Usporedba protokola antikoagulantne profilakse u mikrovaskularnoj rekonstrukciji glave i vrata u Klinici za kirurgiju lica, čeljusti i usta

Filipan, Dorotea

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:105:256649

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Dorotea Filipan

Usporedba protokola antikoagulantne profilakse u mikrovaskularnoj rekonstrukciji glave i vrata u Klinici za kirurgiju lica, čeljusti i usta

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za kirurgiju lica, čeljusti i usta Kliničke bolnice Dubrava, pod vodstvom doc. dr. sc. Emila Dediola i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017. / 2018.

Mentor rada: doc. dr. sc. Emil Dediol

POPIS KRATICA

ALT	prema engl. *anterolateral thigh*
aPTV ili PTV	aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
ARDS	prema engl. *acute respiratory distress syndrome*
ASA	prema engl. *American Society of Anesthesiologists*
CVI	cerebrovaskularni inzult
DCIA	prema engl. *deep circumflex iliac artery*
DVT	duboka venska tromboza
FIB	fibula
HALMED	Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode
HIT	heparinom inducirana trombocitopenija
IU	prema engl. *international units*
JIL	jedinica intenzivnog liječenja
LD	*latissimus dorsi*
LMWH	prema engl*. low-molecular-weight heparin*
RF	prema engl. *radial forearm*
UFH	prema engl. *unfractionated heparin*

SADRŽAJ

SAŽETAK i

SUMMARY ii

1. UVOD 1

2. KOAGULACIJA I ANTIKOAGULACIJA 3

2.1. Mehanizam koagulacije 3

2.2. Antikoagulacija u mikrovaskularnoj kirurgiji 4

3. DEKSTRAN 5

3.1. Mehanizam djelovanja 5

3.2. Komplikacije 6

3.3. Preporučene doze i protokoli 7

3.4. Soludeks 40 8

4. HEPARIN 9

4.1. Mehanizam djelovanja 9

4.2. Niskomolekularni heparin 10

4.3. Komplikacije 11

4.4. Fragmin 12

5. PREVENCIJA TROMBOEMBOLIJSKE BOLESTI U KIRURŠKIH BOLESNIKA 13

6. SLOBODNI MIKROVASKULARNI REŽNJEVI 15

7. MATERIJALI I METODE 17

8. REZULTATI 19

9. RASPRAVA 25

10. ZAKLJUČAK 29

11. ZAHVALE 30

12. LITERATURA 31

13. ŽIVOTOPIS 36

SAŽETAK

Naslov rada: Usporedba protokola antikoagulantne profilakse u mikrovaskularnoj rekonstrukciji glave i vrata u Klinici za kirurgiju lica, čeljusti i usta

Autor: Dorotea Filipan

Prijenos slobodnih režnjeva sastavni je dio rekonstruktivne kirurgije glave i vrata. Usavršena tehnika mikrovaskularne anastomoze i sve veće iskustvo mikrokirurga utjecali su na smanjenje stope propadanja režnja. Ipak, kako bi se spriječilo formiranje tromba i posljedični gubitak režnja, mnogi kirurzi koriste farmakološka antitrombotska sredstva kao što su dekstran 40 i niskomolekularni heparin, premda je učinkovitost tih lijekova upitna. Cilj ovog istraživanja je usporediti dva protokola antikoagulantne profilakse u smislu učinkovitosti na preživljavanje prenesenog slobodnog režnja. U ovoj retrospektivnoj analizi identificirano je 176 uzastopnih operacija slobodnih režnjeva u Klinici za kirurgiju lica, čeljusti i usta tijekom četverogodišnjeg razdoblja. Usporedba je provedena između dvije grupe pacijenata, u Grupi 1 (98 pacijenata) upotrebljavao se dekstran 40, dok se u Grupi 2 (78 pacijenata) on nije koristio. U obje skupine primjenjivan je niskomolekularni heparin u profilaksi duboke venske tromboze do mobilizacije bolesnika. Primarni ishod istraživanja utvrđen je kao broj propalih slobodnih režnjeva, a sekundarni kao broj slučajeva arterijske i venske tromboze te krvarenja. U svrhu praćenja sigurnosti terapije dekstranom 40, uspoređena je i incidencija lokalnih i sistemskih komplikacija. Demografska analiza nije pokazala statistički značajne razlike između dvije skupine. Srednja dob u cijelom uzorku iznosila je 59.9 godina, s time da su žene činile 1/3 pacijenata. Ukupna stopa preživljavanja režnjeva bila je 90.34%. Bilo je 16 propalih režnjeva i 1 parcijalni gubitak. Revizija anastomoze bila je potrebna u 27 slučajeva, od čega je 17 spašeno. Nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji gubitka slobodnih režnjeva i drugih komplikacija između skupina. Zaključili smo da u postoperativnom razdoblju dekstran 40 nije učinkovit kao sredstvo antikoagulantne profilakse u rekonstrukciji glave i vrata tehnikom prijenosa slobodnih režnjeva.

KLJUČNE RIJEČI: slobodni režanj, dekstran 40, niskomolekularni heparin, mikrovaskularna kirurgija, rekonstrukcija glave i vrata

SUMMARY

Title: Comparison of anticoagulant prophylaxis protocols in microvascular head and neck reconstruction in the Department of Maxillofacial Surgery

Author: Dorotea Filipan

Free tissue transfer is an integral part of reconstructive head and neck surgery. Increased experience and refinements in the technique of microvascular anastomosis have minimized flap loss. However, pharmacological antithrombotic agents such as dextran 40 and low-molecular-weight heparin have been used to prevent thrombus formation and flap failures, even though the effectiveness of these drugs has been questioned in recent literature. The aim of this study is to compare two anticoagulant prophylaxis protocols in terms of efficacy on flap survival. It is a retrospective analysis of 176 consecutive flaps performed at the Department of Maxillofacial Surgery during a 4-year period. A comparison was made between two patient groups, based on postoperative anticoagulation administration. Group 1 included 98 patients and was treated with dextran 40, while Group 2 consisted of 78 patients and did not receive dextran 40. In both groups low-molecular-weight heparin was administered until ambulation. Primary outcome of the study was determined as flap loss rate, while secondary outcome as the rate of arterial and venous thrombosis or hemorrhage. In terms of safety, the incidence of local and systemic complications was also compared. Demographic analysis did not show any statistically significant difference between the two groups. Mean age of both groups was 59.9 years, while women made up for 1/3 of the patients. Total flap survival rate was 90.34%. There were 16 free flap losses and 1 partial loss. Anastomoses were reexplored in 27 cases and 17 were salvaged. There were no statistically significant differences among groups in the incidence of neither free flap loss nor other complications. We concluded that dextran 40 is not effective as an anticoagulant agent in the postoperative period in head and neck reconstruction with free tissue transfer.

KEYWORDS: free flap, dextran 40, low-molecular-weight heparin, microvascular surgery, head and neck reconstruction

1. UVOD

Mikrovaskularna kirurgija danas čini neizostavni dio rekonstruktivne kirurgije glave i vrata, kako u svijetu, tako i u Hrvatskoj. Prije 75 godina mogućnost da se u jednoj operaciji može ne samo kirurški odstraniti tumor nego i neposredno rekonstruirati nastali defekt tvrdih i mekih tkiva bila je nezamisliva.(1)

Tehniku mikrokirurgije prvi su koristili otorinolaringolozi, posebno švedski otolaringolog Carl Olof Siggesson Nylen, koji se smatra ocem mikrokirurgije i kojemu se pripisuje projektiranje prvog kirurškog mikroskopa, s namjerom korištenja u otologiji.(1) Međutim Jacobson i Suarez su prvi kirurzi koji su koristili operativni mikroskop i 1959. opisali postupak anastomoze krvnih žila na životinjskom modelu.(2) Prvu operaciju prijenosa slobodnog tkiva (slobodni režanj) izveli su 1972. godine McLean i Buncke kada su koristili slobodni režanj omentuma za rekonstrukciju defekta vlasišta.(3)

U literaturi se opisuju mnoge prednosti primjene tehnike slobodnih režnjeva. Takve operacije osiguravaju manje postoperativnih komplikacija, kraći boravak u bolnici, predvidljive estetske rezultate i manji društveno-ekonomski trošak.(4) Također, rekonstrukcije slobodnim režnjevima pokazuju više povoljnih ishoda u odnosu na primarno cijeljenje rane. Smanjena je površina rane pa se time smanjuje razina boli i rizik od infekcije. Volumen tkiva je održan, što dovodi do boljih funkcionalnih ishoda rehabilitacije govora i gutanja. Osim toga, osjetljive strukture kao što su žile ili živci ostaju zaštićeni, što je osobito važno u slučaju postoperativne radioterapije.(5)

Stope neuspjeha ranih operacija iznosile su čak 40 do 50%.(6) Tijekom vremena nova saznanja pridonijela su boljem razumijevanju fiziologije slobodnih režnjeva. Istovremeno su se usavršavale i kirurške tehnike, a sve to rezultirao je iznimnim povećanjem stopa uspjeha. Danas se takve operacije smatraju uobičajenim i pouzdanim postupkom jer se stope uspješnosti u literaturi redovito kreću od 90% naviše.(7,8)

Premda se događa rijetko, propadanje mikrovaskularnog režnja, a čak i njegov parcijalni gubitak, predstavlja tešku komplikaciju. Propadanje tkiva je rezultat mikrovaskularne tromboze. Unatoč mikrokirurškoj tehničkoj stručnosti, 5% - 10% slučajeva završava trombozom.(9) Tromboza uglavnom zahvaća arteriju u prva 24 sata, a venu u prvih 48 sati. Zasada se čini da je rizik od tromboze najviši tijekom prvih 48 sati (80%), a nakon 72 sata opada na 10%.(10,11) Iako rana dijagnoza i revizija trombozirane anastomoze može spasiti slobodni režanj, prevencija je ipak od primarne važnosti.(12) Najčešća strategija koju u nekom obliku koristi 96% mikrokirurga diljem svijeta je antikoagulantna profilaksa različitim farmakološkim kombinacijama.(13) Međutim, još uvijek nema čvrstih znanstvenih dokaza o učinkovitosti lijekova koji bi djelovali na smanjenje tromboze mikrokirurških anastomoza.(11) U literaturi su opisani brojni protokoli, ali ne postoji konsenzus o idealnom farmakološkom pripravku i njegovoj dozi.(14) Istodobno, svaki lijek ima i potencijalne nuspojave. Danas su dostupni mnogi preparati, među kojima su niskomolekularni heparin, dekstran 40 i aspirin najčešće korišteni, ali još uvijek ostaje upitno jesu li stvarno učinkoviti ili ne.(5,11,14)

Cilj ovog istraživanja je usporediti dvije skupine pacijenata s obzirom na postoperativnu antikoagulantnu profilaksu te ocijeniti učinkovitost dekstrana 40 i niskomolekularnog heparina na ishod i incidenciju komplikacija operacija slobodnog režnja u mikrovaskularnoj rekonstrukciji glave i vrata.

2. KOAGULACIJA I ANTIKOAGULACIJA

2.1. Mehanizam koagulacije

Mehanizam zgrušavanja ili koagulacije krvi ima nekoliko važnih fenomena, a najvažniji su pojavljivanje trombocitnog čepa te kasnije stvaranje ugruška. U formiranju trombocitnog čepa glavnu ulogu imaju trombociti koji prianjaju za tkivni kolagen i von Willebrandov faktor te luče tromboksan, a time aktiviraju susjedne trombocite i stvaraju trombocitni čep. Sljedeći korak je zgrušavanje krvi koje započinje aktiviranjem kaskade kemijskih reakcija krvnih koagulacijskih faktora. Kaskada naposljetku dovodi do aktivacije protrombina i pretvorbe protrombina u trombin. Trombin djeluje kao enzim i uzrokuje polimerizaciju molekula fibrinogena u fibrinske niti koje tvore mrežicu krvnog ugruška (tromba). Stvaranje aktivatora protrombina može nastati na dva osnovna načina: vanjskim i unutarnjim putem zgrušavanja krvi. Oba načina su međusobno isprepletena *in vivo* i predstavljaju kaskadu kemijskih reakcija krvnih koagulacijskih faktora. Vanjski put počinje oštećenjem krvne žile ili okolnog tkiva i oslobađanjem tkivnog faktora (tkivnog tromboplastina). On zatim djeluje s faktorom VII i aktivira faktor X. S druge strane, unutarnji put zgrušavanja započinje aktivacijom faktora XII, koji aktivira faktor XI te faktor IX, a zatim zajedno s aktiviranim faktorom VIII aktivira faktor X. Daljnja kaskada je jednaka i za unutarnji i za vanjski put zgrušavanja krvi. Aktivirani faktor X (Xa) spaja se s faktorom V i time nastaje kompleks aktivatora protrombina te se mehanizam zgrušavanja krvi nastavlja kako je ranije opisano.(15)

2.2. Antikoagulacija u mikrovaskularnoj kirurgiji

Većina eksperimenata i kliničkih opažanja ukazuju da kada se pojavi rana okluzija, to se događa na mjestu anastomoze i ovisi o formiranju fibrinske mrežice.(16) Trombociti igraju važnu ulogu u arterijskoj trombozi, dok je fibrin središnji za vensku trombozu.(17) Istraživanja na životinjskim modelima pružaju brojne podatke o učinkovitosti antikoagulantne profilakse u mikrokirurgiji. Ipak, ono što se pokazalo djelotvornim u životinja ne mora uvijek pokazivati iste učinke u ljudi, te je stoga potrebno provesti pažljivu analizu rezultata prije usporedbe s kliničkom primjenom na ljudima.(11)

Ketchman je 1978. predložio tri načina poboljšavanja prohodnosti krvnih žila u mikrovaskularnoj kirurgiji tj. prekidanja Virchowljevog trijasa. Prva metoda je smanjenje funkcije trombocita (lijekovima kao što je aspirin), druga metoda je povećanje krvnog tlaka ili smanjenje viskoznosti krvi (na primjer dekstranom) i treći način je pomoću djelovanja trombina na trombocite i fibrinogen (heparinom).(18) Zbog činjenice da i arterijski i venski trombi igraju ulogu u propadanju slobodnih režnjeva, možemo zaključiti da postoji potreba za kombinacijom lijekova antitrombocitnih i antifibrinskih svojstava.(17) Iz toga proizlazi da bi idealna antikoagulantna terapija trebala imati sljedeće karakteristike: 1) učinkovitu antikoagulantnu aktivnost kako bi uspješno spriječila trombozu peteljke, 2) minimalne nuspojave, 3) nisku stopu komplikacija povezanih s perioperativnim i postoperativnim krvarenjem i 4) jednostavnu primjenu. Mnogi su autori predložili različite antikoagulantne i antitrombocitne terapije, kao i vlastite protokole profilakse, ali trenutno nema klinički prihvaćenih smjernica ili konsenzusa o njihovom korištenju u mikrokirurgiji.(19,20,21)

Lijekovi koji se danas najčešće koriste u antikoagulantnoj profilaksi su dekstran 40, niskomolekularni heparin, aspirin i prostaglandin E-1.(11,12,22)

3. DEKSTRAN

Dekstran je heterogeni polisaharid kojeg sintetizira bakterija *Leuconostoc mesenteroides* fermentacijom na podlozi saharoze.(23) U kliničko okruženje uveden je u ranim 1940.-im godinama i tada se koristio kao ekspander plazme.(4) Postoje dva komercijalna pripravka - dekstran 40 i dekstran 70, a glavna razlika leži u njihovim molekularnim masama. Dekstran 40 ima molekularnu masu između 10 000 i 75 000 Daltona (prosječno 40 000 Daltona), dok se molekularna masa dekstrana 70 nalazi u rasponu od 20 000 do 115 000 Daltona (prosječno 70 000 Daltona). To dovodi do određenih razlika u ponašanju lijeka u organizmu, prvenstveno u farmakokinetici jer se dekstran 40 brže izlučuje preko bubrega.(23)

U početku se dekstran koristio u intravenskoj nadoknadi volumena, ali u toj indikaciji je uskoro zamijenjen radi potencijalnih anafilaktičkih reakcija i učinaka na sustav koagulacije. Međutim upravo je taj učinak iskorišten u mikrokirurgiji.(23)

3.1. Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja dekstrana u kaskadi zgrušavanja krvi i nastajanju tromba nije potpuno razjašnjen, ali poznato je da smanjuje funkciju trombocita, produljuje vrijeme krvarenja i destabilizira polimerizaciju fibrina.(21) Antitrombotski učinak dekstrana 40 istraživan je na zečjem modelu te je primijećeno da je učinkovit u mikroarterijalnoj traumi budući da smanjuje učestalost tromboze mikroanastomoze.(24) Taj učinak je izraženiji kada je u pitanju teška vaskularna trauma koja uzrokuje snažnu aktivaciju protrombotičnih faktora.(22) Također, dokazano je da dekstran 40 ometa stvaranje fibrinske mrežice na mjestu tromboziranja anastomoze, čime se sprječava agregacija crvenih tromba.(25) Ovaj nalaz potkrijepljen je i drugim istraživanjima koja su pokazala da dekstrani ostvaruju svoj antitrombotski učinak djelujući uglavnom na fibrin, a manje na proces agregacije trombocita.(24) Kinlough-Rathbone i suradnici otkrili su da fibrin koji se formira u prisutnosti dekstrana postaje neispravan i u strukturi i u čvrstoći povezivanja.(26) Relativna važnost trombocita u formiranju tromba još uvijek nije dovoljno jasna, ali izgleda da dekstrani djeluju i na njihovu funkciju smanjujući izražaj von Willebrandovog faktora i faktora VIII.(27) Međutim,

važno je napomenuti da je jednako tako moguće da su neki od primijećenih povoljnih učinaka dekstrana dodatno uzrokovani intravaskularnom ekspanzijom volumena te poboljšanjem mikroreoloških svojstava.(22,23)

3.2. Komplikacije

Unatoč potencijalnim prednostima dekstrana, njegova uporaba nije bez nuspojava. Tako su u literaturi zabilježene ozbiljne komplikacije povezane s njegovom uporabom u kirurgiji. Poznato je da uzrokuje ozljede pluća u obliku nekardiogenog plućnog edema koji zatim može voditi u ARDS (akutni sindrom respiratornog distresa), povezan je s hemoragijskom dijatezom u djece i brojnim osmotskim komplikacijama, nefrotoksičan je, a može uzorkovati i tešku anafilaktičku reakciju rezultirajući zastojem srca i smrću.(4,21,22) Ukoliko se takve komplikacije pojave, postoperativna skrb postaje vrlo komplicirana. Mehanička ventilacija u Jedinici intenzivne njege (JIL) može biti potrebna danima ili tjednima i tada se glavna pažnja u skrbi pacijenata usmjerava na spašavanje života pacijenta, a ne na preživljavanje prenesenog slobodnog režnja.(4)

Uzrok antigenosti dekstrana i mehanizam anafilaksije nisu savim jasni. Pretpostavlja se da se protutijela proizvode kod bolesnika koji su prethodno bili izloženi sličnim polisaharidima iz crijevnih bakterija ili drugih prirodnih izvora ili su ranije dobivali dekstran 40. Simptomi alergijske reakcije nastaju tijekom rane infuzije, tok bolesti je nepredvidiv, a ishod neizbježan.(22) Jedno prospektivno istraživanje na 5 745 bolesnika o utjecaju dekstrana na izazivanje anafilaktičkih reakcija pokazalo je relativno nisku ukupnu učestalost anafilaktične reakcije (1 : 383), te nisku učestalost teških reakcija kao što su bronhospazam, šok, zatajenje disanja i srca (1 : 821).(28) U Švedskoj, gdje je obavezno podnošenje izvještaja o teškim nuspojavama lijekova, incidencija takvih reakcija iznosila je 1 na 70 000. Također u Nizozemskoj, u 20-godišnjem retrospektivnom istraživanju anafilaktičnih reakcija induciranih lijekovima, samo 20 (od 830) slučajeva bili su rezultat uporabe dekstrana. Sve navedene studije upućuju na to da su ozbiljne reakcije na dekstrane ipak rijetke.(23)

Točan proces nastanka dekstranom induciranog ARDS-a nije dobro poznat. Vjerojatno se radi o ozljedi plućnog kapilarnog endotela, izazvanoj izravnom toksičnošću ili aktivacijom komplementa. Ova životno ugrožavajuća komplikacija je zabilježena nakon infuzije dekstrana 40 u rekonstrukciji dojke slobodnim muskulokutanim režnjem.(29) Također je iz literature poznat slučaj akutnog plućnog edema nakon 4 dana infuzije dekstrana 40 koji se razvio u 30-godišnjeg pacijenta - žrtve traume. Lijek je bio propisan u okviru liječenja tromboflebitisa.(30) Budući da dekstran djeluje kao volumeni ekspander plazme, pretpostavlja se da je to mehanizam kojim uzrokuje plućni edem. Dodatna olakotna okolnost je što većina kirurga postoperativno koristi infuzije kristaloida (fiziološke otopine, Ringerov laktat) jer je za preživljavanje presađenog slobodnog režnja izuzetno važna odgovarajuća hidracija. Ipak, u kombinaciji s infuzijom dekstrana, to može dovesti do preopterećenja srca, posebno kod starijih osoba.(4,23) Akutno zatajenje bubrega također je moguća katastrofalna posljedica rutinske uporabe dekstrana, a pretpostavlja se da smanjeni glomerularni protok, u kombinaciji s infuzijom dekstrana, dovodi do hiperviskoziteta krvi i nastanka precipitata u tubulima.(4) Čini se da su starije osobe posebno osjetljive na takve sustavne komplikacije te se zbog toga smatra da se pacijenti s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i bolesnici stariji od 50 godina ne bi trebali liječiti dekstranom.(4,23,31,32)

3.3. Preporučene doze i protokoli

U literaturi možemo naći brojne preporuke za primjenu dekstrana, međutim ne postoji opće prihvaćeni protokol u smislu doza ili indikacija.(20) Zbog toga dolazi do velikih odstupanja, s različitim praktičnim pristupima širom svijeta, često sa značajnim razlikama u dozama i duljini korištenja. Stoga je upotreba dekstrana u mikrokirurgiji rezultirala vrlo zbunjujućom praksom, koja se često temelji na anegdotalnom iskustvu.(23)

Međutim, neke općenite preporuke ipak postoje. Kako bi se izbjegao rizik od anafilaktične reakcije smatra se da bi pacijenti trebali primiti testnu dozu (5 ml razrijeđenog dekstrana) prije samog početka infuzije. Ako se ne pojave komplikacije, neke studije preporučuju dozu od 40 ml prije otpuštanja stezaljki, nakon čega slijedi

infuzija brzinom od 25 ml / sat tijekom 5 dana.(33) S druge strane, postoje i preporuke da se prije anastomoze započne s infuzijom 500 ml dekstrana 40, a kasnije u postoperativnom periodu po 500 ml na 24-satni period tijekom 3 dana.(34) Većina kirurga se u nekoj mjeri pridržava jednog od navedenih protokola, ali za određivanje optimalnog protokola liječenja potrebno je napraviti randomizirani kontrolirani klinički pokus.(23)

3.4. Soludeks 40

Djelatna tvar dekstran 40 na hrvatskom tržištu je dostupna pod nazivom „Soludeks 40, 100 mg/ml otopina za infuziju“. Lijek je 1993. godine agencija HALMED odobrila za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj. Nositelj odobrenja je Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Petrova 3, 10000 Zagreb. Jedno pakiranje iznosi 500 ml otopine za infuziju u staklenoj boci. Kompletan sastav farmaceutskog pripravka je sljedeći: 1000 ml otopine sadrži 100 g dekstrana prosječne molekulske mase približno 40 000 (dekstran 40) i 9 g natrijevog klorida (9 g natrijevog klorida odgovara 154 mmol natrija i 154 mmol klorida). Lijek pripada farmakoterapijskoj skupini Zamjene za plazmu i frakcije proteina plazme.(35)

4. HEPARIN

Heparin je glikozaminoglikan koji se koristi u prevenciji i liječenju tromboza i tromboembolija.(36) Od svog otkrića 1916. godine, heparin se opsežno upotrebljava u vaskularnoj i kardiovaskularnoj kirurgiji.(12) Komercijalni pripravci dobivaju se ekstrakcijom iz sluznice svinjskog crijeva ili pluća goveda. Heparin se ne apsorbira iz gastrointestinalnog sustava pa ga se mora davati intravenski ili subkutano. Nefrakcionirani heparin (*unfractionated heparin*, UFH) i njegovi niskomolekularni derivati (*low-molecular-weight heparin*, LMWH) spadaju u skupinu neizravnih inhibitora trombina.(36)

4.1. Mehanizam djelovanja

Nefrakcionirani heparin je najveća molekula, veže antitrombin III i faktor Xa te dovodi do konformacijskih promjena u antitrombinu, koje 1000 puta povećavaju afinitet za njegov susptrat. Niskomolekularni heparin svoj učinak postiže potenciranjem inhibicije faktora Xa. Aktivirani antitrombin inaktivira koagulacijske faktore II (trombin), IX, X, XI i XII, što rezultira smanjenjem trombogenosti. Osim toga, inaktivacija trombina antitrombinom dovodi do smanjene razine koagulacijskih faktora V i VIII te smanjenog vezanja trombocita i umrežavanja fibrina. Antitrombotski učinak heparina klinički se mjeri povećanjem vremena zgrušavanja i izražava se kao aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV ili PTV).(37)

Različite studije pokazale su pozitivne učinke intravenske primjene heparina u stopi razine prohodnosti mikrovaskularne anastomoze u životinjskim modelima. S druge strane, takav oblik primjene uzrokuje znatno veći rizik postoperativnih hematoma.(38,39) Supkutani način primjene heparina istraživan je na životinjama i pokazao se učinkovitim u prevenciji trombogenosti i poboljšanju perfuzije mikrocirokulacije anastomoze, bez povećanja stope hematoma.(40)

4.2. Niskomolekularni heparin

Kako bi se smanjio hemoragijski potencijal heparina te izbjeglo njegovim relativno nepredvidljivim farmakokinetičkim svojstvima, pristupilo se frakcioniranju heparina u komponente niže molekulske mase sa selektivnom anti-Xa aktivnošću.(8,12) Niskomolekularni heparin (LMWH) je derivat heparina s jednakim terapeutskim učinkom u sprečavanju venske tromboze, no pritom uzrokuje manje nuspojava. Heparin i LMWH se smatraju standardom skrbi u dubokoj venskoj tromboembolijskoj profilaksi. Što se tiče prevencije arterijske tromboze, zbog oprečnih rezultata u literaturi, još uvijek se razmatra je li LMWH jednako učinkovit kao heparin u toj indikaciji. Istraživanja na modelu štakora pokazala su podjednaki učinak oba oblika lijeka, uz 50% boljih ishoda u usporedbi s netretiranim kontrolama koje su primale fiziološku otopinu. Također je dokazana statistički značajna razlika u stopi razvoja hematoma, koja je bila veća u heparinskoj skupini.(37)

Iako ne nalazimo statistički značajnu razliku između djelotvornosti UFH i LMWH u uspjehu slobodnih režnjeva u mikrovaskularnoj kirurgiji, LMWH ima mnoge dodatne prednosti. Neke od njih su veća bioraspoloživost (85% u usporedbi s 10% za UFH), dulji poluvijek u plazmi i stalan odnos doze i učinka. LMWH također uzrokuje manje slučajeva trombocitopenije u usporedbi s nefrakcioniranim heparinom. Primjena LMWH osigurava pouzdanu antikoagulaciju tijekom duljeg vremenskog razdoblja, bez potrebe za praćenjem, jer ima manji učinak na aPTV nego nefrakcionirani heparin.(41) Koncentracije LMWH ne mjere se rutinski osim u bubrežnih bolesnika, pretilih i u trudnoći. Upravo zbog toga što primjena LMWH osigurava jednaku djelotvornost uz jednostavniju primjenu, danas se općenito češće koristi.(36)

4.3. Komplikacije

Malokoja primjena lijeka nije bez štetnih učinaka. Glavi neželjeni učinak heparina je krvarenje. Također su moguće alergije i reverzibilne alopecije. Kod dugotrajne primjene opažene su spontane frakture uslijed osteoporoze. Heparin može dovesti do hiperkalijemije supresijom adrenalnog lučenja aldosterona. To se najčešće događa u bolesnika sa šećernom bolešću, kroničnim zatajivanjem bubrega, postojećom metaboličkom acidozom, povećanom razinom kalija u plazmi te u bolesnika koji uzimaju lijekove koji štede kalij.(36)

Ozbiljna komplikacija bolesnika liječenih heparinom je stanje povećane sklonosti zgrušavanju krvi - heparinom inducirana trombocitopenija (HIT). Glavna značajka je istovremena sklonost klinički značajnoj trombozi i krvarenju. Na HIT valja posumnjati kad kod bolesnika za vrijeme terapije heparinom dođe do pada broja trombocita < 100 000 / mm3 i / ili je prisutan relativni pad u broju trombocita za > 30% u dva uzastopna mjerenja, odnosno kad se pojavi novonastala tromboza, oštećenje ili nekroza kože. HIT se uglavnom pojavljuje između 4. i 14. dana nakon početka primjene heparina (najčešće oko 10. dana), ali se može javiti i puno ranije kod bolesnika s prethodnom pozitivnom anamnezom HIT-a.(36) U mikrovaskularnoj kirurgiji slobodnih režnjeva HIT je zbog različitih kliničkih prezentacija katkada teško dijagnosticirati. Stoga, kako bi izbjegli nekrozu režnja, potrebno je uzeti detaljnu anamnezu te posumnjati na HIT u svakom slučaju mikrovaskularne tromboze za vrijeme uzimanja heparinske terapije.(42)

Davanje heparina u svrhu profilakse ograničena je povećanim rizikom krvarenja na mjestu kirurškog reza te posljedičnim formiranjem hematoma. U mikrokirurgiji takav hematom na mjestu anastomoze presađenog slobodnog režnja uzrokuje povećanje tlaka u okolnom tkivu koji pritiskom na mjesto anastomoze može ugroziti perfuziju, potaknuti trombogenezu i posljedično propadanje režnja.(41)

4.4. Fragmin

Na hrvatskom tržištu niskomolekularni heparin dalteparin dostupan je pod nazivom „FRAGMIN (anti Xa) otopina za injekciju“, u različitim volumenima i koncentracijama (2 500 IU / 0.2 ml, 5 000 IU / 0.2 ml, 7 500 IU / 0.3 ml, 10 000 IU / 0.4 ml, 12 500 IU / 0.5 ml, 15 000 IU / 0.6 ml, 18 000 IU / 0.72 ml, 10 000 IU / 1 ml, 100.000 IU / 4 ml). Odobrenje je 2000. godine izdao HALMED. Lijek pripada farmakoterapijskoj skupini antikoagulansa. Djelatna tvar Fragmina je dalteparinnatrij, natrijeva sol niskomolekulskog heparina, koja se proizvodi kontroliranom depolimerizacijom heparina. Dalteparinnatrij je ekstrahiran iz svinjske mukoze i sadrži jako kisele sulfatne polisaharidne lance prosječne molekulske težine od 5 000. Približno 3% bolesnika koji su lijek primali profilaktički prijavilo je nuspojave, uključujući blagu trombocitopeniju, preosjetljivost, krvarenje i prolazni porast vrijednosti transaminaza.(43)

5. PREVENCIJA TROMBOEMBOLIJSKE BOLESTI U KIRURŠKIH BOLESNIKA

Radna skupina za angiologiju i periferne vaskularne bolesti Hrvatskoga kardiološkog društva u skladu s Europskim kardiološkim društvom (*European Society of Cardiology*) donijela je smjernice profilakse duboke venske tromboze (DVT) u kirurških bolesnika.

Venska je tromboza multifaktorska bolest obilježena nastankom ugruška odnosno tromba u dubokim venama udova, a zbog migracije trombotskog sadržaja u plućnu cirkulaciju može progredirati u plućnu emboliju. Bolest je u 50% slučajeva nepoznate etiologije, a među poznatim uzrocima su trauma, infekcija, kirurški zahvati i imobilizacija. Glavne rizike za nastanak venske tromboze prepoznao je patolog Virchow, a to su ozljeda krvne žile, odnosno endotelna disfunkcija, venska ili cirkulatorna „staza“ i hiperkoagulabilno stanje. Bolest je najčešće multifaktorska, pa je s obzirom na kompleksnost i proširenost različitih čimbenika rizika važno poznavati načine primarne prevencije bolesti. Preporuke za prevenciju imaju svoje specifičnosti s obzirom na uzrok bolesti i komorbiditete pa se stoga sadržajno razlikuju u pojedinim subpopulacijama bolesnika. Pojava DVT u populaciji bolesnika na općim kirurškim odjelima kreće se oko 25%, a dodatno se povećava u starijim dobnim skupinama. Pojavnost bolesti 60 dana nakon otpusta iz bolnice iznosi 11.3%.

Rizik nastanka DVT se procjenjuje na temelju definiranih i bodovanih karakteristika bolesnika. Ukupni se rizik kvantificira primjenom Rogerove ili Caprinijeve ljestvice. Caprinijeva bodovna ljestvica bolesnike kategorizira u četiri skupine razine rizika. Od 0 do 1 boda ocjena je niskog, 2 boda umjerenog, 3 do 4 visokog, a više od 5 bodova svrstava ispitanika u kategoriju vrlo visokog rizika za nastanak provocirane venske tromboze i tromboembolije. Za bolesnike niskog rizika preporuča se rana mobilizacija i kompresivna terapija, međutim ako je ukupan zbroj 4 ili viši od 4, preporuke nalažu obaveznu primjenu farmakološke profilakse. Ukoliko je zbroj viši od 8, potrebna je produžena profilaksa.(44)

Profilaksa DVT može se provoditi terapijom UH ili LMWH. U slučaju općih kirurških zahvata s rizikom od tromboembolijskih komplikacija potrebno je primijeniti 2 500 IU (internacionalnih jedinica) supkutano, 1 - 2 sata prije operacije te potom 2 500 IU

supkutano svako jutro. Liječenje se nastavlja do pune mobilizacije bolesnika, u pravilu 5 - 7 dana ili dulje. Postoje li dodatni čimbenici rizika, dozu treba povećati na 5 000 IU supkutano prvi puta večer prije operacije, a potom nastaviti s 5 000 IU supkutano svaku večer do pune mobilizacije bolesnika.(43)

6. SLOBODNI MIKROVASKULARNI REŽNJEVI

Režanj je građen od složenog tkiva koje je djelomično ili potpuno odvojeno od svoje podloge. Podjela režnjeva temelji se na krvnoj opskrbi, vrsti tkiva od kojeg se režanj sastoji i načinu prijenosa u novi dio tijela. Prema prokrvljenosti razlikujemo nasumično vaskularizirani i aksijalni režanj. Prema vrsti tkiva režnjeve dijelimo na: kožni režanj (sastoji se od kože i potkožnog tkiva), fascijalni, fasciokutani režanj (osim kože i potkožnog tkiva, obuhvaća i fasciju), mišićni režanj (sastavljen od mišića), miokutani (mišić i koža iznad njega) te osteomuskulokutani režanj (mišić, kost i koža s potkožnim tkivom). Prema načinu prijenosa režnjeve dijelimo na lokalne, regionalne (peteljkaste) i udaljene (slobodne) režnjeve.(45)

Slobodni režnjevi danas redovito predstavljaju prvu opciju u složenim rekonstrukcijama glave i vrata jer omogućuju pokrivanje velikih defekata mekoga i koštanog tkiva, imaju relativno niski morbiditet i ne zahtijevaju ponavljane operacije. Od brojnih opisanih mikrovaskularnih režnjeva najčešće se koriste podlaktični režanj (RF), režanj *latissimus dorsi* (LD), anterolateralni natkoljenični režanj (ALT), fibularni režanj (FIB) te slobodni režanj *criste iliace* (DCIA). Fibularni režanj i DCIA odižu se u prvom redu kao koštani režnjevi, ali se može uključiti i dio mišića i kože. RF režanj je tanak i podatan te je pogodan za intraoralnu rekonstrukciju jezika, sluznice obraza i dna usne šupljine i danas se najčešće koristi u rekonstrukciji glave i vrata.(5,46) LD režanj se zbog voluminoznog mišića rabi u prvom redu za nadoknadu većih defekata mekoga tkiva gornje čeljusti, oglavka i lica.(46)

Slobodni režnjevi se odmah potpuno odvajaju od svoje podloge i prenose na drugo mjesto. Uzimaju se iz različitih dijelova površine tijela (tzv. davajućih regija) i postavljaju na udaljeno ležište (tzv. primajuća regija). Na mjestu primajuće regije je neophodno osigurati prihvatne krvne žile, najčešće iz vratnog žilnog sustava (ogranci vanjske karotidne arterije i unutarnje jugularne vene) te se odmah mikrokirurškom tehnikom radi anastomoza s krvnim žilama režnja.(45,46)

Mikrokirurške tehnike spajanja tankih krvnih žila izvode se pod povećanjem mikroskopa ili lupa te korištenjem finih mikroinstrumenata. Time se poboljšava atraumatsko izvođenje zahvata što znači kako se oštećenje tkiva svodi na najmanju moguću mjeru i posljedično se ostvaruju bolji rezultati.

Anastomozu je mikrovaskularnom tehnikom moguće napraviti spajanjem krvnih žila na njihovim krajevima (*end-to-end*), krajem na stijenku (*end-to-side*), primjenom arterijskih ili venskih presadaka (interponat, *graft*), ili šivanjem ozlijeđene krvne žile (*suture*). Krvne žile spajaju se pojedinačnim šavovima triangularnom tehnikom, tako da se prva dva šava postavljaju pod kutem od 120°. Ako je promjer krvne žile veći od 2 mm, može se postaviti i produžni šav. Mehanički prstenovi nisu opće prihvaćeni.(46)

7. MATERIJALI I METODE

Provedena je retrospektivna analiza baze podataka pacijenata podvrgnutih operacijama slobodnih režnjeva u Klinici za kirurgiju lica, čeljusti i usta KB Dubrava u razdoblju od početka 2014. do kraja 2017. godine.

Analizirani su elektronički medicinski zapisi uključujući kliničke, operativne i postoperativne detalje. Iz baze podataka prikupljene su karakteristike pacijenata: dob, spol, grupa dijagnoze, datum operacije, ASA status (*American Society of Anesthesiologists*), razlog rekonstruktivnog zahvata, vrsta slobodnog režnja koji se upotrebljavao, krvne žile korištene za anastomozu, tip arterijske i venske anastomoze, kao i potreba za revizijom te uspjeh mikrovaskularne rekonstrukcije.

Sve operacije izvedene su u Klinici za kirurgiju lica, čeljusti i usta KB Dubrava. Nakon operacije, svi pacijenti su se pratili u JIL-u. Glava je održavana u neutralnom položaju te se izbjegavala bilo kakva mehanička kompresija u vratu. Pacijenti su na prvi postoperativni dan prebačeni na odjel Klinike, pod uvjetom da je opće stanje pacijenta to dozvoljavalo.

Svi uključeni bolesnici dobivali su niskomolekularni heparin dalteparin (Fragmin) u profilaksi DVT prvi put večer prije operacije i zatim od 0. postoperativnog dana jedanput dnevno sve do mobilizacije. U prvom dijelu istraživanja u postoperativnom periodu po protokolu Klinike provodila se terapija dekstranom 40, specifično u svrsi smanjivanja vjerojatnosti nastanka tromboze peteljke slobodnog režnja i njegovog posljedičnog propadanja. Svi pacijenti u tom razdoblju primali su Soludeks 40 (grupa 1). S vremenom je na temelju dokaza iz literature ta praksa zaustavljena, stoga pacijenti u drugom periodu istraživanja, osim dalteparina, nisu primali dodatnu antikoagulantnu terapiju (grupa 2). Mikrokirurški tim i uvjeti operacija bili su slični tijekom cijelog razdoblja istraživanja.

Učinkovitost dekstrana 40 u mikrovaskularnoj kirurgiji određivala se usporedbom ishoda operacije u te dvije skupine. U tu svrhu se, odvojeno u svakoj grupi, pratila stopa preživljavanja režnja, potreba za revizijom u postoperativnom razdoblju, incidencija tromboze i djelomični ili potpuni gubitak režnja. Primarni ishod istraživanja utvrđen je kao broj propalih slobodnih režnjeva. Sekundarni ishod je bio broj slučajeva arterijske tromboze, venske staze ili tromboze te krvarenja. Osim toga,

kako bi se pratila i sigurnost terapije dekstranom 40, uspoređena je incidencija lokalnih komplikacija (dehiscenca rane, nekroza kože, formiranje hematoma, infekcija i stvaranje fistula) kao i sistemskih komplikacija u obje skupine.

Postavljena je nul hipoteza (H_0) s pretpostavkom da specifična postoperativna antikoagulacija dekstranom 40 ne utječe na ishod preživljavanja prenesenog slobodnog režnja.

Podaci su izraženi u obliku tablica za svaku podskupinu istraživanih vrijednosti, kao ukupan rezultat i posebno po grupama pacijenata. Svi podaci su statistički obrađeni. Za kvantitativne varijable koristile su se metode deskriptivne statistike te odgovarajuće mjere centralne tendencije gdje je to bilo moguće. Također se koristio dvostrani Studentov t-test. Za kategorijske varijable provedene su analize pomoću Pearsonovog hi-kvadrat testa. Vrijednost $p < 0,05$ uzeta je kao statistički značajna.

8. REZULTATI

Iz medicinske dokumentacije identificirano je 176 operacija na 168 pacijenata (8 pacijenata operirano je više puta ili je rekonstrukcija zahtijevala prijenos dvaju različitih slobodnih režnjeva). U svim izvedenim operacijama radilo se o rekonstrukciji defekata u području glave i vrata, većinom onkološkog uzroka (n = 142, 76.1%). Drugi uzroci bili su trauma (uključujući strijelne ozljede) i različite vrste estetskih korekcija (zbog ožiljaka, paralize *n. facialis* i defekata zaostalih od prethodnih operacija u području lica) te su činili sveukupno 23.9% (n = 34). Podaci su prikazani u Tablici 1. Razlike u uzrocima operacija među grupama nisu statistički značajne (*p* vrijednost = 0.95).

Tablica 1. Razlozi izvršenih operacija.

	Grupa 1	**Grupa 2**	**Ukupno**
Onkologija	76	66	142
Drugi uzroci	21	13	34

U Grupi 1 (bolesnici koji su postoperativno primali Soludeks 40) izvedeno je 97 operacija na 92 bolesnika. U drugoj skupini (Grupa 2 – bolesnici bez postoperativne terapije specifično usmjerene profilaksi tromboze režnja) izvršeno je 79 operacija na 76 bolesnika. Prosječno trajanje operacije iznosilo je 5.5 sati. Podaci su prikazani u Tablici 2. Statistička analiza nije pokazala značajne razlike između skupina (*p* vrijednost = 0.39).

Tablica 2. Broj pacijenata i operacija.

	Grupa 1	**Grupa 2**	**Ukupno**
Pacijenti	92	76	168
Operacije	97	79	176

Prosječna dob u ukupnom uzorku iznosila je 59.9 godina, s rasponom 16 - 85 godina. U Grupi 1 prosječna dob bila je 58.8 godina, uz raspon od 16 do 83 godine, dok je u Grupi 2 prosjek godina bio 61.3, a raspon 16 – 85 godina. Sveukupno je bilo 118 muškaraca i 58 žena (m = 67% i ž = 33%). Grupu 1 činilo je 71.1% muškaraca (n

= 69) te 28.9 % žena (n = 28). U Grupi 2 postotak muških pacijenata bio je 62% (n = 49), a ženskih 38% (n = 30). Navedeni podaci su prikazani u Tablici 3. Demografska analiza nije pokazala značajne razlike između dvije skupine.

Tablica 3. Demografski podaci po grupama.

	Grupa 1	**Grupa 2**	**Ukupno**	***p* vrijednost**
Žene	28	30	58	0.20
Muškarci	69	49	118	0.20
Prosjek godina	58.8	61.3	59.9	0.20
Min. godine	16	16		
Max. godine	83	85		

Pacijenti u Grupi 1 liječili su se protokolom koji je uključivao terapiju dekstranom 40 te su rutinski dobivali Soludeks 40 intravenozno u infuziji u dozi od 500 ml / 24 h tijekom 1 – 6 dana (prosječno 3.4 dana). Također su dobivali Fragmin (dalteparin) u profilaksi DVT u prosječnoj dozi 5 000 IU (minimalna doza 2 500 IU, maksimalna doza 7 500 IU) jedanput dnevno tijekom prosječno tjedan dana (raspon 3 – 38 dana), odnosno do mobilizacije. Pacijenti u Grupi 2 dobivali su samo Fragmin u dozama 2 500 IU – 2 x 5 000 IU do mobilizacije pacijenata iz kreveta, prosječno tjedan dana (raspon od 1 do 20 dana).

ASA status pratio se kako bi se moglo općenito odrediti težinu kliničkog stanja pacijenta na početku operacije. Medijan ASA statusa pacijenata iznosio je ASA 2 u obje grupe. Tablica 4. prikazuje raspodjelu po grupama. Razlike među grupama pacijenata nisu statistički značajne (p = 0.57).

Tablica 4. ASA status pacijenata.

	Grupa 1	**Grupa 2**
ASA 1	6	8
ASA 2	55	38
ASA 3	35	29
ASA 4	1	2
Medijan	ASA 2	ASA 2

Slobodni režnjevi koji su se koristili u ovoj seriji su sljedeći: 98 RF, 34 FIB, 23 *m. vastus lateralis*, 17 ALT, 2 DCIA, 2 LD, 2 *scapula*, 1 *m. gracilis* te 1 a. *dorsalis pedis*. Fibularni i podlaktični slobodni režnjevi odizali su se kao osteokutani, fasciokutani ili osteofasciokutani, a režanj latissimus dorsi prenošen je kao muskularni ili osteomuskularni s time da je u 2 slučaja na primajućem mjestu dodatno prekriven slobodnim kožnim (Thierschovim) režnjem. Raspodjela vrsta režnjeva prema grupama pacijenata prikazana je u Tablici 5. Statističkom analizom razlike među grupama nisu pokazane kao značajne (*p* vrijednost = 0.19).

Tablica 5. Vrste slobodnih režnjeva.

Slobodni režanj	**Grupa1**	**Grupa 2**	**Ukupno**
RF	47	51	98
FIB	23	11	34
m. vastus lateralis	13	10	23
ALT	12	5	17
DCIA	2	0	2
LD	2	0	2
Scapula	1	1	2
m. gracilis	0	1	1
a. dorsalis pedis	1	0	1

Tablica 6. prikazuje arterijske anastomoze ukupno i po grupama. Većina arterijskih anastomoza provedena je *end-to-end* tehnikom (n = 174). U obje grupe najčešće upotrebljavana arterija za anastomozu bila je *a. facialis*, a sljedeća po učestalosti *a. carotis externa*. U Tablici 7. prikazane su vrste venskih anastomoza u svakoj od grupa te ukupno. Ovdje se također većinski koristila tehnika *end-to-end* spajanja (n = 171). Za vensku anastomozu u obje grupe najčešće je upotrebljavan ogranak *v. jugularis interne*. Sveukupno se učinilo 19 dvostrukih anastomoza, 8 u Grupi 1 te 11 u Grupi 2, od čega su većina činile venske anastomoze (89.5%). Navedene podatke prikazuje Tablica 8. Razlike po skupinama u broju dvostrukih anastomoza nisu statistički značajne (*p* = 0.08).

Tablica 6. Arterijske anastomoze.

Arterija	**Grupa 1**	**Grupa 2**	**Ukupno**
Carotis communis	1	0	1
Carotis exetrna	27	15	42
Facialis	47	59	106
Facialis contralateralis	4	0	4
Lingualis	8	4	12
Occipitalis	3	0	3
Temporalis Superficialis	3	0	3
Thyroidea superior	3	0	3

Tablica 7. Venske anastomoze.

Vena	**Grupa 1**	**Grupa 2**	**Ukupno**
Facialis	5	12	17
Facialis contralateralis	4	0	4
Hipoglossa	0	1	1
Jugularis anterior	2	0	2
Jugularis externa	14	7	21
Jugularis interna	4	3	7
Ogranak *v. jug. int*.	58	54	112
Retromandibularis	1	1	2
Submandibularis	5	1	6
Temporalis superficialis	3	0	3

Tablica 8. Dvostruke anastomoze.

	Grupa 1	**Grupa 2**	**Ukupno**
Arterije	2	0	2
Vene	6	11	17
Ukupno	8	11	19

Od izvedenih 176 slobodnih režnjeva, sveukupno je propalo 16 režnjeva, a jedan je parcijalno nekrotizirao. Tablica 9. prikazuje distribuciju uspješnih i propalih režnjeva u Grupi 1 i 2. Razlike među skupinama nisu statistički značajne (p = 0.54). Od ukupnog broja slobodnih režnjeva, 27 je zahtijevalo reviziju, a spašeno je 17. Rezultati nisu pokazali statističku značajnost (p = 0.81) i prikazani su u Tablici 10.

Tablica 9. Uspjeh slobodnih režnjeva.

	Grupa 1	Grupa 2	Ukupno
Uspješno	86	73	159
Parcijalna nekroza	1	0	1
Propalo	10	6	16

Tablica 10. Rezultati revizija.

	Grupa 1	Grupa 2	Ukupno
Revizija	13	14	27
Spašeno	9	8	17
Propalo	4	6	10

U svrhu praćenja efikasnosti i sigurnosti korištenja dekstrana 40 u mikrovaskularnoj kirurgiji, bilježili su se svi slučajevi tromboze arterije, venske staze i tromboze te nastanak krvarenja. Ukupan broj tromboza i krvarenja uključivao je broj propalih i spašenih slobodnih režnjeva, a prikazan je u Tablici 11. Ukupan broj slučajeva arterijske tromboze bio je 2, po 1 u svakoj grupi, što čini 1% slučajeva u 1. skupini, a 1.3% u 2. skupini. Venska staza ili tromboza u Grupi 1 pojavljuje se u 5.2%, a u Grupi 2 u 10.1% slučajeva. Pojavnost krvarenja u skupini koja je primala dekstran 40 bila je 11.3%, a u skupini bez dodatne antikoagulantne terapije 3.8%. Prikazani rezultati nisu postigli statističku značajnost, *p* vrijednost iznosila je 0.1.

Tablica 11. Tromboza i krvarenje.

	Grupa 1	Grupa 2	Ukupno
Tromboza arterije	1	1	2
Venska staza / tromboza	5	8	13
Krvarenje	11	3	14
Ukupno	17	12	29

Ostale komplikacije su praćene postoperativno te je zabilježeno 26 slučajeva, n = 13 u svakoj grupi. Teškim komplikacijama smatrale su se sistemske komplikacije (CVI, plućna embolija, smrt), a lokalne komplikacije uključivale su dehiscencu rane, nekrozu kože, fascije ili mišića, formiranje fistula ili hematoma u vratu te postoperativne lokalne infekcije. Tablica 12. prikazuje raspodjelu komplikacija po

grupama. U Grupi 1 učestalost komplikacija iznosi 13.4%, a u Grupi 2 16.5%. Razlika među skupinama nije statistički značajna (p = 0.06).

Tablica 12. Komplikacije u postoperativnom periodu.

	Grupa 1	**Grupa 2**	**Ukupno**
CVI, plućna embolija, smrt	0	3	3
Dehiscenca rane	5	0	5
Nekroza kože, fascije ili mišića	1	4	5
Fistula	3	2	5
Hematom	2	3	5
Infekcija	2	1	3
Ukupno	13	13	26

CVI – cerebrovaskularni inzult

Za prevenciju trombotskih događaja iznimno je važno stanje hemodinamike. Stoga se pratilo stanje hemodilucije preoperativno te 1. i 3. postoperativni dan. Bilježili su se laboratorijski podaci o broju eritrocita (E), vrijednosti hematokrita (Htc), hemoglobina (Hb) i broju trombocita (Trc) u sva 3 navedena razdoblja. Srednje vrijednosti laboratorijskih podataka zaokruženi su na dvije decimale te su prikazani za svaku grupu posebno u Tablici 13. Grupa koja je dobivala dekstran 40 pokazuje bolje rezultate hemodilucije, a ti rezultati su statistički značajni za broj eritrocita, vrijednost hematokrita i hemoglobina u 1. i 3. postoperativnom danu.

Tablica 13. Prosjek hemodilucije.

	Grupa 1	**Grupa 2**	***p* vrijednost**
Preop E	4.10	4.02	0.47
Preop Htc	0.38	0.37	0.13
Preop Hb	127.30	120.54	0.08
Preop Trc	255.77	246.58	0.53
Postop1 E	3.13	3.36	0.00003
Postop1 Htc	0.29	0.30	0.00003
Postop1 Hb	95.94	101.99	0.003
Postop1 Trc	191.34	191.58	0.98
Postop3 E	3.25	3.45	0.0009
Postop3 Htc	0.30	0.31	0.003
Postop3 Hb	98.74	104.33	0.0006
Postop3 Trc	192.89	204.53	0.27

E – eritrociti, Htc – hematokrit, Hb – hemoglobin, Trc – trombociti, Preop – preoperativno, Postop1 – postoperativni dan 1, Postop3 – postoperativni dan 3

9. RASPRAVA

Preporuke antikoagulantne profilakse u rekonstruktivnoj mikrokirurgiji su nepotpune i kontroverzne. Uloga i potreba za idealnim farmakološkim pripravkom postala je tema brojnih članaka u literaturi.(11,12,14,16,22) Usavršavanje mikrokirurške tehnike i stručnost kirurga smanjilo je stope propadanja slobodnih režnjeva. Međutim, kada dođe do mikrovaskularne tromboze, to stanje predstavlja izuzetno veliku komplikaciju u zbrinjavanju pacijenata.(5,7,14) Zbog toga velika većina rekonstruktivnih kirurga koristi neku vrstu farmakološke antitrombotske profilakse.(11)

Unatoč brojnim istraživanjima i analizama učinaka antikoagulansa na prohodnost i perfuziju mikrovaskularnih anastomoza, u literaturi se ne nalazi definitivni zaključak o djelotvornosti na uspjeh operacija u rekonstruktivnoj mikrokirurgiji.(11,14) Više metaanaliza predlaže zaključke o nepostojanju statistički značajnog doprinosa primjene antikoagulacije na prevenciju tromboze ili gubitka slobodnih režnjeva, ali uz povećanje rizika od komplikacija.(5,7,8) Ipak, druga istraživanja na životinjskim modelima pružaju dokaze efikasnosti. Razlog nedosljednih rezultata između eksperimentalnih i kliničkih studija ostaje nejasan. Jedno je objašnjenje da je većina ispitivanja na životinjama provedena u stanjima povećane trombogenosti, a ti se trombogeni uvjeti često ne susreću u kliničkim situacijama. Podaci istraživanja na ljudima su ograničeni, pa učinkovitost u reduciranju tromboze ostaje i dalje upitna.(8,11,16,22).

Međutim, unatoč nedostatku konsenzusa, korištenje različitih farmakoloških sredstava još uvijek je dobro uhodana praksa mnogih centara. Lijekovi koji se najčešće koriste su niskomolekularni heparin, dekstran 40, aspirin i drugi.(5,11,14) Zabilježene su njihove mnoge potencijalne nuspojave: aspirin može uzrokovati ulkus želuca, krvarenje i oštećenje bubrega, heparin može dovesti do povećanog krvarenja i heparinom inducirane trombocitopenije, a dekstran do anafilaksija, plućnog edema i edema mozga. Zbog toga rutinska primjena nekog lijeka u protokolu antikoagulantne profilakse mora uravnotežiti nuspojave specifičnog agensa s pretpostavljenim dobicima u postoperativnoj skrbi.(12)

Prihvaćeni i dokazani uzroci vaskularne tromboze su kompresija hematomom ili edemom, mehanička napetost, torzija ili uvrtanje peteljke i druge tehničke pogreške na mjestu anastomoze, zatim infekcije, vazospazam, hipotermija, hipotenzija i stanje hiperkoagulacije.(11,47) S obzirom na lako dostupne opcije otklanjanja tih uzroka, moguće je u rutinskim slučajevima očekivati dobre rezultate sa stopom uspjeha između 95 i 98%.(11) Osim toga, treba imati na umu da bilo koji akutno ugroženi slobodni režanj zahtijeva neposrednu reviziju anastomoza kako bi ga se spasilo. Antikoagulantna terapija tada može igrati značajnu ulogu, kao i u nekim posebnim slučajevima, na primjer

u hiperkoagulabilnim stanjima.(11,23) Većinom se sistemske bolesti ili slaba kvaliteta mekih tkiva može otkriti, te se stoga u rutinskoj mikrokirurgiji glave i vrata antitrombotska terapija ne bi trebala smatrati sredstvom za ispravljanje bilo kakve tehničke pogreške.(11)

U jedinom prospektivnom randomiziranom istraživanju pokazano je da metoda profilakse nema utjecaj na ukupno preživljenje režnja, no postoji do 7.2 puta veći rizik komplikacija ovisnih o dozi primijenjenog dekstrana 40, u odnosu na aspirin.(21,22) Druge studije pokazuju ekvivalentne stope preživljavanja slobodnih režnjeva u upotrebi aspirina i drugih antikoagulacijskih sredstava.(47) Više metaanaliza ne nalazi dokaza o nužnosti antitrombotske terapije nakon operacija slobodnih režnjeva te ukazuje na jednaku incidenciju propadanja i u skupini s antitromboticima i u skupini bez njih.(8,14) Dok neka istraživanja preporučaju izbacivanje dekstrana 40 u indikaciji antitrombotske profilakse u prijenosu slobodnih režnjeva za rekonstrukcije glave i vrata, većina ih ipak zaključuje kako postoji nedostatak dokaza koji podupiru njegovu rutinsku uporabu.(7,22)

Svrha ovog istraživanja bila je procijeniti ishod operacija slobodnih režnjeva kod pacijenata na terapiji dekstranom 40 te ga usporediti s grupom pacijenata koji nisu primali posebne lijekove za poboljšanje perfuzije režnja, ali su dobivali niskomolekularni heparin u profilaksi DVT. Dvije grupe su bile usporedive s obzirom na dob, spol i druge čimbenike demografske analize. Protokol liječenja Soludeksom 40 (dekstran 40) trajao je 1 – 6 dana, u infuziji u dozi od 500 ml / 24 h. Liječenje Fragminom (dalteparin) trajalo je prosječno tjedan dana, odnosno do mobilizacije pacijenata, u prosječnoj dozi 5 000 IU / dnevno.

Provedeno retrospektivno istraživanje pokazalo je uspješnost operacija slobodnih režnjeva u Klinici za kirurgiju lica, čeljusti i usta KB Dubrava od 90.34 %. Ta brojka je usporediva s rezultatima istraživanja drugih rekonstruktivnih centara u svijetu.(5,7,9,12,14) Rezultati istraživanja pokazali su stopu revizijskih operacija od 15.3 %, uz uspješno spašavanje režnjeva u 2/3 slučajeva. Ukupni gubitak (uključujući i parcijalnu nekrozu) transferiranih slobodnih režnjeva u grupi koja je primala dekstran 40 bio je 11.3 % u usporedbi sa 7.59% u grupi koja je primala samo LMWH, ali razlika u dvije grupe nije se pokazala kao statistički značajna. Također, nije nađena statistički značajna razlika u incidenciji tromboza i krvarenja. Incidencija tromboze u obje skupine zajedno iznosila je 8.5%. Takvi rezultati su usporedivi s onima prijavljenima u literaturi (do 10%).(12) U Grupi 1 učestalost svih komplikacija iznosila je 17.52%, dok je u Grupi 2 bila 15.19%. Prema tome sve provedene analize ukazuju na nedjelotvornost dekstrana 40 u prevenciji arterijskih i venskim tromboza koje su najčešće i uzrok propadanja režnja.(10) Ti rezultati su u skladu s dostupnom literaturom.(4,11,21,22,23,32)

Stanje hemodinamike pacijenata u neposrednom preoperativnom i postoperativnom razdoblju iznimno su bitni pokazatelj koagulacijskog statusa i trombogenog potencijala, pogotovo jer je pokazano da je rak jedan od uzroka hiperkoagulabilnog stanja zbog povećane ekspresije različitih prokoagulansa.(5) Selektivna uporaba antitrombotika za visoko rizične slučajeve tada može biti učinkovita.(8) Rezultati koji uključuju vrijednosti eritrocita, hematokrita, hemoglobina i trombocita su rijetki u literaturi. Ipak jedno istraživanje (američkih) smjernica utemeljenih na dokazima predlaže optimizaciju Hb na > 10 g / dl, a Htc > 30% uz razinu dokaza 2b.(7)

U ovom istraživanju pratilo se stanje hemodilucije preoperativno, 1. te 3. postoperativni dan, u obliku laboratorijskih podataka o broju eritrocita, vrijednosti hematokrita, hemoglobina i broju trombocita. Rezultati su pokazali zadovoljavajuću hemodiluciju u obje skupine pacijenata, s time da je grupa koja je dobivala dekstran 40 pokazala bolje rezultate hemodilucije, a rezultati su bili statistički značajni za broj eritrocita, vrijednost hematokrita i hemoglobina u 1. i 3. postoperativnom danu. Stoga zaključujemo kako je primjena dekstrana 40 učinkovita u smanjivanju broja eritrocita, vrijednosti Htc i Hb dok je njegov utjecaj na smanjenje broja trombocita zanemariv.

Ograničenje provedenog istraživanja je relativno mali broj slučajeva u odnosu na literaturu i stoga veličina uzorka može biti statistički nedostatak.(11,12,48). Uzevši u obzir nisku učestalost gubitaka slobodnih režnjeva, nedavna metaanaliza predlaže kako je potrebno imati ukupno 5 120 slučajeva u svakoj skupini da se postigne snaga od 90% za otkrivanje razlike na razini značajnosti $\alpha = 0.05$.(8) Osim toga provedeno istraživanje nije bilo prospektivno, stoga nije bilo moguće provesti slučajnu raspodjelu (randomizaciju) pacijenata u skupine. Međutim, budući da su uspoređene dvije uzastopne skupine pacijenata u dva različita vremenska razdoblja istraživanja, izbjegnuta je pojava sustavne pogreške u obliku neodgovarajućeg izbora ispitanika (*selection bias).* Prednost ovog istraživanja je prikazivanje rezultata utjecaja dekstrana 40 na postoperativne laboratorijske vrijednosti eritrocita, hematokrita, hemoglobina i trombocita, jer su takvi podaci u literaturi još nezabilježeni. Statistički značajna razlika u smanjenju broja E, vrijednosti Htc i Hb u skupini koja je primala dekstran 40 može pomoći u razumijevanju mehanizma djelovanja dekstrana 40 na hemodinamiku, ali svakako su potrebna i dodatna istraživanja u tom području.

10. ZAKLJUČAK

Provedeno istraživanje na 176 uzastopnih mikrovaskularnih slobodnih režnjeva u rekonstrukciji glave i vrata, koristeći se dvama postoperativnim antikoagulacijskim protokolima, nije pokazalo statistički značajan utjecaj sredstva antikoagulacijske profilakse na učestalost komplikacija, krvarenje, trombozu i gubitak režnja. Takvi rezultati se podudaraju s incidencijama objavljenima u literaturi. Ipak, pronađena je statistički značajna razlika u smanjenju broja eritrocita, vrijednosti hematokrita i hemoglobina u dekstranskoj skupini, pa smatramo da su dodatne studije neophodne u potvrdi ovih rezultata.

Zaključujemo da dekstran 40 nema dokazanu korist u profilaksi propadanja slobodnih režnjeva te da se ekvivalentna stopa uspjeha može postići i bez primjene dodatne specifične terapije. Stoga se uporaba u svakodnevnoj praksi ne smatra opravdanom.

Međutim, zbog složenosti postupaka i s obzirom na niske stope gubitaka slobodnih režnjeva i komplikacija povezanih s njima, potrebne su dodatne dobro osmišljene kliničke studije na većim uzorcima kako bi se došlo do čvršćih znanstvenih dokaza za dobivanje zaključaka u poboljšanju skrbi pacijenata.

11. ZAHVALE

Zahvaljujem se mentoru, doc. dr. sc. Emilu Dediolu na stručnom vodstvu, pristupačnosti, pomoći i savjetima tijekom odabira teme i pisanja ovog diplomskog rada.

Hvala i mojim roditeljima, bratu i sestrama kao i najbližim prijateljima na strpljenju, vjeri u mene i svekolikoj podršci tijekom cijelog studija.

12. LITERATURA

1. Markiewicz MR, Miloro M. The Evolution of Microvascular and Microneurosurgical Maxillofacial Reconstruction. J Oral Maxillofac Surg. 2018;76(4):687-99.

2. Jacobson JH, Suarez EL. Microsurgery in the anastomosis of small vessels. Surg Forum. 1960;11:243-4.

3. McLean DH, Buncke HJ Jr. Autotransplant of omentum to a large scalp defect, with microsurgical revascularization. Plast Reconstr Surg. 1972;49:268-74.

4. Sun TB, Chien SH, Lee JT, Cheng LF, Hsu LP, Chen PR. Is dextran infusion as an antithrombotic agent necessary in microvascular reconstruction of the upper aerodigestive tract? J Reconstr Microsurg. 2003;19(7):463-6.

5. Swartz JE, Aarts MC, Swart KM, Disa JJ, Gerressen M, Kuo YR, i sur. The value of postoperative anticoagulants to improve flap survival in the free radial forearm flap: a systematic review and retrospective multicentre analysis. Clin Otolaryngol. 2015;40(6):600-9.

6. Pattani KM, Byrne P, Boahene K, Richmon J. What makes a good flap go bad? A critical analysis of the literature of intraoperative factors related to free flap failure. Laryngoscope. 2010;120:717–23.

7. Motakef S, Mountziaris PM, Ismail IK, Agag RL, Patel A. Emerging paradigms in perioperative management for microsurgical free tissue transfer: review of the literature and evidence-based guidelines. Plast Reconstr Surg. 2015;135(1):290-9.

8. Lee KT, Mun GH. The efficacy of postoperative antithrombotics in free flap surgery: a systematic review and meta-analysis. Plast Reconstr Surg. 2015;135(4):1124-39.

9. Khouri RK. Avoiding free flap failure. Clin Plast Surg. 1992;19:773–81.

10. Kroll SS, Schusterman MA, Reece GP, et al. Timing of pedicle thrombosis and flap loss after free-tissue transfer. Plast Reconstr Surg. 1996;98:1230–3.

11. Riva FM, Chen YC, Tan NC, Lin PY, Tsai YT, Chang HW i sur. The outcome of prostaglandin-E1 and dextran-40 compared to no antithrombotic therapy in head and neck free tissue transfer: analysis of 1,351 cases in a single center. Microsurgery. 2012;32(5):339-43.

12. Ashjian P, Chen CM, Pusic A, Disa JJ, Cordeiro PG, Mehrara BJ. The effect of postoperative anticoagulation on microvascular thrombosis. Ann Plast Surg. 2007;59(1):36-9; discussion 39-40.

13. Glicksman, A., Ferder, M., Casale, P., Posner J, Kim R, Strauch B. 1457 years of microsurgical experience. Plast Reconstr Surg. 1997;100: 355-63.

14. Reiter M, Kapsreiter M, Betz CS, Harréus U. Perioperative management of antithrombotic medication in head and neck reconstruction-a retrospective analysis of 137 patients. Am J Otolaryngol. 2012;33(6):693-6.

15. Guyton AC, Hall JE. Hemostaza i zgrušavanje krvi. U:Kukolja Taradi S, Andreis I, ur. Medicinska fiziologija – udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. Str. 451-457.

16. Khouri RK, Cooley B, Kenna DM, Edstrom LE. Thrombosis of micro vascular anastomoses in traumatized vessels: fibrin versus platelets. Plast Reconstr Surg. 1990;86:110-7.

17. Li X, Cooley BC. Effect of anticoagulation and inhibition of platelet aggregation on arterial versus venous microvascular thrombosis. Ann Plast Surg. 1995;35:165–9.

18. Ketchman LD. Pharmacological alterations in the clotting mechanism: Use in microvascular surgery. J Hand Surg. 1978;3:407–15.

19. Askari M, Fisher C, Weniger FG, Bidic S, Lee WP. Anticoagulation therapy in microsurgery: a review. J Hand Surg Am. 2006;31(5): 836–46.

20. Davies DM. A world survey of anticoagulation practice in clinical microvascular surgery. Br J Plast Surg. 1982;35(1):96–9.

21. Jayaprasad K, Mathew J, Thankappan K, Sharma M, Duraisamy S, Rajan S, i sur. Safety and efficacy of low molecular weight dextran (dextran 40) in head and neck free flap reconstruction. J Reconstr Microsurg. 2013;29(7):443-8.

22. Disa JJ, Polvora VP, Pusic AL, Singh B, Cordeiro PG. Dextran-related complications in head and neck microsurgery: do the benefits outweigh the risks? A prospective randomized analysis. Plast Reconstr Surg. 2003;112(6):1534-9.

23. Jallali N. Dextrans in microsurgery: A review. Microsurgery. 2003;23(1):78-80. Review.

24. Wieslander JB, Dougan P, Stjernquist U, Aberg M, Bergentz SE. The influence of dextran and saline solution upon platelet behavior after microarterial anastomosis. Surg Gynecol Obstet. 1986;163(3):256–62.

25. Wieslander JB, Dougan P, Stjernquist U, van Mecklenburg C. Effect of dextran 70 and saline on thrombus formation following arteriotomy and intemectomy in small arteries. Microsurgery. 1986;7:168-77.

26. Kinlough-Rathbone RL, Packham MA, Mustard JF. Vessel injury, platelet adherence, and platelet survival. Arteriosclerosis.1983;3:529–46.

27. Frost-Arner L, Aberg M, Brueckner UB, Wieslander JB, Messmer K. Effects of normovolemic hemodilution on blood flow in rabbit ear. Microsurgery. 1990;11:19-24.

28. Paull J.A prospective study of dextran-induced anaphylactoid reactions in 5745 patients. Anesth Intens Care. 1987;15:163–7.

29. Hein KD, Wechsler ME, Schwartzstein RM, Morris DJ. The adult respiratory distress syndrome after dextran infusion as an antithrombotic agent in free TRAM flap breast reconstruction. Plast Reconstr Surg. 1999;103:1706–8.

30. Taylor MA, DiBlasi SL, Bender RM, Santoian EC, Cha SD, Dennis CA. Adult respiratory distress syndrome complicating intravenousinfusionoflow-molecularweightdextran. Cathet Cardiovasc Diagn. 1994;32:249-53.

31. Conrad MH, Adams WP. Pharmacological optimization of microsurgery in the new millennium. Plast Reconst Surg. 2001;108:2088-95.

32. Ridha H, Jallali N, Butler PE. The use of dextran post free tissue transfer. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2006;59(9):951-4.

33. Johnson PC, Barker JH. Thrombosis and antithrombotic therapy in microvascular surgery. Clin Plast Surg. 1992;4:799-807.

34. Buckley RC, Davidson SF, Das SK. The role of various antithrombotic agents in microvascular surgery. Br J Plast Surg. 1994;47:20-3.

35. HALMED: Agencija za lijekove i medicinske proizvode [Internet]. Sažetak opisa svojstva lijeka Soludeks 40, 100 mg/ml otopina za infuziju. [pristupljeno 24.4.2018.]. Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Soludeks-40-100-mg-ml-otopina-za-infuziju/8508/

36. HALMED: Agencija za lijekove i medicinske proizvode [Internet]. Sažetak opisa svojstva lijeka Heparin Belupo 25 000 IU/5 ml otopina za injekciju [pristupljeno 25.4.2018.]. Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Heparin-Belupo-25-000-IU-5-ml-otopina-za-injekciju/13465/

37. Pršić A, Kiwanuka E, Caterson SA, Caterson EJ. Anticoagulants and Statins As Pharmacological Agents in Free Flap Surgery: Current Rationale. Eplasty. 2015;20:15:e51. eCollection 2015. Review.

38. Cooley BC, Gould JS. Experimental models for evaluating antithrombotic therapies in replantation microsurgery. Microsurgery. 1987;8:230-3.

39. Greenberg BM, Masem M, May JWJ. Therapeutic value of intravenous heparin in microvascular surgery: an experimental vascular thrombosis study. Plast Reconstr Surg. 1988;82:463-72.

40. Ritter EF, Cronan JC, Rudner AM, et al. Improved microsurgical anastomotic patency with low molecular weight heparin. J Reconstr Microsurg. 1998;14:331-6.

41. Askari M, Fisher C, Weninger FG, Bidic S, Lee WP. Anticoagulation therapy in Microsurgery: A review. The J Hand Surg. 2006;31:836–46.

42. Segna E, Bolzoni AR, Baserga C, Baj A.. Free flap loss caused by heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis (HITT): a case report and literature review. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2016;36(6):527-533. doi: 10.14639/0392-100X-1188. Review.

43. HALMED: Agencija za lijekove i medicinske proizvode [Internet]. Sažetak opisa svojstva lijeka Fragmin 5.000 IU (anti-Xa)/0,2 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki [pristupljeno 25.4.2018.]. Dostupno na: http://www.halmed.hr/?ln=en&w=lijekovi&d=opsirnije&id=10180

44 Banfić LJ. Smjernice za dijagnozu, liječenje i sprječavanje venske tromboze. Cardiologia Croatica. 2016;11(9):351-74.

45. Prpić I, i sur. Kirurgija za medicinare. Zagreb: Školska knjiga; 2005. Str. 633-6.

46. Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I, i sur. Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007. Str. 851-855;1127-1130.

47. Chien W, Varvares MA, Hadlock T, Cheney M, Deschler DG. Effects of aspirin and low-dose heparin in head an neck reconstruction using microvascular free flaps. Laryngoscope. 2005;115:973–6.

48. Numajiri T, Sowa Y, Nishino K, Arai A, Tsujikawa T, Ikebuchi K, i sur. Use of systemic low-dose unfractionated heparin in microvascular head and neck reconstruction: Influence in free-flap outcomes. J Plast Surg Hand Surg. 2016;50(3):135-41.

13. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 24.06.1993. u Zagrebu. Pohađala sam OŠ Izidora Kršnjavoga i prirodoslovno-matematičku V. gimnaziju. 3. razred gimnazije provela sam u Québecu, QC, Kanada u sklopu *Rotary Youth Exchange* programa. Paralelno sam završila i osnovnu i srednju glazbenu školu GU Elly Bašić, s maturom smjera glazbenik - klavirist. Nakon državne mature, 2012. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom studija dvije sam godine bila demonstrator na Katedri za anatomiju te tri godine na Katedri za histologiju i embriologiju.

Kao dio profesionalnog programa međunarodne razmjene studenata medicine udruge IFMSA (*International Federation of Medical Students' Associations*) u 2016. godini provela sam mjesec dana na ljetnoj stručnoj praksi na Odjelu za opću kirurgiju u bolnici Santa Maria u Lisabonu, u Portugalu.

Petu godinu studija (9. i 10. semestar) pohađala sam u Grenobleu, u Francuskoj, na Medicinskom fakultetu Sveučilišta *Université Grenoble Alpes*, u sklopu *Erasmus+* programa studentske mobilnosti.

Kao aktivni član CroMSIC studentske organizacije bila sam član Odbora za razmjene. Tijekom studija volontirala sam u sklopu javnozdravstvenih akcija u organizaciji CroMSIC-a te sudjelovala kao autor u časopisu studenata medicine „Medicinar“.

Dobitnica sam Dekanove nagrade za postignut uspjeh u akademskoj godini 2015. / 2016.

Aktivno se služim francuskim i engleskim jezikom u govoru i pismu.

U svakodnevnom radu koristim *Microsoft Office* paket.