

# Trombopofilaksa u trudnoći

---

Pongrac, Jelena

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:105:145553>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-05**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

Jelena Pongrac

**Tromboprofilaksa u trudnoći**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, na Zavodu za hematologiju, Odjelu za hemostazu i trombozu te benigne bolesti krvotvornog sustava, pod vodstvom doc.dr.sc. Ane Boban,dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019/2020.

## POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU

**APCR** – rezistencija na aktivirani protein C (engl. *Activated protein C resistance*)

**APL** – antifosfolipidni sindrom (engl. *Antiphospholipid syndrome*)

**ASRM** – Američko udruženje za reproduktivnu medicinu (engl. *American Society for Reproductive Medicine*)

**BMI** – indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

**DNA** – deoksiribonukleinska kiselina (engl. *deoxyribonucleic acid*)

**DVT** – duboka venska tromboza (engl. *deep vein thrombosis*)

**ESHRE** – Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju (engl. *European Society of Human Reproduction and Embryology*)

**GFR** – glomerularna filtracija (engl. *glomerular filtration*)

**hCG** – humani korionski gonadotropin (engl. *human chorionic gonadotropin*)

**HIT** – heparinom inducirana trombocitopenija (engl. *heparin induced thrombocytopenia*)

**IU** – internacionalna jedinica (engl. *international unit*)

**IVF** – in vitro oplodnja (engl. *in vitro fertilization*)

**LMWH** – niskomolekulski heparin (engl. *low-molecular-weight-heparin*)

**mm Hg** – milimetar žive (engl. *millimeter of mercury*)

**MTHFR** – metilentetrahidrofolat reduktaza (engl. *methylenetetrahydrofolate reductase*)

**PAI-1** – inhibitor aktivatora plazminogena 1 (engl. *plasminogen activator inhibitor 1*)

**PAI-2** - inhibitor aktivatora plazminogena 2 (engl. *plasminogen activator inhibitor 2*)

**RCOG** – Kraljevski zbor za opstetriciju i ginekologiju (engl. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*)

**TSH** – tiroidni stimulirajući hormon (engl. *thyroid stimulating hormone*)

## SADRŽAJ

### SAŽETAK

### SUMMARY

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD .....  | 1  |
| 1.1 Trudnoća i komplikacije u trudnoći.....              | 1  |
| 1.2 Utjecaj trombofilije na tijek i ishod trudnoće ..... | 3  |
| 1.3 Smjernice za tromboprofilaksu u trudnoći .....       | 6  |
| 2. HIPOTEZA .....  | 8  |
| 3. CILJ RADA.....  | 8  |
| 4. ISPITANICI I METODE .....                             | 9  |
| 5. REZULTATI.....  | 10 |
| 6. RASPRAVA.....   | 14 |
| 7. ZAKLJUČAK .....                                       | 19 |
| 8. ZAHVALA.....  | 20 |
| 9. LITERATURA.....                                       | 21 |
| 10. ŽIVOTOPIS .....                                      | 27 |

## SAŽETAK

Tromboprofilaksa u trudnoći

Autor: Jelena Pongrac

**Cilj:** Cilj ovog rada bio je istražiti i utvrditi moguću korist profilakse niskomolekulskim heparinom tijekom trudnoće kod trudnica s indikacijama za tromboprofilaksu u smislu povećanja postotka poroda u terminu i živorođenosti, smanjenja broja spontanih pobačaja te smanjenja učestalosti mogućih maternalnih i fetalnih komplikacija povezanih s protrombotskim stanjima.

**Metode:** Ovo retrospektivno istraživanje temeljilo se na prikupljanju osobnih i obiteljskih anamnestičkih podataka trudnica s naglaskom na tromboembolijske bolesti, spontane gubitke trudnoće te maternalne i fetalne komplikacije u trudnoći. Također su prikupljeni podaci o faktorima trombofilije kod svake trudnice. Trudnice su razvrstane u šest grupa prema indikacijama za tromboprofilaksu te su primale niskomolekulski heparin tijekom trudnoće i puerperija.

**Rezultati:** Istraživanje je uključivalo 58 trudnica s 61 trudnoćom te su zabilježeni ishodi trudnoća kod svih ispitanica. Rezultati su pokazali da se, u usporedbi s neliječenim trudnoćama u anamnezi, postotak poroda u terminu u trudnoćama liječenim niskomolekulskim heparinom povisio, i to u pet od šest grupa: u grupi A za 23,08 %, u grupi C za 71,11%, u grupi D za 64,96%, u grupi E za 77,38 % te u grupi F za 66,67%. U grupi B 100% liječenih trudnoća rezultiralo je porodom u terminu, ali to su ujedno bile i prve trudnoće tih ispitanica te usporedba nije moguća. Također, niti jedna trudnica nije dobila vensku tromboemboliju tijekom trudnoće i puerperija.

**Zaključak:** Rezultati podupiru hipotezu o pozitivnom učinku tromboprofilakse niskomolekulskim heparinom na ishod trudnoće, ali potrebna su daljnja istraživanja koja bi uključila veći broj ispitanica te kontrolnu skupinu. Tijekom analize rezultata ovog istraživanja također je važno uzeti u obzir brojne faktore koji utječu na ishod trudnoće, a nisu bili predmet istraživanja ovog rada, kako se ne bi precijenio učinak profilakse niskomolekulskim heparinom te moguće došlo do neispravnih zaključaka.

**Ključne riječi:** niskomolekularni heparin, tromboprofilaksa, trudnoća, trombofilija, spontani pobačaji

## **SUMMARY**

Thromboprophylaxis during pregnancy

Author: Jelena Pongrac

**Objective:** The aim of this study was to explore and determine possible benefit of LMWH use during pregnancy in women with thromboprophylaxis indications, regarding increase in rate of term deliveries and live births, decrease in miscarriages number and decrease in maternal and fetal complications due to prothrombotic states.

**Methods:** This retrospective study was based on collecting personal and family history data of pregnant women, especially data on thromboembolic events, miscarriages and maternal and fetal complications during pregnancy. Thrombophilia factors data also were collected for each pregnant woman. All examinees received LMWH during pregnancy and puerperium. They were categorized in six groups according to the indication for thromboprophylaxis.

**Results:** This study included 58 pregnant women with 61 pregnancies. All pregnancy outcomes were noted. The results demonstrated an increase in the rate of deliveries after pregnancies treated with LMWH, when compared with earlier untreated pregnancies. Five out of six groups registered an increase in number of successful pregnancies as follows: group A for 23.08%, group C for 71.11%, group D for 64.96%, group E for 77.38% and group F for 66.67%. 100% of pregnancies in group B resulted in term delivery, however, as these were the first pregnancies of this women, the comparison could not be made. None of examinees experienced venous thromboembolism during pregnancy and puerperium.

**Conclusion:** The results support the thesis of positive effect of thromboprophylaxis during pregnancy on pregnancy outcome in the specific groups of pregnant women. However, further studies including more examinees and the control group would be crucial for drawing correct conclusions regarding the influence of LMWH on pregnancy outcomes. Furthermore, a number of factors not included in this study could have an influence on pregnancy outcome and possible maternal and fetal complications, and should be considered when making conclusions about this study results in order not to overestimate possible benefit of LMWH prophylaxis in pregnancy.

**Keywords:** low molecular weight heparin, thromboprophylaxis, pregnancy, thrombophilia, miscarriages

# 1.UVOD

## 1.1 Trudnoća i komplikacije u trudnoći

Trudnoća je stanje u kojem, između ostalog, dolazi do hiperkoagulabilnosti koja napreduje prema kraju trudnoće, a maksimalna je oko termina poroda s ciljem sprečavanja prekomjernog krvarenja tijekom izгона djeteta te u neposrednom periodu koji slijedi. Mehanizam nastanka hiperkoagulabilnosti uključuje povišenje protrombotskih te sniženje antikoagulacijskih čimbenika. Protrombotski faktori čiji se najveći porast uočava su faktor X, VIII, VII, V, von Willebrandov faktor te fibrinogen. Također se povisuje razina trombinskih generatora protrombina 1 i 2 te kompleksa trombin-antitrombin. Razina inhibitora koagulacije antitrombina i proteina C ostaje nepromijenjena tijekom trudnoće, ali dolazi do značajnog pada aktivnosti proteina S. Smanjenju fibrinolitičke aktivnosti doprinosi i povišenje razine inhibitora aktivatora plazminogena 1 (PAI-1) i inhibitora aktivatora plazminogena 2 (PAI-2) koji proizvodi posteljica, najviše u zadnjem trimestru (1).

Hiperkoagulabilno stanje u trudnoći povećava rizik duboke venske tromboze i plućne tromboembolije tijekom trudnoće (2) koja je u nekim zemljama, primjerice Ujedinjenom Kraljevstvu, vodeći uzrok maternalne smrti (3). Rizik u trudnica pet je puta veći od kontrola iste dobne skupine (4).

Spontani sporadični pobačaj gubitak je trudnoće bez vanjske intervencije prije 20. tjedna gestacije, a termin sporadični podrazumijeva da je spontani gubitak trudnoće izolirani događaj. Terminološki i klinički spontani pobačaj dijeli se na biokemijski gubitak trudnoće te klinički gubitak trudnoće. Biokemijski gubitak trudnoće odnosi se na gubitak trudnoće koja je dokazana povišenom razinom hCGa (humani korionski gonadotropin) u urinu ili serumu, ali bez ultrazvučne ili histološke verifikacije te se ovaj termin uglavnom odnosi na gubitke trudnoće prije 6. tjedna gestacije. Klinički spontani pobačaj odnosi se na gubitak ultrazvučno ili histološki dokazane intrauterine trudnoće, a dijeli se na rani klinički spontani pobačaj (gubitak prije 12. tjedna gestacije) te na kasni klinički spontani pobačaj (gubitak od 12. do 20. tjedna gestacije) (5). Incidencija ranog gubitka trudnoće iznosi 10% kod žena u dobi od 20 do 24 godine, dok je kod žena u dobi od 40 do 44 godine incidencija



puno viša te iznosi 51% (6). Kasni gubitak trudnoće je rjeđi te je ishod 4% trudnoća (7). Gubitak trudnoće nakon 20.tjedna gestacije definira se kao mrtvorodenost.

Definicije habitualnog ili ponavljajućeg spontanog pobačaja se razlikuju te je prema jednoj habitualni pobačaj gubitak 3 ili više trudnoća prije 20. tjedna gestacije, a koje ne moraju biti intrauterine(8). Smjernice Europskog društva za humanu reprodukciju i embriologiju (*engl.European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE*) definiraju habitualni pobačaj kao gubitak 2 ili više trudnoća uz isključenje ektopične trudnoće i molarne trudnoće (9). Habitualni spontani pobačaj pogađa 1-3 % žena reproduktivne dobi (10).

Uzroci sporadičnog spontanog pobačaja uglavnom se odnose na fetalne uzroke: šezdeset posto spontanih pobačaja u prvom trimestru povezano je s abnormalnim kariotipom te je općeprihvaćena pretpostavka da su spontani pobačaji kao posljedica abnormalnog kariotipa fenomen kojim se eliminiraju strukturalno malformirani embriji, a pogotovo ako su malformacije nespojive sa životom. Ova pretpostavka dokazana je u studiji koja je koristila embrioskopiju prije uterine evakuacije te su rezultati pokazali da je 85% plodova u sporadičnim spontanim pobačajima imalo strukturalne malformacije, a 75% fetusa imalo je abnormalni kariotip (11). Ostali važni uzroci sporadičnog spontanog pobačaja su infekcije i kemoterapija, a okolišni čimbenici koji mogu uzrokovati spontani pobačaj su pušenje, alkohol i pretjerana konzumacija kofeina (12).

S druge strane, uzroci habitualnog pobačaja su brojni te uključuju anatomske, autoimune, endokrinološke i kromosomske abnormalnosti te nepoznate uzroke (13). Vjerojatnost klinički evidentnog sporadičnog spontanog pobačaja iznosi oko 20%, a klinički evidentnog habitualnog pobačaja 0.8% iz čega proizlazi da je ponavljajući pobačaj relativno rijedak (12).

## 1.2 Utjecaj trombofilije na tijek i ishod trudnoće

Trombofilija je nasljedno ili stečeno stanje koje povećava rizik arterijske ili venske tromboze u oboljele osobe. Trombofilije se dijele na nasljedne i stečene. Nasljedne trombofilije podrazumijevaju genetsku mutaciju nekog od faktora koagulacijskog sustava rezultirajući promjenom funkcije ili količine nastalog proteina. Dobitak funkcije karakteristika je mutacije faktor V Leiden gena i mutacije G20210A gena za protrombin (14), dok je gubitak funkcije karakteristika mutacije gena za antitrombin, protein C i protein S (15). Mutacija MTHFR C677T gena koja rezultira povišenom razinom homocisteina također je nasljedna trombofilija. Od stečenih je trombofilija najpoznatiji antifosfolipidni sindrom, a ostale stečene trombofilije su stečena rezistencija na aktivirani protein C (APCR), stečena hiperhomocisteinemija.

U 49% do 65% žena s komplikacijama u trudnoći pronađena je trombofilija, dok je u zdravih žena taj postotak niži te iznosi 18% do 22% (16). Trombofilija povećava rizik ponavljajućeg pobačaja i drugih ozbiljnih opstetričkih komplikacija (2), kao što su preeklampsija (patološko stanje u trudnoći koje uključuje povišen krvni tlak trudnice, edeme i proteinuriju), abrupcija posteljice, fetalni zastoj u rastu (težina fetusa manja od 10. percentile za gestacijsku dob). Navedene gestacijske vaskularne komplikacije pogađaju 15% trudnoća, a rezultat su sličnih i preklapajućih patoloških trombotskih procesa koji uključuju mikrotromboze posteljice te posljedičnu neadekvatnu placentarnu perfuziju koja vodi kroničnoj hipoksiji i smanjenju invazije trofoblasta (17). Retrospektivne kohortne i slučaj-kontrola studije pokazale su da je 65% žena koje su imale navedene komplikacije u trudnoći imalo neku vrstu trombofilije (18). Problemi s plodnošću te neuspješne implantacije također se povezuju s trombofilijom (19). Navedene komplikacije te plućna tromboembolija kao vodeći uzrok maternalne smrti nameću potrebu za jasnim smjernicama tromboprolifakse tijekom trudnoće kod žena s trombofilijom ili pozitivnom obiteljskom anamnezom te općenito kod žena s povećanim rizikom od tromboembolijskih epizoda.

Antifosfolipidni sindrom (APL) najčešća je stečena forma trombofilije prihvaćena kao rizični faktor za gubitak trudnoće, posebno u drugom trimestru te kao uzrok mrtvorodenosti (12). Ova autoimuna bolest prvenstveno se manifestira ponavljajućim vaskularnim trombozama te komplikacijama u trudnoći, a ostala klinička obilježja uključuju trombocitopeniju, anemiju, bolesti srčanih zalistaka, renalnu mikroangiopatiju te neurološke poremećaje. Antifosfolipidni sindrom dijeli se na primarni (javlja se samostalno, bez druge autoimune bolesti) i sekundarni (u sklopu neke autoimune bolesti, najčešće sistemskog

eritemskog lupusa). Prisutnost antifosfolipidnih protutijela pronađena je kod 10-20% žena s ponavljajućim pobačajima, ali i kod 3-5% žena bez opstetričkih komplikacija i tromboze jer prisutnost antifosfolipidnih protutijela može biti prolazna uslijed infekcije ili korištenja nekih lijekova, stoga je važno zadovoljiti jasne dijagnostičke kriterije za postavljanje dijagnoze antifosfolipidnog sindroma (1). Serološki kriteriji podrazumijevaju dokazanu prisutnost srednjeg ili visokog titra antifosfolipidnih protutijela (protutijela usmjerena protiv kardiolipina i beta2-glikoproteina ili pozitivan lupus antikoagulant) barem dva puta u razmaku od najmanje 12 tjedana. Od kliničkih kriterija koji uključuju tromboembolijsku epizodu i definirane komplikacije trudnoće (1 ili 2 neobjašnjena gubitka trudnoće morfološki normalnog fetusa iznad 10.tjedna gestacije, 3 ili više gubitaka trudnoće prije 10. tjedna gestacije, 1 ili više gubitaka trudnoće ili prijevremeni porođaj prije 34.tjedna gestacije zbog placentarne insuficijencije ili preeklampsije),barem jedan mora biti zadovoljen (20). Jedna studija pokazala je da je do 90% neliječenih pacijentica s antifosfolipidnim sindromom imalo spontani pobačaj (21), a kasne komplikacije trudnoće uslijed navedenog sindroma posljedica su poremećene placentacije koje rezultiraju placentarnom insuficijencijom,a manifestiraju se preeklampsijom (sindrom specifičan za trudnoću koji se manifestira visokim krvnim tlakom, edemima i proteinurijom), fetalnim zaostajanjem u rastu, prijevremenim porođajem (porođaj između 22. i 37. tjedna trudnoće) ili mrtvorodenošću (porod mrtvog fetusa iznad 20.tjedna gestacije) (1). Kod žena s antifosfolipidnim sindromom trudnoća je rizična i za majku i fetus, stoga je potreban pažljiv interdisciplinarni nadzor specijalista opstetričara, reumatologa i hematologa (22). Smjernice preporučuju acetilsalicilnu kiselinu (22) jer je u nekim slučajevima prekonceptijske profilakse spriječila spontani pobačaj (23),a profilaksa niskomolekulskim heparinom počinje kad žena zatrudni.

Najčešća kongenitalna trombofilija u općoj populaciji je heterozigotna G1691A mutacija faktor V Leiden gena (40-50% kongenitalnih trombofilija) te G20210A mutacija gena za protrombin, dok su ostale kongenitalne trombofilije rjeđe (manjak antitrombina te nedostatak proteina C i proteina S) (24).

Faktor V Leiden je zbog mutacije 10 puta sporije inaktiviran aktiviranim proteinom C onemogućujući proteinu C da veže faktore Va i VIIIa, što dovodi do povišenja koagulabilnosti krvi zbog povećane konverzije protrombina u trombin (25). Prevalencija heterozigotnog faktora V Leiden je 5-8% europske populacije i povećava rizik za trombozu 4 do 8 puta (2), dok se homozigotna mutacija nalazi u 1% nositelja mutacije i povećava rizik za trombozu 40 do 80 puta (26). Tri retrospektivne kohortne studije pokazale su da žene

nositeljice faktora V Leiden imaju dva puta veći rizik gubitka trudnoće (27-29), dok nositeljice homozigotne mutacije imaju dva puta veći rizik gubitka trudnoće od heterozigotnih nositeljica (2). Oko 40% žena koje imaju vensku tromboemboliju u trudnoći ili babinju nositeljice su uglavnom heterozigotne G1691A mutacije faktor V Leiden gena (30).

G20210A mutacija gena za protrombin druga je najčešća nasljedna trombofilija, a rezultira povišenom koncentracijom protrombina u serumu: za 30% kod heterozigotnih i 70% kod homozigotnih nositelja (26). Prevalencija mutacije iznosi 1-3% u općoj populaciji (26), a nosi 3 do 8 puta povećani rizik od venske tromboze kod heterozigotnih nositelja te 18 do 80 puta veći rizik kod homozigotnih nositelja (31). Kod 17% žena s dubokom venskom trombozom u trudnoći pronađena je mutacija gena za protrombin (32) te kod 4-9% žena s ponavljajućim pobačajima (2). Podaci iz nekoliko studija govore o povezanosti G20210A mutacije gena za protrombin i ponavljajućih pobačaja te preeklampsije i duboke venske tromboze (33).

Nedostatak proteina C, proteina S i antitrombina javlja se rjeđe. Protein C i protein S su vitamin K ovisni faktori, a sintetizirani su u jetri. Mutacije gena za protein C i protein S nasljeđuju se autosomno dominantno te je za protein C otkriveno više od 160 mutacija (34), dok je za protein S otkriveno više od 130 mutacija (13). Protein C, kada je aktiviran trombinom, inaktivira faktore V i VIII što vodi do prevencije aktivacije faktora X, a protein S je važan kofaktor u funkciji proteina C (26). Ukupna prevalencija navedenih triju trombofilija iznosi 1-2% opće populacije, a studije su pokazale da žene s nekom od navedenih trombofilija imaju 2 puta veći rizik gubitka trudnoće (2). Ipak, zbog male prevalencije i ograničenih podataka, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se utvrdio utjecaj proteina C i proteina S na habitualni pobačaj (34).

Antitrombin je glikoprotein sintetiziran u jetri te je najvažniji fiziološki inhibitor trombina i aktiviranih faktora IX, X, XI, XII, VIII, a pronađeno je više od 250 mutacija gena za protrombin koje se nasljeđuju autosomno dominantno (34). Iako je nedostatak antitrombina najrjeđa nasljedna trombofilija, najviše povećava rizik duboke venske tromboze od svih kongenitalnih trombofilija te je često potrebna dugotrajna antikoagulantna terapija. Rizik duboke venske tromboze tijekom života iznosi 70-90%, a posebno je visok nakon velikih operacija, u trudnoći i postpartalno (26). Do 60% žena s nedostatkom antitrombina tijekom trudnoće razvije duboku vensku trombozu, kao i 33% žena postpartalno (32). Podaci o utjecaju ove trombofilije na ishod trudnoće i komplikacije u trudnoći pokazuju da nedostatak antitrombina povisuje rizik fetalne smrti, ali nisu čvrsti i konzistentni. Također ima malo

podataka o povezanosti s preeklampsijom, fetalnim zastojem u rastu i abrupcijom posteljice, s obzirom na nisku prevalenciju ove trombofilije (26).

Hiperhomocisteinemija također je rizični faktor za duboku vensku trombozu, a posljedica je mutacije MTHFR C677T gena koja rezultira povišenom razinom homocisteina. MTHFR jedan je od enzima uključenih u metabolizam folne kiseline koji u hepatocitima reducira 5,10-metilentetrahidrofolat u 5-metiltetrahidrofolat koji konvertira homocistein u metionin (33). Homozigotna mutacija MTHFR C677T gena najčešći je uzrok povišenja razine homocisteina (26), a prisutna je u 10-20% opće populacije (2). Homocisteinemija uzrokuje placentarnu vaskulopatiju koja vodi oštećenju razvoja embrija, a nađena je i povezanost mutacije MTHFR C677T gena s preeklampsijom (35), ponavljajućim pobačajima (36) te abrupcijom placente (37).

S obzirom na to da su nasljedne i stečene trombofilije te rizični faktori za trombozu česti u općoj populaciji, nije rijetkost da se u iste osobe nađe više rizičnih faktora za trombozu. Žene s kombiniranom trombofilijom imaju 14 puta veći rizik gubitka trudnoće od žena s usamljenom trombofilijom (28).

### **1.3 Smjernice za tromboprofilaksu u trudnoći**

Kao tromboprofilaksa tijekom trudnoće koristi se heparin. Heparin, za razliku od varfarina, ne prelazi placentarnu barijeru te zato nema utjecaj na fetus. Ipak, veća maternalna krvarenja zabilježena su u jednoj kohortnoj studiji kod 2% ispitanica, ali se taj postotak gotovo ne razlikuje od postotka krvarenja kod žena koje nisu trudne, a također su liječene heparinom zbog venske tromboembolije (38). Niskomolekulski heparin također je siguran za dojenju novorođenčad i djecu (38). Nuspojave liječenja heparinom su heparinom inducirana trombocitopenija i osteoporoza. Navedene nuspojave rjeđe su kod niskomolekulskog heparina, a njegova prednost je i produljeni poluživot u plazmi što omogućuje primjenu samo jednom dnevno (38). Metabolizam niskomolekulskog heparina mijenja se tijekom trudnoće te se njegova aktivnost može mjeriti određivanjem antiXa.

Jedna od najčešćih indikacija za profilaksu acetilsalicilnom kiselinom tijekom trudnoće je visok rizik za razvoj preeklampsije ili komplikacije u prijašnjim trudnoćama kao posljedica preeklampsije, npr. intrauterini zastoj u rastu, rani gubitak trudnoće, prijevremeni

porod te mrtvorodenost. Kriteriji visokog rizika za razvoj preeklampsije su preeklampsija u anamnezi, multiparitet, bolest bubrega, autoimuna bolest, dijabetes tip 1 ili 2 te kronična hipertenzija, a kriteriji umjerenog rizika su prva trudnoća, dob iznad 35 godina, indeks tjelesne mase (BMI) veći od 30, preeklampsija u obiteljskoj anamnezi te razni faktori u osobnoj anamnezi. Profilaksa se provodi niskom dozom acetilsalicine kiseline s početkom između 12. i 28. tjedna gestacije i nastavlja se do poroda. Smjernice ne preporučuju profilaksu acetilsalicilnom kiselinom ako nije prisutan bar jedan kriterij visokog rizika za razvoj preeklampsije, a ako postoji više od jednog kriterija umjerenog rizika, profilaksa se mora razmotriti (39).

Indikacije za tromboprofilaksu u trudnoći su duboka venska tromboza i plućna embolija nastala tijekom prethodnih trudnoća, naslijeđena trombofilija s bar jednom epizodom venske tromboembolije u anamnezi ili obiteljskoj anamnezi te antifosfolipidni sindrom. Postoje dokazi da primjena heparina kod nasljedne i stečene trombofilije, habitualnog pobačaja te medicinski potpomognute oplodnje može imati pozitivan utjecaj na ishod trudnoće, međutim postoje i studije koje opovrgavaju taj učinak, primjerice jedna od najnovijih metaanaliza koja je analizirala randomizirana i kvazi-randomizirana istraživanja koja su proučavala utjecaj niskomolekulskog heparina te acetilsalicilne kiseline na ishod trudnoće kod trudnica s habitualnim pobačajim, s ili bez nasljedne trombofilije. Metaanaliza je pokazala da nema dokaza koji potkrepljuju korist profilakse niskomolekulskim heparinom i acetilsalicilnom kiselinom kod trudnica s prije navedenim karakteristikama, ali je i navela da je analizirano tek devet istraživanja čija se kvaliteta razlikovala te da su potrebna daljnja randomizirana istraživanja kako bi se donijeli ispravni zaključci (40).

Smjernice Kraljevskog zbora za opstetriciju i ginekologiju (engl. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG*) svrstavaju indikacije za tromboprofilaksu tijekom trudnoće u četiri grupe rizika. Grupa s visokim rizikom uključuje pozitivnu anamnezu na duboku vensku trombozu (DVT), osim ako izolirana epizoda DVT nije posljedica većeg operativnog zahvata, a zahtijeva prenatalnu tromboprofilaksu niskomolekulskim heparinom te upućivanje visoko specijaliziranom timu za trombotske komplikacije u trudnoći. Grupa srednjeg rizika uključuje hospitalizaciju, izoliranu epizodu DVT uslijed većeg operativnog zahvata u anamnezi, trombofiliju visokog rizika bez epizode DVT u anamnezi, komorbiditete kao što su maligna bolest, zatajivanje srca, aktivni sistemski eritemski lupus, upalne bolesti crijeva itd., bilo koji kirurški zahvat te ovarijski hiperstimulacijski sindrom. Grupa srednjeg rizika zahtijeva razmatranje antenatalne tromboprofilakse niskomolekulskim heparinom.

Sljedeća grupa zahtijeva tromboprofilaksu od prvog trimestra ako su prisutna četiri ili više rizičnih faktora te tromboprofilaksu od 28.tjedna gestacije ako su prisutna tri od sljedećih rizičnih čimbenika: BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, dob >35 godina, paritet ≥3, pušenje, varikoziteti vena, preeklampsija, imobilizacija, pozitivna obiteljska anamneza neprovocirane ili estrogenom provocirane DVT u prvom koljenu, niskorizična trombofilija, multiple trudnoće, in vitro oplodnja ili asistirana reproduktivna tehnologija. Prolazni rizični čimbenici uključuju dehidraciju i hiperemezu, aktivnu sistemsku infekciju te duže putovanje. Četvrta grupa podrazumijeva prisutnost tri ili manje navedenih rizičnih čimbenika, a u tom slučaju potrebna je mobilizacija i sprečavanje dehidracije (41).

## **2.HIPOTEZA**

Tromboprofilaksa niskomolekulskim heparinom u trudnica s dubokom venskom trombozom u anamnezi, dokazanom trombofilijom, recidivnim spontanim gubicima trudnoće te u trudnica s kombinacijom navedenih stanja, kao i u trudnica s neuspjelom ponovljenom in vitro oplodnjom (IVF) može imati pozitivan utjecaj na ishod trudnoće te prevenciju mogućih komplikacija povezanih s protrombotskim stanjima.

## **3.CILJ RADA**

Cilj ovog rada bio je utvrditi postoji li utjecaj tromboprofilakse niskomolekulskim heparinom tijekom trudnoće u trudnica s indikacijama za tromboprofilaksu na ishod trudnoće.

## 4. ISPITANICI I METODE

Ovo retrospektivno istraživanje uključivalo je sve trudnice koje su pregledane u hematološkoj ambulanti u razdoblju od sedam godina, a koje su tijekom trudnoće primale niskomolekularni heparin.

Indikacije za trombopofilaksu tijekom trudnoće bile su: trudnice s preboljekom dubokom venskom trombozom u anamnezi (grupa A), trudnice s dokazanom trombofilijom i pozitivnom obiteljskom anamnezom (grupa B), trudnice s recidivnim spontanim gubicima trudnoće i dokazanom trombofilijom (grupa C), trudnice s recidivnim spontanim gubicima trudnoće u kojih nije dokazana trombofilija (grupa D), pacijentice s neuspjelim ponovljenom in vitro oplodnjom (IVF) (grupa E) te trudnice s ostalim indikacijama (grupa F).

Svim trudnicama je prilikom prvog pregleda uzeta detaljna anamneza s naglaskom na osobnu i obiteljsku anamnezu tromboembolijskih bolesti te spontanih gubitaka trudnoće. Zabilježen je broj trudnoća i broj spontanih pobačaja kod svake ispitanice. Također su prikupljeni podaci o faktorima trombofilije kod svake ispitanice ( mutacija FV Leiden, mutacija FII20210A, aktivnost antitrombina, aktivnost proteina C i proteina S, lupus antikoagulant, antikardiolipinska protutijela, beta2-mikroglobulin, PAI, MTHFR mutacija te razina homocisteina).

Trombopofilaksa je u ispitanica s medicinski potpomognutom oplodnjom započeta od transfera blastociste, dok su ostale ispitanice s primanjem počele od pozitivnog testa trudnoće, biokemijskog ili ultrazvučnog. Terapija niskomolekulskim heparinom nastavljena je do kraja puerperija.

Pacijentice su primale niskomolekulski heparin s ciljnim vrijednostima antiXa 0,3-0,8 u grupi bolesnica 2-6 te antiXa 0,80-1,20 u grupi 1. Vrijednost antiXa je kontrolirana jednom u 4-8 tjedana te je doza modificirana za 0,2 ml ukoliko vrijednost antiXa nije bila odgovarajuća. Svim trudnicama je prije početka terapije te tijekom napredovanja trudnoće praćena tjelesna težina.

Zabilježeni su ishodi trudnoće kod svih ispitanica.



## 5.REZULTATI

U studiju je ukupno uključeno 58 trudnica s 61 trudnoćom (tri ispitanice praćene su tijekom dvije trudnoće). U grupi A bilo je 11 trudnica, u grupi B tri trudnice, u grupi C bilo je 9 trudnica, u grupi D 15 trudnica, u grupi E 12 trudnica te u grupi F 8 trudnica. Medijan (raspon) godina u grupama bio je sljedeći: grupa A 30 (18-35), grupa B 28 (27-29), grupa C 34 (26-41), grupa D 35 (30-41), grupa E 37 (28-41) te grupa F 35,5 (24-43). Broj poroda u terminu u prijašnjim trudnoćama bio je sljedeći: u grupi A 10, u grupi B nijedan, u grupi C dva, u grupi D 8, u grupi E dva te u grupi F dva poroda. Tablica 1 prikazuje karakteristike svake grupe (broj trudnica i prosjek maternalnih godina) i opstetričku povijest (spontani pobačaji, intrauterina smrt, placentarna tromboza, prijevremeni porodi, porodi u terminu), a tablica 3 prikazuje vrste trombofilija kod trudnica u grupama A, B i C.

Jedna trudnica iz grupe D te jedna trudnica iz grupe F koja je imala intrauterini zastoj u rastu u prijašnjoj trudnoći, uz niskomolekulski heparin tijekom trudnoće do 34.tjedna primale su i acetilsalicilnu kiselinu s indikacijom habitualnog pobačaja te habitualnog pobačaja i medicinski potpomognute oplodnje. Početna doza enoksaparina iznosila je 40 mg (0,4 ml) kod 41 (70,69%) trudnice tijekom 44 (72,13%) trudnoće, 60 mg (0,6 ml) kod 6 (10,34%) trudnica tijekom 6 (9,83%) trudnoća. Tri (5,17%) trudnice s preboljelom venskom tromboembolijom primale su početnu dozu od 80 mg (0,8 ml) enoksaparina tijekom tri (4,92%) trudnoće. Jedna (1,72%) trudnica s preboljelom venskom tromboembolijom primala je 100 mg (1 ml) enoksaparina tijekom jedne (1,64%) trudnoće. Dvije (3,45%) trudnice primale su dalteparin u dozi od 5000 IU tijekom dvije (3,28%) trudnoće, jedna (1,72%) trudnica u dozi od 2500 IU tijekom jedne (1,64%) trudnoće, a jedna (1,72%) trudnica primala je dalteparin u dozi od 0,4 ml tijekom jedne (1,64%) trudnoće. Tri (5,17%) trudnice primale su nadroparin u dozi od 0,4 ml tijekom tri (4,92%) trudnoće (slika 1).

Ishodi trudnoća u grupama bili su sljedeći (tablica 2): u grupi A 11 (100%) trudnica rodilo je u terminu, u grupi B tri (100%) trudnice rodile su u terminu, u grupi C 7 (77,78%) trudnica je rodilo u terminu, a kod jedne (11,1%) trudnice ishod je bio intrauterina smrt fetusa. U grupi D 14 (82,4%) je trudnica rodilo u terminu, jedna (5,9%) trudnica rodila je prijevremeno, a dvije (11,8%) trudnice imale su spontani pobačaj. U grupi E 11 (91,67%) trudnica rodilo je u terminu, a jedna (8,3%) trudnica imala je spontani pobačaj. U grupi F 9 (100%) je trudnica rodilo u terminu. Sumarno, 55 (90,16%) trudnoća rezultiralo je porodom u

terminu, a jedna trudnoća (1,64%) prijevremenim porodom. Četiri (6,56%) trudnoće završile su spontanim pobačajem, a jedna (1,64%) intrauterinom smću fetusa. Tablica 2 prikazuje ishod trudnoća po grupama.

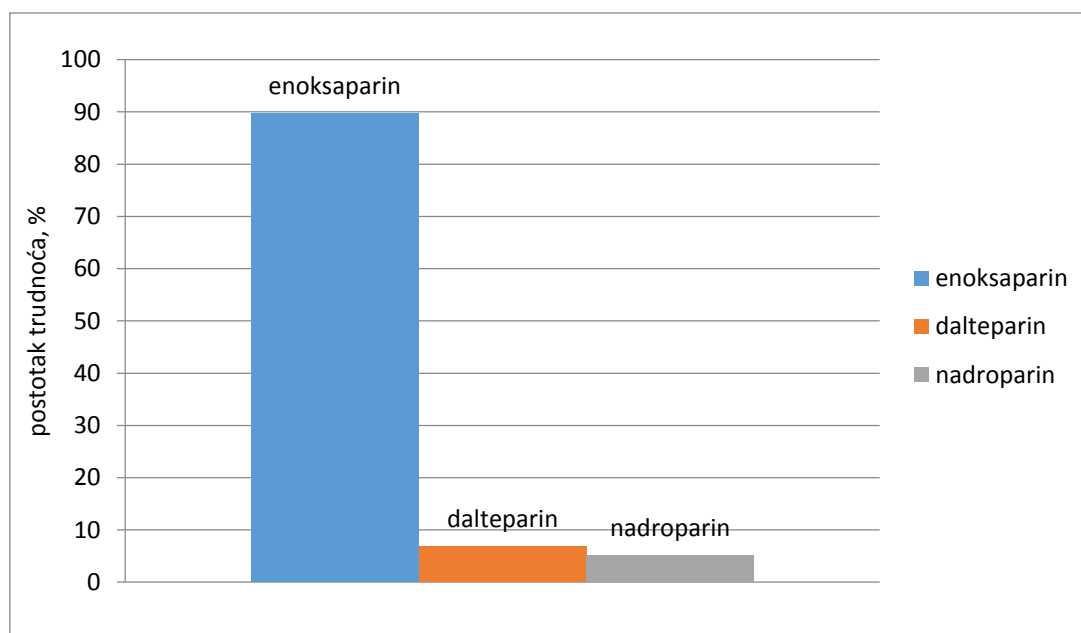
Nijedna trudnica nije dobila vensku tromboemboliju tijekom trudnoće i puerperija.

Tablica 1. Karakteristike ispitanica i opstetrička povijest

|         | broj ispitanica, n (%) | maternalne godine, medijan(raspon) | spontani pobačaji, (%) | intrauterina smrt, (%) | tromboza placente, (%) | prijevremeni porod, n (%) | porod u terminu, n(%) |
|---------|------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------------|
| grupa A | 11 (18,87%)            | 30 (18-35)                         | 3 (3,7%)               | 0                      | 0                      | 0                         | 10 (76,92%)           |
| grupa B | 3 (5,2%)               | 28 (27-29)                         | 0                      | 0                      | 0                      | 0                         | 0                     |
| grupa C | 9 (15,5%)              | 34 (26-41)                         | 28 (34,57%)            | 0                      | 1(20%)                 | 0                         | 2 (6,67%)             |
| grupa D | 15 (25,9%)             | 35 (30-41)                         | 35 (43,21%)            | 2 (50%)                | 2 (40%)                | 1 (100%)                  | 8 (17,39%)            |
| grupa E | 12 (20,7%)             | 37 (28-41)                         | 11 (13,58%)            | 1(25%)                 | 0                      | 0                         | 2 (14,29%)            |
| grupa F | 8 (13,8%)              | 35,5 (24-43)                       | 4 (4,94%)              | 1 (25%)                | 2 (40%)                | 0                         | 2 (33,33%)            |
| ukupno  | 58 (100%)              |                                    | 81 (100%)              | 4 (100%)               | 5 (100%)               | 1 (100%)                  |                       |

Tablica 2. Ishodi trudnoća

|         | porod u terminu, n (%) | prijevremeni porod, n (%) | spontani pobačaji, n (%) | intrauterina smrt (>20 tj.), n (%) | ukupni broj trudnoća, n (%) |
|---------|------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| grupa A | 11 (100%)              | 0                         | 0                        | 0                                  | 11 (100%)                   |
| grupa B | 3 (100%)               | 0                         | 0                        | 0                                  | 3 (100%)                    |
| grupa C | 7 (77,78%)             | 0                         | 1(11,1%)                 | 1(11,1%)                           | 9 (100%)                    |
| grupa D | 14 (82,35%)            | 1 (5,9%)                  | 2 (11,8%)                | 0                                  | 17 (100%)                   |
| grupa E | 11 (91,67%)            | 0                         | 1 (8,3%)                 | 0                                  | 12 (100%)                   |
| grupa F | 9 (100%)               | 0                         | 0                        | 0                                  | 9 (100%)                    |
| ukupno  | 55 (90,16%)            | 1 (5,9%)                  | 4 (6,56%)                | 1(1,64%)                           | 61 (100%)                   |



Slika 1. Vrste LMWH

Tablica 3. Vrste trombofilija u grupama A, B i C

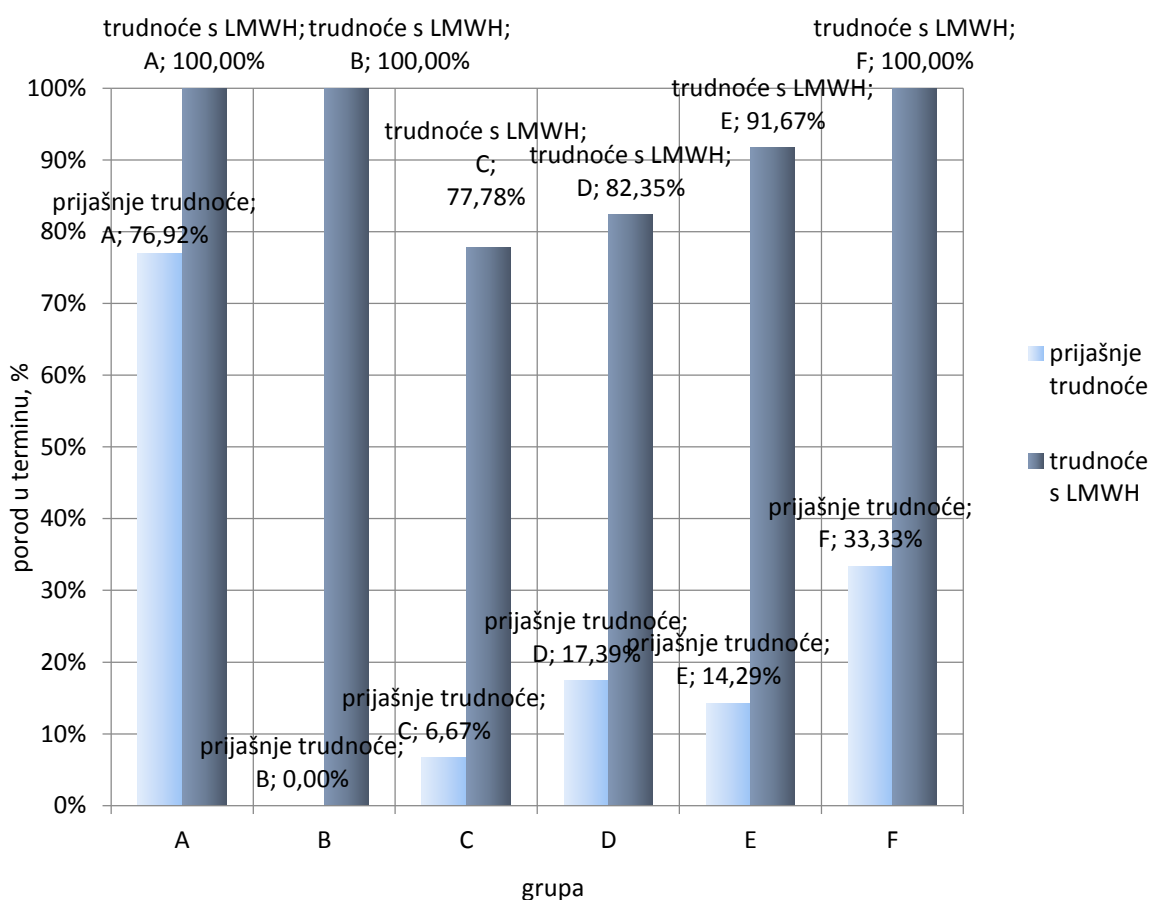
|   | grupa A<br>broj ispitanica<br>(%) | grupa B<br>broj ispitanica<br>(%) | grupa C<br>broj ispitanica<br>(%) |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| faktor V Leiden heterozigot                   | 1 (33,33%)                        |                                   | 1 (11,11%)                        |
| antifosfolipidni sindrom (APL)                |                                   |                                   | 1(11,11%)                         |
| FII20210A mutacija, heterozigot               |                                   | 2 (66,67%)                        | 2 (22,22%)                        |
| MTHFR C677T mutacija                          | 1 (33,33%)                        |                                   | 1 (11,11%)                        |
| nedostatak proteina C + FV Leiden heterozigot |                                   |                                   | 1 (11,11%)                        |
| FII20210A mutacija, homozigot                 | 1 (33,33%)                        |                                   |                                   |
| FV Leiden heterozigot + FII20210A heterozigot |                                   | 1 (33,33%)                        |                                   |
| PAI-I heterozigot                             |                                   |                                   | 1 (11,11%)                        |
| APL + MTHFR C677T mutacija                    |                                   |                                   | 1 (11,11%)                        |
| nedostatak proteina S                         |                                   |                                   | 1 (11,11%)                        |
| <b>ukupno</b>                                 | <b>3 (27,27%)</b>                 | <b>3 (100%)</b>                   | <b>9 (100%)</b>                   |

## 6.RASPRAVA

Rezultati ove studije govore u prilog povoljnom utjecaju terapije niskomolekulskim heparinom na ishod trudnoće uspoređujući se opstetrička povijest trudnica uključenih u studiju te ishodi praćenih trudnoća tijekom koje su trudnice primale niskomolekulski heparin. Najjasniji mogući pozitivan učinak niskomolekulskog heparina na ishod trudnoće vidi se u grupama C, D i E. Naime, iz opstetričke povijesti saznaje se da su trudnice u navedenim grupama u prijašnjim trudnoćama imale sljedeći broj spontanih pobačaja: trudnice u skupini C imale su 28 (93,33%) spontanih pobačaja u 30 trudnoća. Trudnice u skupini D imale su 35 (76,09%) spontanih pobačaja i dvije (4,35%) intrauterine smrti u 46 trudnoća, a trudnice iz skupine E imale su 11 (78,57%) spontanih pobačaja i jednu (7,14%) intrauterinu smrt u 14 trudnoća. U praćenju trudnoći tijekom koje su trudnice primale niskomolekulski heparin, u grupi C 7 (77,78%) trudnoća rezultiralo je porodom u terminu, jedna (11,1%) trudnoća je završila spontanim pobačajem, a jedna (11,1%) trudnoća završila je intrauterinom smrću. U grupi D, od ukupno 17 trudnoća, 14 (82,4%) ih je rezultiralo porodom u terminu te jednim (5,9%) prijevremenim porodom, a dvije (11,8%) trudnoće završile su spontanim pobačajem. U grupi E 11 (91,67%) trudnoća rezultiralo je porodom u terminu, a jedna trudnoća (8,3%) završila je spontanim pobačajem. Trudnice u grupi A imale su 3 (23,08%) spontana pobačaja u 13 prijašnjih trudnoća, dok je svih 11 (100%) trudnoća u toj grupi liječenih niskomolekulskim heparinom rezultiralo porodom u terminu. U grupi B sve tri (100%) praćene trudnoće bile su ujedno i prve trudnoće tih trudnica, a sve (100%) su rezultirale porodom u terminu. Razlog primanja niskomolekulskog heparina u ovih trudnica već u prvoj trudnoći jest dokazana trombofilija i pozitivna obiteljska anamneza. U grupi F četiri (57,14%) od sedam prijašnjih trudnoća završilo je spontanim pobačajem, a jedna (14,29%) intrauterinom smrću, dok je svih 9 (100%) trudnoća liječenih niskomolekulskim heparinom rezultiralo porodom u terminu.

Broj liječenih trudnoća u svakoj grupi je relativno malen te je na temelju njih teško donijeti siguran zaključak, međutim svakako je jasno vidljiva velika razlika u ishodu liječenih i neličenih trudnoća. Pozitivan ishod u grupi C uslijed terapije niskomolekulskim heparinom mogao bi se objasniti utjecajem heparina na smanjenje koagulabilnosti krvi. Naime, smatra se da su neobjašnjeni gubici trudnoća kod žena s trombofilijom posljedica uteroplacentarne insuficijencije i tromboze. U 72 do 89% posteljica žena s trombofilijom te neobjašnjenim

gubitkom trudnoće otkriven je infarkt posteljice, dok je postotak otkrivenih infarkta posteljica u žena s kompliciranim trudnoćama, ali bez trombofilije 28 do 39% (42).



Slika 2. Postotak poroda u terminu u prijašnjim trudnoćama i s LMWH

Slične rezultate pokazala je i jedna studija u kojoj su žene s trombofilijom i uzastopnim gubicima trudnoće također primale enoksaparin (40-120 mg dnevno). Stopa živorođenosti iznosila je 75%, dok je kod neliječenih trudnoća iznosila 20% (43). Kod trudnica u grupi D (trudnice s recidivnim spontanim gubicima trudnoće u kojih nije dokazana trombofilija) također je došlo do značajnog porasta poroda u terminu (82,35%) u trudnoćama liječenim niskomolekulskim heparinom u usporedbi s postotkom poroda u terminu u prijašnjim trudnoćama (17,39%). Slične rezultate također pokazuje jedan sistematski pregled učinka niskomolekulskog heparina u 486 trudnoća žena s ranijim ponavljanim gubicima trudnoće: kod 89% žena zabilježen je uspješan ishod (44). Kod trudnica s neuspjehom ponovljenom in vitro oplodnjom (grupa E) također je zabilježena značajna razlika u postotku poroda u terminu

u trudnoćama liječenim niskomolekulskim heparinom (91,67%) u usporedbi s prijašnjim trudnoćama (14,29%). S druge strane, jedna novija metaanaliza pokazuje da niskomolekulski heparin nema utjecaj na uspješni ishod trudnoće u žena bez trombofilije koje su bile na postupku in vitro oplodnje ili intracitoplazmatske injekcije spermija (45). Kod trudnica s preboljelom dubokom venskom trombozom u anamnezi (grupa A) sve su liječene trudnoće rezultirale porodom u terminu u usporedbi sa 76,92% prijašnjih trudnoća koje su rezultirale porodom u terminu. Preboljela duboka venska tromboza i plućna embolija u anamnezi dokazani su visoki rizik za vensku tromboemboliju tijekom trudnoće te smjernice predlažu antenatalnu te postpartalnu profilaksu niskomolekulskim heparinom u trajanju od 6 tjedana baziranu na tjelesnoj težini (46). Neke studije pokazale su da je stopa venske tromboze u žena koje su primale antikoagulaciju iznosila 2,1%, dok je kod žena koje nisu primale antikoagulaciju iznosila 2,4% do 12,2% (46). 8 trudnica s 9 trudnoća u grupi F imale su različite indikacije za tromboprofilaksu tijekom trudnoće: 3 (37,5%) trudnice imale su trombofiliju te jednu neuspješnu in vitro oplodnju, jedna (12,5%) trudnica trombofiliju i jedan spontani pobačaj, jedna (12,5%) trudnica 1 spontani pobačaj i 1 neuspjelu in vitro oplodnju, jedna (12,5%) trudnica komplikaciju ranije trudnoće, jedna (12,5%) trudnica trombofiliju i komplikaciju rane trudnoće, a jedna (12,5%) komplikaciju rane trudnoće i jedan mors in utero. Svih 9 (100%) trudnoća rezultiralo je porodom u terminu u usporedbi s prijašnjim neliječenim trudnoćama od kojih su dvije (33,33%) rezultirale porodom u terminu.

Uspješna trudnoća ovisi o mnogim faktorima, a trombofilija je tek jedan od njih te je njezin utjecaj na trudnoću i komplikacije u trudnoći još uvijek tema istraživanja, a dokazi nisu čvrsti. Pouzdano se zna da antifosfolipidni sindrom može uzrokovati habitualni pobačaj, ali utjecaj kongenitalnih trombofilija (faktor V Leiden, mutacija gena za protrombin, nedostatak antitrombina, nedostatak proteina C i proteina S) na ishod trudnoće još nije sasvim jasan. Iz navedenog proizlaze smjernice koje preporučuju testiranje samo na stečenu trombofiliju (antifosfolipidni sindrom) kod habitualnog pobačaja, ali ne i testiranje na kongenitalnu trombofiliju. Testiranje na kongenitalnu trombofiliju u kontekstu habitualnog pobačaja još uvijek se provodi samo u svrhu istraživanja (47).

Trudnice koje primaju niskomolekulski heparin potrebno je često i temeljito pratiti zbog mogućih nuspojava uslijed primanja lijeka. Važno je određivati broj trombocita zbog moguće heparinom inducirane trombocitopenije (HIT). Također je važno pratiti vrijednost kreatinina jer se heparin izlučuje bubrezima, a u slučaju bubrežne insuficijencije potrebno je reducirati dozu. Metabolizam heparina mijenja se tijekom trudnoće te se njegova razina može

pratiti određivanjem antiXa. U prvom trimestru trudnoće potrebne su češće ultrazvučne kontrole zbog mogućeg razvoja retroplacentarnih hematoma te je važno educirati trudnice o samoprimjeni lijeka.

RCOG smjernice navode sljedeće kontraindikacije za primanje niskomolekulskog heparina: sklonost krvarenju (npr. hemofilija, von Willebrandova bolest, stečena koagulopatija), aktivno krvarenje, povećan rizik od većeg krvarenja (npr. placenta previa), trombocitopenija (trombociti niži od  $75 \times 10^9/l$ ), moždani udar u prethodna 4 tjedna (ishemijski ili hemoragijski), teška bolest bubrega (glomerularna filtracija (GFR)  $< 30 \text{ ml/min} / 1.73 \text{ m}^2$ ), teška bolest jetre (protrombinsko vrijeme iznad normalnog raspona) te nekontrolirana hipertenzija (sistolčki tlak  $> 200 \text{ mm Hg}$  ili dijastolički tlak  $> 120 \text{ mm Hg}$ ) (41).

Kod žena i parova sa spontanom pobačajem, a osobito kod parova s habitualnim pobačajima potrebna je detaljna obrada majke, ali i oca. Dob majke jedan je od važnijih, ali i nepromjenjivih faktora koji utječu na uspješnost trudnoće jer se s porastom dobi majke povećava i stopa gubitka trudnoće (u dobi 20-24 g. stopa iznosi 11%, u dobi 25-29 g. stopa iznosi 12%, u dobi 30-34 g. stopa iznosi 15%, u dobi 35-39 g. stopa iznosi 25%, u dobi 40-44 g. stopa iznosi 51%, a u dobi iznad 45 godina stopa gubitka trudnoće iznosi 93%) (48). Od anatomskih abnormalnosti majke najčešći uzrok pobačaja su leiomiom maternice, posebno submukozni te intramuralni te je kod sumnje na takvu etiologiju potrebno napraviti histerosalpingografiju i ultrazvučnu histerografiju koje su manje invazivne, ali jednako efektivne u dijagnozi materničnih abnormalnosti u usporedbi sa zlatnim standardom histeroskopijom u kombinaciji s laparoskopijom (48). Abnormalnosti Müllerovih kanala, kao što je septirani uterus, također se povezuju s povećanim rizikom spontanih pobačaja, a uterine sinehije (Ashermanov sindrom) navode se kao mogući uzrok neplodnosti te uzrok spontanih pobačaja (48). Dakle, smjernice preporučuju ultrazvučnu pretragu u kombinaciji s ultrazvučnom histerografijom kod parova s dva ili više spontanih pobačaja. Genetski uzroci spontanih pobačaja su brojni, a jedan od češćih uzroka je balansirana kromosomska anomalija oca ili majke koja se može naći u 2-5 % parova s habitualnim pobačajima (49). Američko udruženje za reproduktivnu medicinu (ASRM) preporučuje kariotipizaciju produkata začeća te perifernu kariotipizaciju svih roditelja s habitualnim pobačajima. Detaljna endokrinološka obrada nužna je nakon habitualnih spontanih pobačaja, a smjernice preporučuju ispitivanje funkcije štitnjače, metabolizam glukoze, sindrom policističnih jajnika te određivanje razine progesterona i prolaktina (48). Ispitivanje funkcije štitnjače provodi se jer postoje dokazi da hipotiroidizam može uzrokovati ponavljanje spontane pobačaje (50), a podrazumijeva



određivanje razine TSH i protutijela štitnjače. Iako su tumačenja njihove razine različita te je nejasno značenje postojanja protutijela uz normalnu razinu TSH, preporučuje se liječiti kliničku hipotireoidozu te razmotriti liječenje subkliničke hipotireoidoze, ali se ne preporučuje liječenje eutiroidnih pacijentica s habitualnim spontanim pobačajima u kojih su pozitivna tiroidna protutijela (51). Loše regulirana glikemija kod žena s dijabetesom rizični je faktor za habitualni pobačaj, ali nema dokaza da metformin može spriječiti habitualni spontani pobačaj (52). Nije jasno dokazano da povišena razina prolaktina može uzrokovati habitualni pobačaj, iako se zna da hiperprolaktinemija može uzrokovati disfunkciju jajnika. Slabi dokazi upućuju na to da normalizacija prolaktina dopaminskim agonistom bromokriptinom može pozitivno utjecati na živorođenost kod habitualnih pobačaja (48). Dokazi o koristi progesterona kod habitualnih pobačaja su nedosljedni te smjernice ne preporučuju njegovo korištenje kod ponavljajućih pobačaja, ali s naglaskom na to da njegovo korištenje ne uzrokuje štetne posljedice (53). Životni stil također je važan čimbenik koji utječe na ishod trudnoće, a istraživanja koja su provedena više su fokusirana na sporadične gubitke trudnoće, a ne na habitualni pobačaj (48). Pušenje može uzrokovati spontani pobačaj zbog utjecaja na trofoblast, a alkohol i kofein povećavaju rizik od spontanog pobačaja ovisno o dozi (54). Konzumiranje droga također povećava rizik od spontanog pobačaja, osobito konzumacija kokaina (48). Smjernice preporučuju prestanak pušenja i konzumacije alkohola, a unos kofeina trebalo bi ograničiti na manje od tri šalice dnevno. Također je važno normalizirati indeks tjelesne mase. Muški faktori na koje se jednostavno može utjecati su normalizacija indeksa tjelesne mase, prestanak pušenja i smanjenje konzumacije alkohola. Analiza sjemene tekućine vjerojatno nije prediktivna za spontani pobačaj, ali smjernice ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) preporučuju testove DNA fragmentacije spermija kod habitualnih pobačaja nejasnog uzroka (48).

Uzroci habitualnog pobačaja ostaju nejasni u 50-75% slučajeva (48).

## 7.ZAKLJUČAK

Različite smjernice za tromboprofilaksu tijekom trudnoće rezultat su nedostatka dokaza i oprečnih rezultata o učinku tromboprofilakse niskomolekulskim heparinom na ishod trudnoće i prevenciju komplikacija povezanih s protrombotskim stanjima. Rezultati ovog istraživanja podupiru tezu o povoljnom učinku niskomolekulskog heparina na ishod trudnoće, međutim relativno mali uzorak trudnica uključenih u istraživanje kompromitirajući je čimbenik u donošenju zaključaka. Čimbenik koji također pridonosi mogućoj zabuni u interpretaciji rezultata jest mogućnost svrstavanja nekih trudnica s više indikacija u različite grupe te niz nehematoloških faktora koji mogu utjecati na ishod trudnoće, a nisu uzeti u obzir. S druge strane, visok postotak trudnoća koje su rezultirale porodom u terminu u svim grupama rezultat je koji nikako nije zanemariv, a vjerodostojnosti rezultata svakako bi pridonijela kontrolna grupa. Još je jednom važno naglasiti da je trudnoća izrazito kompleksno stanje te da niz faktora ima utjecaj na tijek i ishod trudnoće, moguće maternalne i fetalne komplikacije te se iz tog razloga rezultati moraju evaluirati s oprezom i treba težiti jasnoj stratifikaciji proučavanih obilježja kako bi se donijeli što točniji zaključci koji bi mogli doprinijeti razumijevanju ove još nedovoljno istražene problematike.

## **8.ZAHVALA**

Zahvaljujem mentorici doc.dr.sc. Ani Boban, dr.med. na uloženom vremenu i strpljenju tijekom pisanja ovog rada te na toplom i prijateljskom pristupu.

Zahvaljujem i svojoj obitelji i najbližima na pruženoj podršci i nesebičnom odricanju tijekom cijelog mog školovanja.

Hvala i svim profesorima, mentorima,učiteljima koji su na bilo koji način doprinijeli oblikovanju mog obrazovnog puta, a često i osobnog.

Nadam se da će mi stečeno znanje omogućiti da barem malo pridonosem svijetu koji je meni dao jako puno.

## 9.LITERATURA

1. Simcox LE, Ormesher L, Tower C, Greer IA. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *Int J Mol Sci.* 2015;16(12):28418-28428. Dostupno na: 10.3390/ijms161226104
2. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:412-24.
3. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *The Lancet.* 1999;353:1258-65.
4. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2008;6(4):632-7.
5. Farquharson RG, Jauniaux E, Exalto N: Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events. *Hum Reprod.* 2005;20:3008–3011.
6. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M: Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ.* 2000; 320:1708–1712.
7. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P: Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:983–988.
8. Sondheimer S. Abortion. *Encycl Reprod.* 1999;1:1 – 6.
9. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB i sur. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open* 2018;2018:hoy004. Dostupno na: 10.1093/hropen/hoy004
10. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000; 14:839-54.
11. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod* 2003; 18:1724–1732.

12. Greer IA. Thrombophilia: implications for pregnancy outcome. *Thromb Res.* 2003;73-81.
13. Brenner B. Inherited thrombophilia and fetal loss. *Curr Opin Hematol.* 2000;7:290-5.
14. Dahlbäck B, Hildebrand B. Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(4):1396-1400. Dostupno na: 10.1073/pnas.91.4.1396
15. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med.* 1984;311:1525-1528.
16. Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. *Thromb Haemost.* 1999;82:634-40.
17. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, i sur. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med.* 1988; 319: 189–194. Dostupno na: 10.1056/NEJM198807283190401
18. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, i sur. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med.* 1999; 240: 9–13.
19. Nelson SM and Greer IA. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum Reprod Update.* 2008; 14(6): 623–645.
20. Miyakis S, Lockshin M D, Atsumi T. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.
21. Cervera R, Piette J C, Font J. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1019-1027. Dostupno na: 10.1002/art.10187
22. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:476-485. Dostupno na: 10.1136/annrheumdis-2016-209770

23. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood*. 2014;123:404-413. Dostupno na: 10.1182/blood-2013-08-522623
24. Duffett L, Rodger M. LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications:an update. *Br J Haematol*. 2015;168:619-638. dostupnona: 10.1111/bjh.13209
25. Davenport WB, Kutteh WH. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol Clin N Am* 41. 2014;133-144.
26. Tranquilli AL. Thrombophilia. InTech; 2011.p.226.
27. Tormene D, Simioni P, Prandoni P, Luni S, Innella B, Sabbion P, i sur. The risk of fetal loss in family members of probands with factor V Leiden mutation. *Thromb Haemost*. 1999;82:1237-9.
28. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntorp E, Conard J, i sur. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet*. 1996;348:913-6.
29. Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyak K, i sur. Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden mutation. *Ann Intern Med*. 1999;130:736-9.
30. Dobbenga-Rhodes Y. Shedding Light on Inherited Thrombophilias: The impact on Pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2016;30:36-44.
31. 21 Kozma K, Jurca C, Bembea M. Genetic factors of hereditary thrombophilias and their role in spontaneous abortion. *Practica Medicala*. 2015;10:94-101.
32. Louis-Jacques AF, Maggio L,Romero ST. Prenatal screening for Thrombophilias: Indications and Controversies, an Update. *Clin Lab Med*. 2016;36:421-434.
33. Mitriuc D, Popusoi O, Catrinici R, Friptu V. The obstetric complications in women with hereditary thrombophilia. *Med Pharm Rep*. 2019;92(2):106-110. Dostupno na: 10.15386/cjmed-1097

34. Pritchard AM, Hendrix PW, Paidas MJ. Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59:487-497.
35. Simcox LE, Ormsher L, Tower C, Greer IA. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *Int J Mol Sci*. 2015;16:28418-28428.
36. Ren A, Wang J. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2006;86:1716-1722.
37. Nurk E, Tell GS, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Associations between maternal methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and adverse outcomes of pregnancy: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Med*. 2004;117:26-31.
38. Bates SM. Treatment and prophylaxis of venous thromboembolism during pregnancy. *Thromb Res*. 2002;108(2-3):97-106.
39. ACOG Committee Opinion No. 743 Summary: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):254-256. Dostupno na: 10.1097/AOG.0000000000002709
40. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2014. Dostupno na: 10.1002./14651858.CD004374.pub4
41. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. 2015. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium (Green-top Guideline No. 37a). Dostupno na: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37a/>
42. Gris JC, Quere I, Monpeyroux F, Mercier E, Ripart-Neveu S, Tailland ML, et al. Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedent – the Nimes Obstetricians and Haematologists Study 5 (NOHA5). *Thromb Haemost*. 1999;81:891-9.
43. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost*. 2000;83:693-7.

44. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost.* 1999;81:668-72.
45. Yang XL, Chen F, Yang XY, Du GH, Xu J. Efficacy of low-molecular-weight heparin on the outcomes of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection pregnancy in non-thrombophilic women: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(9):1061-1072. Dostupno na: [10.1111/aogs.13359](https://doi.org/10.1111/aogs.13359)
46. Zagrosek-VR, Hesselink-JWR, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, de Bonis M. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(34):3165-3241. Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>
47. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:3691S–736S. Dostupno na: [10.1378/chest.11-2300](https://doi.org/10.1378/chest.11-2300)
48. Li YH, Marren A. Recurrent pregnancy loss – a summary of international evidence-based guidelines and practice. *Aust J Gen Pract.* 2018;47(7):432-436. Dostupno na: [10.31128/AJGP-01-18-4459](https://doi.org/10.31128/AJGP-01-18-4459)
49. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2011. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First Trimester and Second Trimester Miscarriage. (Green-top guideline No.17) Dostupno na: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg17/>
50. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: A committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98:1103–11. Dostupno na: [10.1016/j.fertnstert.2012.06.048](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.048)
51. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017;27(3):315–89. Dostupno na: [10.1089/thy.2016.0457](https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457)



52. Zolghadri J, Tavana Z, Kazerooni T, Soveid M, Taghieh M. Relationship between abnormal glucose tolerance test and history of previous recurrent miscarriages, and beneficial effect of metformin in these patients: A prospective clinical study. *Fertil Steril.* 2008;90:727–30.
53. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, i sur. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2141–48. Dostupno na: [10.1056/NEJMoa1504927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504927)
54. Greenwood DC, Alwan N, Boylan S, Cade JE, Charvill J, Chipps KC, i sur. Caffeine intake during pregnancy, late miscarriage and stillbirth. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(4):275–80. Dostupno na: [10.1007/s10654-010-9443-7](https://doi.org/10.1007/s10654-010-9443-7)

## **10.ŽIVOTOPIS**

### **Osobne informacije**

Ime i prezime: Jelena Pongrac

Datum rođenja: 21.10.1994.

e-mail adresa: pongracjelena@gmail.com

### **Obrazovanje**

2001. – 2009. Osnovna škola Sveta Marija

2005. – 2009. Osnovna glazbena škola Miroslav Magdalenić

2009. – 2013. Gimnazija Josipa Slavenskog Čakovec

2013. – 2020. Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

### **Vještine i kompetencije**

engleski jezik – aktivna uporaba

njemački jezik – pasivna uporaba