

# Nasljedne trombofilije u trudnoći

---

Dragić, Marko

Professional thesis / Završni specijalistički

2024

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:105:404139>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-02**



Repository / Repozitorij:

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



**Sveučilište u Zagrebu**

**Medicinski fakultet**

**Marko Dragić**

**Nasljedne trombofilije u trudnoći**

**Završni specijalistički rad**

**Zagreb, rujan, 2024. godine**

**Sveučilište u Zagrebu**

**Medicinski fakultet**

**Marko Dragić**

**Nasljedne trombofilije u trudnoći**

**Završni specijalistički rad**

**Zagreb, rujan, 2024. godine**

Rad je izrađen u Klinici za ginekologiju i porodništvo KB Sveti Duh.

Voditelj rada prof.dr.sc. Berivoj Mišković

Redni broj rada

Zahvala

Prof. Miškoviću na mentorstvu kroz specijalizaciju i ovaj rad.

## Sadržaj

1. Uvod	8
2. Svrha rada	8
3. Metode i materijali	8
4. Rezultati	9
5. Vrste nasljednih trombofilija	9
5.1. Faktor V Leiden	10
5.2. Protrombin G20210A	11
5.3. Protein C deficijencija	11
5.4. Protein S deficijencija	12
5.5. Antitrombin deficijencija	12
6. Nasljedne trombofilije i tromboembolija u trudnoći	13
6.1. Nasljedne trombofilije i duboka venska tromboza	14
6.2. Nasljedne trombofilije i plućna embolija	16
7. Nasljedne trombofilije i komplikacije trudnoće	17
7.1. Nasljedne trombofilije i habitualni pobačaji	18
7.2. Nasljedne trombofilije i fetalna smrt	19
7.3. Nasljedne trombofilije i preeklampsija	20
7.4. Nasljedne trombofilije i abrupcija posteljice	21
7.5. Nasljedne trombofilije i fetalni zastoj rasta	22

8. Kliničke smjernice stručnih društava za nasljedne trombofilije u trudnoći i babinju	23
8.1. Kliničke smjernice za nasljedne trombofilije u trudnoći i babinju Američkog društva za ginekologiju i opstetriciju (ACOG)	23
8.2. Kliničke smjernice za nasljedne trombofilije u trudnoći i babinju Kraljevskog društva za ginekologiju i opstetriciju Velike Britanije (RCOG)	25
8.3. Kliničke smjernice za nasljedne trombofilije u trudnoći i babinju Kanadskog društva za ginekologiju i porodništvo (SOGC)	28
8.4. Kliničke smjernice za nasljedne trombofilije u trudnoći i babinju Američkog društva za torakalnu medicinu (ACCP)	29
8.5. Kliničke smjernice za nasljedne trombofilije u trudnoći i babinju Američkog društva za hematologiju (ASH)	29
9. Zaključak	30
10. Kratki sažetak	32
11. Summary	33
12. Popis literature	34
13. Kratki životopis autora	42

Popis oznaka i kratica

NT – nasljedne trombofilije

APS – eng. antiphospholipid syndrome – hrv. antifosfolipidni sindrom

TEB – tromboembolijska bolest

TE - tromboembolija

DVT – duboka venska tromboza

PE – plućna embolija

ASA – acetilsalicilna kiselina

NMH – niskomolekularni heparin

FVL – faktor V Leiden

PC – protein C

PS – protein S

AT - antitrombin

FZR – fetalni zastoj rasta

UZV – ultrazvuk

ACOG – eng. American College of Obstetricians and Gynecologists - hrv. Američko društvo za ginekologiju i opstetriciju

RCOG – eng. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - hrv. Kraljevsko društvo za ginekologiju i opstetriciju Velike Britanije



SOGC – eng. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada - hrv. Kanadsko društvo  
za ginekologiju i porodništvo

ACCP – eng. American College of Chest Physicians - hrv. Američko društvo za torakalnu  
medicinu

ASH – eng. American Society of Hematology - hrv. Američko društvo za hematologiju

## **1. Uvod**

Nasljedne trombofilije (NT) su mutacije gena na važnim proteinima koji su zaduženi za inhibiciju koagulacijske kaskade (1). NT su u središtu istraživanja u perinatologiji unatrag dvadesetak godina. Od ovih istraživanja su se očekivala pojašnjenja mnogih fetalnih i maternalnih komplikacija u trudnoći i babinju. U ovom razdoblju objavljeno je čak preko 700 znanstvenih radova vezanih uz NT (PubMed). Početna istraživanja su izazvala veliki entuzijazam glede mogućeg objašnjenja različitih patoloških stanja u trudnoći kao što su fetalni zastoj rasta (FZR), habitualni pobačaji, preeklampsija, tromboembolijska bolest (TEB) i neke druge komplikacije. To je rezultiralo nekritičkim testiranjima na NT a isto se odnosi na prevenciju i terapiju s niskomolekularnim heparinom u trudnoći i babinju. Novija istraživanja uveliko su promijenila ovu pogrešnu kliničku praksu.

## **2. Svrha rada**

Svrha rada je prikazati i kritički se osvrnuti kroz recentnu literaturu na mjesto i ulogu NT u trudnoći i babinju.

## **3. Metode i materijali**

Pretražena je PubMed baza od 2000 do 2023 korištenjem ključnih riječi na engleskom jeziku: inherited thrombophilia in pregnancy, deep venous thrombosis in pregnancy, venous thromboembolism, pulmonary embolism in pregnancy, fetal growth retardation and thrombophilia, early pregnancy loss and thrombophilia, inherited thrombophilia and pregnancy complications. pregnant women with inherited thrombophilias, management of inherited thrombophilia in pregnancy, low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy, venous thromboembolism disease and pregnancy. Pretraženi su radovi najviše razine dokaza: metaanalize, sistematski pregledi, randomizirana klinička istraživanja a ujedno su prikazane

smjernice najvažnijih ginekoloških i hematoloških društava. Koristili smo: 35 metaanaliza, 18 randomiziranih kliničkih ispitivanja, 44 klinička ispitivanja i 5 smjernica stručnih društava.

#### **4. Rezultati**

NT ne utječu na komplikacije u trudnoći kao što su habitualni pobačaji, preeklampsija, abrupcija posteljice, fetalna smrt i fetalni zastoje rasta. Ove komplikacije nisu indikacija za testiranje na NT. Prevencija tromboembolijske bolesti u trudnoći i babinju je apsolutno indicirana kod visokorizične trombofilije: homozigot za FVL i protrombin G20210A, dvostruki heterozigot za ova dva faktora, AT III deficijencija, protein C i protein S deficijencija. Postoje sličnosti ali i određene razlike među smjernicama za prevenciju TEB. One su rezultat različitog tumačenja kliničkog značenja pojedinih nalaza na NT i značenja anamnestičkih podataka.

#### **5. Vrste nasljednih trombofilija**

Sve trombofilije se dijele na nasljedne i stečene.

U NT se ubrajaju: faktor V Leiden varijanta (FVL), protrombin G20210A varijanta, protein S (PS) deficijencija, protein C (PC) deficijencija i antitrombin (AT) deficijencija. NT ima 11% do 15% populacije a učestalost iznosi: FVL heterozigot 5%, FVL homozigot 0.02%, protrombin G20210A varijanta heterozigot 3%, PC deficijencija 0.4%, PS deficijencija 0.7-2.3%, AT deficijencija 0.1% (2).

Mutacije *MTHFR* gena, mutacije gena za plazminogen aktivator inhibitor-1 (PAI-1) i mutacija za faktor VIII su klinički nebitne u kontekstu fetalnih i majčinskih komplikacija te se njihovo određivanje više ne preporučuje niti u jednim relevantnim smjernicama (2).

U stečene trombofilije ubrajamo antifosfolipidni sindrom (APS), onkološke bolesti i heparinom induciranu trombocitopeniju (3). APS je najvažnija stečena trombofilija a radi se o kompleksnom autoimunom poremećaju koji zahvaća sve organske sustave. APS u trudnoći može uzrokovati tromboembolijsku bolest (TEB) i komplikacije trudnoće kao što su habitualni pobačaji, fetalna smrt, prijevremeni porod, preeklampsija, eklampsija i fetalni zastoj rasta (FZR) (4). Terapija s acetilsalicilnom kiselinom (ASA) i niskomolekularnim heparinom (NMH) u trudnoći značajno smanjuju učestalost navedenih komplikacija. Danas se smatra da uz navedenu terapiju 70-80% trudnica s APS može uspješno iznijeti trudnoću (4).

### **5.1. Faktor V Leiden mutacija**

FVL mutacija se nalazi na prvom kromosomu na mjestu G1691A. Postoji heterozigotni i homozigotni oblik FVL mutacije. Heterozigoti za FVL su vrlo česti i javljaju se u 5% europske populacije. Učestalost homozigota za FVL je vrlo niska i iznosi 0.02% u europskoj populaciji (5).

Heterozigoti za FVL imaju 3 do 7 puta veći rizik za TEB dok je kod homozigota dramatično povećan rizik čak do 80 puta. Aktivirani protein C, kome je primarna funkcija inhibicija koagulacije, otežano i usporeno inaktivira mutirani faktor V zbog mutacije gena za FVL (5).

Uobičajena metoda testiranja je probir na rezistenciju aktiviranog proteina C i u slučaju pozitivnog nalaza izvodi se DNA analiza koja potvrđuje ili isključuje postojanje mutacije. Neki laboratoriji i kliničari ne provode probir na rezistenciju aktiviranog proteina C već rade odmah DNA analizu.

## 5.2. Protrombin G20210A mutacija

Kod protrombina G20210A mutacije radi se o točkastoj mutaciji gena *FII* na 11 kromosomu. U literaturi se ova NT često naziva se i FII mutacija. Učestalost heterozigotnog oblika protrombin mutacije u trudnica iznosi 3.8% dok se homozigotni oblik javlja u 0.02% (6). Posljedica ove točkaste mutacije je prekomjerno nakupljanje protrombina i time povišen rizik za TEB. Dijagnoza protrombin G20210A mutacije se postavlja DNA analizom (6).

## 5.3. Protein C deficijencija

Kod PC deficijencije je reducirana aktivnost proteina C koji inače ima potentnu antikoagulantu aktivnost osobito kad je u aktiviranoj formi. Deficijencija ili nedostatak ovog proteina povisuje rizik za trombozu (7). PC deficijencija je uzrokovana mutacijom gena *PROC* koji se nalazi na 2q14.3 (8). PC deficijencija se dijeli u tešku i parcijalnu deficijenciju. Homozigotna forma uzrokuje tešku deficijenciju odnosno teške kliničke oblike i fetalnu smrt. Homozigotna forma je izrazito rijetka te prema istraživanju Dinarvand i sur., (8) iznosi 1 na 500 000 do 750 000 porođaja. Heterozigotna forma ili parcijalna deficijencija je puno češća i iznosi 1 na 200 do 500 poroda (8). Heterozigotni oblik ove mutacije se može manifestirati širokim spektrom kliničkih slika. U većini slučajeva PC deficijencija heterozigote forme ima asimptomatski oblik ali može vrlo rijetko uzrokovati diseminiranu intravaskularnu koagulaciju i fulminantnu purpuru. Nosioci ove mutacije imaju 10 do 15 puta veći rizik za TEB (8). Dijagnostika PC deficijencije je složenija od dijagnostike FVL i protrombin mutacije. Za razliku od FVL i protrombin mutacije PC deficijenciju uzrokuje više od 160 različitih mutacija *PROC* gena te je molekularna analiza moguća samo u eksperimentalnim uvjetima. U dijagnostici PC deficijencije se koriste antigenski testovi i testovi aktivnosti. Za razliku od DNA analize oba testa su podložna otežanoj interpretaciji osobito u slučaju

uzimanja antikoagulantne ili antiagregacijske terapije. Testiranje na PC deficijenciju u trudnoći nije preporučljivo jer su vrijednosti PC u tada snižene (7,8).

#### **5.4. Protein S deficijencija**

PS deficijencija uzrokuje slabiju inaktivaciju faktora Va i VIIa i posljedično povećanu proizvodnju trombina i time povisuje rizik za TEB (9). Rizik za TEB je sličan kao i kod PC deficijencije. PS deficijencija je prisutna u 0.1% populacije (9). Kao i kod PC deficijencije dijagnostika se obavlja funkcionalnim i antigenskim testovima.

Objektivizacija PS deficijencije je otežana i predlaže se da se određuje kao aktivnost PS manja od dvije standardne devijacije. Neki autori tvrde kako je rizik za TEB povećan samo ako su vrijednosti PS vrlo male t.j. manje od 0.10 percentile (9). Drugi autori Bucciarelli i sur., (10) povezuju rizik za TEB isključivo s vrijednostima PS. U svakom slučaju može se zaključiti da je rizik za TEB utoliko veći što je aktivnost PS manja (9,10).

#### **5.5. Antitrombin deficijencija**

AT je važan regulator koagulacije koji se sintetizira u jetri. Inhibira niz prokoagulansa: trombin, aktiviran faktor X, faktor IXa, faktor XIIa i faktor VIIa (11). Mutacija *SERPINC1* gena koji kodira za AT se nalazi na prvom kromosomu. Do sada je otkriveno više od 350 mutacija ovoga gena koji mogu uzrokovati AT deficijenciju. AT deficijencija se prenosi autosomno s vrlo visokom penetracijom od 50 %. Prema autorima Hart i sur. (11) 50 % osoba s AT deficijencijom će do 50 godine života imati TEB. Rizik za TEB u trudnoći kod AT deficijencije je između 14 % i 37 % (12,13).

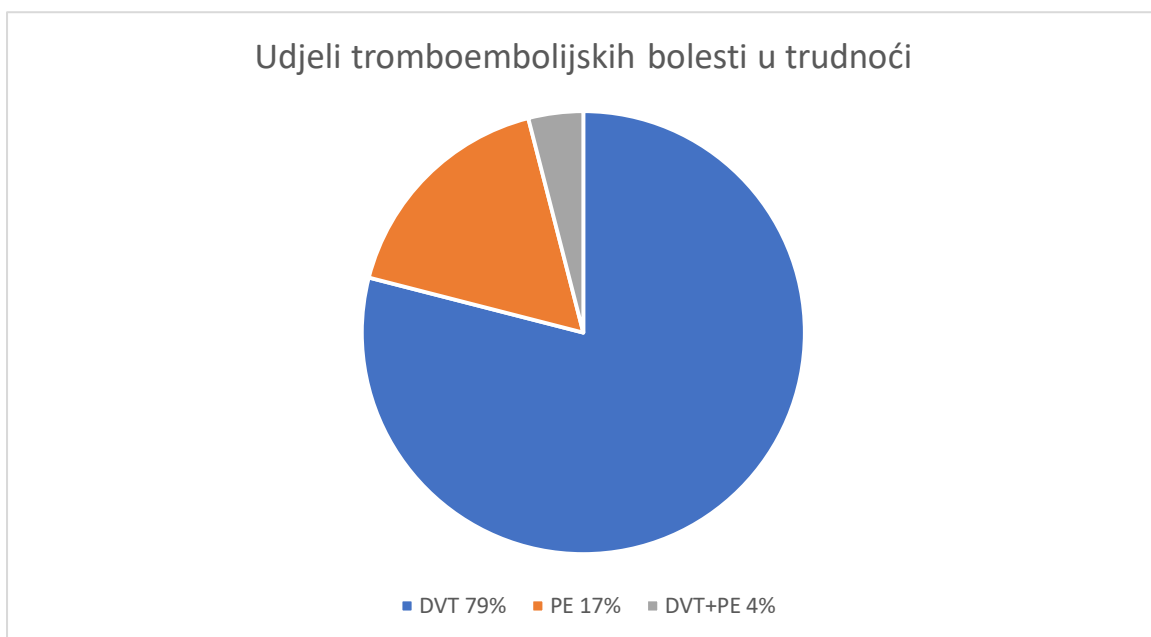
Dijagnoza AT deficijencije se postavlja antigenskim i funkcionalnim testiranjima odnosno testom aktivnosti. Brojna stanja kao što su: bolesti jetre, nefrotski sindrom, kirurški zahvat, NMH, estrogeni i trudnoća mogu utjecati na rezultate testova (11).

## 6. Nasljedne trombofilije i tromboembolija u trudnoći

TEB se može manifestirati kao duboka venska tromboza (DVT) i plućna embolija (PE).

Incidencija DVT u općoj populaciji je 100/100 000 godišnje u svim dobnim skupinama (14).

Incidencija TEB raste eksponencijalno s dobi. U analizi 15000 slučajeva DVT i PE u trudnoći i babinju autori James i sur. (15) navode ukupnu incidenciju 1.72 na 1000 poroda, te 1.1 maternalnu smrt na 100 000 porođaja. Od svih TEB na DVT otpada 79 %, na PE 17 % dok je kod 4 % trudnica bila istovremeno DVT i PE.



Slika 1. Udjeli tromboembolijskih bolesti u trudnoći

Od svih slučajeva TEB u trudnoći i babinju polovica ih se dijagnosticira u babinju. Neki radovi navode učestalost TEB od 1/3 do 2/3 u babinju (16,17). Incidencija PE u trudnoći i babinju je 0.4 na 1000 poroda a smrtnost je 2 % (16). Za razliku od DVT nađeno je da se PE

češća događa u babinju (16,17). U SAD udio PE u maternalnom mortalitetu iznosi 9% (18). Važno je istaknuti da je većina PE bila preventabilna a u polovici slučajeva uzrok je bio NT (19).

U davnom istraživanju kada nisu bili poznati svi čimbenici NT (20) autori navode 3 maternalne smrti od TEB na 100 000 poroda. Autori ističu da carski rez deveterostruko povećava rizik od TEB od kojih 2/3 slučajeva se javlja u babinju.

U istraživanju TEB u trudnoći porođaju i babinju koje je provedeno u tercijarnom centru u Hrvatskoj između 1984.godine i 1988. godine na 25309 poroda nađena je učestalost TEB 0.2% (21). Od toga učestalost DVT je bila 0.18% a PE 0.019%. Zabilježene su dvije maternalne smrti u puerperiju. Jedna smrt se dogodila deveti dan nakon urednog vaginalnog spontanog porođaja a druga deveti dan nakon carskog reza. Trudnice nisu primale NMH. Ukupna smrtnost u ovom istraživanju je iznosila 0.008%. Porođaj carskim rezom 8 puta povećava rizik za TEB (21).

### **6.1. Nasljedne trombofilije i duboka venska tromboza**

Trudnoća je stanje fiziološke hiperkoagulacije i povećava rizik za DVT pet puta (22). Uz NT rizični čimbenici za TEB u trudnoći su carski rez, potpomognuta oplodnja, višeploidna trudnoća, gestacijski dijabetes i preeklampsija.

Prema Devis i sur., (22) čimbenike rizika možemo podijeliti na najviši rizik, nezavisne i blago povećan rizik kako je navedeno u tablici 1.



Tablica 1. Čimbenici rizika za DVT u trudnoći i babinju

Najviši rizik	Nezavisni čimbenici rizika	Blago povećan rizik
Nasljedne trombofilije	Dob starija od 35.g.	Gestacijski dijabetes
Tromboembolija u anamnezi	Nuliparitet	preeklampsija
Antifosfolipidni sindrom	Višeploidne trudnoće	IVF
Srčane bolesti	Pretilost	Postpartalne infekcije
Anemija srpastih stanica	Imobilizacija	Carski rez

Marik i sur., (19) upozoravaju da 50 % svih TEB u podlozi imaju NT. Rizik za TEB izravno ovisi o vrsti trombofilije i dobi trudnice. Tromboembolija u obiteljskoj anamnezi neovisno o tipu trombofilije povisuje rizik za TEB u trudnoći i babinju za dva do četiri puta (23).

Prema Stevens i sur., (24) rizik za TEB izravno ovisi o vrsti NT. Prema vrsti NT apsolutni rizik za prvu TEB u trudnoći je:

- FVL heterozigot 0.8-4.6%
- FVL homozigot 1.4-25.8%
- protrombin G20210A heterozigot 0.3-5.6%
- protrombin G20210A homozigot 0.2-78.3%
- FVL heterozigot s protrombin G20210A heterozigot 4%
- PC deficijencija 0.4-8.9%
- PS deficijencija 0.2-14.7%
- AT deficijencija 0.08-15.8%

Rizik za TEB u općoj populaciji je od 0.13% do 0.2% (23). Prema navedenom uočljivo je da NT povisuje rizik za TEB. S obzirom na to da su pojedine mutacije faktora NT rijetke razumljivo je da su rasponi rizika za TEB za pojedinačne NT vrlo široki.

Simptomi kod DVT ovise o težini bolesti a najčešće se manifestiraju kao bolna i topla oteklina te crvenilo i osjetljivost zahvaćene noge na palpaciju. Kod duboke zdjelčne tromboze javlja se oteklina cijele noge te bolovi u preponama, zdjelici, stražnjici i leđima (25). Za trudnoću je tipično da u 70-90% slučajeva zahvaćena lijeva noga a najčešće femoralna vena. Za dijagnostiku DVT koristi se ultrazvuk (UZV), dopler donjih ekstremiteta i laboratorijske pretrage.

D-dimeri su u općoj populaciji vrlo pouzdan test međutim kako su povišeni u trudnoći (25) objektivna interpretacija nalaza je uvelike otežana. Shodno tome, nalaz D-dimera može biti koristan samo ako je negativan. UZV je prvi izbor i najkorisniji je za dokaz proksimalne tromboze najčešće femoralne vene. Postoje poteškoće kod UZV dijagnostike tromboze ilijakalnih krvnih žila te zbog toga standardni UZV pregled ne uključuje dijagnostiku ilijakalnih krvnih žila (26). S obzirom na to da su one čest izvor tromboza u trudnoći autori naglašavaju kako bi se dio majčinski smrti mogao prevenirati ako bi UZV ilijakalnih krvnih žila bila rutinska pretraga (26). U općoj populaciji venografija magnetskom rezonancom je gotovo 100% pouzdana (25) u dijagnostici ilijačne i femoralne tromboze. Nažalost, ova pretraga nije postala dio rutinskog dijagnostičkog postupka u trudnoći.

Ako je UZV nalaz negativan ovisno o procjeni kliničara radi se serijsko praćenje s UZV ili se neovisno o nalazu UZV uvodi terapija prema težini kliničke slike i procjeni ostalih čimbenika rizika (25). Za liječenju se koristi NMH a doza se prilagođuje tjelesnoj težini i težini kliničke slike. Oralni antikoagulansi se ne koriste za liječenje u trudnoći (25).

## **6.2. Nasljedne trombofilije u trudnoći i plućna embolija**

Na uzorku od 268 525 porođaja u razdoblju od 1978 do 1996 godine autori Gherman i sur., (27) navode kako se 60% PE događa u babinju. Autori nalaze da carski rez skoro peterostruko

povećava rizik od PE. Od 38 slučajeva PE kod 11 trudnica našli su NT (1 PS deficijencija, 4 PC deficijencija, 4 PC insuficijencija, 2 AT deficijencija). U razdoblju istraživanja nisu rađena testiranja na FVL. Tri trudnice su umrle od PE nakon carskog reza. Rezultati ove studije ukazuju na važnost NT kao rizičnog faktora za PE a i drugih čimbenika rizika kao što su carski rez i babinje (27).

Autori navode različitu učestalost simptoma PE u trudnoći i babinju: dispneja 62 %, pleuritična bol u prsima 55 %, kašalj 24 %, znojenje 18 %, hemoptiza 8 %, sinkopa 5 % (27).

U preglednom radu Duffett i sur., (28) su analizirali i saželi sve relevantne kliničke smjernice i radove najviše snage dokaza vezanih za dijagnostiku i liječenje PE u trudnoći. Za dijagnostiku PE preporučuju CT angiografiju ili ventilacijsko perfuzijsku scintigrafiju pluća. Jednako kao i za DVT ne preporučuju određivanje D-dimera u dijagnostici PE.

Za liječenje se koristi NMH u terapijskoj dozi dok sistemska trombolitička terapija dolazi u obzir samo kod hemodinamskih nestabilnih trudnica (28).

## **7. Nasljedne trombofilije i komplikacije trudnoće**

Nakon što je otkrivena poveznica između stečenih trombofilija poglavito APS i komplikacija trudnoće po analogiji su se očekivali slični rezultati i za NT. Većina komplikacija u trudnoći i porođaju se pokušala dovesti u vezu s NT. U daljnjem tekstu prikazat ćemo najčešće komplikacije trudnoće i njihovu korelaciju s NT.

### **7.1. Nasljedne trombofilije i habitualni pobačaji**

Prema tradicionalnoj definiciji habitualni pobačaji podrazumijevaju 3 ili više spontana pobačaja do 20. tjedna (29). Prema ovim kriterijima učestalost iznosi 1 od 300 žena (30). Sve više autora predlaže promjenu kriterija na dva spontana pobačaja i u tom slučaju učestalost iznosi 1 od 100 žena (31). S obzirom na to da se tek u 50 % slučajeva otkrije uzrok habitualnih pobačaja razumljivo je da su se preostali nepoznati uzroci pokušali objasniti s NT. Jedan od poticaja za ovakav pristup bila je dokazana veza između APS i spontanih pobačaja te kasnih gubitaka trudnoće i uspješna terapija s NMH i ASA. Očekivalo se da će po analogiji jednak terapijski uspjeh polučiti ista terapija i kod NT. Relevantna istraživanja trebala su odgovoriti na dva pitanja: uzrokuju li NT spontane pobačaje i može li terapija s NMH povećati broj uspješnih trudnoća. Početna istraživanja koja su bila opservacijske studije na malom broju pacijenata su entuzijastički sugerirale o uspješnosti NMH u prevenciji habitualnih pobačaja (32). To je rezultiralo nekritičnom terapijom s NMH tako da je takvu terapiju primalo 5 od 100 trudnica s habitualnim pobačajima. Istraživanja koja su uslijedila demantirala su rezultate prvotnih studija o uspješnoj terapiji habitualnih pobačaja kod trudnica s NT (33).

Prema Cochrane metaanalizi iz 2005. godine (33) nije dokazana povezanost između habitualnih pobačaja i NT. Autori upozoravaju na premali broj pacijentica, nekonzistentnu randomizaciju i kriterije uključenja. U Cochranovom osvrtu čak se navodi sukob interesa jednog od glavnih autora u jednom radu koji je favorizirao prevenciju habitualnih pobačaja s NMH (33).

Vomstein i sur., (34) su analizirali 820 pacijenata s 3 i više spontana pobačaja i 180 zdravih pacijentica koje su testirane na NT zbog uvođenja oralnih kontraceptiva. Autori nalaze podjednaku učestalost svih trombofilija u obje skupine. U ovoj velikoj metaanalizi dokazana je podjednaka učestalost svih NT kod žena s habitualnim pobačajima i kontrolnoj skupini. U

metaanalizi je bilo uključeno 2782 FVL pacijentica, 1818 protrombin mutacija, 904 PC deficijencija, 904 PS deficijencija i 770 AT III mutacija. Rezultati ovog rada ukazuju da se testiranje na NT ne preporučuje kod žena s habitualnim pobačajima (34).

U velikoj multinacionalnoj studiji ALIFE2 (35) analizirano je 10625 pacijentica u devetogodišnjem razdoblju s dva spontana pobačaja i značajnom NT. Autori navode podjednak broj uspješnih trudnoća u skupini trudnica koje su primale NMH kao i kod onih bez terapije. I ova ALIFE2 studija s visokom razinom dokaza upozorava da nisu potrebna testiranja kod žena s habitualnim pobačajima niti je potrebna terapija s NMH (35).

Rezultati recentnog rada autora Shehata i sur., (36) također potvrđuju da je nepotrebno testiranje na NT kod žena s habitualnim pobačajima. U studiji su analizirane žene s tri spontana pobačaja i dokazanom NT. Rezultati studije ukazuju na podjednaku učestalost NT kod žena s habitualnim pobačajima i kod žena bez habitualnih pobačaja (36). Iako navedene studije imaju najveću razinu dokaza (33-36) nažalost u praksi se i dalje žene s habitualnim pobačajima testiraju na NT. Štoviše, nerijetko se nekritički testiraju pacijentice s jednim ili dva rana spontana pobačaja. Ovakva klinička praksa utjecala je i na pacijentice da samoinicijativno traže testiranje na NT pa i uvođenje terapije s NMH što može imati i medikolegalne implikacije.

## **7.2. Nasljedne trombofilije i fetalna smrt**

Učestalost fetalne smrti u SAD iznosi 1 od 160 trudnoća (37). Uzrok fetalne smrti često ostaje nerazjašnjen. Autori navode da se u 24 % slučajeva ne može razjasniti niti nakon sveobuhvatne obrade trudnice i fetusa (37). Drugi autori (38) navode da se u gotovo 2/3 slučajeva ne može objasniti fetalna smrt. Fetalnu smrt najčešće uzrokuju opstetričke komplikacije (29 %), patologija posteljice (24 %), fetalne malformacije (14 %), infekcije (13

%), komplikacije pupkovine (10 %), hipertenzivni poremećaji (9 %), medicinske komplikacije (8 %) te neodređeno (24 %) (37). S obzirom na to da veliki udio fetalni smrti ostaje nerazjašnjen započeta su istraživanja glede moguće povezanost fetalne smrti i NT. U prvoj većoj retrospektivnoj studiji Warren i sur., (39) su analizirali broj živorođene djece kod trudnica s NT. Stopa živorođene djece bila je podjednaka u grupi trudnica koje su primale NMH i koje ga nisu primale (39). U velikoj međunarodnoj multicentričnoj studiji TIPPS (Thrombophilia in Pregnancy Prophylaxis Study) (40) rezultati su pokazali da profilaksa s NMH u trudnoći ne prevenira fetalnu smrt, preeklampsiju niti abrupciju posteljice.

Silver i sur., (41) su usporedili učestalost NT u trudnica koje su u prethodnoj trudnoći imale fetalnu smrt (n=488) s trudnicama koje su rodile zdravu djecu (n=1342). Autori nisu našli povećanu učestalost NT u trudnica koje su imale fetalnu smrt. Izuzetak je bila rijetka mutacija homozigot za FVL gdje su nađene dvije fetalne smrti. S obzirom na to da je ova mutacija izrazito rijetka i kako se radilo o samo dvije fetalne smrti nije se mogla dokazati statistička značajnost (41). Rezultati i ove studije još su jedan dokaz da nije potrebno testiranje na NT kod fetalnih smrti nepoznatog uzroka (41).

### **7.3. Nasljedne trombofilije i preeklampsija**

Učestalost preeklampsije iznosi 5-8 % a rizični čimbenici za preeklampsiju su nuliparitet, preeklampsija u ranijoj trudnoći, dob veća od 40 godina ili manja od 18 godina, pozitivna obiteljska anamneza, kronična hipertenzija, kronična bubrežna bolest, autoimune bolesti, vaskularne bolesti, dijabetes melitus, pretilost, fetalni hidrops, hipertireoza, abrupcija ili FZR u ranijoj trudnoći, stanje nakon izvantjelesne oplodnje i posttraumatski stresni poremećaj (42). Uz krvarenje i TEB preeklampsija je jedan od tri najvažnija uzroka maternalne smrtnosti.

U Cochrane metaanalizi utvrđeno je kako ASA u dozi od 60 do 150 mg dnevno uvedena između 11. i 16. tjedna može prevenirati razvoj preeklampsije kod trudnica s rizičnim čimbenicima. Na uzorku od 40 000 trudnica dokazano je da se kod visokorizičnih trudnica s ASA mogu spriječiti komplikacije preeklampsije (43).

U TIPPS studiji (40) istraživana je moguća uloga NMH (dalteparin) u prevenciji preeklampsije kod žena s NT. Učestalost preeklampsije i eklampsije je bila podjednaka u skupini trudnica koje su primale i koje nisu primale dalteparin. Autori zaključuju da NT ne povisuje rizik za preeklampsiju niti se preeklampsija može prevenirati s NMH. Autori pretpostavljaju da bi eventualno moglo biti dobrobiti od prevencije s NMH kod žena s teškom preeklampsijom u prethodnoj trudnoći ali ova pretpostavka nije imala statističku značajnost (40). Na velikom uzorku trudnica s NT (n=222) Areia i sur. (44) su usporedili prevenciju preeklampsije u grupi trudnica koje su uzimale samo ASA (n=115) s trudnicama koje su uzimale ASA i NMH (n=107). Nije nađena razlika u učestalosti preeklampsije niti drugih komplikacija kao što su prijevremeni porod i FZR.

Autori zaključuju da NT ne povećavaju rizik za preeklampsiju i druge komplikacije trudnoće niti se preeklampsija i komplikacije preeklampsije mogu prevenirati s NMH (44).

Rezultati navedenih studija dokazuju da se s NMH ne može prevenirati preeklampsija, eklampsija i druge komplikacije trudnoće (43,44).

#### **7.4. Nasljedne trombofilije i abrupcija posteljice**

Učestalost abrupcije iznosi 1 od 100 porođaja (45). Kod trudnica s prethodnom abrupcijom postoji 10 do 15 puta veći rizik za ponovnu abrupciju u sljedećoj trudnoći (46). U TIPPS

studiji istraživana je mogućnost prevencije abrupcije posteljice kod trudnica s NT. Nađena je podjednaka učestalost abrupcije posteljice u grupi trudnica koja su primale NMH i kontrolnoj skupini bez NMH. U obje grupe pacijentica s NT s ili bez NMH nađena je jednaka učestalost abrupcija posteljice (40). Uz TIPPS i neke druge studije i velika društva poput ACOG-a u svojim smjernicama (47) navode da nema dokaza za povezanost između abrupcije i NT. Također kod pacijentica koje su u prethodnoj trudnoći imale abrupciju ne preporučuje se obrada na NT (48).

### **7.5. Nasljedne trombofilije i fetalni zastoj rasta**

U metaanalizi autora Facco i sur., (49) na velikom broju trudnica zaključeno je kako nema poveznice između NT i fetalnog zastoja rasta (FZR). Neke ranije studije su sugerirale povezanost FZR kod trudnica s NT. Međutim ovi zaključci su doneseni na premalenom uzorku trudnica (49). I u TIPPS studiji (40) nije dokazana povezanost NT i FZR. Autori ukazuju da nije mogla biti učinjena adekvatna statistička analiza zbog premalog broja trudnica s FZR ispod treće percentile. Stoga autori preporučuju metaanalize kako bi se dobio konačan odgovor za ovu skupinu trudnica. Prema ACOG smjernicama nema poveznice NT i FZR te se stoga ne preporučuje testiranje na NT niti terapija s NMH (47).

Neki autori su ukazivali da PS deficijencija povećava rizik za FZR (50). U studiji Fernandez-Alba i sur. (51), ovi rezultati nisu potvrđeni jer je nađena ista učestalost FZR kod trudnica s PS deficijencijom i kontrolnoj skupini. Isti autori su istraživali mogućnost prevencije FZR s NMH i njihovi rezultati su sukladni rezultatima TIPPS studije (40,51).



## **8. Kliničke smjernice stručnih društava za nasljedne trombofilije u trudnoći i babinju**

U proteklih desetak godina međunarodna udruženja ginekologa i hematologa izdala su smjernice vezane za testiranje, profilaksu i terapiju NT u trudnoći i babinju. U daljnjem tekstu prikazat ćemo glavne značajke ovih smjernica i ukazati na sličnosti i neke razlike.

### **8.1. Kliničke smjernice za nasljedne trombofilije u trudnoći i babinju Američko društvo za ginekologiju i opstetriciju**

Američko društvo za ginekologiju i opstetriciju (ACOG) je 2018. godine izdalo revidiranu smjernicu „Nasljedne trombofilije u trudnoći“ iz 2013. godine (47). Učestalost TEB u SAD iznosi 0.5 – 2.0 na 1000 trudnoća s ukupnim udjelom majčinskog mortaliteta od 9.2% (47). Prema novoj ACOG smjernici NT povezuje se isključivo s TEB i ne nalaze poveznicu s komplikacijama u trudnoći kao što su habitualni pobačaji, preeklampsija, FZR, abrupcija posteljice i fetalna smrt. Što se tiče testiranja na NT preporučuje se samo ako postoji TEB u osobnoj anamnezi i/ili obiteljskoj anamnezi. Testiranja nisu potrebna kod žena koje su u ranijim trudnoćama imale komplikacije kao što su habitualni pobačaji, preeklampsija, FZR, abrupcija posteljice i fetalna smrt. U slučaju fetalne smrti i habitualnih pobačaja se preporučuje obrada na stečene trombofilije odnosno APS (47).

Profilaksa s NMH ovisi o vrsti NT odnosno je li se radi o NT visokog ili niskog rizika.

Niskorizične NT su FVL heterozigot, protrombin G20210A heterozigot, PC deficijencija, PS deficijencija. U visokorizične trombofilije se ubrajaju FVL homozigot, AT deficijencija, protrombin G20210A homozigot, dvostruki heterozigot za FVL i protrombin G20210A.

Ako se radi o niskorizičnoj trombofiliji i negativnoj obiteljskoj anamnezi preporučuje se samo praćenje bez profilakse tijekom trudnoće. U babinju se može dati profilaksa ako postoje

dodatni čimbenici rizika za TEB kao što su pretilost, carski rez i dugotrajna imobilizacija. S obzirom na to da u ACOG smjernicama nisu jasno precizirani kriteriji što je opterećena obiteljska anamneza odluka o profilaksi i terapiji prepušta kliničaru.

U slučaju niskorizične NT i pozitivne obiteljske anamneze prema ACOG smjernicama moguća su dva pristupa. Prvi je konzervativni koji podrazumijeva samo nadzor a drugi pristup je ordiniranje profilakse s NMH tijekom trudnoće. Neovisno koji je pristup odabran za vrijeme trudnoće treba istaći da je indicirana profilaksa s NMH u babinju tijekom 6 tjedana. Pod pozitivnom obiteljskom anamnezom navodi se prvi rođak u horizontalnoj liniji (47). Zanimljivo je kako se u ovim smjernicama dodatno ne precizira što sve podrazumijeva opterećena obiteljska anamneza.

Kod visokorizične trombofilije preporuka je profilaktička ili srednja doza NMH u trudnoći i babinju. Isto tako profilaktička ili srednja doza NMH je indicirana u slučaju visokorizične trombofilije s opterećenom osobnom ili obiteljskom anamnezom (47). Kod žena s visokorizičnom trombofilijom i dvije ili više epizoda DVT preporučuje se najmanje srednja doza NMH. Ako pacijentica uzima antikoagulanse prije trudnoće umjesto njih se treba ordinirati puna terapijska doza NMH odnosno doza određena prema tjelesnoj težini trudnice. Prema iznesenom uočljivo je da se profilaksa i terapija TEB u ACOG smjernicama temelji na tri kriterija: težini NT, osobnoj i obiteljskoj anamnezi (47).

U ovim smjernicama data je profilaktička i terapijska shema za NMH. U ovom radu navodimo terapijske i profilaktičke doze s dva najčešće korištena NMH u Hrvatskoj.

Tablica 2. Doziranje enoksaparina u trudnoći i babinju ACOG (47)

Profilaktička doza	Srednja doza	Terapijska doza
40 mg subkutano 1x1	40 mg subkutano 2x1	1 mg/kg 2x1

Tablica 3. Doziranje dalteparina u trudnoći i babinju ACOG (47)

Profilaktička doza	Srednja doza	Terapijska doza
5000 IJ 1x1	5000 IJ 2x1	200IJ po kg 1x1

S terapijom u babinju može se započeti 4-6 sati nakon vaginalnog porođaja odnosno 6-12 sati nakon carskog reza (47). Smjernice ACOG uveliko su temeljene na metaanalizama i studijama najveće razine dokaza koje smo naveli u ovom radu.

## **8.2. Kliničke smjernice za nasljedne trombofilije u trudnoći i babinju Kraljevskog društva za ginekologiju i opstetriciju Velike Britanije**

Kraljevsko društvo za ginekologiju i opstetriciju Velike Britanije (RCOG) je 2015. godine objavilo smjernice za prevenciju TEB u trudnoći i babinju pod nazivom „Smanjenje rizika od venske tromboembolije tijekom trudnoće i puerperija“ (52). U odnosu na druge smjernice uveliko se pridaje pažnja detaljnim anamnestičkim podacima, tako da se kod prvog pregled u trudnoći mora obavezno dokumentirati rizik za TEB. Isto se odnosi i na babinje tim više jer je rizik za TEB veći u ovom razdoblju u odnosu na trudnoću i porođaj. Nadalje preporučuje se procjena rizika za TEB kod hospitalizacije trudnice i iako indikacija za prijem nije bila TEB. To se prvenstveno odnosi na hiperemezu ili ovarijski hiperstimulacijski sindrom (52). U oba slučaja indicirana je profilaksa s NMH (52). Ako je trudnica u anamnezi ranije imala DVT također je indicirana profilaksa s NMH i u trudnoći i u babinju (52). Iznimka je DVT koja je nastala nakon nekog velikog operacijskog zahvata. U RCOG-ovim smjernicama posebno se apostrofira AT deficijencija kao čimbenik izrazito visokog rizika za TEB. U takvim

slučajevima trudnice bi trebao kontrolirati hematolog i određivati profilaksu i terapiju NMH uz praćenje mogućih nuspojava (52).

Kao srednji rizik za TEB navode se prijem u bolnicu, DVT nakon velikog operativnog zahvata, visokorizična trombofilija, maligna bolest, zatajenje srca, aktivni oblik sistemskog lupusa, upalne bolesti crijeva, nefrotski sindrom, dijabetes tipa 1 s nefropatijom, bilo koja kirurška procedura i sindrom ovarijske hiperstimulacije (52). U svim nabrojanim slučajevima treba uzeti u obzir profilaksu s NMH.

Čimbenici niskog rizika su pretilost s BMI većim od 30, žena starija od 35 godina, pušenje, značajne proširene vene, preeklampsija, imobilizacija, DVT u obiteljskoj anamnezi, trombofilija niskog rizika, višeploidna trudnoća, stanje nakon IVF. Kombinacija 4 ova čimbenika bi bila indikacija za profilaksu tijekom cijele trudnoće, dok bi kombinacija tri čimbenika rizika indicirala profilaksu od 28 tjedna trudnoće (52).

RCOG-ove smjernice dijele NT na visokorizične i niskorizične i prikazane su u tablici 4.

Tablica 4. Podjela NT prema riziku za TEB prema RCOG (52)

<b>Trombofilije visokog rizika</b>	<b>Trombofilije niskog rizika</b>
AT deficijencija	Faktor V Leiden heterozigot
PC deficijencija	Protrombin G20210A mutacija heterozigot
PS deficijencija	
Dvostruki heterozigot	

Što se tiče babinja preporučuje se reevaluacija rizika za DVT nakon porođaja i prema procjeni tog rizika ordinirati profilaksu s NMH. Babinjače s visokim rizikom su bilo kakva DVT u osobnoj anamnezi, sve babinjače koje su primale NMH u trudnoći, trudnica s visokorizičnom trombofilijom, trombofilija niskog rizika s pozitivnom obiteljskom anamnezom. U svim

navedenim slučajevima potrebno je ordinirati profilaktičke doze NMH barem 6 tjedana tijekom babinja (52). Kao srednji rizik prema RCOG smjernicama navode se intrapartalni carski rez, BMI veći od 40, produžena hospitalizacija, svaki kirurški zahvat u babinju osim razdora međice, maligna bolest, zatajenje srca, aktivni oblik sistemskog lupusa, upalne bolesti crijeva, nefrotski sindrom, dijabetes tipa I s nefropatijom, anemija srpastih stanica. Kod srednjeg rizika u babinju preporučuje se davati profilaktičke doze NMH barem 10 dana (52). Babinjača s niskim rizikom su dob veća od 35 godina, BMI većim od 30, više od tri porođaja, pušenje, elektivni carski rez, DVT u obiteljskoj anamnezi, niskorizična trombofilija, varikozne vene, trenutna sistemska infekcija, imobilizacija iz bilo kojeg razloga, preeklampsija, višeplodna trudnoća, prijevremeni porod, mrtvorođeno dijete, operativno dovršen porođaj, porođaj duži od 24 sata, postpartalno krvarenje veće od 1 litre. Ako postoje dva ili više kombinacija navedenih čimbenika rizika preporučuje se uvesti NMH barem 10 dana u babinju. Ako je jedan čimbenik rizika preporučuje se što ranija mobilizacija babinjače i adekvatna hidracija (52). U RCOG-ovim smjernicama predložene su doze NMH prema tjelesnoj težini. Navodimo dva najčešće primjenjivana NMH u Hrvatskoj tijekom trudnoće doze su u tablici 5.

Tablica 5. Doze NMH u trudnoći prema tjelesnoj težini prema RCOG (52)

Tjelesna težina u kg	Dalteparin	Enoksaparin
Do 50 kg	2500 IU	20 mg
50-90 kg	5000 IU	40 mg
91-130 kg	7500 IU	60 mg
131-170 kg	10 000 IU	80 mg
Veća od 170 kg	75 IU po kg tjelesne težine	0.6 mg po kg tjelesne težine

Za razliku od ACOG smjernica, u RCOG smjernicama detaljnije se određuje rizik za TEB na osnovu anamnestičkih podataka. Osobito se ističe važnost AT deficijencije kao visokorizične NT. Za razliku od ACOG smjernica, u ovim smjernicama PC deficijencija i PS deficijencija su svrstane u visokorizične trombofilije.

### **8.3. Kliničke smjernice za nasljedne trombofilije u trudnoći i babinju Kanadskog društva za ginekologiju i porodništvo**

Kanadsko društvo za ginekologiju i porodništvo (SOGC) je 2014.godine objavilo kliničke smjernice pod naslovom „Venska tromboembolija i antitrombotička terapija u trudnoći“ (53). Iz naslova smjernice uočljivo je da su usmjerene na dijagnostiku, liječenje i prevenciju TEB u trudnoći i babinju. Iako su smjernice iz 2014. godine već i tada se decidno navodi da NT nemaju utjecaj na komplikacije u trudnoći vezane uz posteljicu niti je indicirano testiranje na NT (53).

Profilaksa TEB tijekom trudnoće i babinja indicirana je kod sljedećih NT: AT deficijencija, homozigot za FVL, homozigot za protrombin G20210A mutaciju i kod trudnica koje su istovremeno heterozigot za FVL i heterozigot za protrombin G20210A (53). U ovim smjernicama PC i PS deficijencija se navode kao blaži čimbenici rizika a ako su izolirani rizik za DVT je manji od 1% (53). Također se ističe babinje kao razdoblje koje rizičnije za DVT u odnosu na trudnoću. U ovim smjernicama se ističe APS kao uzrok komplikacija u trudnoći te preporučuju upotrebu NMH i ASA.

#### **8.4. Kliničke smjernice za nasljedne trombofilije u trudnoći i babinju Američkog društva za torakalnu medicinu**

Američko društvo za torakalnu medicinu (ACCP) objavilo je 2012. godine kliničke smjernice pod naslovom „DVT, trombofilija, antitrombotička terapija i trudnoća“ (54). U ovim smjernicama, kao i u smjernicama navedenim u ovom radu ne preporučuje se NMH za prevenciju komplikacija trudnoće kod NT osim u slučaju stečene trombofilije odnosno APS (54). Kao i u drugim smjernicama detaljno su navedeni kriteriji za profilaksu i liječenje TEB u trudnoći i babinju.

#### **8.5. Kliničke smjernice za nasljedne trombofilije u trudnoći i babinju Američkog društva za hematologiju**

Američko društvo za hematologiju (ASH) izdalo je 2018. godine smjernice pod nazivom „Smjernice za tromboembolijske bolesti u trudnoći“ (55). Prema vrsti trombofilija izdane su sljedeće preporuke: kod heterozigota za FVL ili heterozigota za protrombin G20210A mutaciju ne preporučuje se profilaksa s NMH tijekom trudnoće. U babinju se ne preporučuje čak ni ako u obiteljskoj anamnezi postoji DVT ili PE (55). Kod PC deficijencije nije indicirana profilaksa u trudnoći dok je u babinju indicirana ako je opterećena obiteljska anamneza (55). Kod PS deficijencije nije indicirana profilaksa s NMH tijekom trudnoće dok je u babinju indicirana ako je opterećena obiteljska anamneza (55). Kod trudnica koje istovremeno imaju mutaciju heterozigot za FVL i heterozigot za protrombin G20210A indicirana je profilaksa tijekom trudnoće i babinja. Kod žena koje su homozigot za FVL indicirana je profilaksa s NMH i u trudnoći i u babinju. Protrombin G20210A homozigot mutacija nije indikacija za NMH u trudnoći osim u slučaju opterećene obiteljske anamneze. S druge strane, kod ove homozigotne mutacije profilaksa je indicirana u babinju tijekom 6

tjedna neovisno o obiteljskoj anamnezi (55). Kod AT deficijencije nije indicirana profilaksa uz uvjet da je neopterećena obiteljska anamneza. Ako je obiteljska anamneza opterećena indicirana je profilaksa i u trudnoći i u babinju (55). Što se tiče AT deficijencije uočljiva je razlika prema RCOG smjernicama koji za ovu NT preporučuju punu terapijsku dozu s NMH tijekom trudnoće i babinja neovisno o obiteljskoj anamnezi.

## **9. Zaključak**

NT su predmet intenzivnih istraživanja unatrag dvadesetak godina. Istraživanja su bila usmjerena na mogući utjecaj NT na komplikacije u trudnoći i na TEB u trudnoći i babinju. Prema radovima najviše snage dokaza i smjernicama vodećih ginekoloških i hematoloških društava unisono je zaključeno da NT ne povećavaju rizik za komplikacije u trudnoći kao što su habitualni pobačaji, preeklampsija, abrupcija posteljice, fetalna smrt i fetalni zastoj rasta. Navedene komplikacije u trudnoći nisu indikacija za testiranje na nasljedne trombofilije. Testiranje na stečene trombofilije kao što je APS su indicirana jer je dokazano da povisuju rizik za habitualne pobačaje i kasnu fetalnu smrt. U slučaju pozitivnog nalaza indicirana je profilaksa s NMH i ASA.

NT uzrokuju više od 50 % tromboembolijskih incidenata u trudnoći. Adekvatnom prevencijom s NMH može se prevenirati dvije trećine maternalnih smrti od TEB u trudnoći i babinju.

Prema svim smjernicama apsolutno je indicirano testiranje na NT kod svih žena koje imaju povišen rizik za TEB u trudnoći. Lijek izbora za prevenciju je NMH a doza i duljina terapije ovisi o rezultatima testiranja na NT i anamnestičkim podacima.



Opći konsenzus je da se prevencija daje tijekom trudnoće i u babinju. Apsolutno je indicirana prevencija kod trudnica koje su homozigot za FVL, homozigot za protrombin G20210A i kod dvostrukih heterozigota. Dvostruki heterozigoti imaju istovremeno heterozigotnu mutaciju za FVL i heterozigotnu mutaciju za protrombin G20210A. RCOG smjernice uveliko uzimaju u obzir podatke iz osobne i obiteljske anamneze te prema postavljenim anamnestičkim kriterijima uvode profilaksu s NMH neovisno o rezultatima testiranja na NT. Prema istim smjericama AT deficijencija se svrstava u visokorizičnu NT. Prema drugim smjericama AT deficijencija kao i protein C i protein S deficijenciju treba interpretirati u kontekstu anamnestičkih podataka. Recentne smjernice ASH su najrestriktivnije glede indikacija za profilaksu TEB s NMH, a to se osobito odnosi ako obiteljska ili osobna anamneza nisu opterećene. Sve smjernice naglašavaju važnost profilakse u babinju. MTHFR, PAI 1, homocistein nemaju nikakvog utjecaja na komplikacije trudnoće niti tromboemboliju te su testiranja na ove čimbenike nepotrebna.

## 10. Kratki sažetak na hrvatskom

Učestalost nasljednih trombofilija u općoj populaciji iznosi 10 % - 15 %. Utjecaj nasljednih trombofilija na trudnoću intenzivno se istražuje unatrag dvadesetak godina. Prema rezultatima radova najviše snage dokaza i smjernicama vodećih svjetskih ginekoloških i hematoloških društava nasljedne trombofilije ne utječu na komplikacije u trudnoći kao što su habitualni pobačaji, preeklampsija, abrupcija posteljice, fetalna smrt i fetalni zastoj rasta. Navedene komplikacije u trudnoći nisu indikacija za testiranje na nasljedne trombofilije.

S druge strane one su rizični čimbenik za tromboembolijsku bolest i uzrokuju preko 50 % tromboembolija u trudnoći i babinju. Indikacija za profilaksu ovisi o tipu nasljednih trombofilija i osobnoj i obiteljskoj anamnezi. Prema ovim smjernicama profilaksa tromboembolije je apsolutno indicirana kod visokorizičnih trombofilija homozigot za FVL i protrombin G20210A i kod dvostrukih heterozigota za ove čimbenike. Postoje razlike među smjernicama glede profilakse u slučajevima antitrombin deficijencije, protein C i protein S deficijencije. Prema nekim smjernicama kod ovih deficijencija profilaksa ovisi o anamnestičkim podacima dok je kod drugih smjernica za profilaksu dostatan podatak o deficijenciji navedenih čimbenika. Sve smjernice naglašavaju važnost profilakse u babinju. MTHFR, PAI 1, homocistein nemaju nikakvog utjecaja na komplikacije trudnoće niti tromboemboliju te su testiranja na ove čimbenike nepotrebna.

## **11. Inherited thrombophilias in pregnancy summary**

The incidence of inherited thrombophilias in the general population is 10% - 15%. The influence of inherited thrombophilias on pregnancy has been intensively researched for twenty years. According to the results of the research with the highest available evidence and the guidelines of the world's leading gynecological and hematological societies, inherited thrombophilias do not affect pregnancy complications such as habitual miscarriages, preeclampsia, placental abruption, fetal death and fetal growth restriction. These complications in pregnancy are not an indication for testing for inherited thrombophilia.

On the other hand, they are a risk factor for thromboembolic disease and cause over 50% of thromboembolisms in pregnancy and puerperium. The indication for prophylaxis depends on the type of thrombophilia and personal and family history. According to all the cited guidelines, thromboembolism prophylaxis is indicated in high-risk thrombophilias homozygous for FVL, homozygous for prothrombin G20210A and in double (compound) heterozygotes. There are differences among the guidelines regarding prophylaxis in cases of antithrombin deficiency, protein C and protein S deficiency. All guidelines emphasize the importance of prophylaxis in the puerperium. MTHFR, PAI 1, homocysteine do not influence on pregnancy complications or thromboembolism, so testing for these factors is unnecessary.

## 12. Popis literature

1. Khider L, Gendron N, Mauge L. Inherited Thrombophilia in the Era of Direct Oral Anticoagulants. *Int J Mol Sci.* 2022;5;23(3):1821. doi: 10.3390/ijms23031821.
2. Lindhoff-Last E, Luxembourg B. Evidence-based indications for thrombophilia screening. *Vasa.* 2008;37(1):19-30. doi: 10.1024/0301-1526.37.1.19.
3. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, i sur. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):154-64. doi: 10.1007/s11239-015-1316-1.4
4. Schreiber K, Hunt BJ. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Thromb Res.* 2019;181 Suppl 1:S41-S46. doi:10.1016/S0049-3848(19)30366-4
5. Van Cott EM, Khor B, Zehnder JL. Factor V Leiden. *Am J Hematol.* 2016;91(1):46-9. doi: 10.1002/ajh.24222.
6. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, Sibai B, Wendel G Jr, Wenstrom K, i sur.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (NICHD MFMU) Network. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):14-20. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c88918.
7. Gupta A, Patibandla S. Protein C Deficiency. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [ažurirano 4.7.2023.; pristupljeno 1.9.2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542222/>
8. Dinarvand P, Moser KA. Protein C Deficiency. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;143(10):1281-1285. doi: 10.5858/arpa.2017-0403-RS.
9. MacCallum P, Bowles L, Keeling D. Diagnosis and management of heritable thrombophilias. *BMJ.* 2014;349:g4387. doi: 10.1136/bmj.g4387.

10. Bucciarelli P, Passamonti SM, Biguzzi E, Gianniello F, Franchi F, Mannucci PM, i sur. Low borderline plasma levels of antithrombin, protein C and protein S are risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2012;10(9):1783-91. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04858.x.
11. Hart C, Rott H, Heimerl S, Linnemann B. Management of Antithrombin Deficiency in Pregnancy. *Hamostaseologie.* 2022;42(5):320-329. doi: 10.1055/a-1841-0399.
12. Conard J, Horellou MH, Van Dreden P, Lecompte T, Samama M. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost.* 1990;63(2):319-20.
13. De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, Tripodi A, Rodeghiero F, Castaman G, i sur. Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost.* 1994;71(6):799-800.
14. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23 Supplement 1):I4-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66.
15. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(5):1311-5. doi: 10.1016/j.ajog.2005.11.008.
16. Bates SM. Pulmonary Embolism in Pregnancy. *Semin Respir Crit Care Med.* 2021;42(2):284-298. doi: 10.1055/s-0041-1722867.
17. Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, Holm MV, Maniadas N. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132(1):4-10. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.054.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Causes of pregnancy-related death in the United States: 2011 to 2013 Pregnancy mortality surveillance system [internet].

- Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention [pristupljeno 28.8.23]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pms.html>)).
19. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med*. 2008;359(19):2025-33. doi: 10.1056/NEJMra0707993.
  20. Editorial: Venous thromboembolism and anticoagulants in pregnancy. *Br Med J*. 1975;4(5994):421-2. doi: 10.1136/bmj.4.5994.421.
  21. Mišković B. Učestalost i rizični faktori tromboembolijske bolesti u trudnoći porođaju i babinju [magistarski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 1991.
  22. Devis P, Knuttinen MG. Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(Supplement 3):S309-S319. doi: 10.21037/cdt.2017.10.08.
  23. Gerhardt A, Scharf RE, Greer IA, Zotz RB. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Blood*. 2016;128(19):2343-2349. doi: 10.1182/blood-2016-03-703728.
  24. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, Lim W, Douketis JD. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):154-64. doi: 10.1007/s11239-015-1316-1.
  25. Malhotra A, Weinberger SE. Deep vein thrombosis in pregnancy: Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis [ažurirano 6. 6. 2023.; pristupljeno 29. 07. 2023.]. U: Lockwood CJ, Mandel J, Douketis JD, ur. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; c2023. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/deep-vein-thrombosis-in-pregnancy-epidemiology-pathogenesis-and-diagnosis?csi=1c75903e-a8d1-4424-965d-45a7c6ee1f38&source=contentShare>

26. van Zyl Smit N, Govind A, Sharma D. Early diagnosis of iliofemoral DVT in pregnancy in the emergency department. *BMJ Case Rep.* 2012 12;2012:bcr0220125719. doi: 10.1136/bcr.02.2012.5719.
27. Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Byrne JD, Hethumumi R, Montoro M. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999;94(5 Pt 1):730-4. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00426-3.
28. Duffett L, Castellucci LA, Forgie MA. Pulmonary embolism: update on management and controversies. *BMJ.* 2020;370:m2177. doi: 10.1136/bmj.m2177.
29. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2013;99(1):63.
30. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med.* 1988;319(4):189-94. doi: 10.1056/NEJM198807283190401.
31. Alberman E, Elliott M, Creasy M, Dhadiyal R. Previous reproductive history in mothers presenting with spontaneous abortions. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975;82(5):366-73. doi: 10.1111/j.1471-0528.1975.tb00651.x.
32. Blumenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia-associated pregnancy wastage. *Fertil Steril.* 1999;72(5):765-74. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00360-x.
33. Di Nisio M, Peters L, Middeldorp S. Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD004734. doi: 10.1002/14651858.CD004734.pub2.
34. Vomstein K, Herzog A, Voss P, Feil K, Goeggel T, Strowitzki T, et al. Recurrent miscarriage is not associated with a higher prevalence of inherited and acquired thrombophilia. *Am J Reprod Immunol.* 2021;85(1):e13327. doi: 10.1111/aji.13327.

35. Quenby S, Booth K, Hiller L, Coomarasamy A, de Jong PG, Hamulyák EN, i sur. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2023;402(10395):54-61. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00693-1.
36. Shehata H, Ali A, Silva-Edge M, Haroon S, Elfituri A, Viswanatha R, i sur. Thrombophilia screening in women with recurrent first trimester miscarriage: is it time to stop testing? *BMJ Open*. 2022;12(7):e059519. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059519.
37. Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group. Causes of death among stillbirths. *JAMA*. 2011;306(22):2459-68. doi: 10.1001/jama.2011.1823.
38. Page JM, Silver RM. Stillbirth: Evaluation and Follow-up. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020;47(3):439-451. doi: 10.1016/j.ogc.2020.04.008.
39. Warren JE, Simonsen SE, Branch DW, Porter TF, Silver RM. Thromboprophylaxis and pregnancy outcomes in asymptomatic women with inherited thrombophilias. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(3):281.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2008.10.021.
40. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, Kahn SR, Karovitch A, Sermer M, i sur. TIPPS Investigators. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS). *Lancet*. 2014;384(9955):1673-83. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60793-5.
41. Silver RM, Saade GR, Thorsten V, Parker CB, Reddy UM, Drews-Botsch C, i sur. Factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylene tetrahydrofolate reductase mutations and stillbirth: the Stillbirth Collaborative Research Network. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(4):468.e1-468.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2016.04.026.
42. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy:



- systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016 ;353:i1753.  
doi: 10.1136/bmj.i1753.
43. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(10):CD004659. doi: 10.1002/14651858.CD004659.pub3.
44. Areia AL, Fonseca E, Areia M, Moura P. Low-molecular-weight heparin plus aspirin versus aspirin alone in pregnant women with hereditary thrombophilia to improve live birth rate: metaanaliza. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(1):81-86. doi: 10.1007/s00404-015-3782-2.
45. Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, Lapinski RH. Placental abruption and adverse perinatal outcomes. *JAMA*. 1999;282(17):1646-51. doi: 10.1001/jama.282.17.1646.
46. Ananth CV, Savitz DA, Williams MA. Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1996;88(2):309-18. doi: 10.1016/0029-7844(96)00088-9.
47. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):e18-e34. doi: 10.1097/AOG.0000000000002703.
48. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, Spong CY, Thom E, Wendel G, et al; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol*. 2005;106(3):517-24. doi: 10.1097/01.AOG.0000173986.32528.ca.

49. Facco F, You W, Grobman W. Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2009;113(6):1206-1216. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181a6e96a.
50. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;101(1):6-14. doi: 10.1016/s0301-2115(01)00496-1.
51. Fernández-Alba JJ, González-Macías C, Vilar Sánchez A, Tajada Cepero P, Garrido Teruel R, García-Cabanillas MJ, i sur. Birthweight in pregnant women with protein S deficiency treated with low-molecular-weight heparin: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(18):2193-2197. doi: 10.1080/14767058.2016.1242126..
52. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline No. 37a: Reducing the risk of venous thrombo embolism during pregnancy and the puerperium. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2015.
53. Chan WS, Rey E, Kent NE, Corbett T, David M, Douglas MJ i sur; Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(6):527-53. doi: 10.1016/s1701-2163(15)30569-7.
54. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 suplement):e691S-e736S. doi: 10.1378/chest.11-2300.
55. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH. i sur. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous

thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.*  
2018;2(22):3317-3359. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024802.

### **13. Kratki životopis autora**

Rođen 11. 08. 1988. u Zadru. 2007. do 2014. godine Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Od 2014 do 2016 godine rad u obiteljskoj medicini u Strmcu Samoborskom. Od 2016 do 2021 godine specijalizacija iz ginekologije i opstetricije u KB Sveti Duh kao specijalizant doma zdravlja Zadarske županije. Od 2021.g. kao specijalist ginekologije zaposlen u domu zdravlja Zadarske županije. Autor dva poglavlja u sveučilišnim udžbenicima, dva prikaza slučaja i jedan pregledni članak. Tehnički koordinator projekta HeMED.hr. I najvažnije suprug i otac dvoje djece.