

# Akutna duboka venska tromboza liječena farmakomehaničkom trombektomijom

---

Majcan, Andrija

Master's thesis / Diplomski rad

2015

*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:105:094592>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-18**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine  
Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Andrija Majcan**

**Akutna duboka venska tromboza liječena  
farmakomehaničkom trombektomijom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2015.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za radiologiju Kliničke bolnice Merkur u Kliničkoj jedinici za interventnu radiologiju pod vodstvom doc. dr. sc. Vinko Vidjak, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU:

VSM- vena safena magna

VSP- vena safena parva

VTE- venska tromboembolija

PE- plućna embolija

DVT- duboka venska tromboza

UZV- ultrazvuk

aPTT- aktivirano parcijalno protrombinsko vrijeme

PT- protrombinsko vrijeme

LMWH- heparini niske molekularne težine (low molecular weight heparin)

VKA- vitamin K antagonist

CT- kompjuterizirana tomografija (computed tomography)

MRI- oslikavanje magnetskom rezonancom (magnetic resonance imaging)

## Sadržaj

|                                                        |    |
|--------------------------------------------------------|----|
| 1. SAŽETAK.....                                        |    |
| 2. SUMMARY .....                                       |    |
| 3. ANATOMIJA I RAZVOJ VENSKOG SUSTAVA .....            | 1  |
| 3.1. Fiziologija i hemodinamika .....                  | 4  |
| 3.2. Patogeneza .....                                  | 6  |
| 3.3. Epidemiologija .....                              | 8  |
| 3.3.1. Dob .....                                       | 8  |
| 3.3.2. Kirurški zahvat .....                           | 9  |
| 3.3.3. Trauma.....                                     | 9  |
| 3.3.4. Razne bolesti .....                             | 9  |
| 3.3.5. Prisutnost maligne bolesti .....                | 10 |
| 3.3.6. Imobilizacija .....                             | 10 |
| 3.3.7. Primarna hiperkoagulabilna stanja.....          | 10 |
| 3.3.8. Oralni kontraceptivi i hormonska terapija ..... | 10 |
| 3.3.9. Trudnoća.....                                   | 11 |
| 4. KLINIČKA PREZENTACIJA.....                          | 12 |
| 5. DIJAGNOSTIKA .....                                  | 13 |
| 5.1. Duplex ultrazvuk.....                             | 13 |
| 5.2. CT i MRI.....                                     | 14 |
| 5.3. Flebografija .....                                | 15 |
| 6. LIJEČENJE .....                                     | 16 |
| 6.1. Farmakološko liječenje akutne DVT .....           | 16 |
| 6.1.1. Terapija heparinom .....                        | 16 |
| 6.1.2. Terapija antagonistima vitamina K.....          | 17 |
| 6.2. Liječenje kateterski usmjerenom trombolizom ..... | 19 |
| 6.3. Kirurško uklanjanje tromba .....                  | 22 |
| 7. ZAKLJUČAK.....                                      | 25 |
| 8. ZAHVALE .....                                       | 26 |
| 9. POPIS LITERATURE .....                              | 27 |
| 10. ŽIVOTOPIS.....                                     | 31 |

## 1. SAŽETAK

Duboka venska tromboza liječena farmakomehaničkom trombektomijom

Andrija Majcan

Duboka venska tromboza je stanje u kojem dolazi do formiranja tromba u dubokim venama. Do nastanka tromba može doći zbog više razloga, od poremećaja u protoku, malformacije u anatomiji venskog sustava pa do pridruženih bolesti koje imaju direktan ili indirektan utjecaj na zgrušavanje krvi i nastank tromba. Važno je prepoznati bolest, koja se prezentira nespecifičnim simptomima i započeti pravodobno liječenje. U dijagnostičkom postupku se možemo poslužiti raznim alatima kao što su ultrazvučne pretrage, MRI ili CT uz naravno biološke pretrage i klinički pregled. Od liječenja imamo na raspolaganju više metoda, od farmakoloških antikoagulantnih i tromblitičkih metoda, farmakomehaničkih metoda te kirurških metoda. Svake od njih imaju određene prednosti koje možemo iskoristiti za optimalnu terapiju.

Ključne riječi: duboka venska tromboza, tromboliza, antikoagulantna terapija, farmakomehaničke metode,

## 2. SUMMARY

Deep venous thrombosis treated with pharmacomechanical thrombectomy

Andrija Majcan

Deep venous thrombosis is a condition in which a blood clot forms in the deep veins of the body. The formation of the blood clot can occur for various reasons such as: disruption of the blood flow, malformations in the anatomy of the venous system, other diseases which are responsible directly or indirectly in irregularities in the blood clotting system and the formation of the thrombi. It is important to recognize the disease which is often presented with unspecific symptoms and start with the treatment as soon as possible. For acquiring a correct diagnosis we have at our disposal a wide range of different diagnostic methods such as ultrasonogram, MRI and CT including bloodwork and clinical examination. As for the treatment methods we have a wide variety of pharmacological anticoagulants and thrombolytic drugs, pharmacomechanical and surgical approaches. Any of the mentioned methods above, can be used simultaneously for achieving optimal treatment for each individual patient.

Keywords: deep venous thrombosis, thrombolysis, anticoagulant therapy, pharmacomechanical methods

### 3. ANATOMIJA I RAZVOJ VENSKOG SUSTAVA

Razvoj modernih tehnika vizualizacije venskog sustava daje nam uvid u njihov razvoj i omogućava nam bolje razumijevanje njihove anatomije koja nam u konačnici pomaže u liječenju i suzbijanju bolesti. Diferencijacija vena počinje u trećem stadiju gestacije i tijekom razvoja prolazi kroz stadije koje je prvi opisao Woolard 1922. godine (Woolard, 1992). U prvom stadiju znanom kao *nediferencirani* stadij, prisutna je samo kapilarna mreža. U drugom stadiju koji nazivamo *retikularni* stadij u kojem nalazimo velike pleksiformne strukture. Treći stadij ili stadij *sazrijevanja* sastoji se od formacije velikih arterija i vena uz izrazitu aktivnost keratinocita koji izlučuju VEGF te tako potiču penetraciju i rast kapilara u prethodno avaskularni epidermis (Ballaun, 1995). Vene se u početku razvijaju prvo u trupu i to simetrično. Tek kasnije dolazi do obliteracije lijevostranih vena i postupne dominacije desnostranih vena koje potom formiraju venu cavu inferior i superior (Nicholson, 1994). U razvoju žilja udova sve započinje s gustom kapilarnom mrežom koja je produžetak grana aorte. Kako se udovi formiraju i produlju dijelovi te fine mreže kapilara postaju dominantni te se formiraju aksijalne ili centralne arterije. Krv koja se vraća u tijelo se skuplja u rubnim sinusima koji se nalaze apikalno na udovima u razvoju no apikalni sinusi obliteriraju kod razvoja falangi dok proksimalni perzistiraju i iz njih nastaju velike vene udova. Kako se tijelo razvija i udovi se produljuju, krv koja se vraća preko rubnih sinusa u tijelo postepeno se preusmjerava u dublje vene koje se obično formiraju oko velikih arterija. Smatra se da veliki živci udova prethode i navode razvoj vena. Većina embrijskih vena obliterira kroz razvoj fetusa te se mogu naći samo u ljudi koji

imaju određene venske malformacije (Uhl, 2007). Zalisci se formiraju rano, već oko šestog tjedna gestacije postignut je konačan broj zalistaka.

Vene donjih udova se mogu podjeliti na površinske, perforantne, duboke i komunikantne. Perforantne vene spajaju površinski i duboki venski sustav te perforiraju fasciju koja djeli ta dva sustava, dok komunikantne vene spajaju dijelove istog sustava. Vene nogu imaju bikuspidne zalistke koji pomažu krvotoku.

Površinske vene nogu su veoma raznolike i uvelike variraju od osobe do osobe. Površinske vene se dijele na dorzalne i plantarne. Vena *saphena magna* (VSM) i vena *saphena parva* kolaju u potkožnom masnom tkivu izvan duboke fascije i dreniraju krv iz kože i potkožja (Braverman, 1997). VSM počinje na medijalnoj strani gležnja i uspinje se medijalno do koljena gdje nastavlja medijalni uspon uz unutarnju stranu bedra i ulazi u *fossa ovalis*. Vena *saphena parva* (VSP) se nalazi lateralno od ahilove tetive. U donje dvije trećine potkoljenice VSP putuje potkožno i onda perforira fasciju da bi nastavila tok između dvije glave gastrocnemijusa (Caggiati, 2001). U poplitealnoj jami se glavina VSP najčešće ulijeva u poplitealnu venu, dok kranijalni odvajak nastavlja kranijalno. Rjeđe, glavi odvajak VSP nastavlja kranijalno bez da se ulijeva u poplitealnu venu i u tom slučaju se ulijeva ili u femoralnu venu ili u VSM.

Duboke vene nogu tokom najčešće prate arterije. Duboki plantarni venski lukovi se nastavljaju u medijalne i lateralne plantarne vene koje se udružuju te postaju posteriorne tibijalne vene. Vene *dorsalis pedis* se slijevaju u anteriorne tibijalne vene. Posteriorne tibijalne vene putuju ispod duboke fascije i dreniraju mišiće dubokog i površinskog odjeljka i povezanu s VSM pomoću perforatornih vena. Posteriorne vene perforiraju *musculus soleus* i nastavljaju u poplitealnu venu. Anteriorne tibijane vene se slijevaju u anteriorni odjeljak. Poplitealna i femoralna

vena se često mogu naći udvostručene te mogu tvoriti plexus oko odgovarajućih arterija. Poplitealne vene prelaze u femoralne vene i putuju uzduž femoralne arterije.

Histološki gledano vene imaju tri sloja; intima, media i adventitia (Patrick, 1992). Intima se sastoji od jednostaničnog sloja endotelnih stanica koje priliježu na vezivo. Manje i neke srednje vene nemaju gusto vezivo koje se u većih nalazi u dubljim slojevima intime. Zlisci su preklopljeni slojevi intime koji su obloženi endotelom s obje strane. Media se sastoji od glatkog mišićja i veziva čija količina direktno korelira s veličinom krvne žile. Omjer mišićnih stanica i veziva razlikuje se i ovisi o lokaciji i funkciji krvne žile. Velike površinske vene imaju deblji mišićni sloj koji omogućuje kontrakciju kod npr. hladnoće, šoka no manje površinske imaju tanji sloj medije i nisu toliko otporne na varikozitete. Velike duboke vene imaju jednako debeli mišićni sloj uz još sloj gustog veziva koje daje rigiditet i zaslužan je za manju učestalost nastanka varikoziteta. Velike vene začudo imaju jako malo mišićnih stanica te tako npr. gornja i donja šuplja vena skoro pa uopće nemaju mišićnih stanica. Adventitia je teško raspoznatljiva te se sastoji od niskokvalitetnog veziva s limfnim sustavom, vasa vasorum i adrenergičnim živčanim završecima. VSM je obložena s debljim slojem fibroznog tkiva što dodatno pospješuje njenu otpornost na nastanak varikoziteta (Thompson, 1995).

### 3.1. Fiziologija i hemodinamika

Svrha venskog sustava je povrat krvi u srce kako bi se omogućila reoksigenacija u plućima i povratak natrag u sistemsku cirkulaciju. Venski potencijal kao rezervoara je izniman i treba imati na umu da je on jedan od ključnih čimbenika u održavanju homeostaze kardiovaskularnog sustava. Venski priljev je dotok krvi u srce i on u uvjetima homeostaze mora biti jednak udarnom volumenu. Pri 72bpm s udarnim volumenom od 70mL minutni volumen srca bi bio 5040mL/min (Guyton, 1996). Venski sustav distribuciju rezervoara regulira pomoću refleksne promjene otpora prekapilarno (Rothe, 1983). U čovjeka u mirovanju 60-80% krvnog volumena se nalazi u venskom sustavu i vidimo da je to podatak koji ne bi smjelo zanemariti. Od 25-50% venskog rezervoara se nalazi postkapilarnim venulama, a otprilike 25% u splanhičkom krvotoku (Shepherd 1966). Glavne sastavnice od kojih se sastoji efektivan sustav venskog priljeva su: srce, razlika u gradijentu, periferna venska pumpa te venski zalisci. Jedan od bitnih sudionika u potiskivanju venske krvi su mišići potkoljenice, koji u kombinaciji s zaliscima čine veoma efektivan i bitan sustav koji pridonosi venskom priljevu. Doduše taj sustav je efektivan samo kad postoje mišićne kontrakcije te tako u onih sa ograničenim pokretima, bolesnici s prijelomima, prekooceanski letovi ili druge slične situacije koje zahtijevaju dugačak period bez kretanja, osporavaju povrat krvi. Kada je kretanje onemogućeno dolazi do povećanja hidrostatskog tlaka i posljedično smanjenog oticanja i povećanog nakupljanja krvi. Povećan hidrostatski tlak se prenosi do kapilarnog sustava gdje dolazi do transudacije i edema. Hidrostatski tlak je zapravo tlak koji proizvodi težina krvi koja je u cirkulaciji i on se mjeri od desnog atrija i povećava se 0.77 mmHg/cm vertikalno dolje od desnog atrija (Pollack, 1949). Kronično povećan venski tlak usko je

povezan s nastankom raznih bolesti i patoloških stanja. Edemi, pigmentacija, fibroza te ulceracije su promjene koje nastaju uz povećan venski tlak. Granica za nastanak prethodno spomenutih patoloških stanja je venski tlak preko 30mmHg (Nicolaidides, 1993). Volumen krvi u tijelu je oko 70mL/kg za muškarce i 65mL/kg za žene, te ako se osoba uspravi dolazi do odlijeva 10% volumena krvi u noge. Kada je tlak u veni minimalan lumen je potpuno kolabiran i kada je lumen na presjeku elipsoidan znači da je tlak nizak. Kada lumen bude cirkularan svaki dodatni dotok krvi bude praćen izrazitim porastom tlaka.

Ovisno o raznim stimulusima protok kroz venski sustav uvelike varira i on ima mehanizme koji reguliraju protok u željenom smjeru. Baroreceptori su uz kemoreceptore jedni od najboljih mehanizama za regulaciju protoka (Guyton, 1996). Adrenergički živčani završetci su mnogo zastupljeniji u arterijskom sustavu, dok u venskom ih ima najviše u splanhičkom krvotoku te baroreceptori pomoću adrenergičkih žičanih završetaka mogu akutno reagirati na preraspodjelu splanhičkih zaliha, što se vidi kod akutnog krvarenja (Vanhoutte, 1991). Od hormonskih mehanizama važno je spomenuti vazopresin i katekolamine. Čovjek u akutnom krvarenju može izgubiti 30-40% krvi, ali samo ako su svi kompenzatorni mehanizmi funkcionalni, dok 50% krvi se može nadonaditi ako se radi o nešto duljem vremenskom periodu.

### 3.2. Patogeneza

Prema Virchowljevom trokutu za nastanak DVT potrebna su tri čimbenika: poremećaji protoka krvi, poremećaji u sastavu same krvi i ozlijeda krvne žile. No nedavnim istraživanjima je otkriveno da mehanička ozlijede krvne žile nije toliko bitna u nastanku DVT nego da je ozljeda putem bioloških faktora ključna. Endotel krvnih žila je u normalnim okolnostima antitrombotičan te proizvodi prostaglandin  $I_2$ , tkivne aktivatore plasminogena (tPA), glikozaminoglikanske kofaktore antitrombina i druge. Pod određenim uvjetima endotel počne favorizirati koagulaciju i počne izlučivati: tkivni faktor, von Willebrandov faktor i fibronektin. Smatra se da do prokoagulabilnog stanja dođe kada leukociti potaknu epitel, bilo direktno ili potičući upalu. Početni stadiji tromboze su označeni povećanom permabilnošću krvnih žila koju prati adhezija leukocita i oštećenje endotela. Otežani protok krvi sam po sebi u većini slučajeva nije dovoljan za nastanak tromba, ali on omogućuje nakupljanje tvari koje potenciraju koagulaciju. Poremećena aktivacija sustava za zgrušavanje je čini se najvažnija stavka koja dovodi do nastanka tromba. Nastanak tromba ovisi o ravnoteži inhibitora i aktivatora koagulacije, ta ravnoteža je češće poremećena na mjestima sporog protoka tj. staze krvi.

Nakon što dođe do tromboze, u endotelu zahvaćene krvne žile dolazi do upalnog procesa koji zatim vodi do organizacije i u nekim slučajevima i do rezolucije tromba. Često dođe do oštećenja krvne žile i okolnih zalistaka. U tom upalnom procesu se otpuštaju i pro i antiupalni medijatori. Otkriveno je da selektini (P- i E-selektini) imaju ključnu ulogu u tom procesu. P- selektini se nalaze unutar stanice i kada je stanici signalizirano da je upala u tijeku oni se sele na vanjsku stranu endotelnih stanica i signaliziraju trombocitima i leukocitima da je došlo do štetćenja. P- selektini blokiraju upalne interakcije tipa: leukociti-trombociti, leukociti- endotel,

leukociti- leukociti i trombociti-endotel; ukratko, sve interakcije koje bi ograničile formaciju tromba. Kada se P-selektin veže na svoj receptor mikročestice se počnu proizvoditi, te mikročestice su mali fragmenti membrane i njihova uloga je poticanje koagulacije i potiču okolne endotelne stanice na odgovor na upalu. E- selektin je odgovoran za "novačenje" leukocita na mjesto ozlijede. Histamin i trombin potiče ekspresiju P- selektina, dok TNF- $\alpha$  potiče ekspresiju E- selektina i nekoliko sati kasnije i ekspresiju P- selektina.

### 3.3. Epidemiologija

VTE (venska tromboembolija) je treći najčešći uzrok smrti od bolesti kardiovaskularnog sustava u zemljama razvijenog svijeta. U pacijenata koji imaju tromboemboličke epizode približno 33% njih ima PE (plućna embolija), dok DVT (duboka venska tromboza) ima njih približno 66% i najčešće se radi o venam nogu. Incidencija je između 60-160/100 000 stanovnika godišnje dok je u starije populacije incidencija oko 200/100 000 stanovnika. DVT je multifaktorijalna bolest koja ima svoju genetsku podlogu zajedno s okolišnim čimbenicima. Idiopatska DVT je ona koje se pojavila unatoč manjku faktora rizika, dok je sekundarna DVT ona kod koje ima faktora rizika.

Virchowljev trokut je trijada rizičnih čimbenika koja višestruko povećava učestalost DVT, a to su: ozljeda vene, višestruki poremećaji koagulacijskog sustava i imobilizacija usljed prijeloma kosti.

#### 3.3.1. Dob

Starija životna dob je poznati čimbenik rizika za pojavu DVT i incidencija se povećava eksponencijalno s dobi (Naess et al., 2007). Studija je pokazala da prevalencija tromboemboličkih epizoda u muškaraca je porasla s 0,5% pri dobi od 50 godina do 3,8% pri dobi od 80 godina (Hanson et al., 1997). Povećani rizik se povezuje sa smanjenom pokretljivošću, hiperkoagulabilnost povezana sa starijom dobi i promjene venskog sustava. U mladih žena postoji povećan rizik povezan s trudnoćom u 50% slučajeva.

### 3.3.2. Kirurški zahvat

Kirurški zahvati povećavaju rizik od tromboembolijskih bolesti preko više različitih čimbenika. Tokom operacije i nakon, pacijent je imobiliziran u nekoj mjeri što pospješuje tromboemboliju. Bez prikladne profilakse incidencija DVT-e je 25% u pacijenata koji su podvrgnuti općem kirurškom postupku, 20% za pacijente s ginekološkim procedurama, 30% za pacijente kod kojh se radila retropubična prostatektomija, te oko 50% za pacijente koji su podvrgnuti operaciji kuka i koljena (Nicolaidis et al., 2001). Obzirom na stupnje rizika određenih operacija, pacijenti se svrstavaju u skupine niskog, srednjeg, visokog te vrlo visokog rizika.

### 3.3.3. Trauma

Kod trume dolazi do prijeloma, dolazi do oštećenja krvnih žila, promjena u koagulacijskom sustavu i dolazi do imobilizacije što su sve rizični čimbenici za nastanak tromboembolijskog incidenta. Prevalencija u pacijenata koji su podlegli traumi prilikom autopsije je iznosila 65% (Sevitt, 1961)

### 3.3.4. Razne bolesti

Boravak u bolnici je povezan s oko 60% vjerojatnošću da će doći do VTE. Među pacijentima s DVT-om otprilike njih 85% ima prisutan jedan čimbenik rizika dok 50% imaju prisutna dva čimbenika rizika. Hospitalizirani pacijenti s ozbiljnim respiratornim bolestima, kongestivnim zatajenjem srca, akutnim neurološkim ispadima, karcinomima, sepsom, upalnom bolešću crijeva i prijašnjim epizodama VTE se svrstavaju među visoko rizične pacijente.

### **3.3.5. Prisutnost maligne bolesti**

Kod malignih bolesti u 30% kao komplikacija se može pojaviti DVT. Najčešće se DVT povezuje s malignim bolestima krvotvornog sustava, zatim karcinomima pluća i gastrointestinalni karcinomi (Rosendaal, 2005). Karcinomi koji su aktivni povezani su s 6x većom učestalošću VTE dok liječenje kemoterapijom dodatno povećava rizik na 8x, što ukupno tvori 20% tromboembolijskih epizoda (Nicolaidis et al., 2005). Povećani rizik se objašnjava činjenicom da je u pacijenata s malignom bolešću u 90% njih prisutne neki poremećaji sustava zgrušavanja

### **3.3.6. Imobilizacija**

Uzročno posljedična veza između imobilizacije i DVT je dobro poznata te prije nego se počela davati profilaksa za DVT rizik za tromboemboliski incident je bio do 77%, a u vremenskom razdolju preko dva tjedna je bio do 94%. Primjetilo se da je ta tromboza češće obostrana. Plućna embolija ima incidenciju od 0.39/1000 000 putnika dugih preookeanskih letova i drugi je uzrok smrti po učestalosti u bolestima povezane s putovanjima (Sarvesaran, 1986)

### **3.3.7. Primarna hiperkoagulabilna stanja**

Primarna trombofilija je odgovorna za 25% tromboembolijskih epizoda koje nisu povezane s kirurškim zahvatima ili karcinomima (Nicolaidis et al., 2005). Trombofilije s većom učestalošću su manje opasne od onih uzrokovane rijetkim mutacijama, ali su odgovorne za više tromboembolijskih epizoda.

### **3.3.8. Oralni kontraceptivi i hormonska terapija**

Povišene doze estrogena s povezane s promjenama u koaguacijskom sustavu. Oko jedne četvrtine tromboemboliskih epizoda u žena reproduktivne dobi se povezuje s oralnim kontraceptivima (Sartwell, 1969). Oralni kontraceptivi povećavaju

viskoznost krvi, fibrinogen, koncentracije faktora VII i X te pojačavaju i pospješuju adherenciju i agregaciju trombocita. Estrogen u dozama većim od 50mikrograma se povezuje s najvećim rizikom.

### **3.3.9. Trudnoća**

VTE je drugi po redu uzrok pobačaja, smatra se da nastaje tako što kod trudnoće dolazi do povećanog tlaka i otežanog otjecanja krvi zbog povećanog abdominalnog pritiska u trudnica koji u kombinaciji s asimptomatskim rizičnim faktorom potencira rizik te dovodi do VTE. Uz povećani pritisak dolazi do raznih poremećaja u sustavu za zgrušavanje kao recimo: povećanje razine fibrinogena, porast razine faktora II, VII, VIII i X te smanjene fibrinolitičke aktivnosti.

## 4. KLINIČKA PREZENTACIJA

Klinička slika DVT ovisi o zahvaćenoj anatomskej regiji, stupnju okluzije, okludiranoj veni i drugim raznolikim čimbenicima. Simptoma uopće ne mora biti te oni mogu biti veoma dramatični i po život opasni. Pravilo glasi da što je vena proksimalnije okludirana simptomi su opasniji.

Iako u čak 50% slučajeva akutne DVT specifičnih simptoma nema, no kada su prisutni to su najčešće: bol, crvenilo, edem, osjetljivost, povećana temperatura, distalna cijanoza, bol pri dorzifleksiji stopala (Homanov znak), distendirane površinske vene. *Phlegmasia cerulea dolens* koja se prezentira jakim oticanjem, cijanozom i boli. *Phlegmasia cerulea dolens* je najteži oblik akutne DVT i često je prisutna blokada cijelog venskog otoka zahvaćenog uda te može dovesti do gangrene. DVT nema specifične simptome i veoma je lako pogriješiti kod dijagnostike. Post-trombotički sindrom, površinska venska tromboza, limfedem, celulitis su neke bolesti koje imaju navedene simptome kao i DVT.

### Plućna embolija

Pojavljuje se u oko 10% akutnih DVT-a iako je plućna embolija je u oko 75% slučajeva asimptomatska pa se pravi broj sa sigurnošću teško može utvrditi.

### Post-trombotski sindrom

Simptomi su slični kao i u DVT te uključuju bol, edem, ulceracije, promjene na koži i smatra se najbitnijom kasnom komplikacijom DVT-a. Javlja se u oko 30% pacijenata unutar 5godina nakon epizode DVT (Prandoni et al., 1996).

## 5. DIJAGNOSTIKA

### 5.1. Duplex ultrazvuk

To je neinvazivna ultrazvučna metoda kojom se mogu prikazati strukture unutar tijela i koristi se za prikazivanje venske opstrukcije gornjih i donjih udova. Ujedno to je i najraširenija metoda, jednostavna za korištenje i može se koristiti u intenzivnim jedinicama, jedinicama za hitno zbrinjavanje, pregled djece, kod pacijenata s PE, traumatskih pacijenata i mnogih drugih. Duplex UZV je portabilan, jeftin, lako primjenjiv, može se koristiti više puta, nema rizike po zdravlje, jednostavan za rukovanje. Treba se pretraga upotpuniti laboratorijskim nalazima kako bi se zaokružio cijeli pregled.

#### Indikacije:

- pacijenti koji imaju simptome plućne embolije, pregledavaju se kako bi se pronašao izvor embolusa
- pacijenti s bolovima u okrajinama uz ili bez edema,
- pacijenti koji imaju neki od poznatih rizika za nastanak DVT, kao što su trauma, kirurški zahvat, karcinom, itd.
- pacijenti s površinskim tromboflebitisom, treba se tražiti postoji li progresija bolesti na dublje strukture, uz DVT
- pacijenti koji su svoju VSM ili VSP podvrguli ablaciji kod liječenja refluksa
- pacijenti s kateterima

Ultrazvuk se smatra da ima točnost pronalaska DVT ravno točnosti flebografije, u poplitealnoj jami se smatra da je točnost veća od 90% (Talbot, 1991). Niža točnost je kod vena potkoljenice i u asimptomatskih pacijenata neposredno nakon kirurškog zahvata. No ti rezultati nisu pouzdani te mogu biti zbog nedovoljne stručnosti ili

zbog uvriježenog mišljenja da trombi potkoljenice nisu važni te se ne obraća dovoljna pažnja tokom pretrage, drugi čimbenik može biti taj da je kod debljih pacijenata vizualizacija UZV-a ograničena te se koriste MRI ili CT. Točnost kod pronalaska DVT gornjih udova je oko 80%

## 5.2. CT i MRI

CT je neinvazivna tehnika koja se odlikuje visokom submilimetarskom rezolucijom, kratko traje i veoma je korisna za prikazivanje venskog stabla i preoperacijski ključan izvor podataka. Slika dobivena CT-om se može dodatno doraditi u 3D. Nedostatci su: izlaganje pacijenta zračenju i potreba za ubrizgavanjem kontrastnog materijala na koji određeni dio populacije može biti alergičan.

MRI nije metoda prvog izbora u dijagnostici venskih bolesti. MRI se odlikuje velikim brojem različitih načina prikaza koji mogu dati rezultate i onda kada ih druge tehnike ne uspijevaju prikazati, nema zračenja, daje bolji prikaz kontrasta. Problemi su što relativno drugo traje, veliki izbor u načinu prikaza može biti više smetnja manje iskusnim dijagnostičarima te se ne može primjeniti u pacijenata s pacemakerima i u onih s određenim metalnim implantantima. Najčešće se koristi kontrastom-pojačana venografija i 3D kontrastom-pojačana venografija koja je dobra utoliko što je vrijeme prepoznavanja i bilježenja slike kratko i može se postići u vremskom okviru jednog udaha. Post-obrađena slika dodatno poboljšava kontrast i oštrinu.

### 5.3. Flebografija

Smatrana "zlatnim standardom" flebografija je u današnje vrijeme u velikom dijelu zamjenjena duplex ultrazvukom koji je jednostavniji, brži i bez posljedica za zdravlje. Ipak, flebografija se koristi još uvijek ali za uži dio indikacija te je u njima i dalje nezamjenjiva. Može se raditi silazna ili uzlazna flebografija, ovisno o indikaciji.

Indikacije:

- kada duplex UZV nije dovoljno specifičan, kao kod vena potkoljenice koje se teško prikazuju
- kod postojanja iliofemoralnog tromba, radi se flebografija jer je za trombektomiju potrebno utvrditi točnu lokaciju vrha tromba, koja se UZV teže prikazuje
- kada se razmatra o kateter-usmjerenoj trombektomiji
- kada duplex UZV nije zadovoljio sumnje kliničara, češće u pacijenata kod kojih je duplirana površinska femoralna vena izvor greške u očitavanju (Screaton, 1998)

Komplikacije flebografije su venska tromboza; kontrastno sredstvo je iritant i ako se nađe izvan vene može doći do nekroze kože

## 6. LIJEČENJE

### 6.1. Farmakološko liječenje akutne DVT

Ciljevi liječenja pacijenata s VTE su sprječavanje nastanka komplikacija kao što su: plućna embolija, spriječiti ponavljanje VTE i spriječiti pojavu post-trombotičkog sindroma. Antikoagulantnu terapiju čije temelje čine, varfarin, LMWH (low molecular weight heparin) i heparin daju se u terapiji DVT.

#### 6.1.1. Terapija heparinom

Terapija heparinom ovisi o antikoagulantom djelovanju nefrakcioniranog heparina koji se veže na AIII (antitrombin III) i pojačava njegovo djelovanje inhibirajući trombin i faktor X time sprječavajući zgrušavanje. Heparin djeluje i oslobađajući tkivni faktor koji vežući se za trombocite, leukocite, endotelne stanice djeluje tako da suprimira njihovu aktivnost. Heparin je visoko subjektivan i njegova doza varira od pacijenta do pacijenta te se monitoriranjem aPTT-a doza može modulirati da zadovolji određene potrebe u pacijenta (Hirsh, 2004). LMWH postupno zamjenjuje nefrakcionirani heparin jer ima manje nuspojave i općenito više zadovoljavajuće djelovanje. Klasična terapija bi se sastojala od kontinuirane intravenske primjene heparina i oralne primjene varfarina. Ako se ne postigne zadovoljavajući raspon aPTT-a unutar 24 sata od početka terapije postoji 20% veća vjerojatnost od ponovne epizode VTE (Buller et al., 2004). Nuspojave upotrebe heparina su krvarenje, trombocitopenija i osteoporoza. Pacijenti koji su podvrgnuti operaciji su osobito pod rizikom, zajedno s pacijentima koji imaju peptičke ulkuse, bolesti jetre, okultne karcinome, ženskog spola i osobe starije od 65 godina.

LMWH heparin za razliku od nefrakcioniranog heparina ima povećanu bioraspoloživost te se nakon aplikacije potkožno imaju dostupnost >90%, imaju produljen poluvijek i jasno definiran klirens, predvidivo antitrombotsko djelovanje koje

korelira s tjelesnom težinom. Imaju smanjeni učinak na trombocite i vaskularnu permeabilnost što se povezuje s smanjenom učestalošću krvarenja. Tijekom primjene potkožno kroz 6 mjeseci terapija LMWH se smatra jednako efektivna ako ne i efektivnija u pacijenata s karcinomom od slične terapije antagonistom vitamina K, kod prevencije ponovne VTE.

#### Heparinski protokol:

- Primjeniti bolus dozu intravenski od 5000 U
- Primjeniti kontinuiranu infuziju heparina koja počinje s 42mL/h od 20 000 U (1680U/h), osim u sljedećih pacijenata kod kojih se počinje s dozom od 31mL/h (1240U/h)
  - a. Pacijenti koji su bili podvrgnuti kirurškom zahvatu unazad 2 tjedna
  - b. Pacijenti s peptičkom ulkusnom bolešću, povješću krvarenja iz gastrointestinalnog trakta ili krvanje iz genitourinalnog trakta
  - c. Pacijenti s nedavnim moždanim udarom
  - d. Pacijenti s brojem trombocita  $<150 \times 10^9/L$
  - e. Pacijenti s povećanim rizikom od krvarenja
- Modulirati primjenu heparina s obzirom na aPTT

#### **6.1.2. Terapija antagonistima vitamina K**

Glavni predstavnik je varfarin koji spada u skupinu kumarinskih preparata. Varfarin djeluje preko inhibicije vitamina K koji je ključan za interakciju faktora koagulacije II, VII, IX i X. Kod djelovanja varfarina dolazi do stvaranja biološki inaktivnih oblika tih proteina. Varfarin djeluje i na proteine C i S koji su odgovorni za inhibiranje koagulacije te kočenjem njihovog djelovanja imaju potencijalno trombogeni učinak. Učinkovitost varfarina se mjeri pomoću PT, test je osjetljiv na smanjenu aktivnost faktora zgrušavanja II, VII, X. Pacijenti s VT obično zahtijevaju

dugotrajno liječenje i često se koristi varfarin, u proksimalnoj VT varfarin učinkovito djeluje na sprječavanje ponovne pojave VTE, kontraindiciran je u trudnoći gdje se onda daju LMWH. Svaki pacijent koji je imao prvu epizodu VTE trebao bi dobiti varfarin u trajanju od 3-6 mjeseci.

Smjernice:

- Pacijentima s potvrđenim DVT potkožna aplikacija LMWH ili intravenski nefrakcionirani heparin se preporuča
- Pacijentima koji čekaju dijagnostičku potvrdu DVT, uz veliku sumnju preporuča se dati antikoagulantnu terapiju
- Pacijenti s DVT preporuča se LMWH umjesto nefrakcioniranog heparina
- Davanje terapije antagonista vitamina K preporuča se zajedno s davanjem LMWH od prvog dana, kada se stabilizira INR i bude  $<2$
- U pacijenta s DVT rutinska trombolitička terapija se ne preporuča
- U odabranih pacijenta s DVT, koji su imali masivnu iliofemoralnu DVT, koji su u opasnosti od gangrene uda preporuča se trombolitička terapija
- Kod davanja dugotrajne VKA u cilju je održavati INR u rasponu između 2.0-3.0
- Kod pacijenata s karcinomima i DVT preporuča se davanje terapije LMWH sve dok se ne izliječi od karcinoma
- U Pacijenta s prvom epizodom DVT uzrokovanu nekim reverzibilnim čimbenikom preporuča se terapija VKA u trajanju od najmanje 3 mjeseca
- U pacijenata s idiopatskim DVT preporuča se terapija VKA u trajanju od 6-12 mjeseci

## 6.2. Liječenje katerski usmjerenom trombolizom

Trombolitička terapija se koristi kao početak liječenja akutne epizode DVT kako bi se lizirao tromb odgovoran a DVT. Antikoagulantna terapija ostaje i dalje glavni čimbenik u sprječavanju ponovne epizode DVT. Kateterski usmjerena trombolitička terapija je u puno slučajeva pokazala svoju učinkovitost i većina kliničara ju priznaju kao metodu izbora, nasuprot sistemske trombolitičkoj primjeni. U pacijenta s opsežnom iliofemoralnom venskom opstrukcijom primjena trombolitičke terapije ima najkorisnije učinke. Kod samo primjene antikoagulantne terapije u prethodno navedenih pacijenata kronična venska oboljenja su česta; ulkusi, kaludikacije, edemi i promjene na koži. Isključivo antikoagulantne terapije je pokazala da je kod 4% pacijenata postignuta potpuna liza tromba dok je kod 14% postignuta djelomična liza (Tsapogas, 1973), dok kod 82% pacijenta nema vidljive učinkovitosti na prohodnost krvne žile (Browse, 1968). U pacijenata koji su liječeni sistemske trombolitičkom terapijom do nestanka okluzije je došlo u 45%, a do djelomične prohodnosti u 18%.

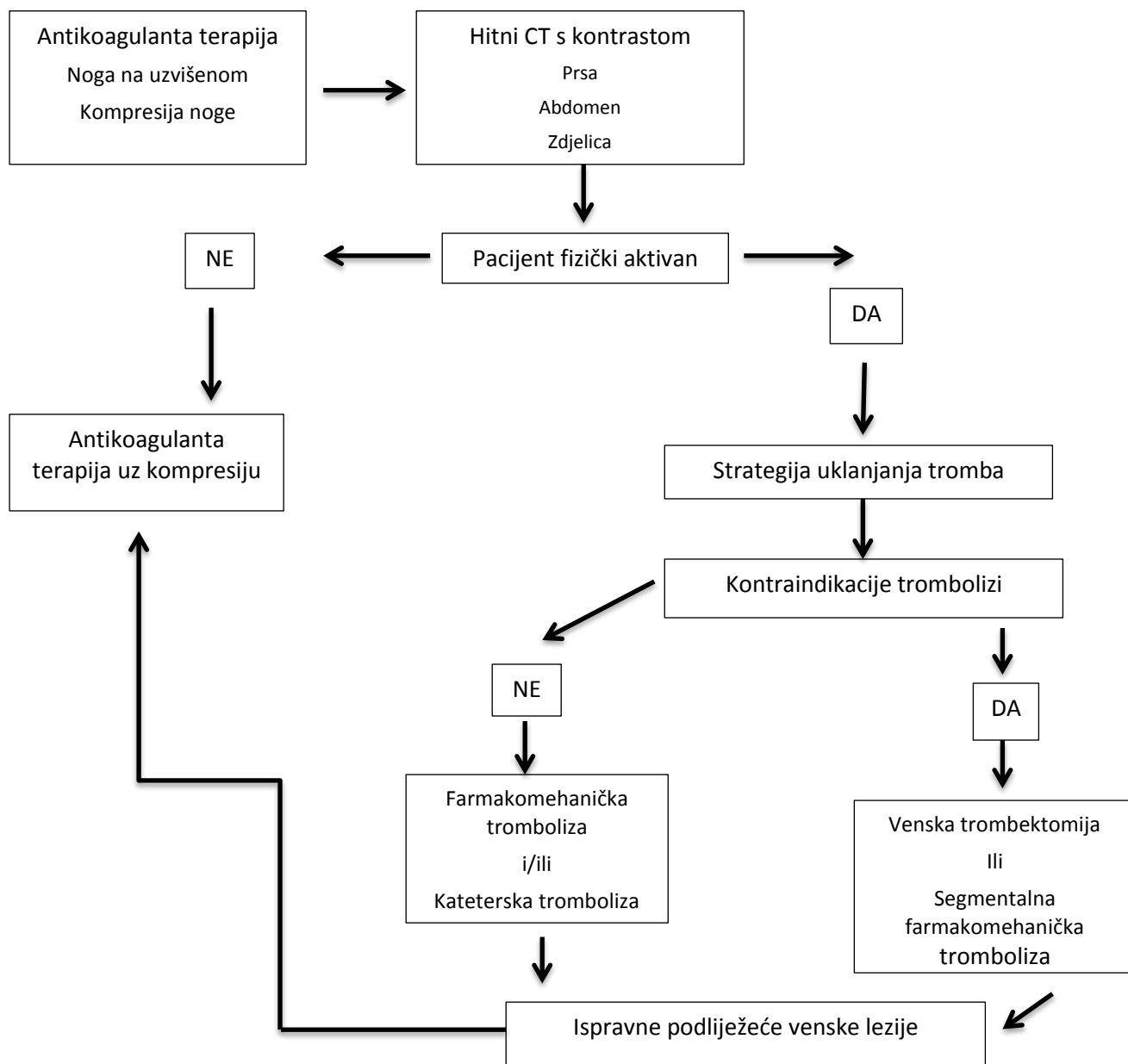
Intratrombotska kateterski usmjerena litička terapija dovodi aktivator plasminogena vezanog na fibrin koji se nalazi u ugrušku (Alkjaersig, 1977). Dovođenjem aktivatora plasminogena ravno u ugrušak sprječava se interakcija s cirkulirajućim plasminogenim aktivatorskim inhibitorom koji bi doveo do neutralizacije aktivatora. Primjenom katetera potrebne su puno manje doze plasminogenog aktivatora i puno je manje sistemskih učinaka i manje je vremena potrebno do lize tromba te cijeli postupak traje puno kraće nego sistemska primjena aktivatora plasminogena. Kateterski usmjerena terapija prema istraživanjima ima učinkovitost od 80% (Bjarnason et al., 1997) te se smatra da bi postotak bio i veći da su u istraživanje bili uključeni samo pacijenti s akutnom iliofemoralnom epizodom DVT. U 5-10% je došlo do krvarenja koja su većinom bila na ubodnom mjestu. PE je

observirana u 1% slučajeva. Plasminogeni aktivator je bio urokinaza koji je povučen s tržišta, dok se trenutno koriste alteplaza i reteplaza koji imaju slične ishode (Chang et al., 2001). 78% pacijenata koji su imali potpunu lizu tromba nakon godinu dana su imali još uvijek potpunu prohodnost vene.

#### Farmakomehanička tromboliza

Perkutana mehanička trombektomija sama po sebi nije toliko uspješna kao kateterski usmjerena ali je korisna kao pomoćna terapija koja pomaže u uklanjanju rezistentnih ugrušaka. Perkutana mehanička tromboliza je vezana uz visoku stopu komplikacija u vidu PE. PE se pojavljuje u oko 18% pacijenata koji su liječeni pulsno-brizgajućom otopinom s plazminogenim aktivatorom, dok su oni liječeni s hepariniziranom fiziološkom otopinom bez plazminogenog aktivatora imali stopu PE od 64%. Pulsno-brizgajuća metoda je asocirana s najvećim distalnim trombima, dok je uz dodatak urokinaze veličina embolusa smanjena. Kateterski usmjerena tromboliza djeluje reperfuzijski najsporije, ali uz najmanje distalnih embolusa.

## Algoritamski postupak za pacijente s iliofemoralnom DVT



### 6.3. Kirurško uklanjanje tromba

Kod DVT cilj je spriječiti ponovnu pojavu i ublažiti simptome te ih spriječiti da progrediraju. Kod pojačanog oticanja noge može doći do stanja koje nazivamo phlebotonia cerulea dolens i ako se to ne liječi može doći do venske gangrene koja može ugroziti zahvaćeni ud. Može doći i do razvoja post-trombotičkog sindroma i poremećaja venskog protoka ili čak do pojave plućne hipertenzije.

Operacija se izvodi tako da se napravi uzdužni rez u unutrašnjoj strani bedra i otkrije se VSM, na veni se zatim napravi uzdužni rez ispod mjesta opstrukcije i uvede se balonirani kateter koji se napuše nakon što prođe kroz tromb. Kada je vrh katetera napuhan on se lagano izvlači s komadićima tromba, to se izvodi onoliko puta koliko je potrebno sve dok ne bude više ostataka tromba. Nakon toga se uvede sukcijski kateter koji usisa dodatne ostatke tromba.

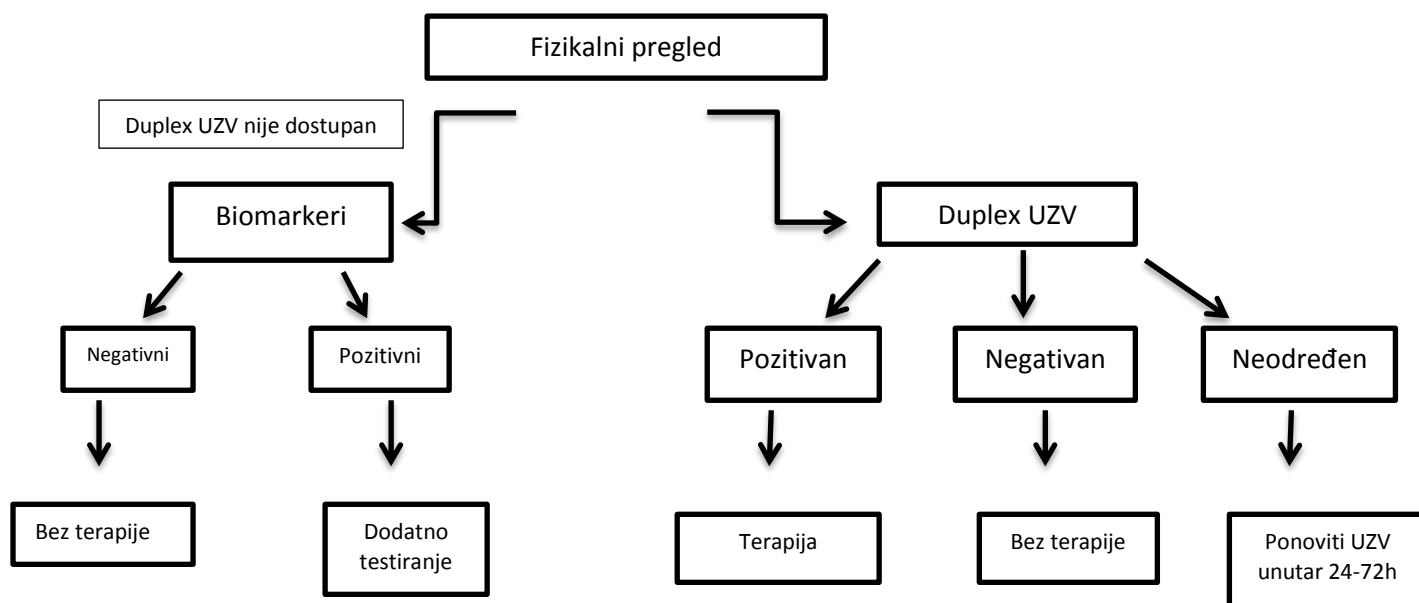
Perkutana mehanička trombektomija je u kombinaciji s trombolitičkom terapijom postala metoda izbora za liječenje kod hitnog uklanjanja tromba. Postupak je manje opasan od operacije i nosi manje rizika od iste. Koriste se dva uređaja u kombinaciji s litičkom terapijom DVT. Uređaji su Power-Pulse Angiojet i Trellis-8.

Power-Pulse Angiojet sistem (Allie et al., 2004), sastoji se od pogonske jedinice, pumpe i raznih vrsta katetera koji funkcioniraju na isti način ali se razlikuju u duljini i širini, ovisno o veličini krvne žile i tromba. Uređaj funkcionira po Bernulli načelu koje glasi: što se brzina više poveća pritisak se smanji i stvara se vakum. Kateter na vrhu ima mlaznice iz kojih pod pritiskom izbacuje fiziološku otopinu retrogradno velikom brzinom, što zatim povlači komadiće tromba i usitnjava ih na mikroskopsku veličinu. Prilikom procedure mjeri se volumen tekućine koji je izvađen (obično oko 500cm<sup>3</sup>) i pola tog volumena se smatra da je izgubljena krv. Prilikom procedure dođe do lize eritrocita te se u mokraći može naći hemoglobin, treba biti na oprezu kod pacijenata s

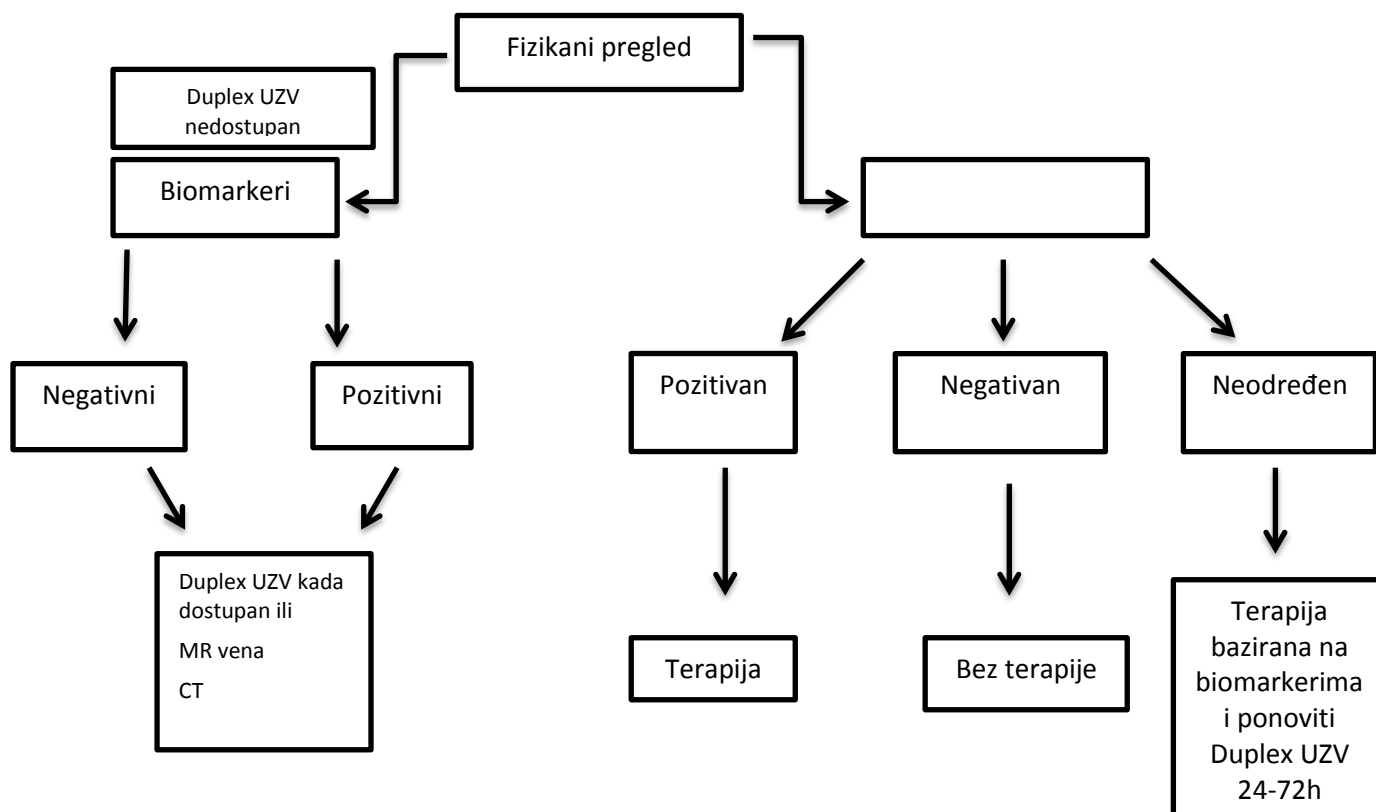
bolestima bubrega jer hemoglobin opterećuje rad bubrega. Pacijenti bi trebali biti dobro hidrirani prije zahvata. Nakon što se tromb ukloni preporuča se vrijeme čekanja od otprilike 30min da bi litičko djelovanje plazminogenog aktivatora imalo dovoljno vremena za aktivaciju.

Trellis-8 uređaj koristi potpuno drugačiji pristup, ona je naime proizveden za upotrebu isključivo s litičkim sredstvom. On se sastoji od pogonske jedinice, okluzijskog balona, priključka za infuziju i priključka za sukciju te žice za usitnjavanje ugruška. Ugrušak se izolira između dva okludirajuća balona koji se nalaze ispred i iza tromba te ga ograđuju od ostatka krvotoka. U ograđenom segmentu krvne žile se dodaje litička tvar koja djeluje izravno na tromb. Nakon toga vodilica se zamijeni žicom za usitnjavanje ugruška i počne rotaciju od 3000r/min koja mješa litičku otopinu i ugrušak. Prednost ovog uređaja je u tome što se koristi manja količina trombolitičkog lijeka koji je mehanički ograđen od sistemnog krvotoka, a komadići tromba se potpuno uklanjaju iz tijela te nema opasnosti od nastanka plućne embolije. Perkutana trombektomija postaje jedan od bitnih faktora u liječenju DVT-a, no potrebno je još provesti istraživanja kako bi se točno definirala stanja koja najviše imaju koristi od ovih metoda.

## Mala sumnja na DVT



## Srednja do visoka sumnja na DVT



## 7. ZAKLJUČAK

Kao i kod svake bolesti, cilj medicine u liječenju DVT je zaliječiti, poboljšati kvalitetu života, povećati preživljenje, spriječiti ponovni nastanak bolesti, suzbiti nuspojave lijekova, smanjiti broj komorbiditeta i svesti troškove liječenja na minimum. DVT je česta bolest od koje boluje velik broj ljudi, često ju možemo naći kao prateću bolest u nekim drugim stanjima. Nerijetko su to pacijenti s teškim dijagnozama, ali uvijek treba imati na umu da s pravodobnim liječenjem možemo kvalitetno tretirati i razriješiti. Simptomi nisu uvijek jasni i treba provesti temeljitu obradu pacijenta, brzina obrade ovisi o iskustvu i znanju samog liječnika koje se uvijek može nadopuniti i unaprijediti.

## 8. ZAHVALE

Zahvaljujem se doc.dr.sc. Vinko Vidjak, dr.med., na ukazanom povjerenju, strpljenju, poduci i savjetima pri izradi ovog diplomskog rada. Zadovoljstvo je imati kao mentora vrhunskog stručnjaka u profesionalnom smislu, liječnika s izuzetnim znanjem i komunikacijskim vještinama i osobu na koju se treba ugledati.

U Zagrebu, lipanj 2015.

Andrija Majcan

## 9. POPIS LITERATURE

Naess IA, Christiansen SC, Romunstadt P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 692-9

Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. 'The Study of Men Born in 1913'. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1665-70

Nicolaides AN, Breddin HK, Fareed J, et al. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol* 2001; 20 (1): 1-37.

Sevitt S, Gallagher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinico-pathological study in injured and burned victims. *Br J Surg* 1961; 48 : 475-89.

Nicolaides AN, Breddin HK, Carpenter P, et al. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2005; 24 (1): 1-26.

Sartwell PE, Masi AT, Arthes FG, et al. Thromboembolism and oral contraceptives: An epidemiologic case-control study. *Am J Epidemiol* 1969; 90: 365-80.

Allie DE, Herbert CJ, Lirtzman MD, et al. Novel simultaneous combination chemical thrombolysis/rheolytic thrombectomy therapy for acute critical limb ischemia: the power-pulse spray technique. *Cathet Cardiovascular Interv* 2004; 63: 512-22

Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism: International consensus statement. (Guidelines according to scientific evidence) *Int Angiol* 2006; 25: 101-61.

Meissner MH, Wakefield TH, Ascher E, et al. Acute venous disease: venous thrombosis and venous trauma. *J Vasc Surg* 2007; 46: 25S-53S

Prandoni P, Lensing A, Cogo A, et al. The long term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.

Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld CS. Long-term outcome of deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1031-5.

Talbot SR, Oliver MA, Techniques of venous imaging. Pasadena, CA: Appleton Davies 1991.

Guyton AC, Hall J. Medical physiology, 9th edn. Philadelphia, PA: Saunders, 1996

Rothe CF. Venous System: Physiology and capacitance vessels. In: Shepherd JT and Abboud FM, eds. Handbook of Physiology, vol. III, Peripheral Circulation and Organ blood flow, section 2, The Cardiovascular System. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1983: 397-452.

Shepherd JT. Role of the veins in the circulation. Circulation 1966; 33: 484-91.

Pollack AA, Wood EH, Venous pressure in the saphenous vein at the ankle in man during exercise and changes in posture. J Appl Physiol 1949; 1: 649-62.

Nicolaides AN, Hussein MK, Szendro G, et al. The relation of venous ulceration with ambulatory venous pressure measurements. J Vasc Surg 1993; 17: 414-19.

Alkjaersig N, Fletcher AP, Sherry S. The mechanism of clot dissolution by plasmin. J Clin Invest 1959; 38: 1086-95.

Browne NL, Thomas ML, Pim HP. Streptokinase and deep vein thrombosis. BMJ 1968; 3: 717-20

Tsapogas MJ, Peabody RA, Wu KT, et al. Controlled study of thrombolytic therapy in deep vein thrombosis. Surgery 1973; 74: 973-84.

Marder VJ, Soulen RL, Atichartakarn V, et al. Quantitative venographic assesment of deep vein thrombosis in the evaluation of streptokinase and heparin therapy. J Lab Clin Med 1977; 89: 1018- 29.

Chang R, Cannon RO, III, Chen CC, et al. Daily catheter-directed single dosing of t-PA in treatment of acute deep venous thrombosis of the lower extremity. J Vasc Interv Radiol 2001; 12 (2): 247-52.

Screaton NJ, Gillard JH, Berman LH, Kemp PM. Duplicated superficial femoral veins: a source of error in sonographic investigation od deep vein thrombosis. Radiology 1998; 206: 397-401.

Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh ACCP Conferece on Antithromotic and Thrombolytic Therapy.Chest 2004; 126: 401S-428S.

## 10. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI

Ime i prezime:           Andrija Majcan  
Datum rođenja:         26. listopad 1989. godine  
Mjesto rođenja:        Bjelovar, Hrvatska

### ŠKOLOVANJE I IZOBRAZBA

Fakultet:                Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet (2008.-2015.)  
Srednja škola:         Opća Gimnazija Bjelovar, Hrvatska  
Osnovna škola:         III. Osnovna škola, Bjelovar, Hrvatska

### POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: aktivno služenje engleskim jezikom