

Primjena plazmafereze u liječenju bolesnika s trombotičkom trombocitopeničnom purpurom

Hošnjak, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University North / Sveučilište Sjever**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:122:172442>

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

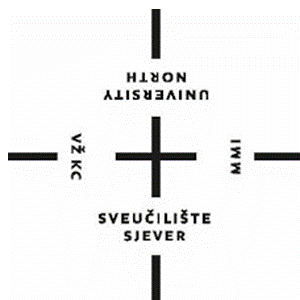
Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-03**



Repository / Repozitorij:

[University North Digital Repository](#)





Sveučilište

Sjever

Diplomski rad br. 0995/336D

**Primjena plazmafereze u liječenju bolesnika s trombotičkom
trombocitopeničnom purpurom**

Ivana Hošnjak,

Varaždin, listopad 2021.





Sveučilište

Sjever

Studij: menadžment u sestrinstvu

Diplomski rad br. 0995/336D

**Primjena plazmafereze u liječenju bolesnika s trombotičkom
trombocitopeničnom purpurom**

Student

Ivana Hošnjak

Mentor

prof.dr.sc. Hrvoje Hećimović

Varaždin, listopad 2021.



**IZJAVA O AUTORSTVU
I
SUGLASNOST ZA JAVNU OBJAVU**

Završni/diplomski rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smiju koristiti dijelovi tuđih radova (knjiga, članaka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora s interneta, i drugih izvora) bez navođenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prisvajanjem tuđeg znanstvenog ili stručnoga rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja, IVANA HOŠVIJAK (ime i prezime) pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom PRIMJENA PLAZMAFEREZE U LIJEČENJU BOLESNIKA (upisati naslov) te da u navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica:
(upisati ime i prezime)

Ivana Hošvijak
(vlastoručni potpis)

Sukladno Zakonu o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju završne/diplomske radove sveučilišta su dužna trajno objaviti na javnoj internetskoj bazi sveučilišne knjižnice u sastavu sveučilišta te kopirati u javnu internetsku bazu završnih/diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice. Završni radovi istovrsnih umjetničkih studija koji se realiziraju kroz umjetnička ostvarenja objavljuju se na odgovarajući način.

Ja, IVANA HOŠVIJAK (ime i prezime) neopozivo izjavljujem da sam suglasan/na s javnom objavom završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom PRIMJENA PLAZMAFEREZE U LIJEČENJU BOLESNIKA (upisati naslov) čiji sam autor/ica.

Student/ica:
(upisati ime i prezime)

Ivana Hošvijak
(vlastoručni potpis)

Predgovor

Za izradu ovog diplomskog rada veliku zahvalnost ponajprije, dugujem svojem mentoru prof. dr. sc. Hrvoju Hećimoviću na prihvaćanju mentorstva te profesionalnoj pomoći oko rada. Posebno sam zahvalna prof. dr. sc. Inu Husedžinoviću koji mi je pomogao svojim savjetima, zahvalna sam na njegovom izdvojenom vremenu i strpljenju.

Veliku zahvalnost želim iskazati mojoj profesorici dr. sc. Marijani Neuberg na razumijevanju i toplini, koja je vjerovala u mene i moj uspjeh kada ni sama to nisam.

Posebnu zahvalnost iskazujem svojim roditeljima koji su me podržavali u ovom studiranju, te bili uz mene i moju djecu u svakom trenutku i bez čije podrške ovaj moj uspjeh nebi bio moguć ni potpun.

Sažetak

Trombotička trombocitopenična purpura (TTP) rijetka je bolest koju karakterizira mikroangiopatska hemolitička anemija i teška trombocitopenija uzrokovana stvaranjem mikro tromba. Može biti kongenitalna, odnosno urođena, kao rezultat mutacije u proteinu ADAMTS13 (A Dezintegrin i metaloproteaza s Thrombo Spondin tip 1), cijepajući multimerne von Willebrandova faktora (VWF) ili stečena razvojem autoantitijela usmjerenih protiv ADAMTS13. Izvorni opis TTP-a 1924. godine od strane Moschowitza detaljno opisuje pentadu znakova i simptoma, koji uključuju anemiju, trombocitopeniju, vrućicu, neurološki poremećaj i oštećenje bubrega. Na dijagnozu TTP-a treba sumnjati u prisutnosti gore opisanih kliničkih značajki. S obzirom na kliničku hitnost, liječenje treba započeti empirijski prije nego što se dijagnoza potvrdi laboratorijskim ispitivanjem. Za utvrđivanje dijagnoze TTP-a potrebna je nedostatna aktivnost ADAMTS13 od <10%. Dalje istraživanje anti-ADAMTS13 IgG inhibitornih autoantitijela potrebno je da bi se dokumentirao mehanizam nedostatka ADAMTS13. Zlatni standard u liječenju TTP-a je terapijska izmjena plazme, odnosno plazmafereza. To je invazivna terapijska metoda koja odvaja plazmu od krvnih stanica. Patogena antitijela ili druge velike molekule se uklanjaju, a plazma se zamjenjuje humanim albuminom i / ili svježim smrznutom plazmom. Medicinska sestra ima iznimno važnu ulogu u liječenju bolesnika s trombotičkom trombocitopeničnom purpurom, posebno u liječenju primjenom plazmafereze. Asistira liječniku tijekom plasiranja dijaliznog centralnog venskog katetera, odgovorna je za osiguravanje plazme ili albumina iz transfuzijske službe, te pripremu uređaja i vantjelesnog kruga za plazmaferezu. Isto tako, intervencije medicinske sestre uključuju procjenu i pripremu bolesnika za postupak plazmafereze te praćenje eventualne pojave komplikacija.

Ključne riječi: trombotička trombocitopenična purpura, ADAMTS13, dijagnoza, plazmafereza

Abstract

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare disease characterized by microangiopathic hemolytic anemia and severe thrombocytopenia caused by microthrombus formation. It can be congenital as a result of a mutation in the ADAMTS13 protein (A disintegrin and metalloprotease with Thrombospondin type 1), cleaving von Willebrand factor (VWF) multimers, or acquired by the development of autoantibodies directed against ADAMTS13. The original description of TTP in 1924 by Moschowitz describes in detail the pentad of signs and symptoms, which include anemia, thrombocytopenia, fever, neurological disorder, and kidney damage. The diagnosis of TTP should be suspected in the presence of the clinical features described above. Due to clinical urgency, treatment should be initiated empirically before the diagnosis is confirmed by laboratory examination. Insufficient ADAMTS13 activity of <10% is required to diagnose TTP. Further investigation of anti-ADAMTS13 IgG inhibitory autoantibodies is needed to document the mechanism of ADAMTS13 deficiency. The gold standard in the treatment of TTP is the therapeutic exchange of plasma, or plasmapheresis. It is an invasive therapeutic method that separates plasma from blood cells. Pathogenic antibodies or other large molecules are removed and plasma is replaced by human albumin and / or fresh frozen plasma. The nurse has an extremely important role in the treatment of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura, especially in the treatment using plasmapheresis. She assists the physician during the placement of a dialysis central venous catheter, is responsible for providing plasma or albumin from the transfusion service, and preparing the device and extracorporeal circuit for plasmapheresis. Also, nurse interventions include assessing and preparing patients for plasmapheresis and monitoring for complications.

Key words: thrombotic thrombocytopenic purpura, ADAMTS13, diagnosis, plasmapheresis

Popis korištenih kratica

ACD	antikoagulantna kiselinsko-citratna dekstroza (eng. <i>anticoagulant acid-citrate dextrose</i>)
ADAMTS13	<i>A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs</i>
ALP	akalna fosfataza
CVK	centralni venski kateter
CPP	plazma siromašna krioprecipitatom (eng. <i>cryoprecipitate-poor plasma</i>)
DFPP	dvostruka filtracijska plazmafereza (eng. <i>double filtration plasmapheresis</i>)
HAART	visokoaktivna antiretrovirusna terapija (eng. <i>highly active anti retroviral therapy</i>)
HELP	HELLP sindrom (eng. <i>hemolysis, elevated liver function tests, low platelets</i> = hemoliza, patološki testovi jetrene funkcije, trombocitopenija)
HIT	trombocitopenija inducirana heparinom (eng. <i>heparin induced thrombocytopenia</i>)
HIV	virus humane imunoideficijencije
HUS	hemolitičko uremični sindrom
IVAD	implantabilni pristupni uređaji (eng. <i>implantable access devices</i>)
KKS	kompletna krva slika
LDH	laktatdehidrogenaza
MAHA	mikroangiopatska hemolitička anemija
PEX	plazmafereza (eng. <i>plasma exchange</i>)
SOP	standardne operativne procedure
SSP	svježe smrznuta plazma

TCVC	tunelirani centralni venski kateter (eng. <i>tunneled central venous catheter</i>)
TMA	trombotička mikroangiopatska anemija
TTP	trombotička trombocitopenična purpura
RTX	Rituksimab
VWF	von Willebrandov faktor

Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Trombotička trompocitopenična purpura	3
2.1. Etiologija	4
2.2. Epidemiologija	5
2.3. Patofiziologija	6
2.4. Klasifikacija TTP-a	8
2.5. Klinička slika	9
2.6. Dijagnostički postupci	12
2.7. Liječenje	16
2.8. Komplikacije	17
2.9. Prognoza bolesti	18
3. Plazmafereza	19
3.1. Povijesni pregled liječenja plazmaferezom	20
3.2. Osnovni princip djelovanja plazmafereze	21
3.2.1. Vaskularni pristup.....	21
3.2.2. Tehnike izmjene plazme	23
3.2.3. Antikoagulacija.....	25
3.2.4. Zamjenske tekućine	26
3.2.5. Učestalost primjene plazmafereze	27
3.2.6. Mehanizam djelovanja plazmafereze	28
3.3. Kontraindikacije za primjenu plazmafereze	30
3.4. Komplikacije plazmafereze	30
4. Primjena plazmafereze u liječenju TTP-a.....	32
4.1. Terapijski ciljevi plazmafereze u liječenju TTP-a	32

4.2. Provođenje postupka i učestalost provođenja plazmafereze u liječenju TTP-a.....	34
4.3. Mjerenje kliničkih ishoda.....	35
4.4. Vrste plazme za postupak plazmafereze u liječenju TTP-a	36
5. Uloga medicinske sestre u liječenju bolesnika s TTP-om	37
5.1. Procjena i priprema bolesnika prije postupka plazmafereze.....	37
5.2. Priprema uređaja za provođenje postupka plazmafereze.....	40
5.3. Standardni operativni postupci za nuspojave liječenja plazmaferezom	41
6. Zaključak.....	44
7. Literatura.....	46
Popis slika.....	50
Popis tablica.....	51

1. Uvod

Trombotička trombocitopenična purpura (TTP) rijetka je bolest koju karakterizira mikroangiopatska hemolitička anemija (MAHA) i teška trombocitopenija uzrokovana stvaranjem mikro tromba. Od 2001. godine poznato je da je TTP uzrokovana ozbiljnim nedostatkom ADAMTS13 (dezintegrin i metaloproteinaza s motivom trombospondina tipa 1, član 13), metaloproteaze koja cijepa ultra velike multimere von Willebrandova faktora (VWF) kojeg oslobađaju endotelne stanice [1].

To je rijetka je, po život opasna trombotička mikroangiopatija koja uzrokuje značajan morbiditet i smrtnost ako se odmah ne prepozna i ne liječi.

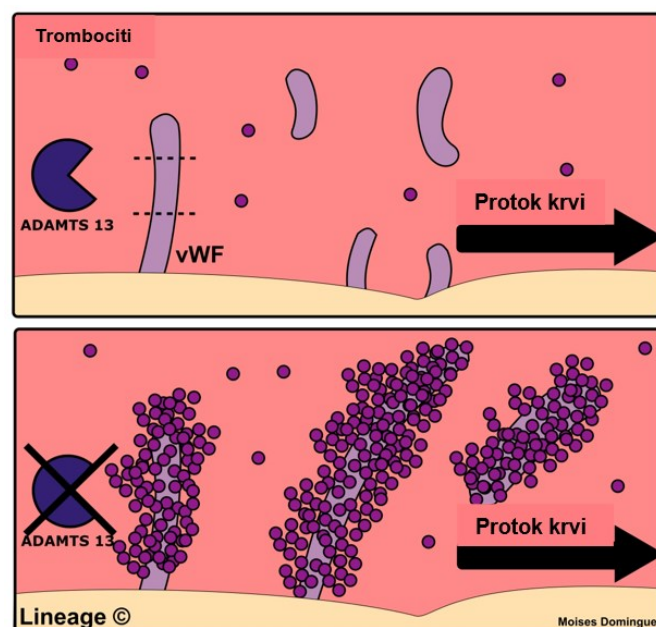
Povijesno gledano, godine 1924. dr. Eli Moschcowitz opisao je šesnaestogodišnju djevojčicu koja je umrla u roku od 2 tjedna nakon naglog početka i napredovanja petehijalnih krvarenja, bljedila, vrućice, paralize, hematurije i kome. Tijekom obdukcije su otkriveni rašireni mikrovaskularni "hijalinski" trombi, a ti rašireni trombi u arteriolama i kapilarima, za koje je kasnije utvrđeno da su u velikoj mjeri sastavljeni od trombocita, i danas ostaju patološko obilježje Moschcowitzove bolesti ili trombotičke trombocitopenične purpure. Moschcowitz je sumnjao da je moćan aglutinativni i hemolitički otrov odgovoran za ovu bolest [2].

Do 1980-ih do 1990-ih etiologija TTP-a ostala je nepoznata, a njezin je ishod bio koban 90% slučajeva. Godine 1982. prvi se put sumnja na ulogu von Willebrandova faktora, multimernog glikoproteina presudnog za adheziju i agregaciju trombocita pri visokim posmičnim brzinama protoka krvi, dok je 1985. godine, prisutnost velike količine VWF (u usporedbi s fibrinogenom) dokazana unutar identificiranih mikrotromba visceralnih trombocita histopatologijom u bolesnika s TTP-om u mirovanju. Pokazano je da empirijska terapijska izmjene plazme, odnosno plazmafereze dramatično poboljšava prognozu TTP-a, omogućujući 85% preživljavanja [3].

Danas se općenito vjeruje da intravaskularno nakupljanje trombocita pod visokim posmičnim stresom u mikrocirkulaciji rezultira trombocitopenijom, ishemijskom neurološkom, bubrežnom i drugim organskim disfunkcijama i intravaskularnom fragmentacijom crvenih krvnih stanica u djelomično začepjenim arteriolama i kapilarama [2].

2. Trombotička trompocitopenična purpura

Posljednjih 20 godina obilježila je veza između stare bolesti, trombotičke trompocitopenične purpure (TTP) i mladog proteina ADAMTS13 (dezintegrin i metaloproteaza s ponovcima trombospondina tipa 1, član 13) (slika 2.1.). Na temelju boljeg razumijevanja patofiziologije i kao rezultat stvaranja TTP registara širom svijeta, postignut je veliki napredak u razumijevanju ove povijesno fatalne bolesti povezane s raširenim mikrovaskularnim trombima trompocita, što omogućava značajno poboljšanje u dijagnozi i terapijskom upravljanju. Danas se TTP dobro utvrdio kao rijetka hematološka bolest s prosječnom godišnjom prevalencijom od 10 slučajeva / milijun ljudi i godišnjom incidencijom od 1 novi slučaj / milijun ljudi. Prva akutna epizoda TTP-a uglavnom se javlja tijekom odrasle dobi (90% svih slučajeva TTP-a), ali postoje i neki oblici koji se javljaju kod djece i adolescenata (10% svih slučajeva TTP-a) [3].



Slika 2.1. Prikaz trombotičke trompocitopenične purpure

Izvor: <https://step1.medbullets.com/hematology/107031/thrombotic-thrombocytopenic-purpura-ttp>

2.1. Etiologija

Trombotička trombocitopenična purpura je kategorizirana kao mikroangiopatska hemolitička anemija, što je skupina poremećaja koju karakteriziraju hemolitička anemija, trombocitopenija i oštećenje malih žila (mikroangiopatija). Nije ga lako razlikovati od stanja koja uzrokuju trombotičku mikroangiopatiju, gdje hemoliza nije česta. U posljednja dva desetljeća postignut je izuzetan napredak u razumijevanju patogeneze i liječenja TTP-a, njegovom transformacijom iz univerzalno fatalnog stanja (smrtnosti veće od 90%) u bolest koja se može liječiti s manje od 10% smrtnosti pravovremenim liječenjem [4].

Važno je razlikovati TTP od hemolitičko uremičnog sindroma (HUS) koji ima sličnu kliničku manifestaciju. Autoantitijela protiv faktora H i I u sustavu komplementa otkrivaju se u nekim slučajevima HUS-a. Također, neki su bolesnici imali mutacije trombomodulina i diacilglicerol kinaze E. Kinin je bio prvi lijek povezan s trombotičkom mikroangiopatskom anemijom (TMA). Niže doze gemcitabina u kombinaciji s docetaxelom i oksaliplatinom povezane su s trombotičkom mikroangiopatskom anemijom. Tiklopidin i klopidogrel nalik antitrombocitima razvijaju TTP. Sirolimus može uzrokovati TMA nakon transplantacije. Kemoterapijski lijekovi poput mitomicina-c, gemcitabina, cisplatina i karboplatina korespondiraju TMA. Nedostatak vit B-12 povezan je s TMA koji se naziva TTP [5].

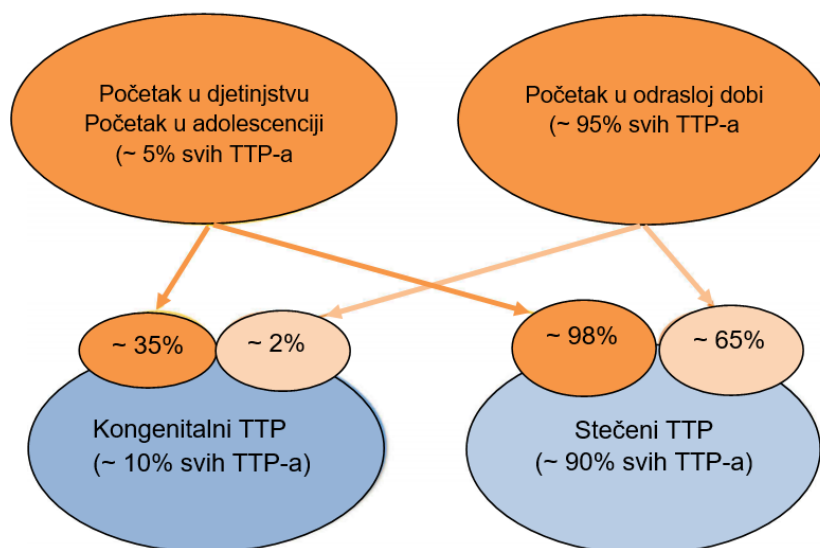
U razvoju stečenog TTP-a su identificirani genetski čimbenici, a ženski spol i pretilost također su dokazani kao predisponirajući čimbenici za razvoj autoantitijela protiv ADAMTS13 [6].

Trudnoća može biti početni događaj za otprilike 5-25% slučajeva TTP-a, koji označava kasni početak urođenog TTP-a odraslih ili akutni idiopatski TTP. Teško je razlikovati TTP od uobičajenih TMA povezanih s trudnoćom, kao što su preeklampsija, HELLP sindrom (hemoliza, povišeni jetreni enzimi, niske

vrijednosti trombocita) i HUS-a, pogotovo ako se TTP razvije nakon poroda [7].

2.2. Epidemiologija

Trombotička trombocitopenična purpura rijetka je bolest s učestalošću od 4 slučaja na milijun stanovnika. Međutim, pojačana svijest o stanju i povećanje predispozicijskih stanja poput transplantacije koštane srži doveli su do toga da se posljednjih godina dijagnosticira više slučajeva. TTP je češći u žena u trećem i četvrtom desetljeću, što odražava njegovu autoimunu prirodu. Također je češća među Afroamerikancima i rjeđe se javlja u djece. Međutim, TTP se može naslijediti ili steći, a nasljedni oblik TTP-a obično se javlja u novorođenčadi, sa žuticom sekundarnom od hemolitičke anemije ili u dojenačkoj dobi kada infekcije često ubrzavaju njegov početak (slika 2.2.1.). Neki slučajevi kongenitalnog TTP-a mogu se prvi put dijagnosticirati u odrasloj dobi (npr. u trudnica) [4].



Slika 2.2.1. Bolesnici s TTP-om

Izvor: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31107120/>

Najveća stopa incidencije je u bolesnika starih 18-49 godina. TTP u odraslih pacijenata ima stečenu disfunkciju i ozbiljan nedostatak ADAMTS13 koji se javlja kod jednog na 100 000 osoba godišnje. Uglavnom rani znakovi TTP započinju trudnoćom. Trudnoća može biti čimbenik rizika za akutni stečeni TTP i otkriva nasljedni oblik bolesti [5].

Stečena TTP koja se javlja u djetinjstvu znatno je rjeđa i obuhvaća približno 10% svih slučajeva. Oskudni su podaci o učestalosti i prevalenciji stečenog TTP-a kod djece i adolescenata. Francuski nacionalni registar TMA procjenjuje da je godišnja učestalost stečenog TTP-a započetih u djetinjstvu 0,2 novih slučajeva na milijun s prevalencijom od 1 na milijun slučajeva, što je u skladu sa stopom incidencije stečenog TTP-a u dječjoj dobi pronađenoj u registru u Oklahomi od 0,1 slučaja na milijun [8].

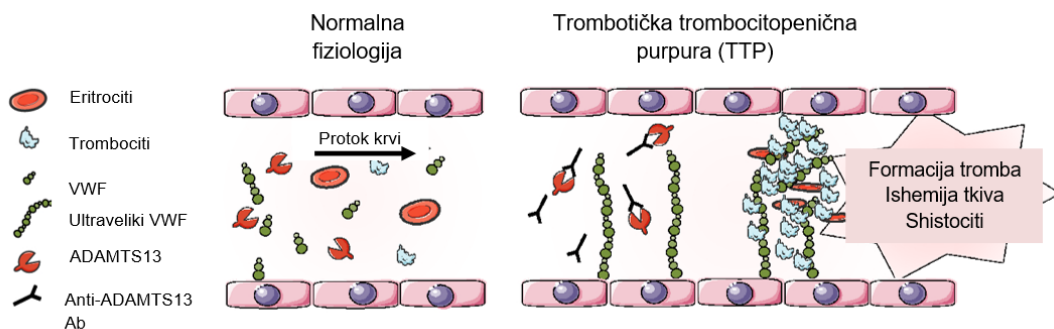
Incidencija TTP/HUS procjenjuje se na 10-13% za sve bolesnike s klinički sumnjivim TTP/HUS, na 3,5–5,5 za bolesnike s idiopatskim TTP-HUS i na 1,0-2,5 na milijun godišnje za bolesnike s teškim nedostatkom proteina ADAMTS13 (aktivnost <5%). Žene prije 50. godine imaju veći rizik od muškaraca s omjerom od oko 2 : 1 koji postaje jednak nakon 60. godine života. Kongenitalni TTP često se javlja između novorođenčadi i 5 godina, za razliku od idiopatskog TTP s najvećom incidencijom između 30 i 50 godine. *Escherichia coli* je najčešći uzrok HUS-a koji se distribuira tijekom djetinjstva s učestalošću 20 na milijun djece, dok se smatra da se atipični HUS javlja puno rjeđe [9].

2.3. Patofiziologija

Definicija za TTP-a mijenjala se tijekom vremena. U početku akutna epizoda TTP-a definirana je kliničkim kriterijima (multivisceralni ishemijski simptomi uglavnom usmjereni na mozak) i standardnim biološkim kriterijima (mikroangiopatska hemolitička anemija i teška trombocitopenija) koji su se javljali u odsustvu drugih očiglednih uzroka. Ova je definicija nedavno

upotpunjena prisutnošću ozbiljnog nedostatka ADAMTS13 (aktivnost, 10%), koji je jedini biološki biljeg specifičan za TTP [3].

U posljednjih 20-ak godina znanstvenici su stekli izuzetno bolje razumijevanje patofiziologije TTP-a, obzirom na ulogu metaloproteaze u normalnoj hemostazi. TTP je stanje disfunkcije ili nedostatka proteaze koja cijedi von Willebrandov faktor (VWF), identificirano kao A dezintegrina slična i metaloproteaza s motivom ThromboSpondin type1 13 (ADAMTS13). Plazma VWF izlučuju endotelne stanice, kao i endotelne stenice pohranjene u tijelima Weibel-Palade i u granulama trombocita. Njegova je uloga posredovati prijanjanje trombocita i pokrenuti trombozu na mjestima vaskularnih ozljeda. VWF se izlučuje kao polimerni protein koji se sastoji od multimera, a najveći multimeri su najučinkovitiji u promicanju adhezije trombocita vezujući se na površinske receptore glikoproteina Iba-IX-V trombocita. ADAMTS13 cijepa ultra velike multimere, sprječavajući neprikladnu adheziju i trombozu trombocita. Izlučivanje UL-vWF iz EC stimuliraju upalni citokini (faktor nekroze tumora-alfa [TNF- α], interleukin IL-8 i IL-6), Shiga toksin, estrogen i drugi agonisti (slika 2.3.1.) [10].



Slika 2.3.1. Patofiziologija TTP-a

Izvor: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-019-05736-5/figures/3>

Teški nedostatak ADAMTS-13 rezultat je antitijela koja inhibiraju aktivnost ADAMTS-13 ili povećavaju klirens ADAMTS-13 u stečenom TTP-u i

homozigotne ili složene heterozigotne mutacije ADAMTS-13 u nasljednom obliku bolesti. Ako aktivnost ADAMTS13 dosegne nižu od 10%, divovski VWF ne bi se cijepio i nakupio na površini endotela. Studije pokazuju da će se u akutnim TTP oštećenim markerima oštećenih endotelnih stanica osloboditi trombomodulin, tkivni aktivator plazminogena, molekule međustanične adhezije, molekule vaskularne adhezije i mikročestice endotela [5].

2.4. Klasifikacija TTP-a

Trombotska mikroangiopatija (TMA) izraz je za bolesti kod kojih diseminirani mikrotrombi sastavljeni od aglutiniranih trombocita opstruiraju arteriole i kapilare. Trombotička trombocitopenija purpura i hemolitički uremični sindrom dvije su glavne bolesti povezane s TMA.

TTP može biti kongenitalni, odnosno urođeni kao rezultat mutacije u proteinu ADAMTS13 (A Dezintegrin i metaloproteaza s Thrombo Spondin tip 1), cijepajući multimerne von Willebrandova faktora (VWF) ili stečeni razvojem autoantitijela usmjerenih protiv ADAMTS13 [9].

Kongenitalni TTP rijedak je poremećaj s nešto više od 100 bolesnika širom svijeta, međutim, vjeruje se da je ovaj broj podcijenjen. Ima raznolik fenotip i može se pojaviti u bilo kojoj dobi. Akutni idiopatski TTP najčešći je oblik TTP-a. To je autoimuna bolest koju karakteriziraju antitijela, obično IgG, usmjerena protiv ADAMTS13 [7]. Kongenitalni TTP, također nazvan Upshaw-Schulmanov sindrom, je povezan s recesivnim bialeličnim mutacijama gena ADAMTS13 (homozigotne ili složene heterozigotne mutacije gena ADAMTS13). Obiteljsko srodstvo također je zabilježeno u kongenitalnoj TTP. Karakteriziran je kliničkim, fenotipskim i genotipska heterogenostima. Dob početka kongenitalnog TTP-a definira dva različita entiteta u smislu kliničke prezentacije i profilaktičkog liječenja, te promjenjiva penetracija ADAMTS13 varijacije sekvence [3].

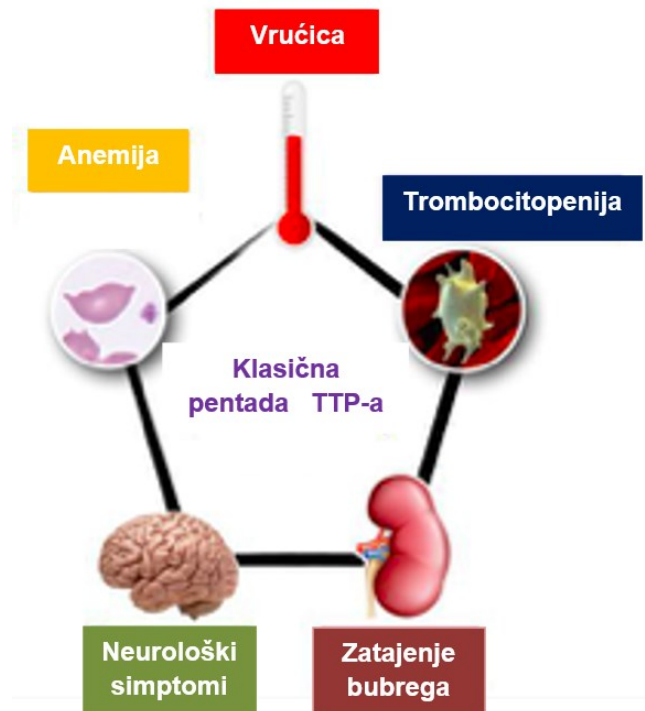
Stečeni TTP najrasprostranjeniji je oblik bolesti (~ 95%), a uglavnom se odnosi na autoantitijela protiv ADAMTS13. Stečeni TTP može se dogoditi tijekom odrasle dobi (90% svih TTP slučajeva) ili tijekom djetinjstva (10% svih slučajeva TTP-a). Prevladavanje bolesti kod žena (omjer spola: ~ 2,5F / 1M) i visoka stopa pozitivnih auto-antitijela protiv ADAMTS13 temelji se na snažnoj autoimunoj pozadini bolesti [3].

Trombotička trombocitopenija purpura može biti početno obilježje virusne humane imunodeficijencije (HIV) ili kod onih s niskim brojem CD4 nakon nepoštivanja antivirusnog liječenja. Remisija ovisi o poboljšanju imunološkog statusa bolesnika, jer zaustavljanje visokoaktivne antiretrovirusne terapije (eng. *highly active anti retroviral therapy* - HAART) može rezultirati akutnim relapsom TTP-a, ali kontinuirana uporaba HAART-a obično sprječava daljnje relapse [7].

2.5. Klinička slika

Izvorni opis TTP-a 1924. godine od strane Moschowitza detaljno opisuje pentadu znakova i simptoma, koji uključuju sljedeće:

1. Anemiju
2. Trombocitopeniju
3. Vrućicu
4. Neurološki poremećaj
5. Oštećenje bubrega (slika 2.4.1.) [4]



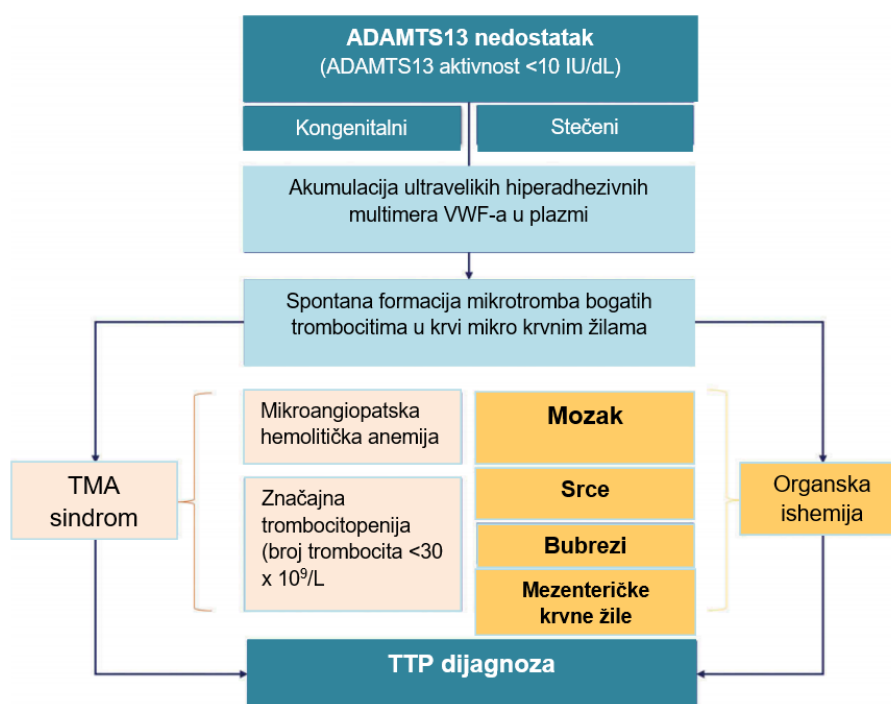
Slika 2.5.1. Klinička prezentacija TTP-a

Izvor: <https://quizlet.com/gb/554212933/thrombotic-thrombocytopenic-purpura-ttp-flash-cards/>

Međutim, ovih pet klasičnih obilježja često nisu očite kod većine bolesnika. Odsutnost pentade ne bi trebala obeshrabriti liječnike da postavljaju dijagnozu TTP-a, što zahtijeva samo prisutnost mikroangiopatske hemolize i trombocitopenije što se ne može objasniti drugačije. Najčešći prisutni simptomi TTP-a su nespecifični i mogu uključivati bolove u truhu, povraćanje i generaliziranu slabost. Neki bolesnici mogu imati ove simptome mnogo tjedana prije nego što se razvije potpuno razvijeni TTP. Vrućica je rijetka, osim ako septička bolest ne pokrene početak stanja, ali visoka temperatura trebala bi potaknuti sumnju na uzrok trombotičke mikroangiopatije koji nije TTP [4].

Mikroangiopatska hemolitička anemija (razina hemoglobina <10 g/dL i obično <7 g/dL), karakterizirani šistocitima na krvnom razmazu i teška trombocitopenija (broj trombocita $<120 \times 10^9/L$, obično $<30 \times 10^9/L$) stalni su znakovi TTP-a i mogu biti povezani s odgovarajućim simptomima kao što su

krvarenje na koži i sluznici, slabost i dispneja. Akutna bubrežna ozljeda neobična je kod TTP-a, ali njezina prisutnost ne bi trebala isključiti dijagnozu TTP-a. Nedavno je definicija TTP-a također dovršena prisutnošću ozbiljnog nedostatka ADAMTS13 (aktivnost <10 IU/dL), specifičnog za TTP (slika 2.5.2.).



Slika 2.5.2. Kongenitalni i stečeni TTP

Izvor: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31107120/>

Prisutnost sistemske mikrovaskularne ishemije u TTP-u klinički se očituje simptomima središnjeg živčanog sustava (zbunjenost, poremećaj vida, napadaji, žarišni neurološki znakovi kao što su fazija i hemipareza te koma), bubrega (akutna ozljeda bubrega) i srčana disfunkcija (nedostatci provodnog sustava srca, kongestivno zatajenje srca, povišeni serum troponin). Iako je dominantni uzrok disfunkcije "unutarnjeg" organa ishemija, trombocitopenija također može dovesti do "vanjskih" manifestacija krvarenja. Uobičajeni simptomi i znakovi uključuju modrice, petehije, menoragiju, epistaksu, hematuriju i gastrointestinalno krvarenje. Ostale kliničke značajke koje se

mogu vidjeti u bolesnika s TTP-om uključuju nespecifičnu bol u trbuhu (vjerojatno rezultat mikrovaskularne ishemije gastrointestinalnog trakta), mučninu, nespecifične ustavne simptome, vrućicu i žuticu (povezane s hemolizom) [11].

2.6. Dijagnostički postupci

Na dijagnozu TTP-a treba sumnjati u prisutnosti gore opisanih kliničkih značajki. S obzirom na kliničku hitnost, liječenje treba započeti empirijski prije nego što se dijagnoza potvrdi laboratorijskim ispitivanjem. Unatoč tome, laboratorijsko ispitivanje je presudno za razlikovanje idiopatskog TTP-a od kongenitalnog TTP-a kao i za razlikovanje TTP-a od ostalih mikroangiopatskih procesa (npr. trombotička mikroangiopatija povezana s malignošću i atipični hemolitički uremički sindrom) koji imaju značajne implikacije na liječenje.

Trombotička trombocitopenična purpura može brzo prijeći u stanje opasno po život, stoga važnost odgovarajuće dijagnoze i liječenja ne može se precijeniti. Donedavno se TTP uglavnom dijagnosticirala kliničkim nalazima poput trombocitopenije i neimune hemolitičke anemije. Međutim, uz ova klinička otkrića, smanjena aktivnost ADAMTS13 ispod 10% međunarodno je prihvaćena kao dijagnostički kriterij za TTP. TTP se klasificira kao stečeni ako je bolesnik pozitivan na auto-antitijela protiv ADAMTS13 i kao urođeni ako se otkriju abnormalnosti gena ADAMTS13 [12].

Opći laboratorijski nalazi povezani s klasičnom TTP pentadom su sljedeći:

- trombocitopenija - opća gornja granica broja trombocita je 100 000 / μ L za dijagnozu trombocitopenije, a većina bolesnika s TTP-om ima broj trombocita u rasponu od 10 000–30 000 / μ L
- hemolitička anemija - bolesnici sa stečenim TTP-om pokazuju mikroangiopatsku hemolitičku anemiju, koju karakteriziraju mehanička oštećenja crvenih krvnih stanica, a razine hemoglobina obično se kreću u

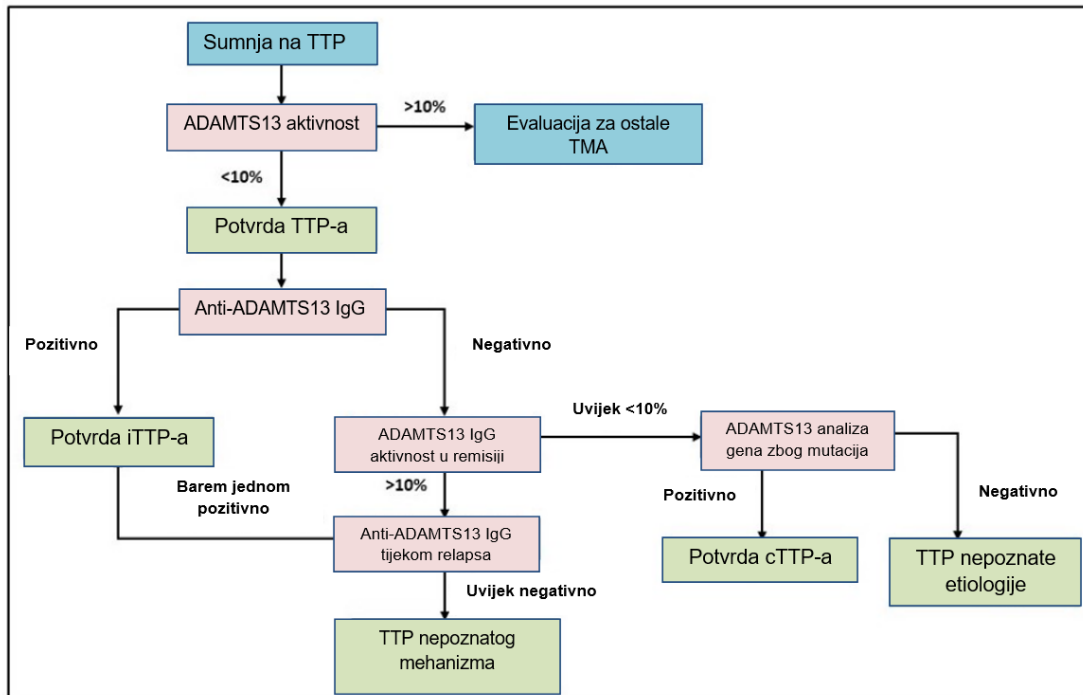
rasponu od 8-10 g/dL; dijagnoza s hemolitičkom anemijom postavlja se na temelju prisutnosti shistocita, povećane razine neizravnog bilirubina, laktat dehidrogenaze i retikulocita, značajno smanjene razine haptoglobina i negativnog izravnog Coombsovog testa

- oštećenje bubrega - može se predstaviti kao blage promjene koje uključuju samo okultnu krv ili pozitivne mokraćne bjelancevine, dok teži slučajevi mogu uključivati povišenu razinu kreatinina u serumu; u većini slučajeva razine kreatinina u serumu su <2 mg/dL, a teška akutna bubrežna disfunkcija koja zahtijeva trenutnu hemodijalizu sugerira HUS

- vrućica - u bolesnika s TTP-om može se javiti povišenje tjelesne temperature 37-39°C pa čak i više (dokumentirana u približno 30% do 72% bolesnika s TTP-om)

- neurološka stanja - bolesnici s TTP-om mogu razviti različita neurološka stanja, od blage glavobolje do ozbiljnijih manifestacija koje uključuju delirij, zbunjenost, promjenu osobnosti, smanjenu razinu svijesti, kvadriplegiju, konvulzije itd.; obično fluktuiraju u težini i mjestu, i često se dramatično poboljšavaju nakon izmjene plazme [12]

Prije liječenja potrebno je iz uzorka krvi procijeniti početnu aktivnost proteina ADAMTS13. Teško smanjena aktivnost ADAMTS13 (<5%) ± prisutnost inhibitora ili IgG antitijela potvrđuje dijagnozu. Smanjena aktivnost ADAMTS13 (<40%, ali > 5%) zabilježena je u širokom spektru ne-TTP stanja kao što su uremija, upalna stanja, stanje nakon kirurškog zahvata i tijekom trudnoće. Specifičnost ozbiljnog nedostatka ADAMTS13 (<5%) u razlikovanju akutnog TTP od HUS-a iznosi 90%. Trenutno dostupni testovi ADAMTS13 uključuju testove aktivnosti, antigena i neutralizirajućih autoantitijela protiv ADAMTS13. Funkcionalni testovi za mjerenje aktivnosti ADAMTS13 temelje se na neuspjehu plazme bolesnika da razgradi VWF multimerne ili sintetičke VWF peptide. Inhibicijska autoantitijela mogu se titrirati *in vitro* pomoću klasičnih studija miješanja, a neutralizirajuća antitijela mogu se otkriti Western blot-om ili imunosorbentnim vezama povezanim s enzimom (slika 2.6.1.) [7].



Slika 2.6.1. Dijagram tijeka za istragu ADAMTS13 u TTP-u

Izvor: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7867179/>

Za utvrđivanje dijagnoze TTP-a potrebna je jako nedostatna aktivnost ADAMTS13 od $<10\%$. Dalje istraživanje anti-ADAMTS13 IgG inhibitornih autoantitijela potrebno je da bi se dokumentirao mehanizam nedostatka ADAMTS13. Analiza gena ADAMTS13 za bialelične mutacije rezervirana je za odabrane situacije radi potvrde dijagnoze cTTP-a. U nekim slučajevima osnovni mehanizam nedostatka aktivnosti ADAMTS13 nije odmah jasan, a ponovljena mjerenja aktivnosti ADAMTS13 u remisiji i anti-ADAMTS13 IgG tijekom recidiva mogu pomoći u postavljanju dijagnoze [8].

Uzorke krvi za laboratorijsku analizu je potrebno poslati prije prve plazmafereze, kao što je prikazano u tablici 2.5.1.

Tablica 2.5.1. Laboratorijska analiza i očekivani rezultati kod sumnje na TTP

Laboratorijska analiza	Očekivani rezultati
Kompletna krvna slika	anemija, trombocitopenija
Broj retikulocita	povišen
Haptoglobin	smanjen
Vrijednosti koagulacije	normalne
Ureja i elektroliti	oštećenje bubrega
Troponin T/Troponin I	zahvaćeno srce
Testovi funkcije jetre	obično normalni
Kalcij	smanjuje se plazmaferezom
Laktat dehidrogenaza (LDH)	povišen zbog hemolize
Analiza urina	prisutnost proteina
Direktni antiglobulinski test	negativan
Hepatitis A, B i C, HIV	prije primjene krvnih derivata i da se izuzme uloga virusa u etiologiji
Elektrokardiogram / Ehokardiogram	za dokumentiranje / praćenje oštećenja srca
CT/MRI mozga	kako bi se utvrdila neurološka uključenost
Krvna grupa i Rh faktor	kako bi se omogućila primjena krvnih pripravaka

Izvor: Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, i sur. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. British Journal of Haematology. 2012;158:323-335.

Glavna diferencijalna dijagnoza za TTP-a je hemolitički uremični sindrom, još jedan TMA povezan s bakterijom *Escherichia coli* koja proizvodi šiga toksin ili s abnormalnostima proteina alternativnog puta komplementa (atipični HUS, aHUS). Druga diferencijalna dijagnoza za TTP su drugi TMA sindromi (većina ih je povezana s drugom bolešću kao što su karcinom, transplantacija organa, sepsa ili trudnoća zbog preeklampsije [3]).

2.7. Liječenje

Potpuni odgovor na liječenje definiran je brojem trombocita iznad $150 \times 10^9/L$ 2 dana uzastopno, zajedno s normaliziranjem vrijednosti laktatdehidrogenaze (LDH) i kliničkim oporavkom. Trajni odgovor na liječenje traje najmanje 30 dana nakon prekida plazmafereze. Ponavljajuća bolest unutar 30 dana nakon postizanja odgovora na liječenje definira pogoršanje, a ponovljena bolest 30 dana ili duže nakon postizanja odgovora na liječenje je relaps. refraktorna bolest definirana je tako da do 30. dana nema odgovora na liječenje i / ili nema trajnog odgovora na liječenje do 60. dana [3]. Prva linija liječenja TTP-a je terapijska izmjena plazme, odnosno plazmafereza uz primjenu steroida, rituximaba, imunoterapije i suportivne terapije.

Kortikosteroidi su terapijski dodatak plazmaferezi, a djeluju kao snažni imunosupresivi i protuupalni agensi smanjujući uvjete visokog posmičnog stresa. Njihova primjena kao monoterapija pokazala je određeni učinak. Iako nijedna formalna usporedba nije pokazala superiornost kombinaciji plazmafereze i steroida u odnosu na plazmaferezu i placebo, steroidi se koriste i preporučuju rutinski, kao i kod drugih imunološki posredovanih bolesti. Obično se primjenjuje prednizon ili ekvivalent u količini od 1–1,5 mg/kg na dan. U usporedbi s ciklosporinom, oni mogu poboljšati aktivnost ADAMTS13 i umanjiti antitijela protiv ADAMTS13. Uz to, kortikosteroidi mogu također smanjiti nuspojave plazmafereze [1].

Rituksimab (RTX) je monoklonsko antitijelo koje cilja CD20 antigen prisutan na B limfnim stanicama. RTX se koristi u refraktornom i / ili recidiviranom TTP-u. Zbog visoke smrtnosti i stope recidiva u bolesnika s aTTP-om, RTX brzo iscrpljuje cirkulirajuće B limfocite, što je rezultiralo smanjenjem protutijela na ADAMTS13. Stoga bi kombinacija RTX-a sa standardnom terapijom za aTTP mogla biti korisna za smanjenje stope recidiva i održavanje dugotrajnog odgovora i smanjenje volumena plazmafereze za akutne epizode [13].

Unatoč napretku u liječenju TTP-a, standardna terapija plazmaferezom i kortikosteroidima nije uvijek učinkovita u postizanju remisije i može biti povezana s pogoršanjima, relapsima i smrtnošću. Otkriće njegove imunološki posredovane etiologije potaknulo je upotrebu drugih modaliteta liječenja na temelju njegove patofiziologije. Pokušaji kontrole autoimunosti poduzeti su u prošlosti, uključujući primjena ciklosporina A, vinkristina i ciklofosfamida. Splenektomija je još uvijek učinkovita mjera koja se koristi za refraktornu ili relapsnu TTP. Splenektomija uklanja mjesto stvaranja antitijela protiv ADAMTS13, a također ima ulogu u čišćenju opsoniziranog ADAMTS13 [1].

Tijekom aktivne hemolize potrebna je primjena transfuzije crvenih krvnih stanica i dodavanje folne kiseline. Pokazalo se da je transfuzija kod kritično bolesnih sigurna ukoliko su vrijednosti hemoglobina 70 g/l. Međutim, budući je srčana mikrovaskularna tromboza značajka TTP-a, viša razina hemoglobina može biti potrebna onim s dokazima srčanog zahvaćanja i akutne hemolize. Zbog rizika od precipitacije daljnjih trombotičnih događaja, transfuzija trombocita je kontraindicirana ukoliko nema krvarenja po život [7].

2.8. Komplikacije

Ukoliko se bolesnici oporave od akutne epizode TTP-a ili HUS-a, općenito se ne javljaju dugotrajne komplikacije, međutim, one koje se razvijaju se mogu podijeliti na komplikacije povezane s bolešću i povezane s liječenjem. Komplikacije povezane s bolešću su rijetke. Trajne neurološke abnormalnosti mogu se javiti nakon inače uspješnog liječenja TTP-a. Abnormalnosti mogu biti posljedica stvarnog moždanog udara. Trajno oštećenje bubrega do mjere da je potrebna dijaliza je rijetko, iako blago oštećenje bubrega može trajati tjednima do mjesecima. Komplikacije povezane s liječenjem uključuju preopterećenje tekućinom ili alergijske reakcije na primjenu plazme. Kateteri za plazmaferezu mogu se trombozirati ili inficirati. Tijekom plazmafereze može doći do hipotenzije. Parestezije su povezane s hipokalcemijom zbog

antikoagulantne kiselinsko-citratne dekstroze (eng. *anticoagulant acid-citrate dextrose* - ACD) koja se najčešće koristi u postupcima plazmafereze [14].

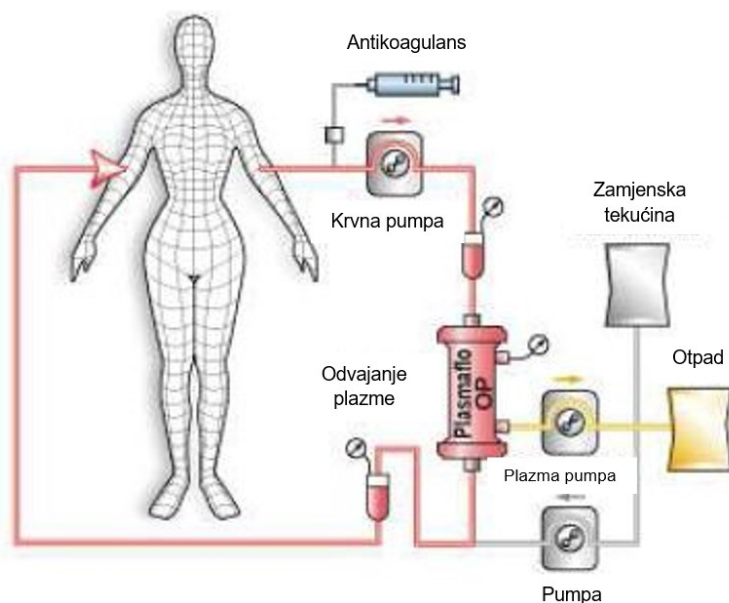
2.9. Prognoza bolesti

Akutni TTP uglavnom je bila smrtonosna bolest do uvođenja terapije plazmaferezom 1970-ih godina. Nedavna istraživanja pokazala su da TTP s ozbiljnim nedostatkom ADAMTS13 (<5%) ima dobar odgovor na izmjenu plazme s relativno niskom stopom smrtnosti (8-19%). Bolesnici s TMA s blagim nedostatkom ADAMTS13 mogu imati višu stopu smrtnosti (18-56%) zbog osnovnih stanja [9].

Ukupna stopa odgovora na izmjenu plazme je 75-90%. Rana stopa smrtnosti je 10-20%. Dugoročno preživljavanje u velikoj mjeri ovisi o prisutnosti ili odsutnosti ozbiljnih popratnih bolesti poput karcinoma, HIV infekcije ili transplantacije solidnih organa. Procijenjena desetogodišnja stopa preživljavanja bolesnika bez komorbidnih stanja je 82%, u usporedbi sa stopom preživljavanja od 50% ako su prisutna komorbidna stanja [14].

3. Plazmafereza

Izmjena plazme, odnosno plazmafereza, invazivna je terapijska metoda koja odvaja plazmu od krvnih stanica. Dakle, patogena antitijela ili druge velike molekule se uklanjaju, a plazma se zamjenjuje humanim albuminom i / ili svježim smrznutom plazmom (SSP). Metoda je prvi put razvijena u prvoj polovici dvadesetog stoljeća. Tijekom godina primijećeno je značajno poboljšanje tehnike postupka plazmafereze, sigurnosti bolesnika i proširenje indikacija. Selektivne tehnike također su uvedene u praksu, što je dovelo do selektivnog uklanjanja proteina i smanjenja gubitka proteina tijekom standardnog postupka, posebno fibrinogena. Tako je postignuta poboljšana učinkovitost i sigurnost bolesnika.



Slika 3.1. Prikaz postupka plazmafereze

Izvor: <https://www.pinterest.ie/pin/146155950380852843/>

3.1. Povijesni pregled liječenja plazmaferezom

Terapijska izmjena plazme je uklanjanje i zamjena plazme, uz vraćanje svih staničnih komponenata bolesnicima. Ovo je najčešći postupak terapijske afereze koji je prvi put primijenjen 1952. godine, a do 1970-ih godina postupak terapijske izmjene plazme se razvio kao način liječenja brojnih neuroloških bolesti. Svrha je ukloniti sredstvo iz plazme, poput antitijela, toksina ili abnormalnog proteina koji uzrokuje kliničke simptome [15].

Abell, Rowntree i Turner su 1914. godine izvijestili o prvom opisu životinjskog modela ručnog uklanjanja plazme s povratkom krvnih zrnaca koji su nazvali plazmafereza. Ova je tehnika prvi put uspješno terapijski primijenjena 1952. godine kod pacijenta sa sindromom hiperviskoznosti zbog Waldenstromove makroglobulinemije [16].

Pojava prvog kontinuiranog separatora protočnih stanica potaknula je veliki interes za njegovu kliničku primjenu. U početku su korišteni automatizirani separatori stanica za prikupljanje granulocita i trombocita od pojedinačnih darivatelja za podršku imunološkim bolesnicima s karcinomom. Međutim 1975. do 1977. godine koristila se automatizirana izmjena plazme kao terapijskog modaliteta u Goodpastureovom sindromu, miasteniji gravis i trombotičkoj trombocitopeničnoj purpuri. U tim se poremećajima pretpostavljalo da izmjena plazme uklanja navodno patogeno antitijelo i, u slučaju TTP-a, također zamjenjuje supstancu koja nedostaje. Koncept uklanjanja patogene tvari s oboljelog pacijenta prelazi u 1000 godina prije Krista i puštanje krvi. Praksa puštanja krvi potječe iz vjerskih ceremonija i magija budući da se smatralo da je bolest uzrokovana nadnaravnim uzrocima. Vrači, svećenici i briači pozvani su istjerivati zle duhove čisteći tijelo puštanjem krvi kako bi uklonili nedefinirane toksine i višak tekućine vraćajući ravnotežu tjelesnih sastojaka [16].

3.2. Osnovni princip djelovanja plazmafereze

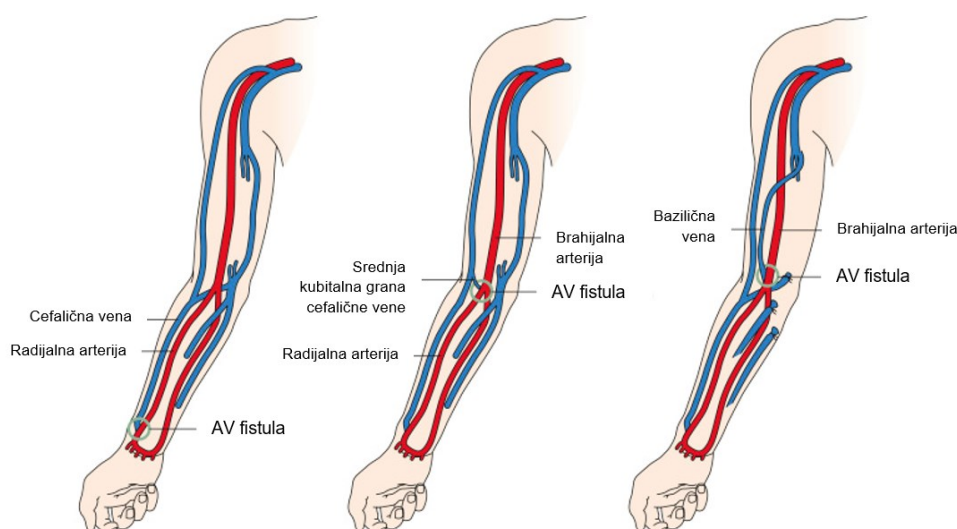
Općenito, plazmaferezom se krv putem pristupnog dijaliznog katetera odvodi iz cirkulacije bolesnika i prenosi u filter, odvajajući plazmu od krvnih stanica. Nakon toga, krvne stanice se plasiraju u krvnu žilu bolesnika. Plazma bolesnika se zamjenjuje humanim albuminom i / ili svježe smrznutom plazmom [17].

Osnovni princip djelovanja plazmafereze zahtijeva adekvatan vaskularni pristup, zatim tehniku odvajanja plazme od krvnih stanica, primjenu anticoagulacije i zamjenske tekućine. Isto tako, ovisno o kliničkom stanju bolesnika i indikaciji za primjenu postupka plazmafereze, potrebno je utvrditi učestalost primjene. Iznimno je važno poznavati eventualne komplikacije plazmafereze kako bi se pravovremeno uklonio rizik.

3.2.1. Vaskularni pristup

Vaskularni pristup podrazumijava „kanal“ kojim se izvodi terapijska izmjena plazme. Protok krvi u uređaj omogućuje proces centrifugiranja ili membranske filtracije. Plazmafereza se u principu može privoditi bez odgovarajućeg krvotoka, ali sa značajnim nedostacima. Suboptimalni protok može rezultirati neoptimalnim postupkom, uključujući dulje vrijeme trajanja postupka, smanjenu učinkovitost i potrebu za prekidom prije obrade ciljanog volumena plazme. Među mogućnostima vaskularnog pristupa kod bolesnika koji se podvrgavaju postupku plazmafereze, opcije se kreću od kanilacije perifernih vena bolesnika do upotrebe intravaskularnih ili implantabilnih pristupnih uređaja (eng. *implantable access devices* - IVAD), poput arteriovenskog šanta, centralnog venskog katetera (CVK) i tuneliranog centralnog venskog katetera s priključkom (port-a-cath) [18].

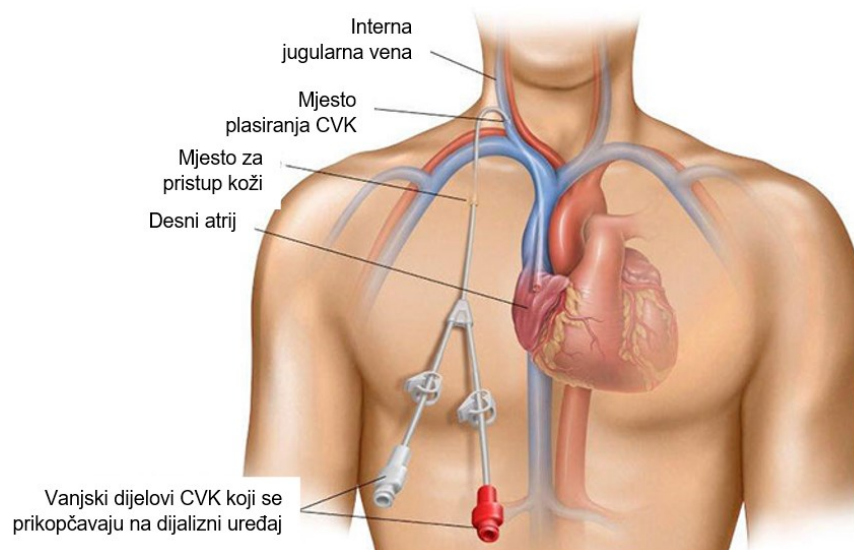
Arteriovenski šant podrazumijeva kirurško stvaranje fistule ispod kože. Izrađuje se izravnom vezom između vene i arterije. To može biti u zapešću, podlaktici ili nadlaktici. Krv koja teče iz srca kroz arteriju ruke usmjerava se u venu. Dodatni protok krvi kroz venu čini venu malo većom i debljom. Te su promjene dovoljne da omoguće umetanje dvije igle u venu radi uklanjanja krvi iz ruke odgovarajućom brzinom za plazmaferezu. Fistule imaju manji rizik od infekcije i manja je vjerojatnost zgrušavanja od plastičnih katetera (slika 3.2.1.1.) [19].



Slika 3.2.1.1. Vaskularni pristup za AV fistule

Izvor: <https://radiologykey.com/arteriovenous-fistulas/>

Dijalizni centralni venski kateteri najčešći su intravaskularni uređaji koji se koriste za postupak plazmafereze, posebno u stacionarnim uvjetima. Kirurški se plasiraju u krvnu žilu (jugularna vena ili vena subklavija) kako bi završili u gornjoj šupljoj veni i desnoj pretkljetki, a njihov bi promjer trebao biti najmanje 11,5 frenča kod odraslih. Dijalizni centralni venski kateteri su namijenjeni za kratkotrajnu primjenu. Izrađeni su od krutog biomaterijala, obično poliuretana. Ovi kateteri, koji su ravni ili zakrivljeni, koriste se kraće od 1 mjeseca (obično 2 tjedna u slučaju postavljanja u femoralnu venu) (slika 3.2.1.2.) [18].



Slika 3.2.1.2. Centralni venski kateter za postupak plazmafereze

Izvor: <https://www.azuravascularcare.com/medical-services/dialysis-access-management/central-venous-catheter-placement/>

Oni za dugotrajnu primjenu, tijekom stacionarnih i ambulantnih postupaka, su tunelirani kateteri (eng. *tunneled central venous catheters* - TCVC) koji imaju *cuff*, što znači da je u kanalu prisutan poliesterski sloj impregniran antimikrobnom tvari. Ovaj *cuff* omogućuje rast fibroblasta na mjestu umetanja, povećavajući stabilnost postavljanja katetera, istodobno smanjujući rizik od infekcije. Zbog potrebe stvaranja "džepa" ispod kože za umetanje TCVC-a, bolesnici su obično sedirani lijekovima poput midazolama i fentanila [18].

3.2.2. Tehnike izmjene plazme

Postoje dva temeljno različita tehnološka pristupa za postizanje izmjene plazme:

1. odvajanje centrifugalnim silama
2. odvajanje uređajem na bazi filtrirane membrane

Oba pristupa djeluju na različitim fizikalnim principima, ali svaki je sposoban učinkovito frakcionirati sadržaj plazme iz pune krvi i omogućiti zamjenu plazmom ili albuminom. Većina dokaza kliničkih ispitivanja o sigurnosti i djelotvornosti terapijske izmjene plazme dolazi iz studija koje koriste tehnologiju odvajanja centrifugiranjem. Unatoč tome, pretpostavlja se da razdvajanje membrane ima sličnu učinkovitost. Operativni kontrasti između centrifugiranja i membranske filtracije navedeni su u tablici 3.1.2.1. Centrifugalna afereza odvaja plazmu od staničnih komponenta na temelju gustoće, dok se membranska afereza temelji na molekularnoj veličini. Da bi se primijenio postupak terapijske izmjene plazme, potrebno je razumjeti metode uklanjanja tvari i postupcima i uključenom kinetikom [20].

Tablica 3.2.2.1. Operativni kontrasti između postupaka centrifuge i membranske afereze

Karakteristike	Centrifugalna izmjena	Membranska izmjena
Mehanizam	centrifugalna sila	kapilarni membranski filter
Protok krvi (ml/min)	10 - 150	150
Odvajanje plazme (%)	80	30
Uklanjanje plazme (ml/min)	varijabilno	30
Antikoagulacija	citrat	heparin
Odvajanje	specifična težina	molekularna veličina
Volumen krvi u krugu (ml)	približno 180	125
Granična vrijednost molekularne težine	nije primjenjivo	3 miliona
Sterilizacija	ozračivanje ili etilen oksid	etilen oksid
Zamjena tekućine	albumini, SSP	albumini, SSP

Izvor: Williams ME, Balogun RA. Principles of Separation: Indications and Therapeutic Targets for Plasma Exchange. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(1):181-190.

Kod centrifugalne izmjene separator je rotirajuća centrifugalna pumpa za jednokratnu upotrebu. Krv ulazi u pumpu, a centrifugalna sila odvaja krvne stanice od plazme. Krvne stanice se plasiraju natrag u cirkulaciju bolesnika,

dok se plazma odvaja u sterilne vrećice. Proces se može odvijati istovremeno ili s prekidima. Ne postoji gornja granica veličine molekula uklonjenih centrifugalnom plazmaferezom. Glavni nedostatak centrifugalne izmjene je smanjenje broja trombocita, koje može doseći i do 50%. Kod membranske izmjene koriste se visoko propusni membranski filtri sa šupljim vlaknima. Vlakna imaju pore promjera u rasponu od 0,2 do 0,5 μm . Kako krv prolazi kroz vlakna, plazma se odvaja od krvnih stanica, koje se vraćaju u cirkulaciju bolesnika. Ovom metodom učinkovito se uklanjaju svi imunoglobulini. Međutim, njegova je učinkovitost slabija u imunološkim kompleksima i krioglobulinima. Rizik za smanjenje broja trombocita je mali. Ipak, postoji rizik za hemolizu, osobito ako se koristi brži protok krvi (normalne vrijednosti metode su 90-200 ml / min). Koriste se sintetičke membrane, a plazma filtri se ne smiju ponovno koristiti [17].

3.2.3. Antikoagulacija

Terapijska izmjena plazme je postupak uklanjanja plazme i dijela intravaskularnih lijekova, što može značajno izmijeniti hemostazu bolesnika. Ako se osnovnim zdravstvenim stanjem, trenutnim lijekovima i različitim tehničkim parametrima plazmafereze ne upravlja na odgovarajući način, bolesnik može biti u opasnosti od hemostatskih komplikacija.

S ciljem sprječavanja zgrušavanja u izvantjelesnom krugu, neophodna je primjena antikoagulantata u krv kako se ona uzima iz bolesnika. Razinu antikoagulacije je potrebno prilagoditi na temelju bolesnikova osnovnog zdravstvenog stanja. Za postupke afereze, postoji mogućnost primjene citrata ili heparina kao antikoagulantata za izvantjelesni krug. U nekim se slučajevima može koristiti kombinacija i citrata i heparina [21].

Bez obzira na primjenjeni antikoagulant, mora se obratiti pažnja na kliničke znakove ili simptome aktivnog krvarenja i laboratorijske vrijednosti koje bi mogle ukazati na to da u bolesnika postoji rizik od krvarenja. Općenito se daje

prednost citratu u odnosu na heparin jer je učinkovit, ima kraći poluživot (30–60 min), povoljniji je sigurnosni profil i njegovi se učinci mogu brže poništiti (kalcijem).

Citrat se veže za ionizirani kalcij, važan ko-faktor u procesu zgrušavanja. U bolesnika koji su osjetljivi na ovaj učinak mogu se primijetiti simptomi akutne hipokalcemije. Bubrezi izlučuju između 10% i 35% citrata. Djelomično izlučivanje citrata putem bubrega znatno je smanjeno acidozom ili hipokalemijom, a može se povećati visokom razinom kalcija ili magnezija u mokraći. Citrat se može sigurno koristiti u bolesnika s akutnim zatajenjem bubrega, ali budući da može dovesti do metaboličke alkaloze, potrebno je obratiti pažnju na acidobaznu ravnotežu. Vrijedno je napomenuti da je antikoagulacija citratom pretežno *in vitro* učinak; nakon što se krv vrati bolesniku, javlja se malo sistemske antikoagulacije. U bolesnika kojima se tijekom plazmafereze primjenjuje samo citrat vjerojatno neće imati znatno povećan rizik od krvarenja zbog ometanja čimbenika zgrušavanja [21].

Heparin je jeftin i ima kratko poluvrijeme (23 min do 2,48 h), ali za razliku od citrata, njegov antikoagulantni učinak aktivan je *in vivo* i može pridonijeti klinički značajnom krvarenju. Za bolesnike na terapiji varfarinom, ponekad je najbolji izbor prelazak na kontinuiranu infuziju heparina. Međutim, kontinuirana primjena heparina povećava rizik za razvoj trombocitopenije inducirane heparinom (eng. *heparin induced thrombocytopenia* - HIT). Bolesnici koji imaju HIT u anamnezi ne smiju se ponovno izlagati heparinu te je u takvim slučajevima citrat najbolja opcija.

3.2.4. Zamjenske tekućine

Postupak plazmafereze zahtijeva velike količine zamjenskih tekućina. Utvrđeno je da je jednim postupkom razina makromolekule u plazmi smanjena za 60%. Primjena kristaloida je neučinkovita, jer nisu sposobni održavati intravaskularni tlak. Plazma ekspanderi na bazi želatine imaju ograničenu

praktičnu važnost, jer imaju kraći poluživot u usporedbi s tekućinama na bazi albumina. Stoga je najčešće korištena supstitucijska tekućina humani albumin. Zamjenski volumen doseže 50 ml /kg, 4-5% humanog albumina po postupku. Glavni nedostatak zamjene albumina je nedostatak čimbenika koagulacije. Stoga se nakon postupka plazmafereze može primijeniti svježe smrznuta plazma [17].

Postupak plazmafereze u liječenju trombotičke trombocitopenične purpure se provodi sa svježe smrznutom plazmom. Ostale indikacije za upotrebu SSP-a su smanjenje razine fibrinogena u plazmi ispod 1,25 g/l, povećanje protrombinskog vremena više od 2 s iznad normalnih vrijednosti i povećani rizik od krvarenja. Stoga se SSP treba koristiti s oprezom, jer je njena primjena povezana s hipotenzijom, parestezijom povezanom s citratima, urtikarijom, anafilaksijom i infekcijama koje se prenose krvlju [17].

3.2.5. Učestalost primjene plazmafereze

Učinkovitost terapijske izmjene plazme ovisi o volumenu plazme uklonjenom u odnosu na ukupni volumen plazme bolesnika, raspodjeli patogene tvari koju treba ukloniti između intravaskularnih i ekstravaskularnih prostora, o brzini sinteze i ravnoteže te tvari između odjeljaka te učestalosti primjene. Jedna volumenska izmjena ekvivalentna je 65% početne komponente uklonjene iz intravaskularnog prostora, 1,5 volumen plazme iznosi približno 75%, a oko 85% se postiže s 2 izmjene volumena plazme. Broj i učestalost postupka terapijske izmjene plazme ovise o kliničkom poboljšanju bolesnika [16].

Formulu za određivanje potrebnog volumena pojedinačne terapijske izmjene plazme predložio je A.A. Kaplan, koja glasi:

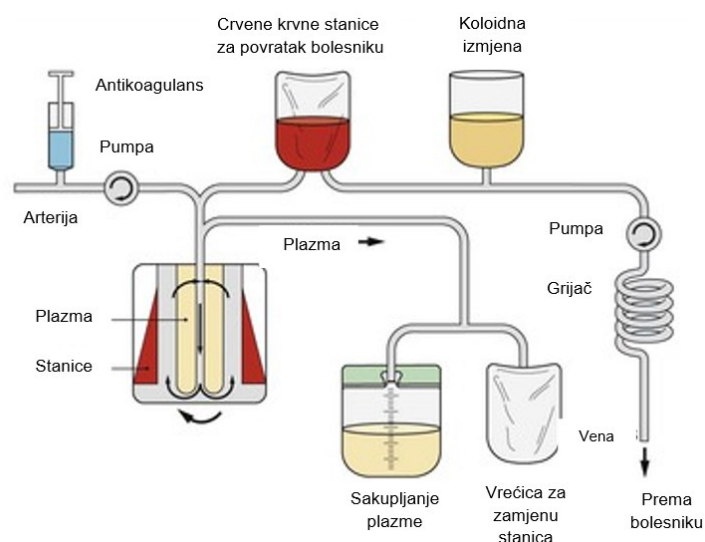
$$\text{Volumen izmjene plazme} = [0,065 \times \text{TT (kg)}] \times (1 - \text{Hct})$$

Jednostavniji način procjene potrebnog volumena terapijske izmjene plazme je 30-50 ml / kg tjelesne težine [17].

Plazmefereza se obično izvodi svakodnevno ili svaki drugi dan. Trajanje liječenja je 10-14 postupaka, ali ovisi i o kliničkim ishodima i laboratorijskim rezultatima (titri auto-antitijela, broj trombocita itd.) [17].

3.2.6. Mehanizam djelovanja plazmafereze

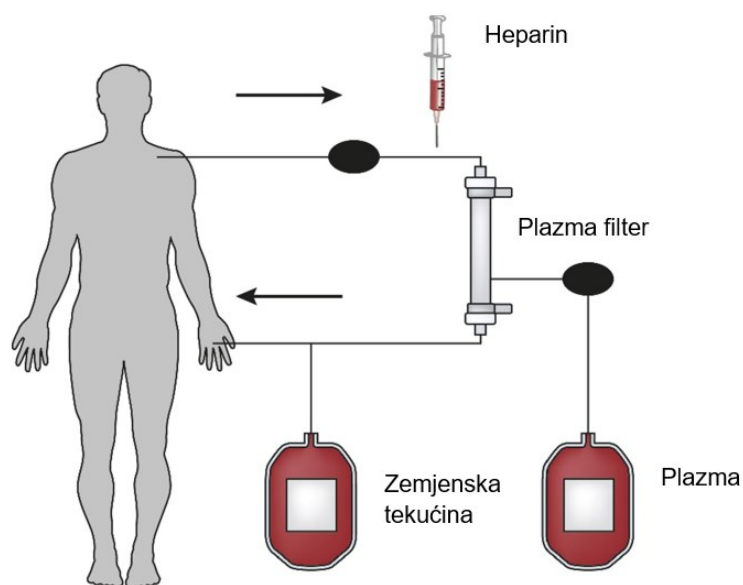
Kao što je već ranije navedeno, terapijska izmjena plazme može se izvesti pomoću bilo kojeg uređaja na bazi centrifugiranja ili membranskog filtriranja. Centrifugiranjem se odvajaju krvne komponente na temelju gustoće pojedinih elemenata. Izlaganje pune krvi centrifugalnom polju rezultira razdvajanjem komponenata u slojeve koji se sastoje od plazme, trombocita, mononuklearnih stanica (limfocita i monocita), granulocita i crvenih krvnih stanica. Za vrijeme postupka se plazma uklanja dok se zamjenska tekućina pomiješa sa staničnim komponentama i vrati bolesniku. Potrebna je zamjenska tekućina kako bi se izbjegla hipotenzija (slika 3.2.6.1.) [22].



Slika 3.2.6.1. Terapijska izmjena plazme centrifugiranjem

Izvor: <https://abdominalkey.com/plasma-exchange/>

Uređaji koji se temelje na filtraciji koriste membrane koje sadrže pore koje omogućuju prolaz proteina, ali ne i stanične komponente. Sastav proteina filtrata može biti identičan plazmi, čak i za vrlo velike molekule, poput IgM, ovisno o veličini pora. Jednom kada se plazma odvoji od stanica, ona se može odbaciti sa zamijenjenim volumenom ili se može dalje obrađivati uporabom drugog filtra, frakcionatora plazme. Taj se postupak naziva dvostrukom filtracijskom plazmaferezom (eng. *double filtration plasmapheresis* - DFPP). Filtracijom se selektivno uklanjaju makromolekule na temelju veličine, dok omogućava manjim molekulama, poput albumina, da prođu kroz membranu i vrate se bolesniku. To smanjuje ili potencijalno uklanja potrebu za zamjenskom otopinom jer se većina albumina u filtriranoj plazmi vraća bolesniku (slika 3.2.6.2.) [22].



Slika 3.2.6.2. Terapijska izmjena plazme membranskim filtriranjem

Izvor: <https://cjasn.asnjournals.org/content/15/9/1364/tab-figures-data>

Plazmafereza ima blagotvorne učinke na različite bolesti zbog sljedećih mehanizama:

1. Eliminacija patoloških sastojaka - aloantitijela / autoantitijela, paraproteina, cirkulirajućih imunoloških kompleksa, toksina

2. Zamjene proteina u plazmi - čimbenici zgrušavanja, proteini nosači hormona, imunoglobulini
3. Modifikacije funkcija imunoloških stanica - deblokada retikuloendotelnog sustava i modifikacija odgovora limfocita [17]

3.3. Kontraindikacije za primjenu plazmafereze

Ovaj je postupak kontraindiciran u bolesnika koji ne mogu tolerirati postavljanje dijaliznog centralnog venskog katetera, kao i u bolesnika koji su u aktivno septičnom stanju ili su hemodinamski nestabilni. Iako plazmafereza može ukloniti razne medijatore iz krvi i tako bi se, u teoriji, mogla činiti potencijalno korisnom u liječenju sepse, bolesnici u septičnom stanju često su koagulopatski i hemodinamski nestabilni, što predstavlja značajan rizik kada se kateteri umetnu i spoje u mehanički krug. Postupak je kontraindiciran i u bolesnika koji imaju alergiju na svježe smrznutu plazmu ili albumine, ovisno o vrsti izmjene plazme [23].

3.4. Komplikacije plazmafereze

Unatoč terapijskoj dobrobiti plazmafereze, postoje i određene komplikacije provođenja postupka, a to su:

- hipokalcemija ili hipomagnezemija kao rezultat upotrebe citratne antikoagulacije
- hipotermija
- transfuzijske reakcije
- neravnoteža tekućine i elektrolita
- krvareće dijateze zbog hipofibrinogenemije i trombocitopenije
- gastrointestinalni simptomi poput mučnine i povraćanja [24]

Općenito je postupak siguran, a iako je incidencija svih komplikacija na vrhuncu do 40%, rizik za životno opasne nuspojave (definirane kao smrt, hipotenzija koja zahtijeva primjenu vazopresora, aritmije, reanimacija i hemoliza) je nizak, krećući se između 0,025 i 4,75%. Postoje tri skupine komplikacija plazmafereze, koje su sažete u tablici 3.4.1. [17]

Tablica 3.4.1. Komplikacije plazmafereze

Povezane s vaskularnim pristupom	<ul style="list-style-type: none"> • hematom • infekcija / sepsa • pneumotoraks
Povezane sa zamjenskom tekućinom	<ul style="list-style-type: none"> • anafilaktična reakcija na SSP • smrt zbog anafilaksije • koagulopatija • infekcije koje se prenose krvlju • hipokalemija
Ostalo	<ul style="list-style-type: none"> • hipotenzija • dispneja • nizak broj trombocita • hemoliza • uklanjanje lijekova i vitamina • smrt zbog srčanog zastoja, plućnog edema i plućne embolije

Izvor: Filipov JJ, Zlatkov BK, Dimitrov EP. Plasma Exchange in Clinical Practice. IntechOpen [Internet]; 2018. Dostupno na adresi: <https://www.intechopen.com/chapters/60542> (pristupljeno 02.06.2021.)

4. Primjena plazmafereze u liječenju TTP-a

Izmjena plazme, odnosno plazmafereza (eng. *plasma exchange* - PEX) najvažnija je akutna intervencija u liječenju TTP-a i treba je započeti bez odgađanja kod svih bolesnika sa sumnjom na TTP. Kašnjenje sa započinjanjem plazmafereze glavni je čimbenik nepovoljnih ishoda. Provođenje plazmafereze je povezano sa smanjenom stopom smrtnosti i superioran je samo infuziji plazme, što je rezultat aditivnih učinaka uklanjanja autoantitijela postupkom izmjene (u slučaju stečenog TTP), kao i nadopunjavanje aktivnosti ADAMTS13 u zamijenjenoj plazmi [11].

4.1. Terapijski ciljevi plazmafereze u liječenju TTP-a

Trombotička trombocitopenična purpura je stanje koje zahtijeva brzu dijagnozu i mora se rješavati kao hitan slučaj. Neposredni ishod možda nije predvidljiv i možda će biti potrebne maksimalne reanimacijske mjere. Stoga je praksa liječiti takve bolesnike u jedinicama intenzivne njege tijekom prvih nekoliko dana nakon dijagnoze dok broj trombocita ne dosegne $50 \times 10^9/L$.

S postupkom terapijske izmjene plazme je potrebno započeti odmah nakon postavljanja dijagnoze TTP-a, a sam postupak ima određene ciljeve.

Tri su terapijska cilja identificirana u TTP-u, a to su ADAMTS13, imunološke stanice uključene u proizvodnju auto-antitijela protiv ADAMTS13 i interakcija između VWF i trombocita (tablica 4.1.) [3].

Tablica 4.1. Terapijski ciljevi u trombotičkoj trombocitopeničnoj purpuri

Djelovanje	Terapijski cilj	Lijekovi
Zamjenska terapija	ADAMTS13	<ul style="list-style-type: none"> • plazmaterapija (TPE, infuzija plazme) • rADAMTS13
Imunomodulacija	Auto-antitijela protiv ADAMTS13 Ostali ciljevi	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab • Vincristine • Cyclophosphamide • Ciclosporin A • Bortezomib • Eculizumab • splenektomija
Inhibicija interakcije VWF-trombocita	VWF	<ul style="list-style-type: none"> • Caplacizumab • N-acetylcystein

Izvor: Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2017;129(21):2836-2846.

Smrtnost bolesnika s trombotičnom trombocitopeničnom purpurom bila je približno 90% prije primjene terapijske izmjene plazme. Prognoza ovih bolesnika dramatično se poboljšala provođenjem ovog postupka. Kada se u bolesnika s klasičnim TTP-om pronađe ozbiljni nedostatak ADAMTS13, terapijska izmjena plazme može ukloniti autoantitijela ADAMTS13 iz plazme i oporaviti normalnu aktivnost ADAMTS13. Pored toga, prethodne studije pokazale su da su mnogi drugi čimbenici kao što su autoantitijela ovisna o lijeku, faktor V Leiden i trudnoća također pridonijeli razvoju trombotičkog trombocitopeničnog purpura-hemolitičko uremičnog sindroma te da je terapijska izmjena plazme također bila učinkovita za bolesnike bez ozbiljnog nedostatka ADAMTS13 [25].

4.2. Provođenje postupka i učestalost provođenja plazmafereze u liječenju TTP-a

Postupak omogućuje zamjenu proteina ADAMTS13 velikom infuzijom volumena plazme istovremeno s uklanjanjem intravaskularnih patogenih antitijela i ultra velikih VWF multimera, što dovodi do simptomatskog poboljšanja, iako je važno napomenuti da plazmafereza ne utječe na temeljni autoimuni događaj. Ako je moguće, treba koristiti periferne vene kako bi se izbjegle komplikacije povezane s kateterom poput krvarenja ili infekcija [1].

Postupak plazmafereze se započinje s $1,5 \times$ volumena plazme (60 ml / kg). U slučaju potvrđenog TTP-a, plazmafereza pri $1,5 \times$ volumena plazme nastavlja se najmanje prva 3 dana, a daljnji postupak ovisi o kliničkom napretku bolesnika. Nije neobično da su u prva 72 sata nakon prezentacije potrebne dvije izmjene $1,5 \times$ volumena plazme dnevno. Jedno od razmatranja vremena i intenziteta plazmafereze tijekom prvih nekoliko dana je primjena drugih terapija koje modificiraju bolesti (posebno metilprednizolona i rituksimaba) koje se postupkom plazmafereze mogu ukloniti. Izmjenu plazme je potrebno nastaviti do 2 dana nakon što se broj trombocita normalizira ($>150 \times 10^9 / L$) [11].

Potreba za smanjenjem broja postupaka plazmafereze, trajnog povećanja i normalizacije aktivnosti ADAMTS13 i dalje su kontroverzne. Medijan broja postupaka plazmafereze kako bi se postigla potpuna remisija varira u rasponu od 4 do ≥ 14 . Do 85-90% bolesnika postići će odgovor ovim režimom plazmafereze, radikalno smanjujući visoku smrtnost povezanu s prirodnom poviješću TTP-a, no unatoč tim napretcima bolest ostaje fatalna 10-20% bolesnika, a posebno su u opasnosti bolesnici s dijagnostičkim ili terapijskim kašnjenjem [1].

4.3. Mjerenje kliničkih ishoda

Kako bi se ova bolest adekvatno liječila diljem svijeta, objavljena je međunarodna standardizacija terminologije TTP-a. U skladu s tim, pogoršanja, odnosno egzacerbacije se definiraju kao smanjenje broja trombocita $<150 \times 10^9/L$ i povećanje LDH te potreba za ponovnim pokretanjem plazmafereze u roku od 30 dana nakon kliničkog odgovora, a razviti će se u 30% bolesnika, dok je refraktorni TTP definiran kao trajna bolest unatoč liječenju steroidima i 5 postupaka plazmafereze [1].

Relaps TTP-a, definiran kao ponavljajuća bolest nakon mjesec dana od posljednjeg postupka plazmafereze, čest je klinički problem koji se javlja u do 50% bolesnika liječenih standardnom terapijom, što predstavlja veliku nezadovoljenu potrebu za poboljšanjem i optimizacijom liječenja. Pravovremena identifikacija ovih visoko rizičnih bolesnika putem kliničkih prediktora i biomarkera predmet je kontinuiranog istraživanja, a do sada nije potvrđena niti jedna najbolja strategija. Klinički prediktori, uključujući dob mlađu od 25 godina, i O krvnu skupinu važni su neovisni parametri povezani s povećanim rizikom za kasniji recidiv. Tijekom remisije mjesečni ili dvomjesečni testovi ADAMTS13 pomažu u upravljanju TTP-om, pad od 20-40% obično je znak nadolazećeg recidiva, stoga je važno odrediti razinu ADAMTS13 na kraju postupka plazmafereze kako bi se dobila referentna vrijednost [1].

Preživljavanje bez recidiva definirano je kao vremensko razdoblje između remisije i relapsa ili smrti među bolesnicima koji su postigli remisiju nakon terapijske izmjene plazme. Izračunata je i stopa smrtnosti od 30 dana od početka terapijske izmjene plazme [25].

4.4. Vrste plazme za postupak plazmafereze u liječenju TTP-a

Što se tiče vrste plazme koja se koristi u postupku plazmafereze, zabilježeno je da kriosupernatant u plazmi, koji je osiromašen multimerom von Willebrandova faktora visoke molekulske mase, može biti učinkovitiji od svježe smrznute plazme. Međutim, novije istraživanje nije pokazalo superiornost jedne vrste plazme nad drugom [26].

Terapijska izmjena plazme liječi simptome TTP-a i olakšava remisiju. Prednosti i nedostaci svakog proizvoda plazme koji se koristi za izmjenu plazme prikazani su u tablici 4.4.1. Svijest o prednostima, nedostacima i dostupnosti svakog proizvoda, zajedno s potrebama bolesnika, omogućuje banci krvi da učinkovito koristi sva tri proizvoda tijekom liječenja. U bolesnika koji ne reagiraju, liječenje se može prebaciti sa SSP-a na plazmu siromašnu krioprecipitatom (eng. *cryoprecipitate-poor plasma* - CPP), smanjujući rizik od refrakterne TTP [27].

Tablica 4.4.1. Usporedba proizvoda plazme za plazmaferezu

Vrsta proizvoda plazme	Prednosti	Nedostatci
Svježe smrznuta plazma	<ul style="list-style-type: none">dostupnostdokazana učinkovitost	<ul style="list-style-type: none">mogući prijenos bolestipovišena razina VWF-auključena u recidiv
Plazma siromašna krioprecipitatom	<ul style="list-style-type: none">niska razina VWF-adug vijek trajanjaubrzava remisijuekonomski isplativa	<ul style="list-style-type: none">ograničena dostupnostproizvodnja temeljena na potražnji
Plazma tretirana otapalom	<ul style="list-style-type: none">niska razina VWF-anema ovojnica virusadostupnost	<ul style="list-style-type: none">visoka cijenadugotrajna primjena u liječenju TTP-a nepoznata

Izvor: Womack Jr EP. Treating Thrombotic Thrombocytopenic Purpura With Plasma Exchange. *Laboratory Medicine*. 2018;30(4):276-279.

5. Uloga medicinske sestre u liječenju bolesnika s TTP-om

Medicinska sestra ima iznimno važnu ulogu u liječenju bolesnika s trombotičkom trombocitopeničnom purpurom, posebno u liječenju primjenom plazmafereze. Asistira liječniku tijekom plasiranja dijaliznog centralnog venskog katetera, odgovorna je za osiguravanje plazme ili albumina iz transfuzijske službe, te pripremu uređaja i vantjelesnog kruga za plazmaferezu. Isto tako, intervencije medicinske sestre uključuju procjenu i pripremu bolesnika za postupak plazmafereze te praćenje eventualne pojave komplikacija.

5.1. Procjena i priprema bolesnika prije postupka plazmafereze

Prije svake primjene terapijske izmjene plazme potrebna je fizička procjena kako bi se utvrditi sposobnost bolesnika da tolerira izmjenu plazme i kako bi se odredili parametri izvođenja postupka. Procjena bi trebala obuhvaćati sljedeće:

- procjenu respiratornog sustava
- procjenu kardiovaskularnog sustava
- procjenu neurološkog sustava
- procjenu mišićno-koštanog sustava
- procjenu gastrointestinalnog sustava
- procjenu kože
- procjenu vitalnih znakova

Isto tako, potrebno je evidentirati točnu visinu i tjelesnu težinu bolesnika koji su neophodni za izračunavanje ukupnog volumena krvi za transfuziju.

Medicinska sestra treba provjeriti terapijsku listu i trenutni profil lijekova kako bi se utvrdilo koji se lijekovi mogu ili ne smiju primjenjivati prije plazmafereze. Vrijeme primjene lijekova će možda trebati zamijeniti kako bi se osiguralo da bolesnik dobije puni terapijski učinak lijeka, jer se plazmaferezom terapijske razine mogu promijeniti. Posebno treba biti oprezan pri primjeni lijekova za krvni tlak, posebno ACE inhibitora i diuretika.

Prije početka samog postupka potrebno je uzeti uzorak krvi za laboratorijsku analizu kako bi se prema vrijednostima utvrdili parametri plazmafereze i je li potrebna transfuzija krvi prije postupka. U većini slučajeva prihvatljiv je ahemoglobin veći od 70 g/l. Početni nalaz krvi trebao bi uključivati vrijednosti kompletne krvne slike (KKS) s diferencijalnim i perifernim razmazom, elektrolitima, kalcijem, urejom, magnezijem i kreatininom, laktat dehidrogenazom (LDH), alanin amino transferazom, alkalnom fosfatazom (ALP), ukupnim bilirubinom, koagulacijom i testiranjem ADAMTS13. Važno je da ADAMTS13 testiranje treba provesti prije afereze kako bi se osigurali točni rezultati. Svakodnevni nalaz krvi trebao bi sadržavati KKS, elektrolite, kalcij i LDH [28].

Za provođenje postupka plazmafereze potreban je adekvatan vaskularni pristup, što se postiže plasiranjem dijaliznog centralnog venskog katetera u venu subklaviju ili jugularnu venu, a u nekim slučajevima i femoralnu venu. Postupak se provodi u jedinici intenzivnog liječenja, a medicinska sestra će pripremiti potreban pribor i asistirati liječniku.

Nakon što liječnik odredi mjesto insercije dijaliznog katetera, slijedi priprema kože. Medicinska sestra će liječniku pripremiti sterilni zaštitni ogrtač s kapom, medicinsku masku i sterilne rukavice te će i sama imati masku i rukavice. Prije korištenja zaštitne opreme potrebno je higijenski oprati i dezinficirati ruke. Postupak se provodi primjenom lokalne anestezije.

Svi invazivni postupci pa tako i postavljanje dijaliznog centralnog venskog katetera zahtijeva strogo aseptičke uvjete. Primarna prevencija infekcije uz to uključuje i pravilnu tehniku postavljanja i pravilnu njegu mjesta izlazišta katetera [29].

Medicinska sestra će pripremiti pribor za postavljanje katetera za plazmaferezu, što uključuje sljedeće:

- dijalizni kateter u originalnom pakiranju
- sterilne rukavice i ogrtač, komprese, štrcaljke, igle i tupferi
- lokalni anestetik
- kirurške maske
- kirurški set (škare, iglodržač, konac, pinceta)
- ampule 0,9% NaCl-a za propiranje katetera
- posuda za otpad
- heparin za ispunjavanje lumena katetera kako bi se spriječilo zgrušavanje

Medicinska sestra će bolesnika pozicionirati u određeni položaj, ovisno o mjestu postavljanja katetera. Kateter postavlja iskusni liječnik intenzivist, a medicinska sestra asistira i primjenjuje terapiju prema njegovoj odredbi. Kao što je već navedeno, postupak se provodi poštujući pravila asepsa, što znači da se mjesto insercije prebriše tri puta s bezbojnim klorheksidinom, a zatim i obojenim kako bi se označilo sterilno polje. Tijekom postavljanja katetera, medicinska sestra će pratiti vitalne funkcije i upozoriti liječnika ukoliko primijeti bilo kakve promjene. Nakon postavljanja, položaj katetera se provjerava rendgenskom snimkom, ukoliko je mjesto insercije jugularna ili vena subklavija. Nakon toga se ulazno mjesto pokriva sa sterilnom pokrivkom.

Prije pripajanja bolesnika na uređaj za plazmaferezu, potrebno ga je pravilno pozicionirati. Da bi se izbjeglo presavijanje pristupnog katetera, prilikom promjene položaja bolesnika, zaustavljanje izmjene tekućine i usporavanje brzine krvne pumpe do 100 ml/min može spriječiti velike pritiske u krugu i

alarmne događaje koji zaustavljaju krvnu pumpu tijekom postupka prijenosa [30].

Iznimno je važno pravilno održavati kateter za plazmaferezu, što podrazumijeva provođenje toaleta ulaznog mjesta i pravilnu zaštitu. Toaleta ulaznog mjesta se provodi svakih 72 sata ili 7 dana ukoliko se koristi pokrivka s impregniranim antimikrobnim jastučićem. Važno je naglasiti da ukoliko se pokrivka odlijepi od kože ili medicinska sestra primijeti da ulazno mjesto vlaži, pokrivku će zamijeniti prema vlastitoj procjeni.

5.2. Priprema uređaja za provođenje postupka plazmafereze

Medicinska sestra će uređaj za plazmaferezu pripremiti uz krevet bolesnika vodeći računa da ostavi dovoljno prostora oko kreveta kako bi se bolesniku moglo pristupiti sa svih strana u slučaju potrebe za reanimacijom. Iskusna medicinska sestra može odgovarati na pitanja bolesnika tijekom pripreme aparata, ali isto tako može i educirati druge medicinske sestre koje nemaju iskustva s postupkom plazmafereze.

Prije postavljanja seta za plazmaferezu na uređaj, medicinska sestra će na deklaraciji provjeriti rok valjanosti i utvrditi postoje li oštećenja na pakiranju koja bi mogla utjecati na sterilnost seta. Nakon toga će pažljivo otvoriti pakiranje i postaviti set za plazmaferezu na uređaj te ispuniti sustav fiziološkom otopinom i evakuirati sav zrak iz sistema. Nakon završetka „priminga“, potrebno je učiniti kontrolnu provjeru parametara alarma i utvrditi postavke prema uputama liječnika.

Postupak konektiranja katetera i sustava za plazmaferezu bi trebao biti aseptičan i idealno je da ga provode dvije medicinske sestre. Primarna medicinska sestra održava sterilno polje na mjestu pristupnog katetera tijekom izvođenja konekcije, dok je druga medicinska sestra odgovorna za 'predaju' linija vodova primarnoj medicinskoj sestri i upravljanje uređajem. Isto tako,

medicinska sestra će tijekom provođenja postupka plazmafereze redovito provjeravati ulazno mjesto katetera zbog znakova krvarenja.

Potrebno je često provjeravati postavke liječenja i tekućine. U krugu treba provjeriti ima li zarobljenih mjehurića zraka. Sve konekcije trebaju biti nepropusne, bez propuštanja tekućine ili krvi, a kočnice kotača aparata trebaju biti uključene. Medicinska sestra će bolesnika nadzirati zbog bilo kakvih promjena vitalnih znakova. Važno je ostati s bolesnikom 15 minuta nakon početka postupka plazmafereze [30].

5.3. Standardni operativni postupci za nuspojave liječenja plazmaferezom

Terapijska izmjena plazme se općenito dobro podnosi, međutim, rizik od neželjenih događaja ili nuspojava povezanih s ovim postupkom ne može se eliminirati. Stoga bi medicinske sestre trebale biti pripremljeni za potencijalne neželjene događaje. U tu svrhu postoje standardne operativne procedure (SOP) koje osiguravaju učinkovito upravljanje neželjenim događajima u slučaju da se pojave.

Jedna od čestih nuspojava primjene postupka plazmafereze u liječenju TTP-a je toksičnost citrata. Medicinska sestra će procijeniti ozbiljnost simptoma koji se mogu kretati od blagih do vrlo jakih i provesti intervencije sukladno težini istih. Simptomi blage toksičnosti citrata uključuju perifernu paresteziju (usne, vrhovi prstiju), drhtavicu, kihanje, začepljenje nosa i dijareju. Medicinska sestra će u tom slučaju zaustaviti postupak na 30 sekundi, umiriti bolesnika i ponuditi mu toplu deku, zatim pratite razvoj simptoma, smanjiti ulazni protok za 5 ml/min ako se simptomi ne povlače za 5-10 minuta te zaustaviti postupak i obavijestiti liječnika ako simptomi i dalje traju. Ukoliko su simptomi umjereni, a uključuju vrtoglavicu, grčeve u mišićima, slabost, gorki metalni okus u ustima, mučninu, povraćanje i bol u prsima, medicinska sestra će zaustaviti postupak na 1 do 3 minute, pokrenuti ili povećati primjenu kalcija, obavijestiti

liječnika, umiriti bolesnika i ponuditi mu toplu deku te pratiti razvoj simptoma. Isto tako, ponovno će pokrenuti postupak nižom brzinom, kad se simptomi povuku. Kod ozbiljnih simptoma koji uključuju trzanje, spazme, tetaniju, napadaje, bradikardiju, hipotenziju, pojavu aritmija i produljeni QT interval, medicinska sestra će zaustaviti postupak, odmah obavijestiti liječnika i primijeniti kalcij prema njegovom nalogu, osigurati dostupnost opreme za hitne slučajeve i kompleta lijekova, napraviti elektrokardiogram, pratiti vitalne znakove svake 2-3 minute, umiriti bolesnika i, ako je potrebno, inicirati mjere za održavanje života u skladu s odjelnim protokolom [28].

Kao neželjeni događaj može se razviti i vazovagalna reakcija čiji su simptomi anksioznost, vrtoglavica, mučnina, bljedilo, bradikardija i hipotenzija, a može napredovati i do srčanog zastoja. Medicinska sestra će zaustaviti postupak i bolesnika pozicionirati u Trendelenburgov položaj, pratiti vitalne znakove svake 2-3 minute, umiriti bolesnika, pratiti simptome, ponovno pokrenuti postupak kada se simptomi povuku te obavijestiti liječnika ako simptomi i dalje traju.

Alergijske reakcije mogu se javiti povezane s antiseptikom, plastikom seta za jednokratnu primjenu i zamjenske tekućine. Ukoliko su simptomi alergijske reakcije blagi i uključuju svrbež, urtikariju, rinitis, kašalj i suzenje očiju, medicinska sestra će zaustaviti postupak, obavijestiti liječnika i primijeniti hidrokortizon prema njegovoj odredbi, osigurati dostupnost anafilaktičkog pribora, umiriti bolesnika, pratiti simptome i ponovno pokrenuti postupak nižom brzinom, kad se simptomi povuku. Isto tako, potrebno je razmisliti o prelasku na drugu, prikladnu zamjensku tekućinu. Za umjerene simptome koji uključuju intenzivan svrbež, rasprostranjen urtikariju, osip, rinitis, dispneju i oticanje jezika ili lica, medicinska sestra će zaustaviti postupak, obavijestiti liječnika i prema njegovom nalogu primijeniti hidrokortizon, umiriti bolesnika, osigurati dostupnost anafilaktičkog pribora, pratiti simptome i nadgledati vitalne znakove svake 2-3 minute. Ukoliko su simptomi alergijske reakcije iznimno ozbiljni, a podrazumijevaju otežano disanje, osjećaj nedostatka zraka, hipotenziju, proljev, edem grkljana i kardiopulmonalni arrest, medicinska sestra će odmah

zaustaviti postupak i obavijestiti liječnika, pripremiti reanimacijsku terapiju i zajedno s medicinskim timom započeti reanimaciju ukoliko se za tim ukaže potreba [28].

U skladu sa SOP-om, medicinska sestra treba prijaviti reakcije transfuzije krvi, obavijestiti liječnika o nuspojavi i dokumentirati sve informacije u vezi s nuspojavama (uključujući liječenje i ishod).

6. Zaključak

Trombotička trombocitopenična purpura je životno ugrožavajuća bolest koja zahtijeva brzo prepoznavanje i liječenje s obzirom na visoku smrtnost ako se ne liječi. To je relativno rijedak poremećaj karakteriziran nastankom tromba bogatih trombocitima u malim krvnim žilama, odnosno arteriolama i venulama. Formiranje tromba bogatih trombocitima rezultira trombocitopenijom, ishemijom organa i silom koja uzrokuje deformaciju crvenih krvnih stanica u malim krvnim žilama.

Glavna karakteristika i dijagnostički kriterij ove bolesti je nedostatna aktivnost proteina ADAMTS13 zbog stvaranja autoantitijela (stečeni oblik) ili u rijetkim slučajevima zbog genetskih mutacija (nasljedni oblik).

Trombotička trombocitopenična purpura zahtijeva brzu dijagnozu i hitno liječenje, obično na odjelima intenzivne njege, kao hitno stanje. Terapijska izmjena plazme, odnosno plazmafereza, zlatni je standard liječenja ove bolesti, uz primjenu potporne terapije.

Terapijska izmjena plazme je postupak u kojem krv bolesnika prolazi kroz uređaj za aferezu, gdje se filtrirana plazma uklanja i odbacuje reinfuzijom crvenih krvnih stanica zajedno s zamjenskom tekućinom poput plazme ili albumina u cirkulaciju bolesnika. Zamijenjena plazma se odlaže u vreću za otpad, a jedan postupak obično uklanja 65 do 70% proteina (protutijela) koji uzrokuju bolest u plazmi.

Postupak plazmafereze se provodi u jedinici intenzivnog liječenja putem dijaliznog centralnog venskog katetera kojeg uz asistenciju medicinske sestre postavlja iskusan liječnik intenzivist. Terapijska izmjena plazme se provodi svježe smrznutom plazmom ili albiminima, ovisno o kliničkom stanju bolesnika ili odredbi liječnika. Medicinska sestra je odgovorna za pripremu uređaja, pripremu bolesnika i provođenje postupka. Za vrijeme plazmafereze medicinska sestra će pratiti i evidentirati vitalne funkcije bolesnika, pratiti

eventualnu pojavu komplikacija, o istima obavijestiti liječnika i provesti intervencije prema njegovim odredbama.

Zbog visokog rizika za razvoj komplikacija, medicinska sestra mora poznavati koje su to komplikacije i koje intervencije provesti kako bi se iste na vrijeme detektirale i provele intervencije s ciljem povoljnog ishoda bolesnika. Medicinska sestra mora posjedovati specifično znanje i vještine vezane za princip djelovanja plazmafereze, mora poznavati specifikacije uređaja te moguće tehničke probleme kako bi ih mogla i otkloniti.

7. Literatura

- [1] Gómez-De León A, Villela-Martínez LM, Yáñez-Reyes JM, Gómez-Almaguer D. Advances in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: repurposed drugs and novel agents. *Expert Review of Hematology*. 2020. DOI: 10.1080/17474086.2020.1750361
- [2] Lammle B, Kremer Hovinga JA, Albeiro L. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3:1663-1675.
- [3] Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;129(21):2836-2846.
- [4] Thachil J. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *JICS*. 2011;12(3):215-220.
- [5] Saeidnia M, Avar Jahromi FN, Vaziee E, Dehghani H, Mahmoodzade A, Tamaddon GH. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and Treatment. *IJBC*. 2020;12(4):111-120.
- [6] Joly BS, Coppo P, Veyradier A. An update on pathogenesis and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Review of Hematology*. 2019;12(6):383-395.
- [7] Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, i sur. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *British Journal of Haematology*. 2012;158:323-335.
- [8] Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J. Clin. Med*. 2021;10(536):1-24.
- [9] Shenkman B, Einav Y. Thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathic hemolytic anemias: Diagnosis and classification. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13:584-586.

- [10] Osborn JD, Rodgers GM. Update on Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2011;9(7):531-536.
- [11] Blombery P, Scully M. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. *Journal of Blood Medicine*. 2014;4(5):15-23.
- [12] Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, Kokame K, Miyakawa Y, Ueda Y, i sur. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol*. 2017. DOI: 10.1007/s12185-017-2264-7
- [13] Chen H, Fu A, Wang J, Wu T, Li Z, Tang J, i sur. Rituximab as first-line treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Int Med Res*. 2017;45(3):1253-1260.
- [14] Wun T. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) Follow-up. University of California Davis CCRC; 2021. Dostupno na adresi: <https://emedicine.medscape.com/article/206598-followup#e5> (datum pristupa 15.06.2021.)
- [15] Bobati SS, Ravishankar Naik K. Therapeutic Plasma Exchange - An Emerging Treatment Modality in Patients with Neurologic and Non-Neurologic Diseases. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(8):35-37.
- [16] Clark WF, Huang SS. Introduction to therapeutic plasma exchange. *Transfusion and Apheresis Science*. 2019;58:228-229.
- [17] Filipov JJ, Zlatkov BK, Dimitrov EP. Plasma Exchange in Clinical Practice. IntechOpen [Internet]; 2018. Dostupno na adresi: <https://www.intechopen.com/chapters/60542> (pristupljeno 02.06.2021.)
- [18] Ipe TS, Marques MB. Vascular access for therapeutic plasma exchange. *Transfusion*. 2018;58:580-589.
- [19] Sunshine Coast University Hospital. Arteriovenous fistula. State of Queensland [Internet]; 2015. Dostupno na adresi:

https://www.health.qld.gov.au/data/assets/pdf_file/0037/389467/2015-fs-avf-fistula.pdf (pristupljeno 15.06.201.)

[20] Williams ME, Balogun RA. Principles of Separation: Indications and Therapeutic Targets for Plasma Exchange. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(1):181-190.

[21] Shunkwiler SM, Pham HP, Pham G, Ipe TS, Fang DC, Biller E, i sur. The management of anticoagulation in patients undergoing therapeutic plasma exchange: A concise review. J Clin Apher. 2017;33(3):1-9.

[22] Reeves HM, Winters JL. The mechanisms of action of plasma exchange. British Journal of Haematology. 2014;164(3):342-351.

[23] Stieglitz E. Plasmapheresis. San Francisco School of Medicine; 2021. Dostupno na adresi: <https://emedicine.medscape.com/article/1895577-overview#a4> (pristupljeno 17.06.2021.)

[24] Sergent SR, Ashurst JV. Plasmapheresis. NCBI Bookshelf [Internet]; 2021. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560566/> (pristupljeno 17.06.2021.)

[25] Kim J-W, Kim I, Oh K-H, Yoon S-S, Oh M-D, Song Y-W, i sur. Therapeutic plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: the 10-year experience of a single center. Hematology. 2011;16(2):73-79.

[26] Redant S, De Bels D, Ismaili K, Honoré PM. Membrane-Based Therapeutic Plasma Exchange in Intensive Care. Blood Purif. 2021;50:290-297.

[27] Womack Jr EP. Treating Thrombotic Thrombocytopenic Purpura With Plasma Exchange. Laboratory Medicine. 2018;30(4):276-279.

[28] Harmon P, Cojocari E, Mader CL, Galloway C, Buchholz M, Lewis B, i sur. Nurses best practices for the management of thrombotic thrombocytopenic purpura. Transfusion and Apheresis Science. 2018;58:437-444.

[29] Premužić V, Tomašević B, Eržen G, Makar K, Brunetta-Gavranić B, Francetić I, i sur. Primjena trajnih i privremenih centralnih venskih katetera za hemodijalizu. *Acta Med Croatica*. 2014;68(2):167-173.

[30] Baldwin I, Fealy N. Clinical Nursing for the Application of Continuous Renal Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *Seminars in Dialysis*. 2009;22(2):189-93.

Popis slika

Slika 2.1. Prikaz trombotičkt trompocitopeničnt purpure	3
Slika 2.2.1. Bolesnici s TTP-om	5
Slika 2.3.1. Patofiziologija TTP-a	7
Slika 2.5.1. Klinička prezentacija TTP-a	10
Slika 2.5.2. Kongenitalni i stečeni TTP	11
Slika 2.6.1. Dijagram tijeka za istragu ADAMTS13 u TTP-u	14
Slika 3.1. Prikaz postupka plazmafereze	19
Slika 3.2.1.1. Vaskularni pristup za AV fistule	23
Slika 3.2.1.2. Centralni venski kateter za postupak plazmafereze	23
Slika 3.2.6.1. Terapijska izmjena plazme centrifugiranjem	28
Slika 3.2.6.2. Terapijska izmjena plazme membranskim filtriranjem	29

Popis tablica

Tablica 2.5.1. Laboratorijska analiza i očekivani rezultati kod sumnje na TTP	15
Tablica 3.2.2.1. Operativni kontrasti između postupaka centrifuge i membranske afereze	23
Tablica 3.4.1. Komplikacije plazmafereze	31
Tablica 4.1. Terapijski ciljevi u trombotičkoj trombocitopeničnoj purpuri	33
Tablica 4.4.1. Usporedba proizvoda plazme za plazmaferezu	36

Prijava diplomskog rada

Definiranje teme diplomskog rada i povjerenstva

ODJEL Odjel za sestrinstvo

STUDIJ diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo – menadžment u sestrinstvu

PRISTUPNIK Ivana Hošnjak

MATIČNI BROJ 0995/336D

DATUM 22.09.2021.

KOLEGIJ Pristup osobama s invaliditetom

NASLOV RADA Primjena plazmafereze u liječenju bolesnika s trombotičkom
trombocitopeničnom purpustom

NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU Application of plasmapheresis in the treatment of patients with thrombotic thrombocytopenic
purpura

MENTOR dr.sc. Hrvoje Hećimović

ZVANJE izvanredni profesor

ČLANOVI POVJERENSTVA

1. prof.dr.sc. Pero Lučin, predsjednik
2. izv.prof. dr.sc. Hrvoje Hećimović, mentor
3. izv.prof.dr.sc. Gordana Blagojević Zagorac, član
4. doc.dr.sc. Rosana Ribić, zamjenski član
5. _____

Zadatak diplomskog rada

BROJ 140/SSD/2021

OPIS

Trombotička trombocitopenična purpura (TTP) rijetka je bolest koju karakterizira mikroangiopatska hemolitička anemija i teška trombocitopenija uzrokovana stvaranjem mikro tromba. Može biti kongenitalna, kao rezultat mutacije u proteinu ADAMTS13 ili stečena razvojem autoantitijela usmjerenih protiv ADAMTS13. Znakovi i simptomi uključuju anemiju, trombocitopeniju, vrućicu, neurološki poremećaj i oštećenje bubrega. Zlatni standard u liječenju TTP-a je terapijska izmjena plazme odnosno, plazmafereza. To je invazivna terapijska metoda koja odvaja plazmu od krvnih stanica. Patogena antitijela ili druge velike molekule se otklanjaju, a plazmase zamjenjuje humanim albuminom i/ili svježe smrznutom plazmom. Medicinska sestra ima vrlo važnu ulogu u liječenju bolesnika sa TTP-om, posebno u liječenju primjenom plazmafereze. U diplomskom radu će biti prikazane osnovne značajke trombotičke trombocitopenične purpure, dijagnostički postupci i liječenje primjenom plazmafereze. Isto tako, biti će prikazana uloga medicinske sestre u pripremi bolesnika i aparata kao i u provođenju postupka plazmafereze.

ZADATAK URUČEN

4.10.2021.



[Handwritten signature]