u hospitaliziranih pacijenata. To se događa zbog hiperkoagulabilnosti, venske staze u donjim ekstremitetima i ozljede endotela. Tromboprofilaksa indicirana je u bolesnika s nekim od sljedećih rizičnih čimbenika: dob, komorbiditeti, pretilost, pušenje, veći kirurški zahvat, maligna bolest, trudnoća, hormonska nadomjesna terapija, imobilizacija, prethodna venska tromboembolija ili venska tromboembolija u obiteljskoj anamnezi. Profilaksa heparinom dokazano značajno smanjuje rizik od plućne embolije u hospitaliziranih bolesnika. Preporučena je supkutana primjena heparina male molekularne mase (LMWH) ili intravenska primjena nefrakcioniranog heparina (UFH). Zadnje smjernice uključuju i nove oralne antikoagulanse u preporuke za profilaksu venske tromboembolije. Unatoč dokazima koji pokazuju značajnu korist, istraživanja pokazuju kako veliki broj hospitaliziranih bolesnika još uvijek ne prima adekvatnu tromboprofilaksu.

KLJUČNE RIJEČI: venska tromboembolija, rizični čimbenici, tromboprofilaksa, heparin, novi oralni antikoagulansi

SUMMARY

The risk and prevention of thromboembolic diseases in hospitalized patients

Mia Čolić

Venous thromboembolism is a medical term that refers to deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Deep vein thrombosis is a clot in a deep vein, usually in the leg. Pulmonary embolism occurs when a clot breaks free from a vein wall, travels to the lungs and blocks the blood supply. This largely preventable condition is a common complication in hospitalized patients. This is due to hypercoagulability, venous stasis of the lower extremities, and endothelial injury. Thromboprophylaxis is indicated in medical patients with any of the following risk factors: age, medical comorbidities, obesity, smoking, major surgery, cancer, pregnancy, use of hormone replacement therapy, immobility, previous episode of venous thromboembolism or family history of venous thromboembolism. Prophylaxis with heparin has been shown to significantly reduce pulmonary embolism in hospitalized patients. It is recommended to administer subcutaneous low molecular weight heparin (LMWH) or intravenous unfractionated heparin (UFH). Latest guidelines include new oral anticoagulants in recommendations for venous thromboembolism prophylaxis. Despite the evidence demonstrating significant benefit, studies have shown that many hospitalized patients still do not receive appropriate thromboprophylaxis.

KEY WORDS: venous thromboembolism, risk factors, thromboprophylaxis, heparin, new oral anticoagulants

1. UVOD

Ugrušak koji nastaje u krvnoj žili naziva se tromb. Tromboza ne nastaje u fiziološkim uvjetima i uvijek predstavlja patološki proces. Ugrušak, ili njegov dio, koji se, zbog protoka krvi, odvoji i dospije na drugo mjesto u krvožilnom sustavu naziva se embolus.(1)

U etiologiji arterijskih tromboza važno je oštećenje arterijskog endotela, nastalo zbog ateroskleroze, djelovanja bakterijskih endotoksina, turbulentnog tijeka krvi ili taloženja imunokompleksa. Iz velikih arterija embolusi odlaze na periferiju gdje mogu začepiti arterije i arteriole u mozgu, bubrezima ili drugdje.(2,3)

Za razliku od arterijskih tromba, venski trombi nastaju zbog sporog protoka krvi i gomilanja prokoagulacijskih faktora. Stvaranje tromba u veni bez veće upale stijenke naziva se flebotromboza.

Naziv tromboembolijska bolest upućuje na uzročnu povezanost duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE). Početna jezgra tromba stvara se na mjestu najveće turbulencije krvi (dno zaliska), najčešće u dubokim venama potkoljenice, odakle tromb napreduje proksimalno. Emboli iz venskog sustava obično odlaze u pluća i uzrokuju plućnu arterijsku emboliju koja može dovesti do smrti.(4) Poseban rizik za razvoj PE imaju pacijenti s trombozom dubokih vena nogu u razini i iznad koljenskog zgloba.(1)

Hospitalizirani pacijenti pokazuju povećani rizik od tromboembolijskih bolesti tijekom i nakon boravka u bolnici. Studije pokazuju da je incidencija venske tromboembolije 100 puta veća u hospitaliziranih bolesnika u usporedbi s ostatkom populacije. Ovi podatci govore o važnosti ranog prepoznavanja rizičnih čimbenika u bolesnika kako bi se primijenila potrebna profilaksa.(5)

2. EPIDEMIOLOGIJA

Venska tromboembolija (VTE), uključujući DVT i PE, javlja se u otprilike 1/1000 odraslih osoba godišnje. Češće pogađa muškarce. Dvije trećine venskih tromboza prezentira se kao DVT, a trećina kao PE, s ili bez DVT. Prema istraživanjima unutar kojih je dijagnoza PE postavljena tijekom obdukcije, stopa smrtnosti iznosila je 30%, a veliki broj slučajeva PE nije bio prepoznat klinički prije smrti. Smrtnost je najniža kod pacijenata s idiopatskom venskom trombozom, a najviša kod tromboza uslijed malignih bolesti.(6)

U Republici Hrvatskoj pobol od venske tromboze iznosi oko 160/100 000, odnosno, ukupno u općoj populaciji godišnje oboli 6500 osoba. Incidencija raste s dobi i u starijih od 80 godina venska tromboza javlja se u 5/1000 osoba.

Venska tromboza bolest je recidivirajućeg karaktera te se, u razdoblju od 10 godina nakon prve epizode, ponovno javlja u 10 do 30% slučajeva. Recidivi se javljaju i nakon adekvatno provedenog liječenja.(7)

Polovina svih slučajeva VTE u odraslih povezana je s nedavnom hospitalizacijom.(8) Incidencija DVT u nekirurških bolesnika i bolesnika opće kirurgije bez tromboprofilakse iznosi u bolnici 10 do 40%, a nakon operacija visokog rizika 40 do 60%.(9) PE uzrok je 5 do 10% bolničkih smrti, a samo je četvrtina tih pacijenata nedavno bila podvrgnuta kirurškom zahvatu. Istraživanja pokazuju kako tromboprofilaktičke mjere nisu bile adekvatno provedene u 40% ovih slučajeva.(8)

3. DUBOKA VENSKA TROMBOZA

Simptomi DVT, zbog premoštenja kolateralnim venama, javljaju se u samo 50% bolesnika i nisu tipični. Zbog toga DVT često bude otkrivena tek kada dođe do PE.(1)

Fizikalni simptomi ovise o mjestu tromboze i uključuju opće simptome (nemir, osjećaj slabosti, ubrzan puls – Mahlerov znak, povišenje temperature – Michaelisov znak, groznica, tresavica), simptome boli (od Ahilove tetive do prepona, bol u potkoljenici pri pasivnoj dorzifleksiji stopala – Homanov znak, bol u potkoljenici nakon pritiska manšete na natkoljenici – Lovenburgov znak) i simptome venskog zastoja (plavičasti prsti, oteklina, sjaj i napetost kože, cijanoza, proširene potkožne vene – Prattov znak). Funkcionalni simptomi (meteorizam, opstipacija, peritonealni nadražaj, ileus, retencija mokraće) mogu se javiti kod iliofemoralne DVT.

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i uz pomoć kolor Doppler ultrazvuka (CD UZV), a u isključivanju venske tromboze korisni su laboratorijski pokazatelji, pogotovo D-dimeri i koagulacijski testovi. Kod nejasnih kliničkih i drugih dijagnostičkih nalaza, u dijagnostici se koristi i flebografija.(4) Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze Bakerova cista (kod tromboze dubokih vena nogu), edem uzokovan drugim stanjima i celulitis.(10)

Komplikacija DVT može biti posttrombotski sindrom koji dovodi do kronične venske insuficijencije. Preboljela DVT uzrokuje oštećenje valvularnog aparata i posljedičnu vensku hipertenziju, limfedem, atrofiju i nastanak ulceracija kože.(11) Posttrombotski sindrom javlja se u 20 do 50% pacijenata nakon prve epizode DVT.(6)

4. PLUĆNA EMBOLIJA

Do PE dolazi kad se ugrušak odvoji od mjesta nastanka u dubokim venama te putuje kao embol kroz desno srce i dospije u plućnu arteriju. Može se prezentirati kao masivna PE koja uzrokuje cirkulacijski arest i iznenadnu smrt, kao začepljenje jedne plućne arterije što može uzrokovati ili infarkt ili iznenadnu smrt zbog refleksne vazokonstrikcije, kao začepljenje srednje velikog ogranka što dovodi do infarkta ili prolazi bez učinka ili kao sitna tromboembolija koja obično prolazi bez učinka, ali može biti uzrok plućne hipertenzije.(1)

Oboljeli od PE prezentiraju se različitim simptomima u ovisnosti o veličini i broju zahvaćenih ogranaka plućne arterije. Simptomi najčešće uključuju dispneju, tahipneju, perifernu cijanozu i tahikardiju. Bolesnici s masivnom PE često osjećaju retrosternalnu bol, orošeni su hladnim znojem, s hipotenzijom, cijanozom gornjeg dijela tijela i tahikardijom. Kod PE manjih ogranaka, koja dovodi do plućnog infarkta, dominira pleuralni bol, podražajni kašalj s hemoptizom i povišena tjelesna temperatura, dok kod plućne hipertenzije dominira postupan razvoj zaduhe u naporu. Masivna PE auskultacijski se čuje kao bronhokonstrikcija, dok je kod plućnog infarkta čujno pleuralno trenje.

Pri sumnji na PE u postavljanju dijagnoze koriste se laboratorijski parametri (LDH, AST, DKS, sedimentacija eritrocita, acidobazni status, D-dimeri), EKG (sinus tahikardija, undulacija ili fibrilacija atrija, S1Q3T3 oblik u standardnim odvodima, desna električna os, novonastali nepotpuni blok desne grane, negativni T-valovi u prekordijalnim odvodima), radiološka snimka srca i pluća (jednostrana elevacija ošita, zasjenjenje kostofreničnog kuta zbog pleuralne efuzije, pojačana prozračnost i smanjenje plućnog crteža), perfuzijska scintigrafija pluća te CT-angiografija koja predstavlja zlatni standard u dijagnostici.(11)

Paradoksalna embolija moguća je kod bolesnika s defektom srčane pregrade. U ovom slučaju embolus kroz defekt dospije u veliki krvotok te u arterije mozga, slezene, bubrega ili nogu.(1)

5. ČIMBENICI RIZIKA ZA NASTANAK TROMBOEMBOLIJE

Virchowljev trijas čine tri čimbenika koja su bitna za nastanak tromba: abnormalnost venske stijenke, venska staza i poremećaj zgrušavanja krvi. DVT nastaje zbog jednog ili kombinacije tih triju čimbenika.(4) Stanja u organizmu koja mogu utjecati na spomenute faktore su: visoka životna dob, anamneza VTE, opsežan kirurški zahvat, imobilizacija/nepokretnost, pareza, varikoziteti, estrogenska terapija, trudnoća i postpartalno razdoblje, upalne bolesti crijeva, mijeloproliferativni sindrom, trombofilija, nefrotski sindrom, maligne bolesti, terapija karcinoma, debljina, pušenje, ortopedski zahvati, prethodna tromboembolija, kardijalna ili respiratorna dekompenzacija, nedavni infarkt miokarda ili ishemijski moždani udar.

Rizik za nastanak DVT u hospitaliziranih bolesnika procjenjuje se tako da se u obzir uzimaju faktori rizika svakog pojedinog bolesnika i faktori rizika vezani uz sadašnju bolest, a tromboprofilaksa se određuje na temelju ukupnog rizika. Zbog sve starije životne dobi, veće prevalencije malignih bolesti i njihove terapije, više operativnih zahvata i produljenog boravka pacijenata u jedinicama intenzivne njege, danas je taj rizik sve izraženiji.(9)

Modeli procjene rizika (RAM; engl. risk assessment tools) koriste se za otkrivanje bolesnika kod kojih je, zbog rizika od VTE, korist primjene tromboprofilakse veća od opasnosti od krvarenja. Caprini RAM boduje 39 rizičnih čimbenika (Tablica 1) i pomoću ukupnog broja bodova svrstava pacijente u četiri kategorije rizika prema kojima se određuje potrebna tromboprofilaksa. Drugi model procjene rizika je Padua score (Tablica 2) pomoću kojeg je moguće razvrstati pacijente u grupu visokog ili niskog rizika od VTE na temelju 11 parametara.(12)

Tablica 1. Rizični čimbenici, Caprini RAM

1 Point	2 Points	3 Points	5 Points
Age 41-60 y	Age 61-74 y	Age ≥75 y	Stroke (<1 mo)
Minor surgery	Arthroscopic surgery	History of VTE	Elective arthroplasty
BMI >25 kg/m^2	Major open surgery (≥45 min)	Family history of VTE	Hip, pelvis, or leg fracture
History of major surgery (<1 mo)	Laparoscopic surgery (>45 min)	Positive factor V Leiden	Multiple trauma (<1 mo)
Varicose veins	Cancer (past or present)	Positive prothrombin 20210A	Acute spinal cord injury (<1 mo)
Swollen legs	Patient confined to bed (>72 h)	Elevated serum homocysteine	
Acute myocardial infarction	Immobilizing plaster cast (<1 mo)	Positive lupus anticoagulant	
Congestive heart failure (<1 mo)	Central venous access	Elevated anticardiolipin antibodies	
Sepsis (<1 mo)		Heparin-induced thrombocytopenia	
Serious lung disease, such as pneumonia (<1 mo)		Other congenital or acquired thrombophilia	
Chronic obstructive pulmonary disease			
Medical patient on bed rest			

(preuzeto s https://pbrainmd.wordpress.com/2015/08/31/caprini-risk-assessment-model-for-dvt/)

Tablica 2. Rizični čimbenici, Padua RAM

Baseline Features	Score
An active cancer	3
Previous VTE	3
Reduced mobility	3
Already known thrombophilic condition	3
Recent (<1 month) trauma and/or surgery	2
Age 70 years and above	1
Heart and/or respiratory failure	1
AMI or ischemic stroke	1
Acute infection and/or rheumatologic disorder	1
Obesity BMI >30kg/m^2	1
Ongoing hormonal therapy	1

(preuzeto s https://www.slideshare.net/khairunnisazamri5/cpg-prevention-and)

Istraživanja pokazuju kako je Caprini RAM korisniji u procjeni rizika od VTE zbog većeg broja rizičnih čimbenika koje ovaj model uzima u obzir, veće osjetljivosti u prepoznavanju pacijenata koji imaju korist od primjene tromboprofilakse i mogućnosti procjene vjerojatnosti smrtnog ishoda u bolnici i 6 mjeseci nakon otpusta u oboljelih od VTE.(13)

5.1. RIZIK U NEKIRURŠKIH BOLESNIKA

Nekirurški bolesnici imaju povišen rizik od pojave tromboembolija zbog smanjene mobilnosti, venske staze, dobi i otpuštanja prokoagulantnih medijatora tijekom akutne bolesti. Više od 50% simptomatskih tromboembolijskih incidenata i 70% fatalnih plućnih embolija javlja se u nekirurških bolesnika. Primjena tromboprofilakse preporučuje se kod akutnih pacijenata s jednim od sljedećih faktora rizika: VTE u anamnezi, maligna bolest ili dob veća od 75 godina. Bolesnici s akutnim infarktom miokarda imaju najviši rizik, ali se profilaktička terapija ne primjenjuje zbog antitrombotske i trombolitičke terapije u samom liječenju infarkta.

Bolesnici pod posebnim rizikom od nastanka VTE upravo su oni hospitalizirani u jedinici intenzivnog liječenja (JIL). Faktori koji mogu ugrožavati bolesnike tijekom ležanja u JIL uključuju farmakološku sedaciju, imobilizaciju, centralne venske katetere, dodatne kirurške postupke, sepsu, mehaničku ventilaciju, terapiju vazopresorima, bolesti srca, hemodijalizu i gubitak endogenih anrikoagulanata. Bolesnici na intenzivnom liječenju često imaju dodatne rizične faktore pri prijemu: zatajenje više organskih sustava, krvarenja, zatajenje bubrega, trombocitopenija, neposredni prethodni operacijski zahvat, trauma, sepsa, maligna bolest, imobilizacija, moždani udar, visoka dob, bolest srca ili respiracijskog sustava, prethodne DVT. Zato

se tromboprofilaksa u ovim uvjetima mora individualizirati. Incidencija duboke venske tromboze u JIL kreće se od 25 do 31%.(9)

5.2. RIZIK U KIRURŠKIH BOLESNIKA

Kirurški zahvati koji traju kraće od 30 minuta, ne izazivaju veću traumu tkiva i ne zahtijevaju poslijeoperacijsku imobilizaciju smatraju se manjim kirurškim zahvatima. Bolesnici mlađi od 40 godina, bez faktora rizika koji podliježu manjem zahvatu imaju nizak stupanj rizika za nastanak tromboembolije te ne zahtijevaju specifičnu profilaksu. Kod manjih zahvata bolesnici s najviše 2 faktora rizika ili bolesnici bez faktora rizika u dobi između 40 i 60 godina pokazuju umjereni rizik. Visoki rizik pri operacijama pokazuju bolesnici stariji od 60 godina i bolesnici u dobi između 40 i 60 godina s dodatnim faktorima rizika. Najviši rizik pokazuju bolesnici s više od 2 faktora rizika pri kirurškom zahvatu, bolesnici s prijelomima bedrene kosti, politraumatizirani bolesnici, bolesnici koji se podvrgavaju artroplastici kuka ili koljena i bolesnici s ozljedom kralježnice.(9)

Vjerojatnost nastanka VTE dokazano je veća kod kirurških zahvata duljeg trajanja. Patofiziološki mehanizam koji ovo objašnjava uključuje veću mogućnost nastanka venske staze, stanja hiperkoagulabilnosti i endotelnog oštećenja (komponente Virchowljevog trijasa) kod pacijenata tijekom duljih operacija.(14)

6. ANTIKOAGULANTNI LIJEKOVI

U prevenciji i liječenju VTE koriste se antikoagulantni lijekovi: neizravni inhibitori trombina, kumarini (varfarin) i novi oralni antikoagulansi (NOAK).(15)

6.1. NEIZRAVNI INHIBITORI TROMBINA

Nefrakcionirani heparin (UFH; engl. unfractionated heparin), heparini male molekularne mase (LMWH; engl. low-molecular-weight heparins) i sintetski pentasaharid fondaparinuks potiču inhibicijski učinak antitrombina III na faktor Xa, a UFH i LMWH ubrzavaju njegovu djelotvornost u uklanjanju trombina i drugih aktiviranih faktora zgrušavanja (IX, XI, XII) do 1000 puta.(3,15) Kako do promjene u vremenu zgrušavanja dovodi trenutačno, heparin odmah usporava daljnji razvoj tromboembolijskog stanja, a učinak mu traje oko 1,5 do 4 sata.(3)

Prednost u profilaksi DVT ima LMWH koji se primjenjuje jednom dnevno, ne zahtijeva kontrolu, pokazuje manji rizik od nastanka krvarenja, a dokazano je barem jednako učinkovit kao UFH. Moguća je parenteralna i supkutana primjena. (Interna str.294.) Razine LMW heparina u krvi rutinski se provjeravaju samo kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, pretilih bolesnika i u trudnoći, a određuju se na temelju anti-faktor Xa aktivnosti.(15)

UFH primjenjuje se intravenski ili supkutano, ali ne i intramuskularno jer uzrokuje velike hematome. Moguća je primjena u kontinuiranoj infuziji u dozama u kojima je aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV) dva puta dulje od prijašnjih izmjerenih vrijednosti, ali danas je to sve rjeđe.(11) Bolesnici koji primaju UFH moraju redovito kontrolirati APTV.(15) NFH je lijek prvog izbora kod masivne plućne embolije (dokazano učinkovitiji u smanjenju veličine embola) i kod bolesnika s

PE i bubrežnom insuficijencijom (zbog farmakokinetike lijeka). Ne prolazi kroz transplacentarnu barijeru pa predstavlja lijek prvog izbora i u trudnoći.(4,11)

Meta-analiza pokazuje kako je enoksaparin (LMWH) učinkovitiji u prevenciji VTE u hospitaliziranih akutnih bolesnika od supkutano primijenjenog UFH. Primjena enoksaparina smanjila je rizik od VTE za 37% u usporedbi s UFH. Enoksaparin u dozi od 4000 i.j. dnevno smanjuje rizik od simptomatske i asimptomatske VTE u hospitaliziranih bolesnika u usporedbi s UFH bez značajnog povećanja rizika od većeg krvarenja, a utječe i na smanjenje mortaliteta.(16)

Kontraindikacije za primjenu heparina su: aktivno krvarenje, trombocitopenija s brojem trombocita manjim od $80x10^9$/L, purpura, teška hipertenzija, intrakranijalno krvarenje, endokarditis, ulceracije u probavnom sustavu, prijeteći pobačaj, aktivna tuberkuloza, solidni maligni tumori, uznapredovala bolest jetara i bubrega, stanja nakon traume, nedavni kirurški zahvati.(11,15)

Jedna od komplikacija liječenja heparinom je heparinom inducirana trombocitopenija (HIT). HIT se javlja u 1 do 5% pacijenata liječenih heparinom. Broj trombocita u krvi počinje padati 5 do 10 dana nakon početka liječenja, ali moguć je i brži pad u pacijenata kod kojih su antitijela već prisutna u krvi.(17) Pri sumnji na ovo stanje, liječenje heparinom potrebno je prekinuti zbog visokog rizika od tromboze i stanja izrazite hiperkoagulabilnosti i primijeniti neheparinske antikoagulanse (argatroban, lepirudin, danaparoid). Za dugotrajno antikoagulacijsko liječenje primjenjuje se varfarin u dozi od 5mg kada broj trombocita poraste na vrijednosti prije trombocitopenije.(9) Ostale nuspojave heparina uključuju krvarenja, alergijske reakcije, alopeciju, osteoporozu, supresiju sekrecije aldosterona, prijapizam, povišene vrijednosti transaminaza, nekrozu kože.(11)

Fondaparinuks sintetski je polisaharid kojim se također učinkovito prevenira i liječi VTE. Veže se za antitrombin i inaktivira faktor Xa. Zbog poluvremena eliminacije od 15 sati moguće je doziranje jednom na dan u obliku supkutane injekcije.(15)

6.2. KUMARINI

Varfarin, kao predstavnik kumarina, inhibira enzim kompleks-1 epoksid-reduktazu vitamina K (VKOR c1) koji reducira vitamin K u njegov aktivni oblik. Vitamin K je važan u karboksilaciji faktora II, VII, IX i X i proteina C i S. Zbog nedostatka aktivnog oblika vitamina K u tkivima, koagulacijski faktori se ne karboksiliraju i postaju neaktivni. Vrijeme nastajanja učinka varfarina ovisi o poluvremenu eliminacije faktora zgrušavanja: FVII (4-6 sati), FII (3 dana), FIX (18-30 sati), FX (dva dana) pa je za nastup potpunog antikoagulantnog učinka potrebno 5-7 dana.(3,11)

Kontraindikacije za primjenu varfarina uključuju krvarenje, tešku arterijsku hipertenziju, ulkusnu bolest, perikarditis, endokarditis, teška oštećenja bubrega i jetre, terapiju salicilatima, trombocitopeniju, aktivnu tuberkulozu, hemoragijski inzult, nedavne operacije, traume i rane.(11)

Primjena varfarina može dovesti do sljedećih nuspojava: krvarenje, nekroza kože, mučnina, povraćanje, proljev, alopecija. Zbog inhibicije proteina C može izazvati vensku trombozu.(11,15)

Varfarin ulazi u brojne interakcije s drugim lijekovima, a one najozbiljnije uključuju povećanje antikoagulantnog učinka i povećan rizik od krvarenja. Ovaj lijek prolazi placentalnu barijeru i ne smije se rabiti u trudnoći.(15)

6.3. NOVI ORALNI ANTIKOAGULANSI

Novi oralni antikoagulansi dijele se na izravne inhibitore faktora Xa (rivaroksaban, apiksaban) i izravne inhibitore trombina (dabigatran). Primjena ovih lijekova indicirana je u primarnoj prevenciji VTE u bolesnika koji se podvrgavaju zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena, te u liječenju DVT i PE, te u prevenciji njihovog ponavljanja. Za primarnu prevenciju rivaroksaban se primjenjuje 6 do 10 sati nakon zahvata (10 mg jednom na dan), apiksaban 12 do 24 sata nakon zahvata (2,5 mg dva puta dnevno), a dabigatran 1 do 4 sata nakon zahvata (220 mg jednom dnevno). Liječenje i prevencija ponavljajuće DVT i PE provodi se rivaroksabanom u dozi od 2 x 15 mg kroz prva tri tjedna, a zatim se terapija nastavlja u dozi od 1 x 20 mg. Apiksaban se kroz prvih 7 dana daje dva puta dnevno u dozi od 10 mg, a nakon toga u dozi od 5 mg, a dabigatran se u terapiju uvodi u dozi od 150 mg dva puta dnevno nakon liječenja parenteralnim antikoagulansom kroz 5 dana.

Bolesnici prilikom prelaska na liječenje NOAK prekidaju terapiju varfarinom te NOAK započinju kad vrijednosti INR-a padnu ispod 2,0 do 2,5. Ako su trenutno na terapiji LMW heparinom, bolesnici liječenje NOAK trebaju započeti 0 do 2 sata prije sljedeće planirane doze. Prelazak na terapiju NOAK moguć je i u trenutku obustave kontinuirane infuzije UFH.(18)

NOAK su u liječenju VTE jednako učinkoviti kao varfarin, ali sa smanjenim rizikom od krvarenja.(19) Apiksaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno povezan je s manjim rizikom od klinički značajnih krvarenja u usporedbi s rivaroksabanom u dozi od 20 mg jednom dnevno i dabigatranom u dozi od 150 mg dva puta dnevno.(20) NOAK predstavljaju bitan napredak u liječenju VTE te olakšavaju izvanbolničku terapiju, jednostavniji su za korištenje i sigurniji od varfarina. Potrebno je više podataka kako bi se procijenila učinkovitost i sigurnost NOAK u pacijenata s PE, ali,

čak i ako njihovo liječenje počne s LMWH, jednostavniji je prelazak na liječenje NOAK, nego varfarinom. Korist primjene NOAK u vulnerabilnih skupina kao što su pretili, izrazito mršavi, trudnice, dojilje i bolesnici s trombofilijom tek se mora istražiti. Dodatne studije potrebne su kako bi se optimizirala uloga NOAK u liječenju VTE. Nedostatak specifičnog antidota komplicira njihovu primjenu u pacijenata koji zahtijevaju hitan kirurški zahvat ili u onih s životno ugrožavajućim krvarenjem.(21)

7. PREVENCIJA VENSKE TROMBOEMBOLIJE

Temeljne međunarodne preporuke o prevenciji VTE su ICS (engl. International Consensus Statement) i ACCP (engl. American College of Chest Physicians). U Hrvatskoj je osnovana Radna skupina za izradu nacionalnih smjernica za prevenciju tromboembolije koja se prvi put sastala 2007.godine u Zagrebu, a čije preporuke počivaju na dosadašnjim rezultatima i dokazima međunarodnih studija.

Prema smjernicama u nekirurških bolesnika smanjene mobilnosti, s akutnom bolešću i nekim od čimbenika rizika, za prevenciju nastanka tromboembolije primjenjuju se LMWH (enoksaparin) u dozi od 0,4 ml – 4000 i.j. anti Xa jednom dnevno. U bolesnika umjerenog i visokog rizika za razvoj VTE u prevenciji se može se primijeniti 5000 i.j. UFH supkutano, dva do tri puta dnevno, bez laboratorijskog praćenja.(9) Studije pokazuju kako je UFH u dozi od 5000 i.j. tri puta dnevno učinkovitiji u prevenciji DVT od doze od 5000 i.j. dva puta dnevno.(22) Kod visokorizičnih bolesnika usprkos ovoj dozi tromboza se javlja u 25% slučajeva.

Kirurški bolesnici koji pokazuju nizak stupanj rizika za nastanak tromboembolije ne zahtijevaju specifičnu profilaksu. Kod bolesnika s umjerenim rizikom potrebno je primijeniti 5000 i.j. UFH svakih 12 sati ili do 3400 i.j. LMW heparina na dan uz kompresivne čarape ili intermitentnu pneumatsku kompresiju. Prevenciju u slučaju visokog rizika pri operacijama podrazumijeva LMW heparin u dozi većoj od 3400 i.j. na dan ili 5000 i.j. UFH svakih 8 sati. U bolesnika s najvišim rizikom potrebno je primijeniti više od 3400 i.j. LMW heparina na dan.(9)

U bolesnika s DVT nastanak PE preveniraju plazmatske koncentracije UFH od 0,2 - 0,4 jedinice/mL (metoda protaminske titracije) ili 0,3 - 0,7 jedinica/ml (anti-faktor Xa jedinice).(15) U sprječavanju nastanka propagacije i recidiva venske

tromboze te nastanka PE, LMWH se primjenjuje supkutano, dva puta dnevno u dozi određenoj prema tjelesnoj masi.(11)

Kirurška prevencija PE provodi se ugradnjom endovaskularnog filtra ili kirurškim suženjem donje šuplje vene.(4)

Kod bolesnika s povećanim rizikom krvarenja koriste se mehaničke metode profilakse koje uključuju graduirane elastične čarape (GEC), intermitentnu pneumatsku kompresiju (IPC), impulsnu tehnologiju za stopala (FIT) i elastične zavoje koji su ujedno i najčešća i najjeftinija mehanička profilaksa. Mehaničkim metodama djeluje se na problem staze, a farmakološkim na hiperkoagulabilitet. Ako nije moguća provedba nijedne od navedenih vrsta profilakse, obvezna je kontrola Dopplerom.(9)

Prema novim preporukama ACP (American College of Physicians) mehanička profilaksa graduiranim elastičnim čarapama nije preporučena jer dokazano nije učinkovita u prevenciji VTE i smanjenju mortaliteta te uzrokuje klinički značajno oštećenje kože ekstremiteta. U kirurških pacijenata s visokim rizikom od krvarenja ili kontraindikacijama za primjenu heparina, intermitentna pneumatska kompresija pokazala se kao bolja opcija. Njena korist kao samostalna intervencija u drugih hospitaliziranih bolesnika nije poznata.(23)

8. ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA I KIRURŠKI ZAHVATI

Bolesnici na antikoagulantnoj terapiji koji se podvrgavaju kirurškim zahvatima imaju veći rizik od pojave krvarenja te im se ponekad savjetuje prekid dotadašnje terapije, pogotovo ako je rizik od krvarenja veći od 1,5%. Pacijenti koji se podvrgavaju manjim zahvatima s niskim rizikom krvarenja ne moraju prekidati uobičajenu antikoagulacijsku i antiagregacijsku terapiju, a INR bi trebao iznositi oko 2,5. „Bridging“ terapija (premoštavanje) proces je u kojem pacijent prelazi s dosadašnje antikoagulacijske terapije (oralni antikoagulansi) na prevenciju drugom skupinom lijekova (heparin). Ova vrsta terapije preporučena je kod bolesnika s preboljelom DVT ili PE unazad 3 mjeseca ili trombofilijom kod kojih nije moguće odgoditi operaciju. Pacijentima koji se podvrgavaju zahvatima s većim rizikom krvarenja moguće je prekinuti terapiju ako imaju nizak rizik od zgrušavanja. Ako je taj rizik visok, i u ovom slučaju provodi se „bridging“ terapija.(24)

9. LIJEČENJE TROMBOEMBOLIJSKIH BOLESTI

LMWH se daje već pri samoj kliničkoj sumnji na tromboemboliju. Primjena varfarina počinje u isto vrijeme kao primjena heparina, a doza je prilagođena kako bi se postigle ciljne vrijednosti koagulacijskih testova. Heparin se zajedno s varfarinom daje kroz minimalno 5 dana, a iz terapije se isključuje kad su ciljne vrijednosti održane 24 sata.(9,10) Zbog nuspojava heparina (krvarenje, trombocitopenija), broj trombocita kontrolira se kod svih pacijenata koji su na terapiji duže od 5 dana.(10) VTE se na početku liječi heparinom, a zatim oralnim antikoagulansima zbog različite građe tromba.(11) Kroz prva dva dana terapijska doza varfarina iznosi 5 do 10 mg. Preporučena je manja doza u bolesnika koji su stariji, neuhranjeni, nakon operativnog zahvata, s kongestivnim zatajenjem srca, bolestima jetre i bolesnicima koji uzimaju lijekove s poznatim interakcijama s varfarinom.(25)

NOAK apiksaban pokazao se jednako učinkovitim u liječenju DVT i PE kao LMWH i varfarin, a povezan je i s manjim rizikom od krvarenja. Ovaj lijek preporučen je kao alternativa u akutnom kratkotrajnom liječenju VTE u posebno izabranih pacijenata.(26)

U teškoj DVT (npr. sindrom gornje šuplje vene, uzlazni tromboflebitis iliofemoralne vene) te u PE s hemodinamskom nestabilnošću indicirana je intravenska primjena fibrinolitičkih lijekova. Fibrinolitici poput streptokinaze, urokinaze i anistreplaze kataliziraju stvaranje plazmina i tako brzo razgrađuju trombe.(15) Proteolitički enzim plazmin obavlja funkciju otapanja ugrušaka te na taj način ponovno uspostavlja protok krvi. U organizmu tkivni aktivator plazminogena (t-PA) otpušta se iz oštećenog tkiva i dovodi do stvaranja plazmina iz plazminogena.(3) Alteplaza, humani t-PA koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNA, koristi se u terapijske svrhe te, kada se kateterom izravno dopremi u trombozirano područje,

pomaže u otapanju intravaskularnih ugrušaka.(3,15) Upravo je t-PA fibrinolitik prvog izbora zbog visoke specifičnosti.(4) Ako je fibrinolitička terapija kontraindicirana ili neuspješna, sljedeći izbor je kirurška embolektomija. Embolektomija plućne arterije izvodi se uz pomoć uređaja za izvantjelesni krvotok uz stopu smrtnosti od 20 do 50%.(4)

Nakon preboljele potkoljenične venske tromboze antikoagulantna profilaksa traje 3 mjeseca, kod femoralne tromboze 6 mjeseci, a kod ileofemoralne tromboze 12 mjeseci.(11) Kod rekurentne embolije indicirana je doživotna terapija.(10) U pacijenata s VTE koji prekidaju antikoagulantnu terapiju preporučena je uporaba aspirina ako nema kontraindikacija kako bi se spriječila rekurentna VTE.(27)

10. CILJEVI TERAPIJE

Procjena sposobnosti zgrušavanja krvi i koncentracije protrombina iskazuje se određivanjem protrombinskog vremena (PV). PV ovisi o sniženju faktora zgrušavanja ovisnih o vitaminu K (protrombin, faktor VII i X). Vrijeme potrebno za zgrušavanje krvi normalno iznosi otprilike 12 sekundi. Internacionalni normalizirani omjer (INR; engl. international normalized ratio) ustanovljen je zbog standardiziranja mjerenja PV i predstavlja omjer bolesnikovog PV i srednje vrijednosti normalnih PV u laboratoriju^{ISI} (ISI; engl. international sensitivity indeks, međunarodni indeks osjetljivosti koji ovisi o vrsti reagensa i instrumenata). Ovako mjerenja na istom uzorku, pomoću različitih instrumenata i reagensa, daju isti INR rezultat. Normalni raspon iznosi 0,9 do 1,3. Niski INR govori u prilog povećanom riziku za nastanak ugruška.(3,15)

Kod profilakse i liječenja VTE ciljni INR iznosi od 2,0 do 3,0.(9) Ciljna vrijednost INR-a je 2,5 za pacijente s DVT i PE, a 3,5 za pacijente kod kojih se VTE ponovila unatoč terapiji varfarinom.(10) U terapiji VTE varfarin se daje se tijekom 4 do 5 dana, odnosno do postizanja ciljnog INR i PV od 20 do 30%. PV i INR na početku terapije (prvih 5 dana) određuju se svakog dana. Prvih mjesec dana određuju se tri puta tjedno, tijekom sljedeća 2 tjedna dva puta tjedno, zatim jednom tjedno tijekom 2 mjeseca, svaka dva tjedna tijekom sljedeća 2 mjeseca i na kraju jednom mjesečno.(11)

UFH u terapiji mora produžiti APTV za 1,5 do 2 puta.(4)

11. ZAKLJUČAK

VTE predstavlja veliki zdravstveni problem, pogotovo u starijih hospitaliziranih pacijenata. To govori o važnosti prepoznavanja bolesnika koji su pod rizikom od VTE i boljeg razumijevanja mehanizma bolesti kako bi se provela učinkovita profilaksa.(5) Iako je veliki postotak hospitaliziranih bolesnika pod rizikom, samo kod malog udjela proveden je adekvatna prevencija.(28) Unatoč kliničkim smjernicama i rezultatima randomiziranih kliničkih pokusa, polovina svih VTE i dalje je povezana s nedavnom hospitalizacijom.(8) CURVE studija (Canadian survey study) pokazala je kako je adekvatna tromboprofilaksa provedena u samo 16% pacijenata. Ovakvi rezultati govore o potrebi za daljnjom edukacijom i razvojem programa koji bi pomogli u poboljšanju prepoznavanja rizika i unaprjeđenju prevencije VTE.(29)

12. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na potpori koju su mi pružili tijekom studiranja i pisanja ovog rada. Najljepša hvala i nastavnicima Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu na uloženom trudu i znanju koje su mi prenijeli. Posebno zahvaljujem mentoru, docentu Željku Vučičeviću, koji mi je smjernicama i savjetima pomogao u izradi ovog diplomskog rada.

13. LITERATURA

1. Jonjić N, Lučin K, Štifter S, Jukić S. Poremećaji tjelesnih tekućina i hemodinamike. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 119-147.

2. Andreis I. Poremećaji zgrušavanja krvi. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. Patofiziologija. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str. 841-851.

3. Guyton AC, Hall JE. Hemostaza i zgrušavanje krvi. U: Kukolja Taradi S, Andreis I. Medicinska fiziologija – udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. Str. 451-461.

4. Erdelez L. Duboka tromboza vena. U: Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I i sur. Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007. Str. 749-753.

5. Heit J, Melton LJ, Lohse CM, Petterson TM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. Mayo Clin Proc. 2001;76:1102–10.

6. Cushman M. Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis [Internet]. Semin Hematol. 2007;44:62–9. Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L46553809%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2007.02.004

7. Banfić L. Smjernice za dijagnozu, liječenje i sprječavanje venske tromboze Guidelines on diagnosis, treatment and prevention of venous thrombosis. Cardiol Croat. 2016;11(9):351–74.

8. Hotoleanu C, Andercou A. Risk factors in venous thromboembolism in hospitalized patients [Internet]. Open Med-Warsaw. 2014;9. Available from:

http://www.degruyter.com/view/j/med.2014.9.issue-5/s11536-013-0324-9/s11536-013-0324-9.xml

9. Majerić Kogler V, Perić M, Zupančić Šalek S. Nacionalne preporuke za prevenciju venske tromboembolije. Hrvatski liječnički zbor. Zagreb; 2008. Str.10-24, 46-49.

10. Ballinger A. Essentials of Kumar and Clark's Clinical Medicine. 5. izd. London: Saunders Elsevier; 2012. Str. 237-239.

11. Degoricija V. Tromboembolija pluća. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. Str. 620-627.

12. Al-ogaili A, Quintero LD, Pablo J, Adum S, Fuentes HE, Caprini J. Venous Thromboembolism Risk Stratification : The Missing Link In Hospitalized Patients. J Atheroscler Thromb. 2018 May 7. doi: 10.5551/jat.ED096. [Epub ahead of print]

13. Zhou H, Hu Y, Li X, Wang L, Wang M, Xiao J, et al. Assessment of the Risk of Venous Thromboembolism in Medical Inpatients using the Padua Prediction Score and Caprini Risk. J Atheroscler Thromb. 2018 Mar 13. doi: 10.5551/jat.43653. [Epub ahead of print]

14. Kim JYS, Khavanin N, Rambachan A, McCarthy RJ, Mlodinow AS, De Oliveria GS, et al. Surgical duration and risk of venous thromboembolism. JAMA Surg. 2015;150:110–7.

15. Zehneder JL. Lijekovi za liječenje poremećaja koagulacije. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str. 587-603.

16. Laporte S, Liotier J, Bertoletti L, Kleber FX, Pineo GF, Chapelle C, et al. Individual patient data meta-analysis of enoxaparin vs. unfractionated heparin for

venous thromboembolism prevention in medical patients. J Thromb Haemost. 2011;9(3):464–72.

17. Review I, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. Am J Med. 2009;7:9–12.

18. Miličić D, Manola Š, Balint I, Butković Soldo S, Počanić D, Zaputović L. Vodič za praktičnu primjenu novih oralnih antikoagulansa. Zagreb: Tisak; 2015. Str. 6-12.

19. Hirschl M, Kundi M. New oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism - a systematic review with indirect comparisons. Vasa [Internet]. 2014;43(5):353–64. Available from: http://econtent.hogrefe.com/doi/abs/10.1024/0301-1526/a000373

20. Alotaibi G, Alsaleh K, Wu C, McMurtry MS. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban for extended venous thromboembolism treatment: Network meta-analysis. Int Angiol. 2014;33:301–8.

21. Yeh CH, Gross PL, Weitz JI. Evolving use of new oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolsim. Blood. 2014;124(7):1020–8.

22. Wein L. Pharmacological Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Medical Patients. Arch Intern Med [Internet]. 2007;167(14):1476. Available from: http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.167.14.1476

23. A. Q, R. C, L.L. H, M. S, P. S. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med [Internet]. 2011;155(9):625–32. Available from: http://www.annals.org/content/155/9/625.full.pdf#page=1&view=FitH%5Cnhttp://ovids

p.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=20116
00388

24. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Invasive Procedures. N Engl J Med. 2013;368:2113-2124.

25. Strykowski JM. Recent Advances in Anticoagulation Therapy. Society. 2008:3–12.

26. Streiff C, Agnelli G, Connors JM, Eichinger S, Lopes R, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. J Thromb Thrombolys. 2017;41:32–67.

27. Barnes GD. CHEST Guideline for Antithrombotic Therapy in VTE - American College of Cardiology [Internet]. J Am Coll Cardiol. 2016. Available from: http://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2016/03/02/15/45/antithrombotic-therapy-for-vte-disease

28. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann J-F, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. [Internet]. Lancet (London, England). 2008;371:387–94. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242412

29. Abdel-Razeq H. Venous thromboembolism prophylaxis for hospitalized medical patients, current status and strategies to improve [Internet]. Ann Thorac Med. 2010;5:195–200. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2954373&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

14. ŽIVOTOPIS

Zovem se Mia Čolić, rođena sam 20. listopada 1993. godine u Friedrichshafenu. Nakon osnovnoškolskog obrazovanja upisala sam VII. gimnaziju u Zagrebu koju sam završila školske 2011./2012. godine. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2012./2013. akademske godine. Tijekom studija bila sam demonstratorica u okviru kolegija Histologija i embriologija. Diplomirala sam akademske 2017./2018. godine.