

Utjecaj oralnih kontraceptiva u nastanku duboke venske tromboze

Žaler, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:404747>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-25**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dora Žaler

**Utjecaj oralnih kontraceptiva u nastanku
duboke venske tromboze**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Ambulanti za hematološke i koagulacijske bolesti Zavoda za hematologiju Klinike unutarnjih bolesti KBC-a Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Ane Boban i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./ 2018.

Mentor rada: doc. dr. sc. Ana Boban

POPIS KRATICA:

DVT – duboka venska tromboza

EE – etinilestradiol

FDA - Američka agencija za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration)

FSH - folikulostimulirajući hormon

ITM - indeks tjelesne mase

KBC – klinički bolnički centar

LH - luteinizirajući hormon

OHK - oralni hormonski kontraceptivi

OCs – oral contraceptives

PE - plućna embolija

RR – relativni rizik

SAD – Sjedinjene Američke Države

SEL – sistemski eritematozni lupus

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

VTE – venska tromboembolija

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 Oralna hormonska kontracepcija	1
1.2 Venska tromboembolija	2
1.3 Utjecaj hormonske kontracepcije u nastanku VTE	4
2. HIPOTEZA	7
3. CILJ RADA	7
4. ISPITANICI I METODE	7
4.1 Ustroj studije	7
4.2 Ispitanici	7
4.3 Metode	7
4.4 Statističke metode	7
5. REZULTATI	8
6. RASPRAVA	14
7. ZAKLJUČAK	16
8. LITERATURA	17
9. ZAHVALE	20
10. ŽIVOTOPIS	21

SAŽETAK

Utjecaj oralnih kontraceptiva u nastanku duboke venske tromboze

Dora Žaler

Oralni hormonski kontraceptivi (OHK) koriste se već dugi niz godina kao učinkovita metoda kontracepcije, osim toga i u terapijske svrhe. Tijekom godina otkrivene su i brojne dobrobiti korištenja, no od samih početaka kao ozbiljna nuspojava nametnula se duboka venska tromboza (DVT). Učestalost DVT kao nuspojave danas se značajno smanjila zahvaljujući smanjenju doze estrogenske i gestagenske komponente koje imaju prokoagulacijski učinak te uzrokuju hiperkoagulabilnost krvi. Estrogenska komponenta u dozama kakve danas koristimo ($\leq 0,035$ mg) povećava rizik nastanka venske tromboze za 5 puta, a ovisno o vrsti gestagenske komponente za 4-7 puta u odnosu na nekorisnice OHK. Čimbenici rizika kao što su trombofilija, kirurški zahvat, trauma i ozljede, imobilizacija, maligne bolesti dodatno povećavaju rizik nastanka venske tromboze. Proveli smo istraživanje koristeći se medicinskom dokumentacijom pacijenata pregledanih u Ambulanti za hematološke i koagulacijske bolesti KBC-a Zagreb u razdoblju od listopada 2015.g. do lipnja 2017.g. Konačni uzorak činilo je trideset bolesnica generativne dobi (21-50) s dijagnosticiranom venskom tromboembolijom (VTE). Među trideset bolesnica najčešći rizični čimbenici za VTE odnosili su se na trudnoću i babinje te OHK. Sedam bolesnica koristilo je OHK u vrijeme dijagnoze. Ukupno šest imalo je dodatne provocirajuće faktore uz korištenje OHK te je nađena jedna pacijentica s OHK kao jedinim rizičnim čimbenikom. U pet bolesnica kao dodatni rizični čimbenik otkrivena je trombofilija obradom nakon dijagnoze unatoč negativnoj obiteljskoj anamnezi na tromboembolijske bolesti koja se pokazala nepouzdanim pokazateljem sigurnosti korištenja OHK. Iako je pitanje opravdanosti rutinske obrade na trombofiliju u svih pacijentica prije započinjanja terapije OHK-om, VTE vezane uz korištenje OHK mogle bi se ovim postupkom prevenirati u dijela pacijentica.

Ključne riječi: oralni hormonski kontraceptivi, duboka venska tromboza, rizični čimbenici

SUMMARY

The effect of oral contraceptives on the development of deep vein thrombosis

Dora Žaler

Oral contraceptives (OCs) have been used for many years as an effective method of contraception and for therapeutic purposes. Over the years numerous benefits have been discovered, but from the very beginning deep vein thrombosis (DVT) imposed itself as a serious side effect. Today the incidence of DVT as a side effect has significantly dropped thanks to lowering of the doses of estrogen and progesterone components which have a procoagulant effect and cause hypercoagulability of the blood. The doses of estrogen component that we use today ($\leq 0,035$ mg) increase the risk of venous thrombosis 5-fold and depending on the type of progesterone component 4- to 7-fold compared with non-users. Risk factors such as thrombophilia, surgical procedures, trauma and injuries, immobilization, malignant diseases additionally increase the risk of DVT development. We conducted a study using medical documentation of patients examined in the Clinic for hematological and coagulation diseases at the University Hospital Centre Zagreb in the period from December 2015 to June 2017. The sample consisted of thirty women of reproductive age (21-50) with a diagnosis of venous thromboembolism (VTE). Among thirty patients, the most common risk factor for VTE pertained to pregnancy, postpartal period and OCs. Seven patients were using OC at the time of diagnosis. A total of six had additional provoking factors and in one patient OC was found to be the only risk factor. Five patients had thrombophilia as an additional risk, discovered after the diagnosis despite the negative family history of VTE, which turned out to be an unreliable indicator of the safety of OC use. Although it is a question of the relevance of routine screening for thrombophilia prior to a first prescription of OCs, VTE associated with OC use could be prevented by this procedure in some cases.

Key words: oral hormonal contraception, deep vein thrombosis, risk factors

1.UVOD

1.1 Oralna hormonska kontracepcija

Ideja o hormonskoj kontracepciji javila se početkom 20. stoljeća na temelju spoznaje da tijekom trudnoće ne dolazi do razvoja folikula i ovulacije što je obilježje normalnog menstruacijskog ciklusa žene. Nedugo nakon te spoznaje izolirani su i otkriveni steroidni hormoni (estrogeni, progesteroni i androgeni) za koje se saznalo da u visokim dozama inhibiraju ovulaciju. (1) Od tada se počela razvijati ideja o hormonskoj kontracepciji, a prvi puta se počela koristiti 1957. godine u SAD-u kada je FDA odobrila i registrirala tablete nazvane Enovid, primarno u indikaciji poremećaja menstruacijskog ciklusa i liječenja neplodnosti. Od 1960. godine počinje se koristiti kao prva kombinirana oralna hormonska kontracepcija u indikaciji kontracepcije. (2) Glavni mehanizam djelovanja oralnih hormonskih kontraceptiva temelji se na centralnom učinku negativne povratne sprege na izlučivanje gonadotropina iz hipotalamusa i hipofize, pri čemu izostaje sekrecija FSH i LH te konačno folikulogeneza i ovulacija. Također imaju i periferne učinke koji pridonose učinkovitosti kontracepcije, a to su atrofija endometrija, povećana gustoća cervikalne sluzi, smanjen motilitet uterusa te sekrecija i peristaltika u jajovodima.

Enovid je kao kombinirana hormonska kontracepcija sadržavala estrogen - mestranol u dozi od 0,15 mg i gestagen - noretinodrel u dozi od 9,85 mg čineći tabletu od 10mg. Tijekom godina počela se povezivati doza hormona u preparatima (poglavito estrogena) s neželjenim nuspojavama tako da oralni kontraceptivi koji su danas u upotrebi imaju puno manje doze estrogenske i gestagenske komponente, a temelje se pretežito na etinilestradiolu (EE) u dozi $< 0,035$ mg te novijim gestagenima kojih ima više od 15 vrsta. Četiri su generacije kombiniranih oralnih kontraceptiva s obzirom na doze i sastav estrogena i gestagena. Prva generacija visokodoziranih preparata sadržavala je velike doze estrogena, $> 0,05$ mg EE te nortestosteron i njegove derivate. U drugoj generaciji niskodoziranih preparata smanjena je doza EE na 0,003 ili 0,035 mg, a uz nortestosteron počinje se koristiti i levonorgestrel. S trećom generacijom doza EE dodatno je smanjena na 0,002 ili 0,003 mg, a uvedeni su i novi gestageni s manje androgenih učinaka,

dezogestrel, gestoden i norgestimat. Četvrtu generaciju čine doze EE od 0,002 ili 0,003 mg i derivat spironolaktona, drospiridon.

Dobrobiti primjene hormonske kontracepcije možemo podijeliti u kontracepcijske i nekontracepcijske. Hormonski kontraceptivi su vrlo učinkoviti u zaštiti od trudnoće, tj. kontracepciji, i bitan su čimbenik u planiranju obitelji, smanjenju broja neželjenih i neplaniranih trudnoća, a samim time i pobačaja. Nekontracepcijske dobrobiti uključuju terapijske (kao što su regulacija menstrualnog ciklusa, povoljan učinak na endometriozu, miome, sindrom policističnih jajnika i hiperandrogenizam) i zaštitne učinke na reproduktivno zdravlje (kao što su redukcija folikularnih cista jajnika, manji rizik upala zdjelice, nastanka vanmaternične trudnoće, benignih promjena dojke, manja pojavnost raka jajnika i endometrija). Kao što je vidljivo iz navedenoga, dobrobiti primjene hormonske kontracepcije nedvojbeno su brojne, no nakon početnog oduševljenja i odobrenja za primjenu u svrhu kontracepcije, javila su se i prva izvješća o nuspojavama u korisnica. Za kliničku praksu najvažniji rizik vezan uz korištenje hormonske kontracepcije je utjecaj na krvožilni sustav koji se očituje najprije u vidu venskih tromboza i tromboembolija, a potom i arterijskih. Naime, 1961. godine objavljen je prvi fatalni slučaj venske tromboembolije u mlade žene koja je uzimala Enovid, a tijekom sljedeće godine zabilježeno je još 132 slučaja VTE od kojih je 9 završilo smrću. (2)

1.2 Venska tromboembolija

Venska tromboza je multifaktorijalna bolest uzrokovana različitim stečenim i nasljednim čimbenicima rizika, a obilježena je nastankom tromba u venama te djelomičnom ili potpunom okluzijom istih. Tromboza može nastati u površinskim ili dubokim venama, najčešće donjih ekstremiteta, ali sve češće i u venama gornjih ekstremiteta. (3) Klinički nam je značajnija duboka venska tromboza (DVT) pri čemu se tromb može stvoriti u potkoljениčnim venama i propagirati proksimalno ili nastane in situ u venama natkoljenice i/ili zdjelice. DVT predstavlja velik rizik u nastanku plućne embolije (PE) koja može biti fatalna i u 30%

slučajeva ako se adekvatno ne liječi. U čak 95% slučajeva PE uzrokovana je embolusom koji se otkinuo od tromba iz duboke vene te je cirkulacijom došao do plućnih arterija gdje se uglavio i prekinuo plućnu cirkulaciju. Ova dva klinička entiteta objedinjena su pod nazivom venska tromboembolija (VTE). Iako se površinska venska tromboza može činiti bezazlenom, postoje istraživanja koja proučavaju povećani rizik njezine progresije u vensku tromboemboliju. (4)(5)

Incidencija DVT procjenjuje se na 1-2/1000 stanovnika/godinu u općoj populaciji. Procjena morbiditeta od venske tromboze u RH je oko 160/100 000, a učestalost raste sa životnom dobi pa se sa 1/100 000 u dječjoj dobi penje na 5/1000 osoba u dobi od 80 godina. (6)

Već od sredine 19. stoljeća poznato je otkriće njemačkog patologa Rudolfa Virchowa koji je opisao tri patofiziološka čimbenika bitna u nastanku venske tromboze, tzv. Virchowljev trijas koji uključuje vensku stazu, ozljedu krvne žile i hiperkoagulabilnost. Oni djeluju sinergistički te je za razvoj tromboze najčešće potrebna prisutnost barem dva od tri čimbenika.

Uzrok nastanku venske tromboembolije ostaje nepoznat u 25-50 % slučajeva te se takve VTE klasificiraju kao neprovocirajuće ili idiopatske, u preostalim slučajevima provocirana je raznim stečenim i/ili nasljednim čimbenicima. (7) Stečeni rizični čimbenici mogu biti brojni, među češćima su kirurški zahvat, trauma i ozljede, imobilizacija, trudnoća, hormonska kontracepcija i hormonsko nadomjesno liječenje, maligne bolesti, a svi oni najviše doprinose venskoj stazi i oštećenju krvnih žila. S druge strane, na hiperkoagulabilnost najviše utječu poremećaji zgrušavanja krvi, kao što su nasljedne trombofilije, bilo da se radi o genetski uvjetovanom manjku antikoagulacijskih (antitrombin III, deficit proteina S, deficit proteina C) ili višku prokoagulacijskih čimbenika (mutacija faktora V Leiden, protrombina, faktora VIII). Među važne rizične čimbenike također treba uvrstiti i one povezane sa životnim stilom i navikama, kao što su debljina i tjelesna neaktivnost, pušenje i konzumiranje droga.

Budući da su korisnice OHK većinom mlade zdrave žene reproduktivne dobi (15-50), OHK u toj populaciji također predstavljaju glavni rizični čimbenik u nastanku venske tromboze. Niskodozirani OHK koji se

danas koriste povećavaju rizik 5 puta u usporedbi sa nekorisnicama. (8) Čimbenici koji dodatno pridonose venskoj trombozi uz korištenje OHK su pozitivna obiteljska anamneza, debljina ili pretilost, pušenje (posebno nakon 35.g. života), dulji periodi mirovanja i korištenje droga.

1.3 Utjecaj hormonske kontracepcije u nastanku VTE

Kroz nekoliko velikih studija pokazalo se kako prokoagulacijski učinak kombiniranih OHK ovisi o dozi estrogenske komponente te o vrsti gestagenske komponente. Estrogen povećava plazmatske koncentracije protrombina, faktora VII, VIII, X i fibrinogena, a dovodi do sniženja antitrombina III, proteina S i rezistencije na aktivirani protein C. Razlike u incidenciji VTE u žena korisnica OHK različitih doza estrogena su sljedeće: 10,0/10 000 žena godina u skupini sa dozom većom od 50 µg, 7,0/10 000 žena godina u skupini sa dozom jednakom 50 µg te 4,2/10 000 žena godina u skupini sa dozom manjom od 50 µg. Za usporedbu u žena nekorisnica incidencija je iznosila 0,8/10 000 žena godina. (9) Ovakvi rezultati govore nam da se smanjenjem doze estrogenske komponente na 20-35 µg, u preparatima kakvi se koriste danas, rizik VTE prepolovio, dok nema jasnih dokaza da se daljnjim sniženjem na 20 ili 30 µg rizik bitno smanjio. Među gestagenima, koji isto tako nose određen rizik za VT, uočljiva je razlika između gestagena druge i treće generacije, pri čemu levonorgestrel (2. generacija) nosi najmanji rizik, 4 puta veći u usporedbi sa nekorisnicama OHK. Gestoden i dezogestrel (3. generacije) nose 5,6 odnosno 7,3 puta veći rizik, ciproteron acetat 6,8 puta i drospiridon (4. generacije) 6,3 puta veći rizik. (10)(11)

Zamijećena je veća učestalost nastanka venske tromboze tijekom prve godine korištenja kada je relativni rizik 7,0 (posebice u prva 3 mjeseca), a nakon više od 5 godina korištenja pada na 3,1 u usporedbi s nekorisnicama i bez obzira na vrstu OHK. (12)

Suprotno trendu pada rizika što je dulje korištenje OHK, porastom životne dobi korisnica raste i RR nastanka VTE sa 3,1 u žena mlađih od 30 g. na 5,8 u korisnica starijih od 40 g. (10)

Nadalje, istraživana je i rizik nastanka venske tromboze u korisnica kombiniranih OHK koje su

imale trombofiliju. (13)(14) Najčešći prirođeni uzroci trombofilije su mutacija faktora V Leiden, s prevalencijom u općoj populaciji od 5% i mutacija gena za protrombin s prevalencijom od 2%. Dok sa prevalencijom od po 0,1% sudjeluju deficijencije antitrombina III, proteina C i S. (14) Rizik nastanka venske tromboze u nositeljica mutacija za faktor V Leiden i protrombin, koje su korisnice OHK, očekivano je značajno veći nego u zdravih korisnica. Kod heterozigota za mutaciju faktora V Leiden rizik nastanka VTE je veći 4-10 puta, a kod homozigota 50-100 puta veći. Za usporedbu, u žene heterozigota za istu mutaciju, koja istovremeno uzima OHK, rizik nastanka VTE povećava se na 35. (15) U korisnica OHK s mutacijom gena za protrombin nađen je 16 puta veći rizik nastanka VTE u odnosu na nekorisnice bez mutacije. (16)

Budući da su danas u uporabi niskodozni OHK te su jasno definirane kontraindikacije za primjenu (kasnije spomenute), neki autori smatraju kako nije potrebno raditi rutinske probire na trombofilije jer se pri propisivanju OHK uz dobro uzetu osobnu i obiteljsku anamnezu te fizikalni pregled (s posebnim naglaskom na krvni tlak, dojke, abdominalne i reproduktivne organe uključujući citološki bris vrata maternice i relevantne laboratorijske pretrage) može lako saznati postoje li rizični čimbenici. (17)(18)

Vrijedilo bi se osvrnuti i na debljinu i status pušenja koji kao individualni čimbenici u svake zdrave žene nekorisnice OHK povećavaju rizik od tromboza. Za usporedbu sa ženama normalnog ITM, prekomjerna tjelesna težina ($ITM > 25 \text{ kg/m}^2$) povećava rizik od VTE za 1,7, a pretilost ($ITM > 30 \text{ kg/m}^2$) povećava rizik za 2,4 puta. Ukoliko preti žena konzumira još i OHK, rizik nastanka VTE multiplicira se 10 puta te iznosi 24 u odnosu na ženu normalnog ITM koja ne koristi OHK. (19)(20) Pušenje je opće poznati čimbenik rizika u nastanku kardiovaskularnih bolesti (IM i CVD), a isto tako je čimbenik rizika koji djeluje sinergistički sa oralnom hormonskom kontracepcijom u nastanku VTE. U jednom istraživanju nađen je rizik za VTE 3 puta veći u žena pušačica koje ne koriste OHK koji raste 8,8 puta u pušačica korisnica OHK. (21) SZO u Medicinskim kriterijima za korištenje kontraceptiva ("Medical eligibility criteria for contraceptive use") svrstava žene starije od 35 g. koje puše više od 15 cigareta/dan u kategoriju 4, stanja neprihvatljivog rizika za korištenje OHK.

Vodeći se smjernicama i preporukama o korištenju hormonske kontracepcije svih oblika treba imati na umu rizične čimbenike koji uz OHK dodatno povećavaju rizik od venske tromboze. Prema Medicinskim kriterijima za korištenje kontraceptiva SZO-a, bolesti i stanja ocjenjuju se kategorijski od 1 do 4 ovisno o riziku nastanka VTE. (22)

Kategorija 1 - Stanje bez ograničenja za korištenje metode

Kategorija 2 - Stanje u kojem koristi metode nadmašuju potencijalne rizike

Kategorija 3 - Stanje u kojem teoretski ili dokazani rizici nadmašuju potencijalne koristi metode (relativne kontraindikacije)

Kategorija 4 - Stanje koje predstavlja neprihvatljiv rizik ukoliko se metoda koristi (apsolutne kontraindikacije)

Među kontraindikacijama za primjenu hormonske kontracepcije uključene su tromboembolijske i cerebrovaskularne bolesti u anamnezi, akutna VTE, značajne operacije uz produljenu imobilizaciju, neoplazme ovisne o estrogenima, poznate mutacije koagulacijskog sustava (faktor V Leiden, protrombin, nedostatak antitrombina te proteina C i S), SEL sa antifosfolipidnim protutijelima, pozitivna obiteljska anamneza u 1. koljenu (pritom je član obitelji mlađi od 45 g.), trudnoća, postpartalno doba < 21 dan.

S obzirom na apsolutni rizik VTE u trudnoći (29/10 000 žena godina) i u postpartalnom razdoblju (300-400/10 000 žena godina), koji je 3 puta, odnosno 30-40 puta veći nego u žena korisnica OHK (9-10/10 000 žena godina), moglo bi se zaključiti kako kontracepcijski i nekontracepcijski pozitivni učinci hormonskih kontraceptiva u većine žena znatno nadmašuju potencijalne rizike i nuspojave, no u određenih rizičnih skupina treba ih izbjegavati. (23)

2. HIPOTEZA

Oralni hormonski kontraceptivi imaju utjecaj u nastanku duboke venske tromboze.

3. CILJ RADA

Cilj rada je istražiti kakav utjecaj ima primjena oralnih hormonskih kontraceptiva u nastanku duboke venske tromboze i posljedično plućne embolije te imaju li ispitanice dodatne čimbenike rizika uz samo korištenje OHK.

4. ISPITANICI I METODE

4.1 Ustroj studije

Istraživanje je presječno, provedeno iz medicinske dokumentacije pacijenata koji su pregledani u Ambulanti za hematološke i koagulacijske bolesti Zavoda za hematologiju KBC-a Zagreb u razdoblju od listopada 2015. do lipnja 2017. godine.

4.2 Ispitanici

U istraživanje smo uključili sve bolesnice generativne dobi koje su u ispitivanom razdoblju bile pregledane u Ambulanti za hematološke i koagulacijske bolesti zbog tromboembolijske bolesti.

4.3 Metode

Istraživanje je provedeno pregledom medicinske dokumentacije. Analizirani su svi bolesnici koji su u navedenom razdoblju pregledani zbog preboljele venske tromboembolije. Iz istraživanja su isključeni prvo muškarci, a tada i žene koje nisu bile generativne dobi. Generativnu dob smo definirali kao dob od 18 – 50 godina. Iz medicinske dokumentacije smo koristili podatak o dobi u vrijeme prve tromboembolije, broju i lokalizaciji svih venskih tromboza, korištenju, vrsti i trajanju uzimanja oralnih kontraceptiva te drugih provocirajućih faktora za nastanak tromboze. Također smo bilježili podatak o nasljednoj trombofiliji (manjak AT, manjak proteina C, manjak proteina S, mutacija FV Leiden, mutacija protrombina, FVIII, koncentracija homocisteina) u bolesnica te o pozitivnoj ili negativnoj obiteljskoj anamnezi na tromboembolijske bolesti.

4.4 Statističke metode

U istraživanju smo koristili deskriptivne statističke metode.

5. REZULTATI

Pregledom medicinske dokumentacije pronađeno je ukupno 100 pacijenata koji su u navedenom razdoblju pregledani u Ambulanti za hematološke i koagulacijske bolesti zbog venske tromboembolije. Četrdeset i dva bolesnika su bila muškog roda, a dvadeset i osam žena starijih od 50 godina. Iz analize su isključene i dvije bolesnice s trombozom centralne retinalne vene i jedna s trombozom gornjeg venskog sinusa, te smo u analizu uključili 30 žena reproduktivne dobi.

Tablica 1. Karakteristike bolesnica uključenih u studiju.

Broj bolesnica	30
Dob prve tromboze, medijan (raspon), godine	33 (21-50)
Broj tromboza, n (%)	
prva epizoda	27 (90%)
recidivirajuća tromboza	3 (10%)
Oblik tromboze, n (%)	
tromboflebitis	3 (10%)
DVT donjih ekstremiteta	14 (47%)
proksimalna	8 (27%)
distalna	6 (20%)
plućna embolija	12 (40%)
uz DVT	6 (20%)
bez verificirane DVT	6 (20%)
venska tromboza atipične lokalizacije*	1 (3%)

* atipična tromboza: subklavijalne, aksilarne i brahijalne vene

U tablici 1 prikazane su karakteristike 30 bolesnica uključenih u studiju. U vrijeme prve dijagnosticirane tromboze njihova dob je bila u rasponu od 21-50 godina (medijan 33 godine). Većina bolesnica doživjela je jednu epizodu tromboze (27/30), dok je u preostalim 3/30 zabilježena recidivirajuća tromboza (dva incidenta). Od ukupnog broja bolesnica 14/30 imalo je dijagnozu duboke venske tromboze (DVT) donjih ekstremiteta, kod 12/30 bolesnica dijagnosticirana je plućna embolija (PE), 3/30 bolesnica imale su

dijagnosticiran tromboflebitis, a jedna bolesnica je imala trombozu subklavijalne, aksilarne i brahijalne vene. 8/14 DVT-a nađeno je u proksimalnim venama nogu, a 6/14 DVT-a u distalnim venama. Kod bolesnica s PE, 6/12 je imalo DVT, dok kod preostalih 6/12 DVT nije verificirana.

Tablica 2. Obrada etiologije tromboza.

	N (%)
Provocirajući faktor	
bez provocirajućeg faktora	3 (10%)
OHK	7 (23%)
porod/babinje	9 (30%)
upala	1 (3%)
trauma i imobilizacija	6 (20%)
mirovanje	2 (7%)
operacija	4 (13%)
maligna bolest	0
drugo**	3 (10%)
Nasljedna trombofilija	
negativna	17 (65%)
pozitivna	9 (35%)
deficit AT	0
deficit PC	0
deficit PS	1 (4%)
APC rezistencija	1 (4%)
mutacija FV Leiden	5 (19%)
homozigot	0
heterozigot	5 (19%)
mutacija protrombina FII 20210A	0
homozigot	0
heterozigot	0
mutacija FV Leiden + FII 20210A	
heterozigot za obje mutacije	1 (4%)
povišene vrijednosti FVIII	1 (4%)
povišena koncentracija homocisteina	0
Obiteljska anamneza	
pozitivna	9 (33%)
negativna	18 (67%)

**drugo: trovanje antipsihotikom, u sklopu reumatoidnog artritisa, terapija kortikosteroidom

Analizom uzorka tromboze pronašli smo da u svega 3/30 bolesnica nije nađen provocirajući faktor, dok su među ostalima neke bolesnice imale i više od jednog provocirajućeg faktora (Tablica 2). 7/30 tromboza povezano je s korištenjem oralne hormonske kontracepcije (OHK), nešto više - 9/30 s trudnoćom ili babinjem, 1/30 s upalom (uz istovremeno korištenje OHK i trombofiliju), 6/30 s ozljedom noge ili ruke i posljedičnom imobilizacijom, 2/30 s dužim mirovanjem, tj. nekretanjem i 4/30 tromboza javilo se kao komplikacija u postoperativnom razdoblju. U jedne bolesnice nastanak tromboze povezan je sa predoziranjem antipsihotikom promazinom, u druge sa komplikacijom podležće bolesti, reumatoidnog artritisa i u treće s istovremenom terapijom kortikosteroidom deksametazonom.

26/30 pacijentica testirano je na češće trombofilije u populaciji, dok u 4/30 testiranje nije bilo indicirano. Njih 17/26 je bilo negativno na trombofilije, a 9/26 bilo je pozitivno. Najviše pacijentica, 5/9 bile su heterozigoti za mutaciju faktora V Leiden, dok je 1/9 bila heterozigot za dvije istovremene mutacije, faktora V i faktora II20210A. 3/9 imalo je druge poremećaje koagulacije – deficit proteina S, APC rezistenciju, povišene vrijednosti faktora VIII.

Obiteljska anamneza, kao čimbenik rizika koji dodatno pridonosi trombozi, bila je pozitivna na tromboembolijske bolesti u 9/27 bolesnica, a negativna u 18/27, dok za 3/30 bolesnica podatak nije bio poznat.

Tablica 3. Usporedba karakteristika tromboza ovisno o uzimanju oralnih hormonskih kontraceptiva

	ne-OHK	OHK
Broj bolesnica (%)	23 (77%)	7 (23%)
Dob, medijan (raspon)	33 (21-50)	23 (20-47)
Broj tromboza, n (%)		
prva epizoda	20 (87%)	6 (86%)
recidivirajuća tromboza	3 (13%)	1 (14%)
Oblik tromboze, n (%)		
tromboflebitis	3 (13%)	0
DVT donjih ekstremiteta	9 (39%)	4 (57%)
proksimalna	5 (22%)	4 (57%)
distalna	4 (17%)	0
plućna embolija	10 (44%)	3 (43%)
uz DVT	4 (18%)	2 (29%)
bez verificirane DVT	6 (26%)	1 (15%)
venska tromboza atipične lokalizacije*	1 (3%)	0
Provocirajući faktor (osim/uz OHK)	20 (87%)	2 (29%)
Pozitivna trombofilija	4 (17%)	5 (71%)
Pozitivna obiteljska anamneza	9 (39 %)	0

Tablica 4. Korišteni preparati oralnih hormonskih kontraceptiva

Preparat	Gestagen	Estrogen	Broj bolesnica	Trajanje terapije, mjeseci
Diane-35	2 mg ciproteron-acetat	0,035 mg etinilestradiol	3	4 9 NA
Yasmin	3 mg drospironon	0,03 mg etinilestradiol	2	NA
Lindynette 30	0,075 mg gestoden	0,03 mg etinilestradiol	1	6
Yaz	3 mg drospironon	0,02 mg etinilestradiol	1	NA

Usporedbom karakteristika tromboze u bolesnica ovisno o tome jesu li ili nisu koristile oralne hormonske kontraceptive pokazali smo da je bolesnica nekorisnica OHK bilo je više - 23/30, sa medijanom dobi 33 godine. Korisnica OHK u vrijeme tromboze je bilo tri puta manje (7/30), te su bile i mlađe, s medijanom dobi 23 godine.

Prema broju preboljenih epizoda tromboze se bolesnice koje su uzimale OHK nisu razlikovale od onih bez hormonske terapije (Tablica 3). U nekorisnica jedna epizoda tromboze zabilježena je u 20/23, a recidivirajuća u 3/23. Proporcionalno tome je nađeno da je 6/7 korisnica imalo jednu epizodu tromboze te 1/7 recidivirajuću.

Podjela prema lokalizaciji tromboze je pokazala da se plućna embolija javila jednako često u bolesnica koje nisu uzimale hormonsku terapiju (10/23), kao i bolesnice koje su uzimale OHK (3/7). Međutim, uz PE je veći broj bolesnica koje su uzimale OHK imalo dokazanu DVT (1/3 naspram 4/10). Izolirana DVT donjih ekstremiteta je bila češća kod bolesnica koje su uzimale OHK (4/7) u usporedbi s bolesnicama koje nisu uzimale hormonsku terapiju (9/23). Također, kod svih korisnica OHK je dokazana proksimalna tromboza, dok je kod nekorisnica 4/9 imalo distalnu trombozu. Kod nekorisnica OHK su zabilježena i tri tromboflebitisa (3/23), te jedna tromboza subklavijalne, brahijalne i aksilarne vene (1/23).

Provocirajući faktor za nastanak tromboze je bio verificiran u 20/23 nekorisnica, dok su dvije (2/7) korisnice uz primjenu OHK imale i dodatne provocirajuće faktore.

Trombofilija je dokazana kod 4/23 nekorisnica OHK, te čak 5/7 korisnica OHK.

Pozitivna obiteljska anamneza na tromboembolijske bolesti zabilježena je u 9/23 nekorisnica, dok u korisnica OHK nije bilo zabilježene pozitivne obiteljske anamneze (Tablica 3).

U tablici 4 prikazani su preparati OHK koje su korisnice upotrebljavale. Najveći broj bolesnica je upotrebljavao Diane-35 (3/7) te Yasmin (2/7), a po jedna bolesnica je uzimala Lindynette (1/7) i Yaz (1/7). Za 3/7 bolesnica bio je poznat podatak o trajanju terapije (4, 6 i 9 mjeseci), dok za preostale 4 podatak nije bio poznat.

6. RASPRAVA

Provedeno je istraživanje u Ambulanti za hematološke i koagulacijske bolesti na ukupno 30 bolesnica generativne dobi. Cilj istraživanja je bio pokazati kakav je utjecaj OHK u nastanku DVT, koliko bolesnica s dijagnosticiranom trombozom ima kao rizični faktor upotrebu OHK te je li OHK bio jedini čimbenik rizika ili je postojalo više njih koji su pridonijeli nastanku tromboze. Uključile smo bolesnice u dobi od 18 - 50 godina, dobi kada žene u prosjeku ulaze u menopauzu. Uzorak pacijentica generativne dobi s VTE bio je malen, samim time uzorak bolesnica koje su koristile OHK bio je još manji (7/30), no ipak u skladu sa podacima o korištenju oralnih kontraceptiva u Hrvatskoj koja iznosi oko 8%. (24) VTE u reproduktivnoj dobi su rijetke, posebice u mlađih žena. Prvenstveno trudnoća i babinje, a potom i oralna hormonska kontracepcija predstavljaju najčešće čimbenike rizika koji bi u toj dobi uzrokovao VTE. U uzorku smo imali 9 bolesnica s trombozom u trudnoći ili babinju što govori u prilog činjenici da je rizik od VTE u fiziološkom stanju kao što je trudnoća i postpartalno razdoblje veći od rizika korištenja OHK. (23)

Poznato je isto tako da se sa starijom dobi rizik tromboze prirodno povećava, a kao i kod bolesnica u našem istraživanju, rizik predstavljaju ozljede, imobilizacija, mirovanje, operacije, maligne bolesti. Sukladno tome primijetili smo razliku u godinama korisnica (s medijanom dobi od 23 g.) i nekorisnica OHK (s medijanom dobi od 33 g.). U vrijeme kada im je dijagnosticirana VTE, tri bolesnice su bile u toku prve godine korištenja kontraceptiva, dok za ostalih 4 nismo imali točan podatak. Naime, u prvoj godini korištenja, rizik od VTE je veći, a smanjuje se s duljim razdobljem korištenja. (12)

Sve su korisnice OHK, kao i većina nekorisnica, nakon dijagnosticirane tromboze testirane na trombofiliju. Kod ukupno devet bolesnica trombofilija je dokazana, a bolesnice korisnice činile su većinu. Od pet korisnica, tri su heterozigoti za mutaciju faktora V Leiden, jedna ima APC rezistenciju i jedna povišene vrijednosti faktora VIII. U preostale dvije bolesnice trombofilija nije dokazana. Osim trombofilije, zajedno s korištenjem OHK u pet korisnica, jedna je u vrijeme tromboze bolovala i od pleuropneumonije. Dakle, u našem uzorku, bolesnice korisnice imale su dva, čak i više čimbenika rizika za nastanak VTE. OHK kao jedini čimbenik rizika javio se samo u jedne bolesnice, dok bi se u druge bolesnice trebala promotriti

uporaba kortikosteroida uz OHK u sklopu njene osnovne bolesti čija nuspojava isto tako može biti pojava tromboembolija. Temeljem mnogih istraživanja rizika za nastanak VTE kod bolesnica koje imaju trombofiliju, a istodobno koriste OHK, dokazano je kako rizik značajno raste zbog čega se ženama s trombofilijom ne preporuča propisivanje OHK. (14) Kao što je rečeno u uvodu, rutinski probir na trombofilije pri propisivanju OHK ne radi se u Hrvatskoj, kao ni u svijetu, stoga su negativna obiteljska anamneza na tromboembolijske bolesti u svih korisnica, kao i činjenica da se radilo o tada zdravim ženama bile dostatne informacije za propisivanje OHK. (17)(18) No, neki autori smatraju kako obiteljska anamneza na tromboembolijske bolesti u svrhu odluke o propisivanju OHK nije valjano sredstvo te kako bi se žene trebale prethodno testirati na trombofilije što govori u prilog nalasku u našem istraživanju, spomenutom ranije. (25)(26)

Smanjenjem doze estrogenske komponente u kontraceptivima, rizik od nastanka VTE bitno se smanjio, no i gestagenska komponenta pridonosi povećanju rizika. Gestagensku komponentu u preparatima korištenima od strane naših bolesnica činili su - u Diane-35 - ciproteron-acetat (6,0 puta veći rizik VTE u odnosu na opću populaciju), Yasmin i Yaz - drospiridon (6,3 puta veći rizik) i Lindynette - gestoden (5,6 puta veći rizik). (10)

Valjalo bi se osvrnuti i na tri bolesnice u uzorku s dijagnosticiranim tromboflebitisom. Naime, postoji mali broj studija u kojima je istraživani rizik od VTE kod žena koje imaju površinsku vensku trombozu, a korisnice su OHK. Rezultati govore u prilog povećanom riziku naspram žena koje imaju površinsku trombozu, a ne koriste OHK te zdravih žena koje su isto tako nekorisnice. (5) Međutim, u našem uzorku niti jedna korisnica OHK nije razvila VTE, što može biti posljedica malog broja ispitanica.

U našem istraživanju nismo uspjeli prikupiti potpune podatke o životnim navikama u smislu rizičnih čimbenika za nastanak tromboze – aktivnost i tjelesna težina, pušenje, korištenje droga tako da te podatke nismo mogli uklopiti u analizu naših bolesnica.

7. ZAKLJUČAK

Nedvojbeno je kako OHK imaju utjecaj u nastanku DVT koji je povezan sa prokoagulacijskim djelovanjem njihove estrogenske i gestagenske komponente. Tijekom vremena doze komponenata u OHK su značajno smanjene te je i sama nuspojava puno rjeđe pojavnosti nego u počecima njihova korištenja. Istraživanjem smo došli do potvrde kako su trudnoća i babinje te OHK u ukupnom uzorku bolesnica bili najviše zastupljeni, kao što to i jest među populacijom žena generativne dobi. U većine korisnica OHK bio je prisutan i dodatan čimbenik rizika za nastanak venske tromboze, uglavnom trombofilija. Međutim, obiteljska anamneza na tromboembolijske bolesti u korisnica s trombofilijom bila je negativna tako da se u našem uzorku pokazala nepouzdanom kao pokazatelj sigurnosti upotrebe OHK. Iako se u literaturi često postavlja pitanje je li rutinski probir na trombofilije opravdan kod svih pacijentica u kojih se razmatra propisivanje OHK, VTE vezane uz korištenje OHK mogle bi se u dijela pacijentica prevenirati ovim postupkom. S obzirom da su OHK vrlo učinkovita metoda kontracepcije i terapijska metoda, te pozitivno utječu na reproduktivno zdravlje uz brojne druge dobrobiti, rizike i koristi upotrebe treba odvagnuti, pritom uzevši u obzir smjernice o kontraindikacijama za korištenje OHK.

8. LITERATURA

1. Goldzieher JW. The history of steroidal contraceptive development: the estrogens. *Perspect Biol Med* [Internet]. 1993 [cited 2018 May 21];36(3):363–8.
2. Junod SW, Marks L. Women's Trials: The Approval of the First Oral Contraceptive Pill in the United States and Great Britain. *J Hist Med Allied Sci* [Internet]. 2002 Apr 1 [cited 2018 May 21];57(2):117–60.
3. Heil J, Miesbach W, Vogl T, Bechstein WO, Reinisch A. Deep Vein Thrombosis of the Upper Extremity. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2017 Apr 7 [cited 2018 May 21];114(14):244–9.
4. Chengelis DL, Bendick PJ, Glover JL, Brown OW, Ranval TJ. Progression of superficial venous thrombosis to deep vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 1996;24(5):745–9.
5. Tepper NK, Marchbanks PA, Curtis KM. Superficial venous disease and combined hormonal contraceptives: a systematic review. *Contraception* [Internet]. 2016 Sep [cited 2018 May 27];94(3):275–9.
6. Banfić L. Smjernice za dijagnozu , liječenje i sprječavanje venske tromboze Guidelines on diagnosis , treatment and prevention of venous thrombosis. 2016;11(9):351–74.
7. White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation* [Internet]. 2003 Jun 17 [cited 2018 May 21];107(90231):4I--8.
8. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2013 Sep 12 [cited 2018 May 13];347:f5298.
9. Radaković B. Rizici oralne hormonske kontracepcije. U: Dobrobit i rizici oralne hormonske kontracepcije, Šimunić V i sur. Zagreb: Fotosoft; 2008. p. 46–58.
10. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: Results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 2009;339(7720):561.

11. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 Mar 3 [cited 2018 May 11];(3):CD010813.
12. Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception* [Internet]. 2002 Mar [cited 2018 May 19];65(3):187–96.
13. Blanco-Molina Á. Oral contraception in women with mild thrombophilia: What have we learned recently? *Thromb Res* [Internet]. 2012 Oct [cited 2018 May 14];130:S16–8.
14. van Vlijmen EFW, Wiewel-Verschueren S, Monster TBM, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2016;14(7):1393–403.
15. Vandenbroucke J., Koster T, Rosendaal F., Briët E, Reitsma P., Bertina R. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* [Internet]. 1994 Nov 26 [cited 2018 May 13];344(8935):1453–7.
16. Martinelli I, Taioli E, Bucciarelli P, Akhavan S, Mannucci PM. Interaction between the G20210A mutation of the prothrombin gene and oral contraceptive use in deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 1999 Mar [cited 2018 Jun 11];19(3):700–3.
17. Crosignani P, Rubin B. Screening before and during the use of oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Hum Reprod* [Internet]. 2000 Feb 1 [cited 2018 May 17];15(2):485–92.
18. Bezemer ID, van der Meer FJM, Eikenboom JCJ, Rosendaal FR, Doggen CJM. The Value of FamilyHistory as a Risk Indicator for Venous Thrombosis. *Arch Intern Med* [Internet]. 2009 Mar 23 [cited 2018 May 21];169(6):610.
19. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* [Internet]. 2003 Mar [cited 2018 May 20];89(3):493–8.

20. Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJM. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol* [Internet]. 2007 Oct [cited 2018 May 21];139(2):289–96.
21. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJM. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol* [Internet]. 2008 Feb [cited 2018 May 21];83(2):97–102.
22. WHO. Medical Eligibility criteria for Contraceptive Use. 2015;1–276.
23. Reid R, Leyland N, Wolfman W, Allaire C, Awadalla A, Best C, et al. Oral Contraceptives and the Risk of Venous Thromboembolism: An Update. *J Obstet Gynaecol Canada* [Internet]. 2010 Dec [cited 2018 May 21];32(12):1192–7.
24. Šimunić V. Sve Manje Hrvatica se Koristi Hormonskim Kontraceptivima [Internet]. Portal Hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju. Dostupno na: <http://www.hdgo.hr/Default.aspx?sifraStranica=714>; pristup 6.8.2018.
25. Grimes DA, Stuart GS, Levi EE. Screening Women for Oral Contraception. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2012 Oct [cited 2018 May 16];120(4):889–95.
26. Blanco-Molina Á, Monreal M. Venous thromboembolism in women taking hormonal contraceptives. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [Internet]. 2010 Feb 10 [cited 2017 Nov 4];8(2):211–5.

9. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc Ani Boban na stručnom vodstvu, razumijevanju i pomoći prilikom izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem članovima svoje obitelji, posebice mami i sestri, Reslavu te dragim prijateljima i kolegama, Jelli i Kekenu, na pruženoj potpori, uveseljavanju, druženju i ljubavi kroz sve godine studija.

10. ŽIVOTOPIS

Zovem se Dora Žaler, rođena sam 20.1.1992. u Zagrebu. Školovanje sam započela u osnovnoj školi Prečko, a nastavila u Klasičnoj gimnaziji u Zagrebu koju sam završila 2010.g. Iste godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Aktivno sam sudjelovala na dva međunarodna kongresa studenata, CROSS 11 i 12 (2015. i 2016.g.) te na kongresu hrvatskog torakalnog društva, Toraks 2016. Koautor sam dvije publikacije na kojima sam sudjelovala prilikom rada na Katedri za Farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studiranja radila sam na pregledavanju radova i članaka u medicinskim časopisima u svrhu farmakovigilancije (Comfit Europe Ltd.).