

# Utjecaj multiple skleroze na tijek i ishod trudnoće u KB Sv. Duh

---

Musulin, Nikolina

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:105:462379>

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

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



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Nikolina Musulin**

**Utjecaj multiple skleroze na tijek i ishod trudnoće u  
KB “Sv. Duh”**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za ginekologiju i porodništvo u Kliničkoj bolnici „Sveti Duh“ pod vodstvom prof.dr.sc. Berivoja Miškovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## SAŽETAK

### Utjecaj multiple skleroze na tijek i ishod trudnoće u KB "Sv. Duh"

Nikolina Musulin

Multipla skleroza je autoimuna demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava koja se najčešće javlja u žena generativne dobi. S obzirom na to javlja se potreba odgovoriti na pitanje utjecaja same bolesti na tijek i ishod trudnoće.

Ovo retrospektivno istraživanje provedeno je u KB "Sv. Duh" u razdoblju od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2020. godine s ciljem utvrđivanja utjecaja multiple skleroze na tijek i ishod trudnoće. U navedenom razdoblju bilo je 24 trudnice s dijagnozom multiple skleroze te su uspoređene s 48 ispitanice kontrolne skupine izabranih sustavnim uzorkovanjem. U svrhu donošenja zaključka podaci su analizirani u sklopu tri kategorije: osobna anamneza trudnice, podaci o ishodu trudnoće te podaci o novorođenčetu. U sklopu prve kategorije nije pronađena statistički značajna razlika u dobi prve trudnoće niti u udjelu prvotki i višerotki između istraživane i kontrolne skupine. U drugoj kategoriji uspoređene su slijedeće varijable: način zatrudnjivanja, trajanje trudnoće u tjednima, način dovršetka trudnoće, uporaba indukcije, epiduralne analgezije, oksitocinske infuzije te epiziotomije. Statistički značajna razlika pronađena je broju dovršetka poroda carskim rezom ( $p$  – vrijednost = 0.02). Navedeno govori u prilog većoj učestalosti dovršenja poroda carskim rezom u trudnica oboljelih od multiple skleroze. U preostalim varijablama iz druge kategorije nije pronađena statistički značajna razlika. U posljednjoj trećoj kategoriji uspoređene su sljedeće varijable: dijagnoza fetalnog zastoja rasta ("FZR-a"), tjelesna težina i duljina novorođenčeta, Apgar indeks u 1. i 5. minuti i prirodene malformacije. U našem istraživanju nije pronađena statistički značajna razlika u porođajnoj duljini i težini kao ni prilikom usporedbe učestalosti dijagnoze FZR-a i prirodnih malformacija. U istraživanoj skupini udio trudnoća s dijagnozom FZR-a iznosi 7% , a u kontrolnoj skupini 2.5%. Zaključno s našim rezultatima i rezultatima uspoređenih studija utjecaj multiple skleroze na tijek i ishod trudnoće je minimalan te ne postoji razlog za odgađanje ili izbjegavanje trudnoće.

**Ključne riječi:** multipla skleroza, carski rez, fetalni zastoj rasta

## SUMMARY

### **“The influence of multiple sclerosis on the course and outcome of pregnancy on KB Sv. Duh”.**

**Nikolina Musulin**

Multiple sclerosis is an autoimmune demyelinating disease of the central nervous system that most commonly occurs in women of childbearing age. Given this, there is a need to answer the question of the impact of the disease itself on the course and outcome of pregnancy. This retrospective research was conducted in KB "Sv. Duh" in the period from 1 January 2015 to 31 December 2020 with the aim of determining the impact of multiple sclerosis on the course and outcome of pregnancy. In this period, there were 24 pregnant women diagnosed with multiple sclerosis and were compared with 48 subjects in the control group selected by systematic sampling. In order to draw a conclusion, the data were analyzed in three categories: personal history of the pregnant woman, data on the outcome of pregnancy and data on the newborn. Within the first category, no statistically significant difference was found in the age of the first pregnancy or in the share of primipara and multipara between the study and control groups. The second category compared the following variables: type of conception, duration of pregnancy in weeks, method of termination of pregnancy, use of induction, epidural analgesia, oxytocin infusion and episiotomy. A statistically significant difference was found in the number of cesarean delivery completions ( $p$  - value = 0.02). This speaks in favor of a higher frequency of cesarean delivery in pregnant women with multiple sclerosis. No statistically significant difference was found in the remaining variables from the second category. In the last third category, the following variables were compared: diagnosis of fetal growth restriction ("FGR"), body weight and length of the newborn, Apgar index at 1 and 5 minute, and congenital malformations. No statistically significant difference in newborn length and weight was found in our study, nor when comparing the frequency of diagnosis of FGR and congenital malformations. In the study group, the share of pregnancies diagnosed with FGR was 7%, and in the control group 2.5%. In conclusion with our results and the results of comparative studies, the impact of multiple sclerosis on the course and outcome of pregnancy is minimal and there is no reason to delay or avoid pregnancy.

**Key words:** multiple sclerosis, Cesarean section, fetal growth restriction

## Popis kratica

engl.- engleski

ART- asistirane reproduktivne tehnologije

CNS – (eng. *Central nervous system*) – središnji živčani sustav

DRIP – (engl. – *Drop by drop permanent infusion*) – trajna infuzija kap po kap bilo koje tvari

EBV – Epstein barr virus

EDSS – (eng. *Expanded disability status scale*) – proširena ljestvica statusa onesposobljenosti

EPA – epiduralna anestezija

FDA – (eng. *Food and Drug Administration*) – agencija za hranu i lijekove

FGR – (eng. *Fetal growth restriction*) – fetalni zastoj rasta

FSH – folikulostimulirajući hormon

FZR- fetalni zastoj rasta

GnRH – gonadotropin oslobađajući hormon

HLA – (engl. – *Human leukocyte antigen*) – humani leukocitni antigen

HSV – Herpes simplex virus

IMT – (eng. *Immunomodulatory therapy*) - imunomodulacijsko liječenje

IVF – ( engl. *In vitro fertilisation* ) – in vitro fertilizacija

KB – klinička bolnica

LH – luteinizirajući hormon

MRI – (eng. *Magnetic resonance imaging*) – magnetna rezonanca

MS – multipla skleroza

p – razina statističke značajnosti

PPMS – primarno progresivna multipla skleroza

RRMS – relapsno remitirajuća multipla skleroza

SD – standardna devijacija

SPMS – sekundarno progresivna multipla skleroza

SV – srednja vrijednost

VEP – (eng. *Visually evoked potential*) – vidni evocirani potencijal

SLE- sistemski eritematozni lupus

# Sadržaj

SAŽETAK.....	.....
SUMMARY.....	.....
1. UVOD.....	1
1.1. MULTIPLA SKLEROZA .....	1
1.1. 1. Patogeneza multiple skleroze .....	1
1.1. 2. Klinička slika multiple skleroze.....	2
1.1. 3. Dijagnostika i liječenje multiple skleroze .....	3
1.2. IMUNOLOGIJA TRUDNOĆE .....	3
1.2. 1. Imunotolerancija u trudnoći.....	3
1.2. 2. Imunološke promjene u trudnice.....	4
1.2. 3. Razvoj imunološkog sustava u fetusa.....	4
1.2. 4. Hormonski utjecaj na imunološke promjene u trudnoći.....	5
1.3. MUTIPLA SKLEROZA I TRUDNOĆA .....	6
1.3. 1. Utjecaj trudnoće na pojavu relapsa.....	6
1.3. 2. Utjecaj multiple skleroze na plodnost .....	7
1.3. 3. Potpomognuta oplodnja i multipla skleroza.....	7
1.3. 4. Porod u trudnica s multiplom sklerozom.....	7
1.3. 5. Anestezija u trudnica s multiplom sklerozom .....	8
1.3. 6 Utjecaj multiple skleroze na fetus.....	8
1.3. 7. Multipla skleroza i babinje.....	8
1.4. LIJEČENJE MULTIPLE SKLEROZE U TRUDNOĆI.....	9
2. HIPOTEZA .....	12
3. CILJ RADA .....	12
4. ISPITANICE I METODE .....	13
5. REZULTATI .....	15
6. RASPRAVA.....	36
7. ZAKLJUČAK .....	40
8. ZAHVALE.....	41
9. LITERATURA.....	42
10. ŽIVOTOPIS.....	46



# 1. UVOD

Postoje brojne imunološki posredovane bolesti koje u trudnica mogu utjecati na tijek i ishod trudnoće. S druge strane također sama trudnoća može utjecati na promjenu tijeka bolesti u smislu remisije ili pogoršanja kliničke slike. Razlikujemo organo-specifične i sistemski posredovane imunološke bolesti. Organo-specifične bolesti, kao što je mijastenija gravis i autoimuna bolest štitnjače, češće utječu negativno na fetus nego sistemske bolesti. Nasuprot tome utjecaj trudnoće na tijek i kliničku sliku organo-specifične bolesti je puno manji za razliku od utjecaja na sistemski posredovane imunološke bolesti kao što su sistemski eritematozni lupus i reumatoidni artritis (1). Multipla skleroza je jedan od primjera imuno posredovane bolesti u kojoj vlastiti imunološki sustav napada središnji živčani sustav. Velik broj stručnjaka smatra kako je riječ o autoimunnoj bolesti iako nije pronađen specifični antigen koji stimulira imunološki sustav.

## 1. 1. MULTIPLA SKLEROZA

Multipla skleroza (MS) je autoimuna upalna demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava. Riječ je o bolesti koja predominantno zahvaća žene u generativnoj životnoj dobi (2). Bolest je karakterizirana intermitentnom ili kroničnom demijelinizacijom, fokalnom upalom te aksonalnom degeneracijom (3). U početku većina oboljelih ima relapsno remitirajući karakter bolesti što znači da dolazi do akutnog neurološkog ispada koji se zatim postepeno povlači. Manji dio odmah na početku ima progresivni tijek bolesti.

Pravi uzrok bolesti još uvijek nije poznat, ali poznato je da u patogenezi bolesti sudjeluju autoimuni, genetski i okolišni čimbenici (2).

### 1. 1. 1. Patogeneza multiple skleroze

U multiploj sklerozi dolazi do oštećenja CNS zbog demijelinizacije aksona. Nepoznati okidač dovodi do poremećaja tolerancije limfocita te dolazi do autoimune destrukcije CNS sustava. U razvoju bolesti ključnu ulogu ima produkcija i aktivacija citokina i kemokina koji dovode do

povećane propusnosti krvno-moždane barijere te infiltracije CNS-a limfocitima, makrofazima i drugim imunološkim stanicama (4). U prvom koraku razvoja bolesti dolazi do aktivacije autoreaktivnih limfocita T na mijelinsku ovojnicu, no osim limfocita T bitnu ulogu u patogenezi bolesti imaju i limfociti B. Utjecaj limfocita B u nastanku bolesti očituje se u pozitivnom nalazu oligoklonalnih traka IgG-a u likvoru. Također pronađena je povezanost između sklonosti nastanku bolesti i HLA-lokusa na kromosomu 6 (2). Multipla skleroza je poligenetska bolest u koju je uključeno više od 120 različitih gena (4). U patogenezi bolesti važnim se smatraju Epstein-Barr virus (EBV), herpes virus 6 (HSV6), manjak vitamina D i pušenje (2).

## **1. 1. 2. Klinička slika multiple skleroze**

Demijelinizacija može nastati u bilo kojem dijelu mozga ili kralježnične moždine, a simptomi ovise o zahvaćenom području. Ovisno o zahvaćenom području javljaju se motorički i senzorički simptomi. Klinički simptomi multiple skleroze dijele se na simptome ispada i paroksizmalne simptome. Simptome ispada karakteriziraju osjetni poremećaji, optički neuritis, motorički ispadi, dvoslike, ataksija, tremor, kognitivni poremećaji, disartrijska, disfagija, poremećaj kontrole sfinktera. S druge strane paroksizmalni simptomi uključuju mimokimije, hemifacijalni spazam, trigeminalnu neuralgiju i spastično ataktični hod (2).

S obzirom na klinički tijek bolesti i neurološke ispade multipla skleroza se može okarakterizirati kao relapsno remitirajuća (RRMS) i kao primarno (PPMS) ili sekundarno progresivna (SPMS) (4). Najveći postotak oboljelih od multiple skleroze ima RRMS oblik bolesti. Za ovaj oblik karakteristični su iznenadni neurološki ispadi poput sljepoće, utrnulosti i slabosti. S vremenom dolazi do postepenog poboljšavanja simptoma sve do potpunog oporavka nakon čega može uslijediti novi neurološki ispad (4). Relapsno remitirajući oblik bolesti karakteriziran je mogućnošću popravka odnosno remijelinizacije aksona kao prirodnog mehanizma obnove. S vremenom remijelinizacija postaje spora i neadekvatna te dolazi do razvoja progresivno oblika bolesti (3). SPMS je oblik koji nastupa nakon relapsno remitirajućeg tijeka bolesti, karakteriziran je pogoršanjem bolesti bez relapsa u daljnjem tijeku razvoja bolesti. S druge strane PPMS je oblik koji se javlja samo u 10% oboljelih i karakteriziran je progresivnim napredovanjem bolesti bez relapsa. PPMS se uglavnom javlja u kasnijoj životnoj dobi sa sporim i podmuklim tijekom razvoja bolesti (4).

### **1. 1. 3. Dijagnostika i liječenje multiple skleroze**

Multipla skleroza se dijagnosticira putem magnetne rezonance (MRI), pozitivnog nalaza oligoklonalnih traka u likvoru, vidnog evociranog potencijala (VEP) i karakteristične kliničke slike.

Multipla skleroza se liječi kortikosteroidima u slučaju relapsa i imunomodulacijskim lijekovima u fazi remisije bolesti (5).

## **1. 2. IMUNOLOGIJA TRUDNOĆE**

### **1. 2. 1. Imunotolerancija u trudnoći**

Trudnoća je stanje imunotolerancije što se očituje prihvaćanjem fetusa koji je zapravo alotransplantat s obzirom da ima majčine i očeve HLA antigene. Dva su glavna razloga zbog čega ne dolazi do odbacivanja fetusa. Prvi je razlog to što majčina krv ne dolazi u dodir s djetetovim antigenima klase I i II (6). Osim toga brojni hormoni koje luči posteljica kao što su hCG, relaksin, humani placentalni laktogen, plazma protein A, progesteron i estrogen imaju imunosupresijski učinak te na taj način sprječavaju odbacivanje ploda (6, 7). Studije su pokazale da progesteron inhibira citotoksičnost, aktivnost NK stanica i sintezu prostaglandina F<sub>2α</sub> (7).

Posteljica predstavlja imunološku i hemodinamsku barijeru između majčine i fetalne cirkulacije. Nasuprot prijašnjem mišljenju da je posteljica mehanička barijera koja sprječava odbacivanje ploda, danas je poznato kako putem posteljice može doći do prelaska majčinih komponenta krvi u fetalnu i suprotno (7). Moguć je prelazak fetalnih limfocita, trombocita i stanica trofoblasta u majčinu krv. Također iz majčine krvi je moguć prelazak krvnih stanica, mikroorganizama i malignih stanica u krv fetusa (6).

Na stanicama trofoblasta posteljice dolazi do ekspresije brojnih proteina, koji sprječavaju aktivaciju majčinih protutijela i sustava komplementa. Proteini koji utječu na aktivaciju sustava komplementa su MCP (CD46), DAF (CD55) i MAC-inhibitor. Proteini MCP i DAF inhibiraju

aktivaciju kaskadnog sustava komplementa, a MAC-inhibitor sprječava stvaranje kompleksa koji doprinosi uništavanju membrane (6).

## **1. 2. 2. Imunološke promjene u trudnice**

Razlikujemo dvije skupine limfocita s obzirom na proizvodnju određenih citokina. Postoje Th1 i Th2 limfociti. Limfociti Th1 sudjeluju u proizvodnji citokina IL-2, IL-12, IFN $\gamma$ , TNF- $\beta$  i staničnoj imunosti. S druge strane limfociti Th-2 proizvode citokine IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 te su ključni u stvaranju humoralne imunosti aktivacijom limfocita B i posljedično stvaranjem protutijela (6).

Omjer citokina u endometriju mijenja se u vrijeme implantacije nasuprot trudnoće. U vrijeme implantacije povišen je omjer Th1/Th2 limfocita što je karakteristično za proliferativnu fazu endometrija (7). Tijekom trudnoće dolazi do prevage djelovanja Th2 limfocita nasuprot supresiji Th1 i Th17 limfocita što je ključno za razvoj normalne trudnoće i preživljavanje fetusa (8, 9). Zbog slabljenja stanične imunosti češća je pojava gljivičnih infekcija te su trudnice podložnije razvoju malignih bolesti. Osim toga zbog prevage utjecaja limfocita Th2 nasuprot limfocita Th1 dolazi do promjena u kliničkom tijeku autoimunih bolesti. Zamijećeno je da u trudnica oboljelih od reumatoidnog artritisa dolazi do remisije upravo zbog supresije staničnog odgovora Th1 limfocita (6). S druge strane dolazi do pogoršanja alergijskih reakcija posredovanih odgovorom Th2 limfocita (8, 9). Tijekom normalne trudnoće dolazi do povišenja razine cirkulirajućih regulatornih T (Treg) stanica na što ukazuje povišena ekspresija FoxP3 (10, 11). Smatra se da do povišene razine regulatornih T stanica dolazi zbog utjecaja estradiola na imunološki sustav (12). Također zamijećena je niža razina aktivnosti dendritičkih stanica u trudnoći (13).

## **1. 2. 3. Razvoj imunološkog sustava u fetusa**

Limfno tkivo fetusa u 20. tjednu trudnoće je razvijeno kao u novorođenčeta. Prve imuno reakcije zamijećene su u jetrenim stanicama fetusa, gdje je i zabilježena prva pojava limfocita B. Limfociti T u 20. tjednu dosežu koncentracije kao i nakon rođenja. Ukoliko fetus nije izložen stranim antigenima, plazma stanice se detektiraju tek nakon rođenja. U suprotnom ukoliko dođe do

izlaganja stranim antigenima u slučaju infekcija, fetus je u mogućnosti razviti protutijela grupe IgM i IgA što ovisi o zrelosti imunskog sustava (6).

Imunoglobulini klase IgG prenose se s majke na fetus već od 3. mjeseca trudnoće, dosežući u 36. tjednu koncentraciju kao kod majke (6). U 40. tjednu trudnoće koncentracija IgG-a doseže koncentracije više nego u majčinoj krvi što govori u prilog aktivnom transportu protutijela nasuprot koncentracijskog gradijenta. Transport IgG-a omogućuje FcR $\gamma$  receptor, koji ima najveći afinitet prema IgG1 i IgG3, a manji prema IgG2 i IgG4. S obzirom da se imunoglobulini grupe IgA i IgM ne prenose preko placente, iz razloga što su preveliki i ne postoji FcR receptor za njih na placenti, njihova detekcija u serumu novorođenčeta ukazuje na intrauterinu infekciju (1).

### **1. 2. 4. Hormonski utjecaj na imunološke promjene u trudnoći**

Estrogen i progesteron su hormoni koji utječu na razne organske sustave mijenjajući ekspresiju mnogih gena vežući se na odgovarajuće receptore (14).

Oni imaju imunomodulatorni, neuroprotektivni i promijelinizacijski učinak (3).

Potrebno je naglasiti kako estrogeni u maloj količini potiču stanično proinflamatorni odgovor, dok s druge strane u visokoj koncentraciji kao što je u trudnoći uzrokuju antiinflamatorni odgovor Th2 limfocita (15). Vežu se na dva nuklearna receptora Er $\alpha$  i Er $\beta$  preko kojih ostvaruju svoj učinak.

Estrogeni smanjuju infiltraciju tkiva makrofazima, smanjuju produkciju citokina i inhibiraju ekspresiju Th1 specifične metaloproteinaze MMP-9, koja je potrebna za infiltraciju limfocita T i monocita u CNS kroz krvno-moždanu barijeru (3).

Na brojnim imunološkim stanicama nalaze se receptori za progesteron. Tijekom trudnoće progesteron pridonosi stvaranju protektivnog imunološkog okoliša, modulirajući imunološki odgovor. Progesteron dovodi do smanjene produkcije Th1 proinflamatornih citokina te prevlada odgovor Th2 anti-inflamatornih citokina. Progesteron također potiče oligodendrocite na stvaranje mijelina u CNS-u te potiče sazrijevanje oligodendrocita (3).

## **1. 3. MUTIPLA SKLEROZA I TRUDNOĆA**

Tijekom povijesti mijenjala su se stajališta vezana uz trudnoću i multiplu sklerozu. Sve do 50-tih godina prošlog stoljeća žene s dijagnozom multiple skleroze savjetovane su da ne zatrudne, nakon čega dolazi do promijene stajališta sukladno s porastom broja istraživanja. Prva velika studija „PRIMS“ ( The prospective Pregnancy in Multiple Sclerosis Study) objavljena je 1998. godine. Utvrđeno je smanjenje broja relapsa tijekom trudnoće. S obzirom da je multipla skleroza bolest koja se predominantno javlja u žena u generativnom razdoblju između 20-40 godine života potrebno je odgovoriti na pitanja vezana uz utjecaj multiple skleroze na trudnoću, njezin ishod, utjecaj bolesti na dijete, utjecaj same trudnoće na multiplu sklerozu te potrebama za promjenom dotadašnjeg terapijskog pristupa (16, 17).

### **1. 3. 1. Utjecaj trudnoće na pojavu relapsa**

Poznato je da je trudnoća stanje imunotolerancije. Tijekom trudnoće dolazi do porasta anti-inflamatornih molekula. Dolazi do suprimiranja staničnog imuniteta nasuprot porastu humoralnog. Povišen je broj CD4+CD25+ T-regulatornih stanica, a dolazi do pada CD16+ stanica ubojica (18). Također dolazi do hormonalnih promjena estrogena i progesterona koji postepeno rastu tijekom trudnoće postižući svoj vrhunac u trećem trimestru, kada je ujedno i najmanja vjerojatnost relapsa. Estrogeni su se pokazali kao neuroprotektivni u nekoliko neuroloških bolesti, a također je poznata važna uloga estrogena u normalnom kognitivnom razvoju (19). Također dolazi do povišenja prolaktina, kaletriola, norepinefrina, kortizola. Sve navedne imunološke i hormonalne promjene dovode do smanjivanja aktivnosti same bolesti klinički i na MRI-u (18).

U prvoj prospektivnoj kohortnoj studiji su praćene 254 žene, 2 godine od poroda. Uočeno je smanjenje relapsa s 0.7/god na 0.2/god u trećem trimestru. Postotak relapsa se povećao nakon poroda u prvih 3 mjeseca na 1.2/god (16, 18). Najbolji prediktor relapsa je visok EDSS indeks na početku trudnoće, velik broj relapsa prije trudnoće te povećan broj relapsa u trudnoći. Epiduralna anestezija i dojenje ne smatraju se prediktivnim čimbenicima u pojavi relapsa nakon poroda (17).

### **1. 3. 2. Utjecaj multiple skleroze na plodnost**

Multipla skleroza može utjecati na plodnost zbog hormonskih promjena. U pacijentica oboljelih od multiple skleroze dolazi do povišenja FSH i LH, prolaktina, androgenih hormona te sniženja titra estrogena u ranoj folikularnoj fazi menstrualnog ciklusa. Uočeno je sniženje anti-Mullerovog hormona koji ukazuje na ovarijsku rezervu. Unatoč tome nije uočena smanjena plodnost u odnosu na zdrave žene. Uglavnom problemi su vezani uz seksualnu disfunkciju zbog neuroloških ispada. Najčešće se radi o smanjenom libidu, dispareuniji te smanjenju osjeta dodira (16, 20).

### **1. 3. 3. Potpomognuta oplodnja i multipla skleroza**

Također je proučavan utjecaj asistirane reproduktivne tehnike (ART) na tijek multiple skleroze. Žene s dijagnozom multiple skleroze koje su podvrgnute in vitro fertilizaciji (IVF) imale su povišenu incidenciju relapsa nakon samog postupka. Razlog tome je uporaba agonista gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnrH) (17). Gonadotropin oslobađajući hormon utječe na staničnu proliferaciju, proizvodnju citokina, kemokina i endotelnog faktora proliferacije te utječe na razinu estrogena (20).

### **1. 3. 4. Porod u trudnica s multiplom sklerozom**

U žena s dijagnozom multiple skleroze zabilježen je veći postotak carskog reza i induciranih poroda. Zabilježen je 30% veći rizik za carski rez i 70% veći rizik za fetalni zastoj rasta ("FZR") nasuprot zdravih žena (17).

Odluka o carskom rezu ili vaginalnom porodu donosi se isključivo na temelju obstetričkih indikacija. U rijetkim slučajevima kada je sama bolest jako napredovala uzrokujući određeni stupanj invaliditeta i slabost pelvičnog dna može uzrokovati probleme u drugom porođajnom dobu onemogućujući ženi adekvatno tiskanje. U tom slučaju postoji indikacija za carski rez (17).

### **1. 3. 5. Anestezija u trudnica s multiplom sklerozom**

Epiduralna anestezija smatra se sigurnom za primjenu u pacijentica oboljelih od multiple skleroze. Zabilježeno je nekoliko izoliranih slučajeva u kojima je došlo do povećanja incidencije relapsa nakon primjene epiduralne anestezije (17). U starijoj studiji zabilježeno je povećanje incidencije relapsa postpartalno nakon uporabe bupivakaina (21). U prospektivnim studijama koje su uslijedile nije dokazana povezanost uporabe epiduralne anestezije s povišenjem incidencije relapsa nakon poroda (17). Uporaba epiduralne anestezije smatra se korisnom kod pacijentica sa značajnim oštećenjem kralježnične moždine iznad T6 razine jer se na taj način sprječava razvoj autonomne disrefleksije (22).

### **1. 3. 6 Utjecaj multiple skleroze na fetus**

Multipla skleroza je bolest koju uzrokuje kombinacija genetskih i okolišnih čimbenika (23). Multipla skleroza nije nasljedna bolest, ali u slučaju pozitivne obiteljske anamneze u prvom koljenu rizik za oboljevanje od multiple skleroze je 2-4%. Ako oba roditelja boluju od multiple skleroze rizik oboljevanja djeteta je 20% (16). Smanjena konzumacija vitamina D u trudnoći i pretilost u trudnoći povećavaju rizik oboljevanja od multiple skleroze (23). Multipla skleroza ne uzrokuje povećani rizik fetalnih malformacija, ali je uočen veći postotak novorođenčati s nižom porođajnom težinom i fetalnim zastojem rasta ("FZR") (17).

### **1. 3. 7. Multipla skleroza i babinje**

Utjecaj dojenja na aktivnost multiple skleroze još uvijek nije u potpunosti jasan. Neke od studija ukazale su na mogući protektivni učinak dojenja na smanjenje relapsa nakon poroda dok s druge strane nije dokazan protektivni učinak. Mogući protektivni učinak dojenja može se objasniti povišenom razinom prolaktina koji pokazuje neuroprotektivna svojstva potičući remijelinizaciju (24). Prolaktin povećava broj prekursora oligodendrocita (25). Također protektivni učinak dojenja proizlazi iz činjenice da dojenje vraća CD4+T limfocite u normalne vrijednosti, smanjujući na taj način proinflamatorni odgovor u pacijentica s RRMS (22). Ako pacijentica ima nekontroliranu



bolest, a želi dojiti preporučena je uporaba intravenskog imunoglobulina tijekom dojenja kako bi se smanjio postotak relapsa nakon poroda bez štetnih učinaka na dojenče. Imunoglobulini primjenjuju se kao pulsna terapija 3-6 mjeseci. Osim imunoglobulina može se koristiti pulsna terapija kortikosteroidima 3-6 mjeseci, ali u tom slučaju treba odgoditi dojenje 4-6 sati nakon primjene kortikosteroida (18).

## 1. 4. LIJEČENJE MULTIPLE SKLEROZE U TRUDNOĆI

Korištenje lijekova za multiplu sklerozu u vrijeme trudnoće trebalo bi biti pažljivo i individualno razmotreno te uzeti u obzir rizike i koristi određene terapije (22).

Lijekovi za multiplu sklerozu mogu se podijeliti na imunomodulacijsku i protuupalnu terapiju. Imunomodulacijsko liječenje (IMT) dijeli se na prvu i drugu liniju. Prva linija IMT uključuje IFN- $\beta$ , galtiramer acetat (Copaxone), teriflunomide (Aubagio), dimetil fumarat. U drugu liniju za liječenje ubrajaju se natalizumab (TYSABRI), mitoxantron (Novantrone), alemtuzumab, fingolimod (Gylenya). Druga linija primjenjuje se u pacijentica s nekontroliranom bolesti unatoč primjeni prve linije lijekova (20).

**Interferon  $\beta$**  je bio prvi IMT odobren za liječenje RRMS. Interferon  $\beta$  se može primjenjivati subkutano i intramuskularno. Uočena je povezanost između primjene IFN $\beta$  i manje porođajne težine, dužine te preuranjenog poroda. Unatoč tome IFN $\beta$  uvršten je u C kategoriju od strane FDA zbog eksperimentalnih studija koje su ukazale da postoji povećani rizik od spontanog pobačaja zbog primjene lijeka. U kliničkim ispitivanjima nije uočena razlika, između žena koje su primale interferon  $\beta$  i grupe koja je primala placebo, u ostvarivanju trudnoće. Primjena lijeka tijekom dojenja se ne preporučuje iako se radi o lijeku velike molekularne težine što mu otežava prelazak u mlijeko. Nuspojave kod dojenčeta nisu zabilježene. Najčešće nuspojave lijeka kod majke su kožne reakcije na mjestu injekcije i simptomi slični gripi te je u nekoliko slučajeva zabilježena pojava hemolitičko-uremičnog sindroma (20, 24).

**Galtiramer acetat ( Copaxone)** primjenjuje se u liječenju RRMS. Primjenjuje se subkutano. U studiji provedenoj na štakorima i zečevima primjena lijeka u dozi 36 puta većoj od dopuštene doze u ljudi nije uzrokovalo štetne posljedice u razvoju fetusa. S obzirom na manjak studija na

trudnicama lijek je uvršten u B kategoriju od strane FDA. Stoga je primjena GA u trudnoći indicirana samo kod onih žena kojima je zbog težine bolesti nužna terapija radi kontrole bolesti. Do sada nije uočen bitan utjecaj na plodnost. Za vrijeme dojenja preporučeno je prekinuti terapiju GA zbog istih razloga kao i IFN  $\beta$ . Zabilježene nuspojave kod majke su osjećaj pritiska u prsima, dispneja, palpitacije i kožne reakcije na mjestu injekcije(20, 24).

**Teriflunomid (Aubagio)** je dihidroortat dehidrogenaza inhibitor, što znači da uzrokuje inhibiciju proliferacije autoreaktivnih limfocita B i T. Primjenjuje se oralno. Kontraindiciran je za vrijeme trudnoće i dojenja zbog zabilježene embriotoksičnosti i teratogenog učinka. Stoga je bitno planirati trudnoću u pacijentica liječenih teriflunomidom jer je preporučeno da se provode kontracepcija do postizanja koncentracije lijeka u plazmi manjoj od 0.02mg/L. Ako do trudnoće dođe dok je žena pod terapijom preporučena je uporaba kolestiramina ili aktivnog ugljena kako bi ubrzali eliminaciju lijeka. Nuspojave zabilježene kod majke su gastrointestinalne smetnje (20,24).

**Dimetil fumarat** smanjuje stvaranje upalnih molekula i ima antioksidativna svojstva. Nije dokazano da dimetil fumarat smanjuje plodnost. U pokusima na životinjama dokazano je da prolazi placentu i da uzrokuje nisku porođajnu težinu te zakašnjelu osifikaciju metatarzalne kosti. Nije poznato izlučuje li se lijek u majčinom mlijeku, stoga se ne preporučuje njegova primjena u vrijeme dojenja. Nuspojave kod majke su gastrointestinalne smetnje i crvenilo (20, 24).

**Natalizumab ( TYSABRI)** je monoklonsko protutijelo. Inhibira migraciju limfocita kroz krvno-moždanu barijeru. Uvršten je u C kategoriju prema FDA. Razlog su rezultati koji su ukazali na hematološke promjene u fetusu kod primata kada se lijek primjenjivao u dozi 2.5 puta većoj od dopuštene ljudske doze. Glavni problem kod uporabe natalizumaba je mogućnost razvoja progresivne multifokalne leukoencefalopatije kod pacijentice (20, 24).

**Fingolimod (Gylenya)** sfingozin-1-fosfat analog (S1P). Dovodi do smanjenja broja limfocita u krvi. Uvršten je u C kategoriju prema FDA. Utjecaj na smanjivanje plodnosti nije dokazana. U eksperimentalnim istraživanjima dokazana je embriotoksičnost, teratogenost. Poznato je da su S1P receptori važni za vaskularnu formaciju tijekom embriogeneze. Uočen je veći postotak spontanih pobačaja, abnormalnosti fetalnog razvoja kod žena na terapiji fingolimodom u odnosu na opću populaciju. Zabilježen je slučaj akranije i tetralogije Fallot. Stoga je u planiranju trudnoće preporučena kontracepcija u trajanju od 2 mjeseca kako bi se lijek u potpunosti eliminirao iz tijela. Dokazano je izlučivanje lijeka u majčinom mlijeku zato se treba izbjegavati njegova uporaba

tijekom dojenja. Moguće nuspojave su bradikardija, AV blok, makularni edem, povišeni jetreni testovi, povišeni rizik od infekcija i razvoj hipertenzije (20, 24).

**Alemtuzumab** je humano monoklonsko protutijelo na CD52. Uzrokuje depleciju limfocita. Nema utjecaja na plodnost. Animalne studije dokazale su povećani rizik od intrauterine smrti fetusa, promjene u broju limfocita. Preporučeno je izbjegavanje lijeka u vrijeme dojenja. Nuspojave u žene se javljaju u obliku imuno posredovanog hipotiroidizma ili hipertiroidizma u 34% pacijentica (20).

**Mitoxantron (Novantrone)** je citotoksični kemoterapeutik. Koristi se u liječenju sekundarno progresivne multiple skleroze. Djeluje na način da inhibira topoizomerazu II . Uvršten je u D kategoriju od strane FDA. Studije su dokazale embriotoksičnost, smanjenu porođajnu težinu, preuranjeni porod. S obzirom da se izlučuje u majčinom mlijeku kontraindicirana je njegova primjena tijekom dojenja. U pacijentica uzrokuje reverzibilnu supresiju koštane srži i mučninu. Amenoreja je zabilježena u 20% slučajeva. Moguća je pojava kardiotoksičnosti u višim dozama (20, 24).

**Kortikosteroidi** su lijekovi koji spadaju u protuupalnu kategoriju za liječenje multiple skleroze. Oni se primjenjuju samo u slučaju relapsa. Ukoliko dođe do relapsa tijekom trudnoće treba biti vrlo oprezan s njihovom primjenom prije 12. tjedna gestacije zbog rizika od rascjepa nepca. U tom slučaju lijek izbora je prednizolon jer je inaktiviran u placenti pa stoga do fetusa dolazi samo 10% majčine doze lijeka nasuprot 100% pri primjeni deksametazona (26).

## **2. HIPOTEZA**

Hipoteza ovog istraživanja je da postoji značajan utjecaj multiple skleroze na tijek i ishod trudnoće.

## **3. CILJ RADA**

Ustanoviti utjecaj multiple skleroze na tijek i ishod trudnoće u pacijentica na Klinici za ginekologiju i porodništvo u Klinčkoj bolnici „Sv. Duh“ u trudnica koje su rodile u razdoblju od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2020. godine.

## 4. ISPITANICE I METODE

Provedeno je kohortno retrospektivno istraživanje na Klinici za ginekologiju i porodništvo u Kliničkoj bolnici „Sv. Duh“. Kao izvor podataka korišteni su knjiga porođaja i bolnički informacijski sustav. Istraživanje je provedeno na uzorku žena koje su rodile u razdoblju od 1. siječnja 2015 godine do 31. prosinca 2020 godine uključivši i podatke o njihovim prethodnim trudnoćama.

Za istraživanu skupinu uzete su sve trudnice s dijagnozom multiple skleroze, kojih je sveukupno u navedenom 5-godišnjem razdoblju bilo 24. Izabran je uzorak žena koje tijekom trudnoće nisu primale nikakvu terapiju za liječenje multiple skleroze.

Iz knjige porođaja i bolničkog informacijskog sustava sakupljeni su podaci o trudnici, porodu i novorođenčetu. Podaci prikupljeni o trudnici su: dob, ginekološke bolesti, neginekološke bolesti i operacije, podatak o potpomognutoj oplodnji i terapiji. Podaci vezani uz porod su slijedeći: broj poroda, tjedan poroda, indukcije poroda, namještaj djeteta, vrsta poroda, korištenje epiduralne analgezije, oksitocinske infuzije ("DRIP"), ureza međice i vakuum ekstrakcije. Na kraju su sakupljeni podaci o novorođenčetu: spol, tjelesna težina, duljina, Apgar indeks i zabilježena je eventualna dijagnoza fetalnog zastoja rasta ("FZR") i postojanja prirođenih malformacija.

Za kontrolnu skupinu izabrane su zdrave trudnice koje su rodile u razdoblju od 1. siječnja 2015 do 31. prosinca 2020. Birane su po principu sustavnog odabira uzorka, što je u slučaju ovog istraživanja značilo u prosjeku svaka 5 žena iz porođajne knjige. Kao kriterij za isključivanje uzete su kronične bolesti trudnica, strukturne promjene reproduktivnog sustava i maligne bolesti. Kronične bolesti koje su uzete kao kriterij za isključivanje bile su od prije dijagnosticirana bolest štitnjače, bubrežne bolesti, šećerna bolest i hipertenzija dijagnosticirana prije trudnoće, upalne bolesti crijeva te ostale autoimune sistemske bolesti. Kontrolna skupina uključuje 48 trudnica, tako da na svaku trudnicu s dijagnozom multiple skleroze dolaze dvije zdrave trudnice. Za kontrolnu skupinu prikupljeni su svi podaci isti kao i za ispitanu skupinu izuzev podataka o multiploj sklerozi.

Etičko povjerenstvo KB „Sv. Duh“ odobrilo je ovo istraživanje. Prikupljeni podaci su korišteni samo u svrhu istraživanja ovog rada, te će u njemu biti prikazani samo u brojčanom obliku.

Statističkom analizom uspoređivana je istraživana i kontrolna skupina. Za izradu tablica korišten je „*Microsoft word 2016*“. Za grafičku i statističku analizu korišten je *program R* (v3.4.2 R Core Team, 2018.) i *Python* ( 3.6 ). Istraživana i kontrolna skupina uspoređene su u svim varijablama te je za svaku varijablu izračunata p – vrijednost kako bi utvrdili postojanje statističke značajnosti. Uz svaku testiranu varijablu naveden je statistički test koji je korišten. Rezultat je smatran statistički značajnim ukoliko je P – vrijednost iznosila manje od 5% (<0.05). U istraživanju su obrađene numeričke i kategorijske varijable. Za numeričke varijable izračunata su mjere središnje tendencije (aritmetička sredina i medijan) te pripadajuće mjere raspršenja. Za testiranje numeričkih varijabli proveden je Mann – Whitney U test, a za analizu kategorijskih varijabli Barnardov test.

## 5. REZULTATI

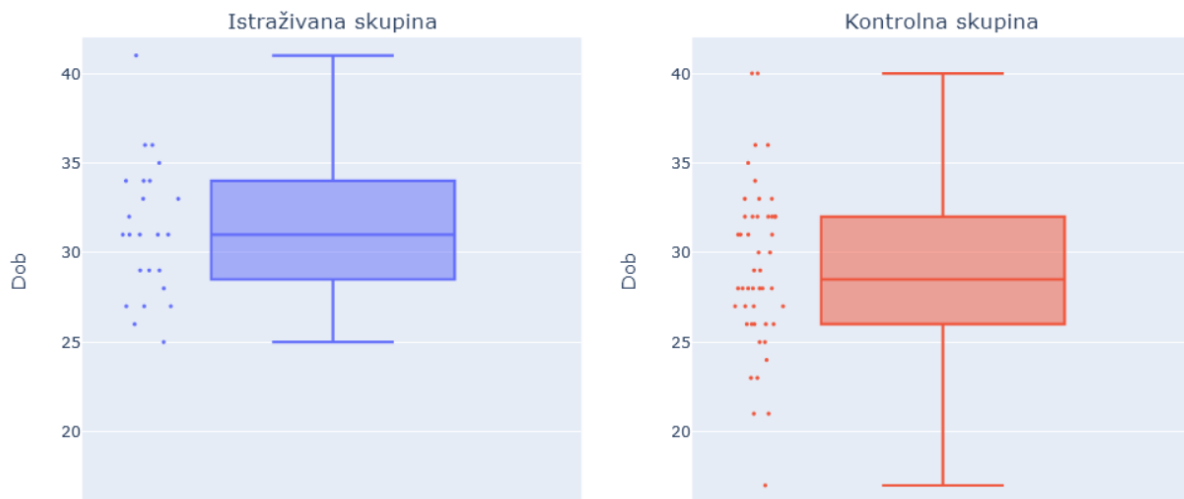
Na klinici za ginekologiju i porodništvo u Kliničkoj bolnici „Sv. Duh“ u razdoblju od 1. siječnja 2015. godine do 31. prosinca 2020. godine zabilježene su 24 trudnice s dijagnozom multiple skleroze. Uspoređeni su podaci između dviju skupina, trudnica s dijagnozom multiple skleroze i zdravih trudnica. Uspoređeni podaci podijeljeni su u tri kategorije: podaci o trudnici, porodu i novorođenčetu. Unutar navedenih kategorija uspoređeno je nekoliko varijabli.

Prosječna dob prve trudnoće ispitanica s multiplom sklerozom iznosila je 31.25, dok je izmjerena prosječna dob kontrolne skupine iznosila 39.11. P-vrijednost dobivena Mann-Whitney U testom iznosi 0.059 što govori da dobivena razlika nije statistički značajna.

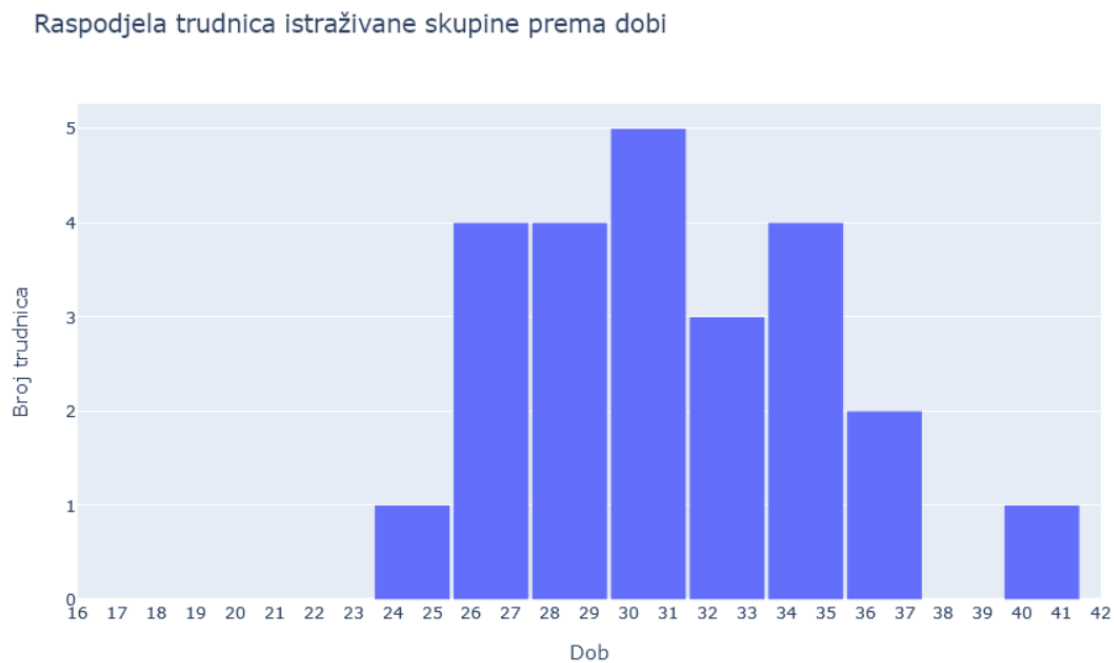
*Tablica 1.* Raspodjela trudnica s multiplom sklerozom i kontrolne skupine prema dobi (godine) prve trudnoće

	Min	Prvi kvartil	Medijan	SV	Treći kvartil	Max	SD	P <sup>1</sup>
Istraživana skupina	25	28	31	31.25	34	41	3.79	0.059
Kontrolna skupina	17	26	28	29.11	32	40	4.6	

<sup>1</sup> Mann – Whitney U test



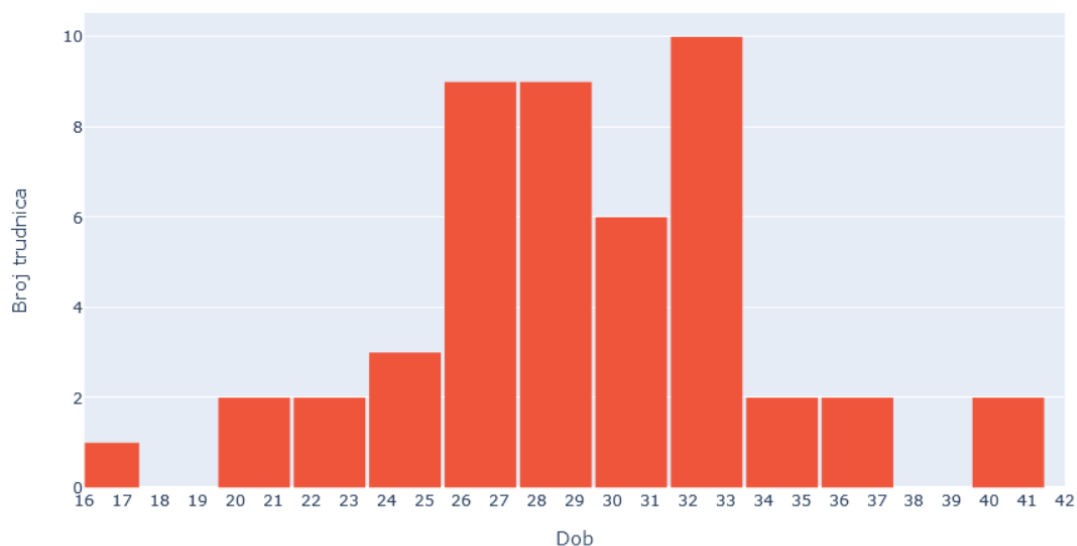
Slika 1. Raspodjela trudnica s multiplom sklerozom i kontrolne skupine prema dobi prve trudnoće



Slika 2. Raspodjela trudnica s multiplom sklerozom prema dobi prve trudnoće



Raspodjela trudnica kontrolne skupine prema dobi



Slika 3. Raspodjela trudnica kontrolne skupine prema dobi prve trudnoće

Nadalje uspoređena je učestalost potpomognute oplodnje između ispitivane i kontrolne skupine.

Tablica 2. Raspodjela trudnica s multiplom sklerozom i kontrolne skupine prema vrsti oplodnje

Skupina	Spontana trudnoća	Potpomognuta oplodnja	P <sup>1</sup>
Istraživana skupina	40	2	0.31
Kontrolna skupina	79	1	

<sup>1</sup> Barnardov test

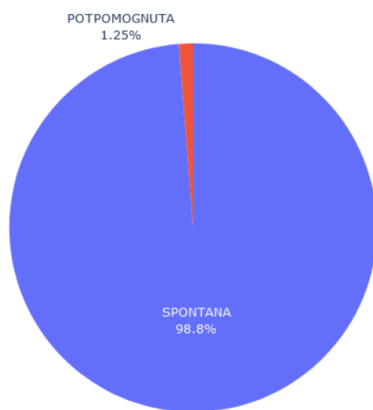
Tablica 2 prikazuje raspodjelu spontanih trudnoća i potpomognutih oplodnja u ispitivanoj i kontrolnoj skupini. Analizom podataka nije dokazana statistički značajna razlika u broju potpomognutih oplodnja istraživane i kontrolne skupine (Barnardov test, p – vrijednost = 0.31).

Istraživana skupina



Slika 4. Udio spontanih trudnoća i potpomognute oplodnje kod trudnica s multiplom sklerozom

Kontrolna skupina



Slika 5. Udio spontanih trudnoća i potpomognutih oplodnji u kontrolnoj skupini

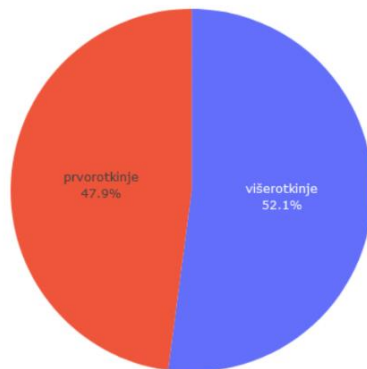
U istraživanoj skupini 16 trudnica bile su višerotke (66.75%), dok je prvoroćki bilo samo 8 (33.3%) trudnica. U kontrolnoj skupini bilo je 25(52.1) višerotki, a 23 trudnice bile su prvoroćki (47.9%). Razlika u broju prvoroćki i višerotki između istraživane i kontrolne skupine nije statistički značajna (Barnardov test, p – vrijednost = 0.3).

Tablica 3. Usporedba udjela prvrotki i višerotki u istraživanoj i kontrolnoj skupini

	Ukupno	Prvrotke		Višerotke		P <sup>1</sup>
		N	%	N	%	
Istraživana skupina	24	8	33.3	16	66.7	0.3
Kontrolna skupina	48	23	47.9	25	52.1	

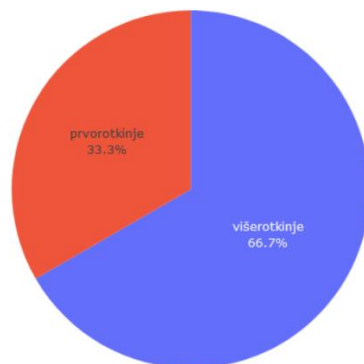
<sup>1</sup> Barnardov test

Kontrolna skupina



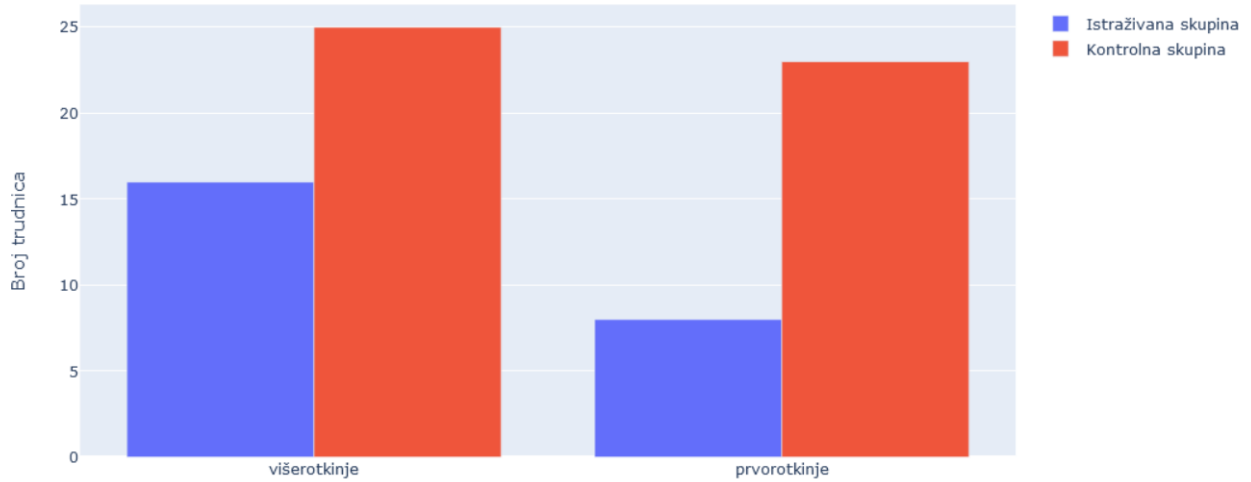
Slika 6. Udio prvrotki i višerotki u trudnica s multiplom sklerozom

Istraživana skupina



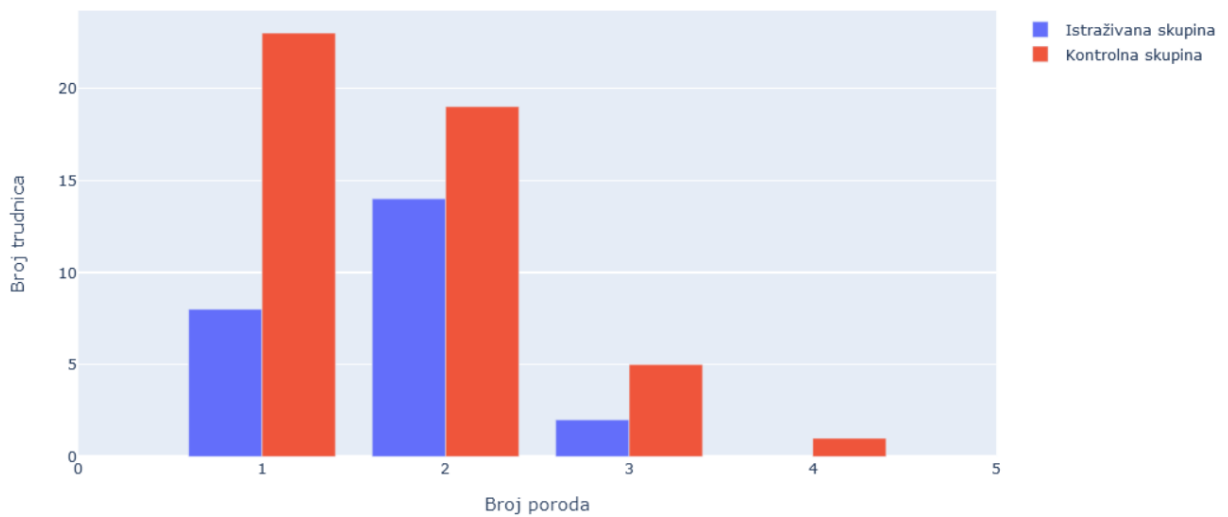
Slika 7. Udio prvrotki i višerotki u kontrolnoj skupini

Raspodjela trudnica istraživane i kontrolne skupine prema broju poroda



Slika 8. Raspodjela ispitivane i kontrolne skupine prema broju poroda

Raspodjela trudnica istraživane i kontrolne skupine prema broju poroda



Slika 9. Raspodjela ispitivane i kontrolne skupine prema broju poroda

Trajanje trudnoće u istraživanoj i kontrolnoj skupini prikazano je u tablicama 4 i 5 te slikama 10, 11, 12 i 13.

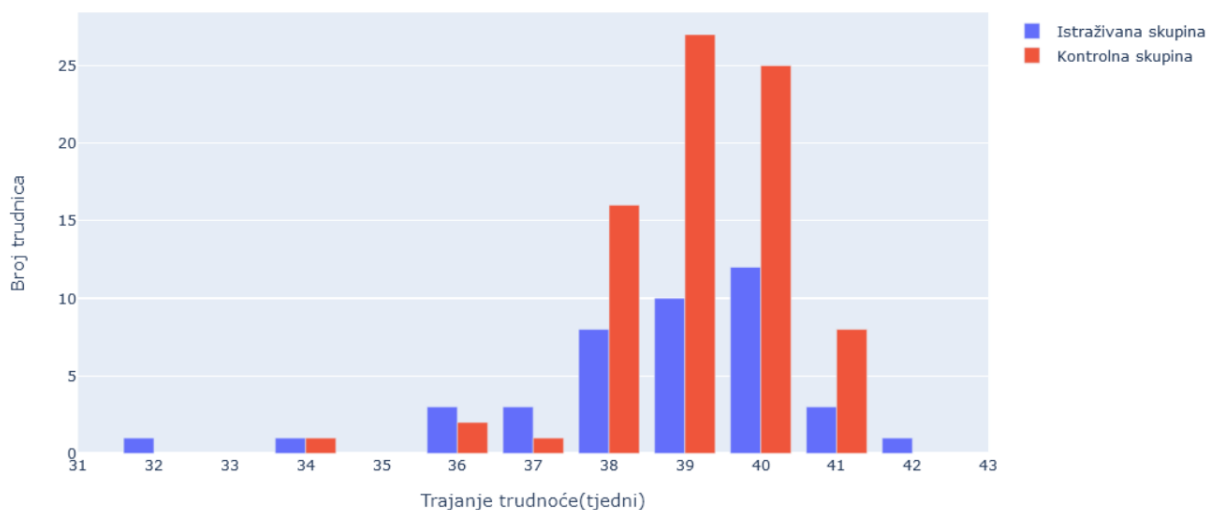
Tablica 4. Raspodjela trajanja trudnoće ( u tjednima) u istraživanoj i kontrolnoj skupini

	Min	Prvi kvartil	Medijan	SV	Treći kvartil	Max	SD	P <sup>1</sup>
Istraživana skupina	32	38	39	38.66	40	42	1.9	0.24
Kontrolna skupina	34	38	39	39.15	40	41	1.2	

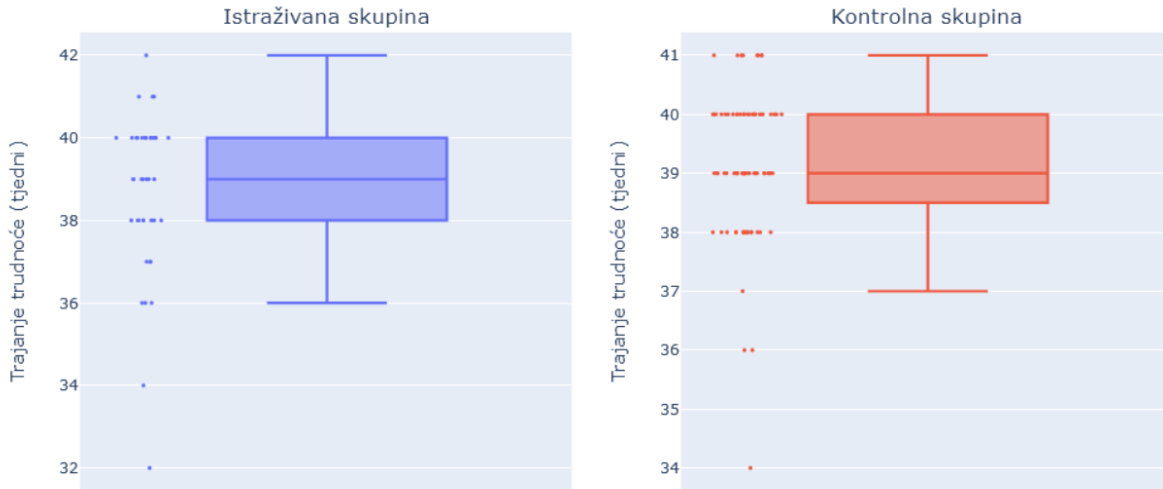
<sup>1</sup> Mann – Whitney U test

Prema tablici 4, nije dokazana statistički značajna razlika u trajanju trudnoće istraživane i kontrolne skupine ( Mann – Whitney U test, p – vrijednost = 0.24 )

Raspodjela trudnica istraživane i kontrolne skupine prema trajanju trudnoće



Slika 10. Raspodjela trudnica istraživane i kontrolne skupine prema trajanju trudnoće



Slika 11. Raspodjela trajanja trudnoće u istraživanoj i kontrolnoj skupini

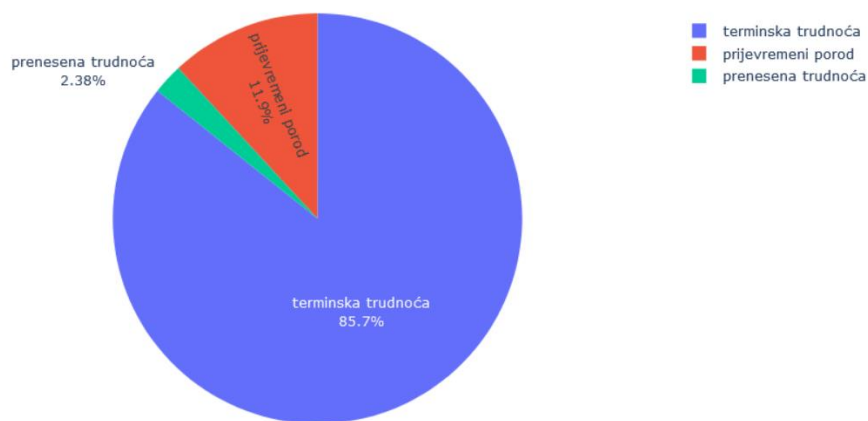
Tablica 5. Udio prijevremenih, terminskih i prenesenih trudnoća u istraživanoj i kontrolnoj skupini

		Prijevremeni porod		Terminska trudnoća		Prenesena trudnoća	
		N	%	N	%	N	%
	Ukupan broj poroda						
Istraživana skupina	42	5	11.9	36	85.7	1	2.4
Kontrolna skupina	80	3	3.75	77	96.25	0	0
P <sup>1</sup>		0.09		0.041		0.17	

<sup>1</sup> Barnardov test

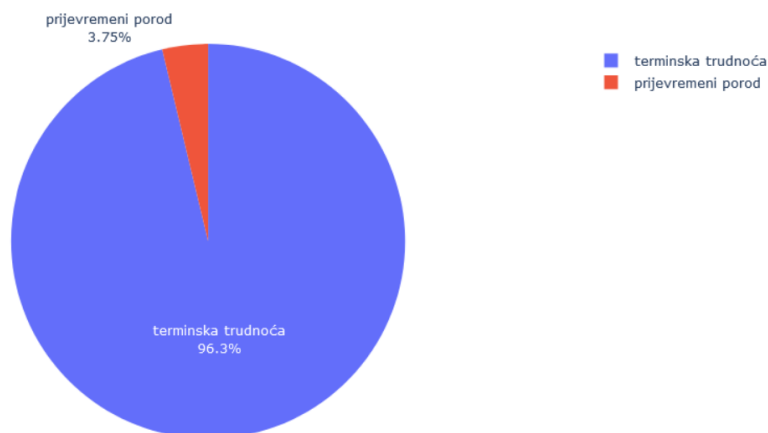
Analizirajući udio prijevremenih porođaja (<37. tjedna), terminskih trudnoća te prenesnih trudnoća ( ≥42. tjedna ) dobiveni su slijedeći podaci. U istraživanoj skupini bilo je 11.9% (5) prijevremenih poroda, 85.7% (36) terminske trudnoće, 2.4% (1) prenesene trudnoće. U kontrolnoj skupini bilo je 3.75 % (3) prijevremenih poroda, 96.25% (69) terminskih trudnoća i 0 prenesenih trudnoća. Analizom podataka nije dokazana statistički značajna razliku u učestalosti prijevremenih, terminskih i prenesenih poroda istraživane i kontrolne skupine ( Barnardov test, p – vrijednost = 0.09 i 0.17), dok je statistički značajna razlika pronađena u terminskim trudnoćama (p – vrijednost = 0.041).

Istraživana skupina



Slika 12. Udio prijevremenih, terminskih i prenesenih trudnoća u istraživanoj skupini

Kontrolna skupina



Slika 13. Udio prijevremenih, terminskih i prenesenih trudnoća u kontrolnoj skupini

Tablice 6 i 7 te slike 14, 15, 16, 17 i 18 prikazuju načine dovršenja poroda.

Tablica 6. Raspodjela načina dovršenja porođaja (vaginalni, carski, vakuum ekstrakcija) u ispitivanoj i kontrolnoj skupini

Način dovršenja	Vaginalni porođaj		Carski rez		Vakuum ekstrakcija	
	N	%	N	%	N	%
Istraživana skupina	27	64.3	13	31	2	4.7
Kontrolna skupina	69	86.25	10	12.5	1	1.25
P <sup>1</sup>	<b>0.004</b>		<b>0.01</b>		0.31	

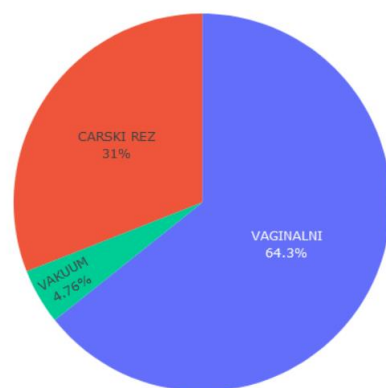
<sup>1</sup> Barnardov test

Iz tablice 6 uočavamo kako je u istraživanoj skupini 27 poroda (64.3%) završilo vaginalnim porodom, a u kontrolnoj je vaginalnim porodom završilo je 69 (86.25%) trudnoća. U istraživanoj skupini 13 (31%) poroda dovršeno je carskim rezom, a u 2 (4.7%) poroda vakuum ekstrakcijom.



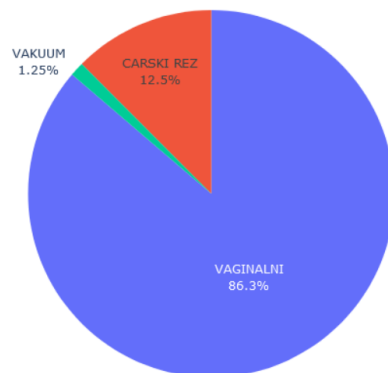
Nasuprot istraživanoj skupini u kontrolnoj skupini 10 (12.5%) poroda završilo je carskim rezom, a samo 1 (1.25%) vakuum ekstrakcijom. Utvrđena je statistički značajna razlika u učestalosti vaginalnog porođaja ( Barnardov test,  $p$  – vrijednost = 0.004) i carskog reza (  $p$  – vrijednost = 0.01). Za vakuum ekstrakciju nije pronađena statistički značajna razlika istraživane i kontrolne skupine ( Barnardov test,  $p$  – vrijednost = 0.31 ).

Istraživana skupina

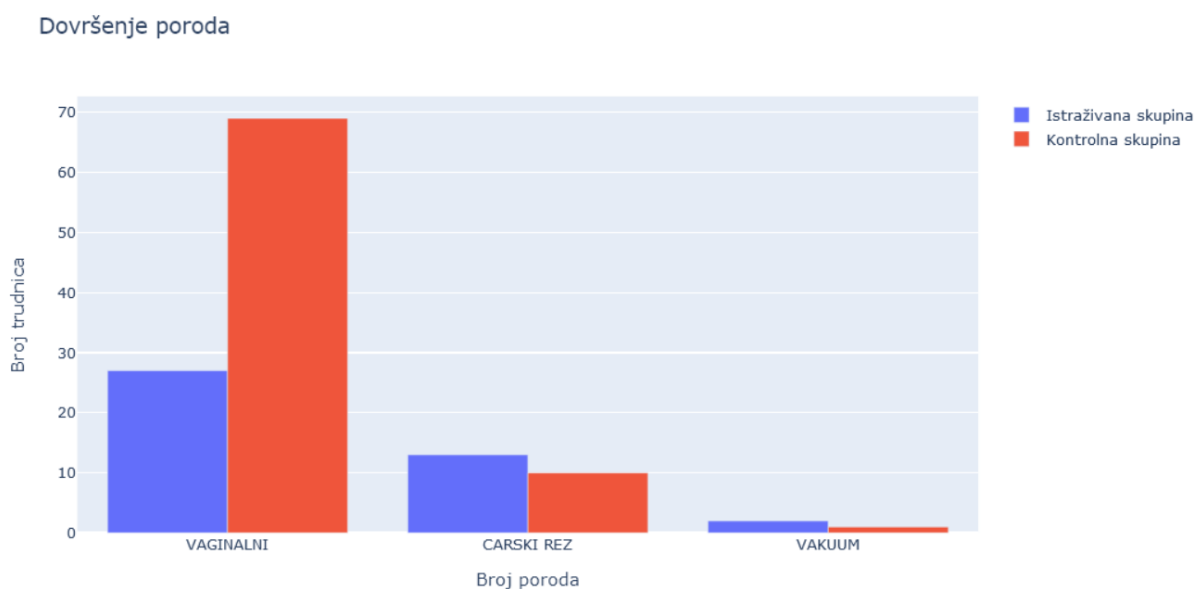


Slika 14. Udio prema načinu dovršenja porođaja u istraživanoj skupini

Kontrolna skupina



Slika 15. Udio prema načinu dovršenja porođaja u kontrolnoj skupini



Slika 16. Raspodjela načina dovršenja porođaja u istraživanoj i kontrolnoj skupini

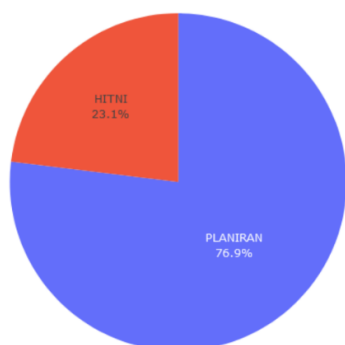
Tablica 7. Udio planiranih i hitnih carskih rezova u ispitivanoj i kontrolnoj skupini

Carski rez	Ukupan broj	Planiran carski rez		Hitni carski rez		P <sup>1</sup>
		N	%	N	%	
Istraživana Skupina	13	10	76.9	3	23.1	0.51
Kontrolna skupina	10	6	60	4	40	

<sup>1</sup> Barnardov test

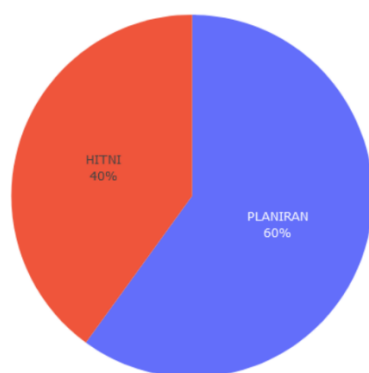
Analizom podataka iz tablice 7 nije utvrđena statistički značajna razlika planiranih i hitnih carskih rezova u istraživanoj i kontrolnoj skupini ( Barnardov test, p – vrijednost = 0.51 ).

Istraživana skupina



Slika 17. Udio hitnih i planiranih carskih rezova u istraživanoj skupini

Kontrolna skupina



Slika 18. Udio hitnih i planiranih carskih rezova u kontrolnoj skupini

Tablica 8. Udio induciranih poroda u istraživanoj i kontrolnoj skupini

	Ukupan broj poroda	Inducirani porodi		P <sup>1</sup>
		N	%	
Istraživana skupina	42	11	26.2	0.4
Kontrolna skupina	80	15	18.75	

<sup>1</sup> Barnardov test

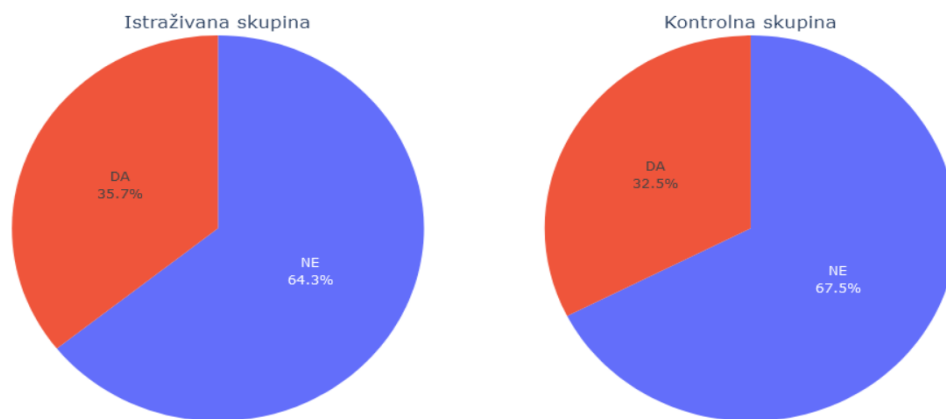
U tablici 8 prikazan je udio induciranih poroda istraživane i kontrolne skupine. Nije dokazna statistički značajna razlika između istraživane i kontrolne skupine ( Barnardov test, p – vrijednost = 0.4 ).

Tablica 9. Učestalost epiduralne anestezije u istraživanoj i kontrolnoj skupini

	Epiduralna anestezija		Bez anestezije		P <sup>1</sup>
	N	%	N	%	
Istraživana skupina	15	35.7	27	64.3	0.79
Kontrolna skupina	26	32.5	54	67.5	

<sup>1</sup> Barnardov test

U tablici 9 prikazana je učestalost epiduralne anestezije. Statističkom analizom nije pronađena značajna razlika između istraživane i kontrolne skupine (Barnardov test, p – vrijednost = 0.79 )



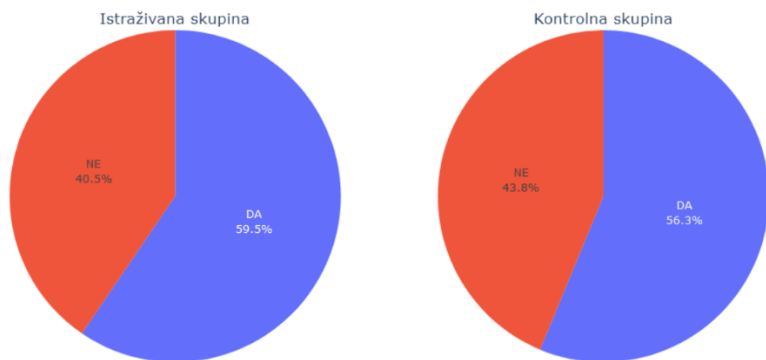
Slika 19. Udio epiduralne anestezije u istraživanoj i kontrolnoj skupini

Tablica 10. Učestalost korištenja infuzije oksitocina ("DRIP") u istraživanoj i kontrolnoj skupini

	Korištenje infuzije oksitocina		Bez korištenja infuzije oksitocina		P <sup>1</sup>
	N	%	N	%	
Istraživana skupina	25	59.5	17	40.5	0.79
Kontrolna skupina	45	56.3	35	43.7	

<sup>1</sup> Barnardov test

Analizom podataka iz tablice 10 o učestalosti korištenja infuzije oksitocina nije pronađena statistički značajna razlika između istraživane i kontrolne skupine ( Barnardov test, p – vrijednost = 0.79)



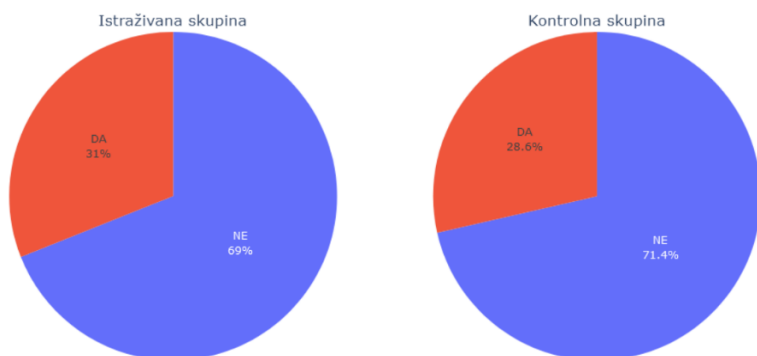
Slika 20. Udio korištenja infuzije oksitocina ("DRIP") u istraživanoj i kontrolnoj skupini

Tablica 11. Udio epiziotomije u istraživanoj i kontrolnoj skupini

	Broj vaginalnih porođaja	Epiziotomija		Bez epiziotomije		P <sup>1</sup>
		N	%	N	%	
Istraživana skupina	29	9	31	20	69	0.82
Kontrolna skupina	70	20	28.6	50	71.4	

<sup>1</sup> Barnardov test

Analizom podataka iz tablice 11 nije dokazana statistički značajna razlika u upotrebi epiziotomije istraživane i kontrolne skupine (Barnardov test , p – vrijednost = 0.82).



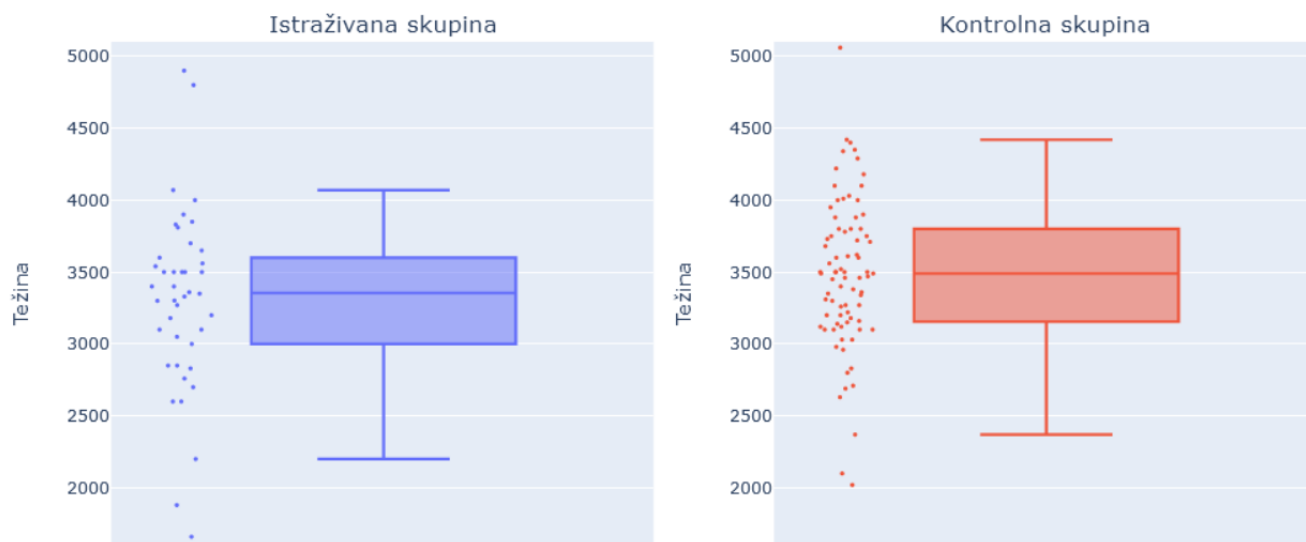
Slika 21. Udio epiziotomije u istraživanoj i kontrolnoj skupini

Tablica 12. Raspodjela porođajne težine i duljine novorođenčadi u uspoređivanim skupinama

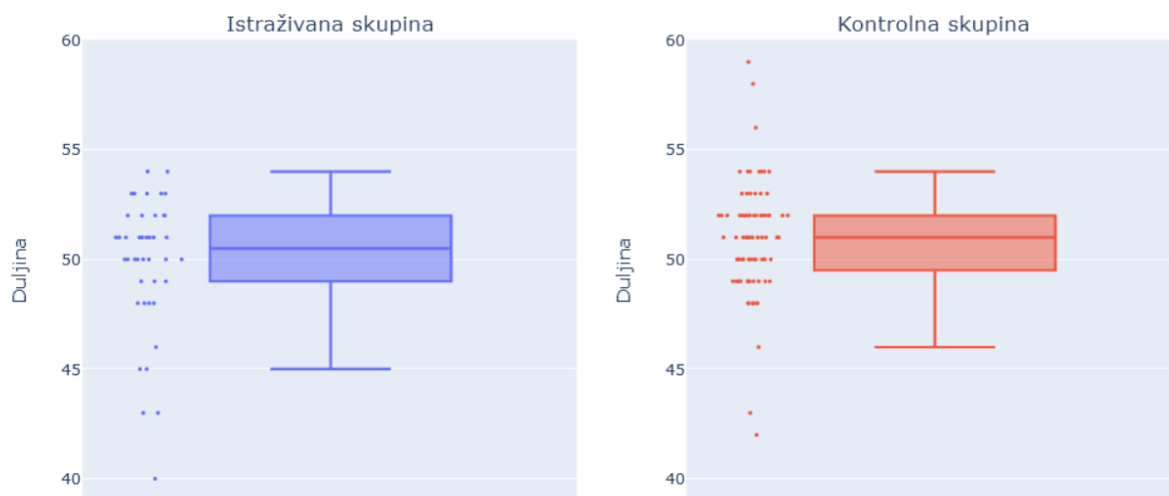
	g/cm	Min	Prvi kvartil	Medijan	AR	Treći kvartil	Max	SD	P <sup>1</sup>
Istraživana skupina	Težina	1660	3012.5	3355	3309.09	3590	4900	629.53	<b>Težina</b>
	Duljina	40	49	50.5	49.83	52	54	3.07	0.12
Kontrolna skupina	Težina	2020	3157.5	3490	3484.25	3800	5060	523.13	<b>Duljina</b>
	Duljina	42	49.75	51	50.95	52	59	2.57	0.13

<sup>1</sup> Mann – Whitney U test

Tablica 12 prikazuje raspodjelu vrijednosti tjelesne težine i duljine novorođenčadi. Srednja vrijednost tjelesne težine istraživane skupine je 3309.09 grama, a duljine 49.83 cm. S druge strane srednja vrijednost tjelesne težine kontrolne skupine je veća i iznosi 3484.25 grama, a duljine 50.95 cm. Unatoč tome analizom podataka nije dokazna statistički značajna razlika u tjelesnoj težini i duljini istraživane i kontrolne skupine.



Slika 22. Raspodjela tjelesne težine novorođenčeta istraživane i kontrolne skupine



Slika 23. Raspodjela tjelesne duljine u istraživanoj i kontrolnoj skupini

Tablica 13. Udio hipertrofične, hipotrofične i eutrofične novorođenčadi u istraživanoj i kontrolnoj skupini

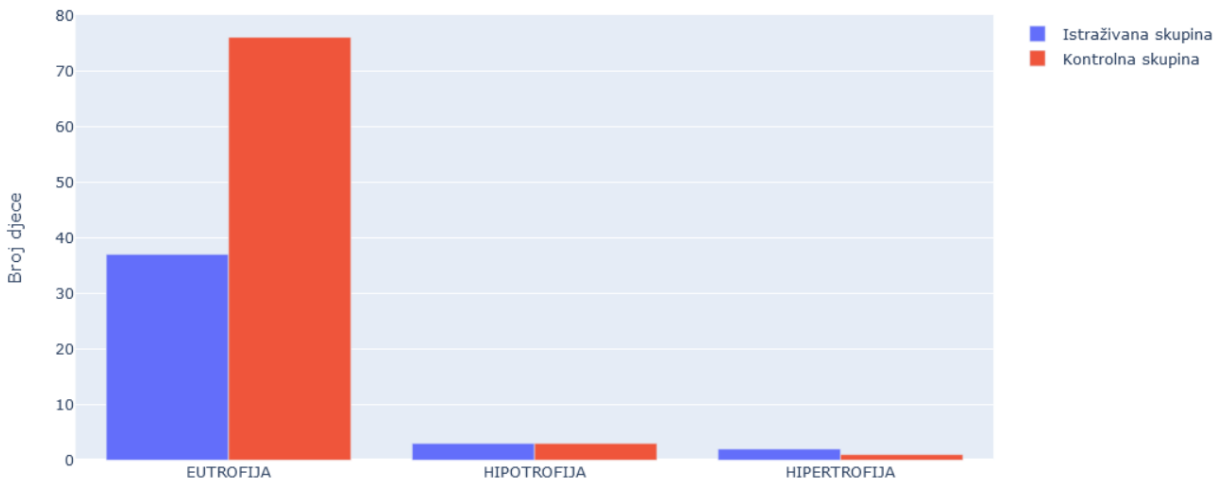
	Hipertrofična novorođenčad		Hipotrofična novorođenčad		Eutrofična Novorođenčad	
	N	%	N	%	N	%
Istraživana skupina	2	4.76	3	7.14	37	88.1
Kontrolna skupina	1	1.25	3	3.75	76	95
P <sup>1</sup>	0.31		0.44		0.17	

<sup>1</sup> Barnardov test

Iz tablice 13 može se iščitati da se viši postotak hipotrofične novorođenčadi nalazi u istraživanoj skupini 7.14%, dok se u kontrolnoj skupini nalazi 3.75% hipotrofične novorođenčadi, no u statističkoj analizi podataka nije utvrđena statistički značajna razlika u broju hipertrofične, hipotrofične i eutrofične novorođenčadi.



Hipotrofija, hipertrofija i eutrofija novorođenčadi



Slika 24. Raspodjela novorođenčadi prema težini u istraživanoj i kontrolnoj skupini

Tablica 14. Raspodjela Apgar indeksa u 1. minuti u istraživanoj i kontrolnoj skupini

		Min	Prvi kvartil	Medijan	SV	Treći kvartil	Max	SD	P <sup>1</sup>
Apgar u 1. minuti	Istraživana skupina	8	10	10	9.85	10	10	0.47	0.35
	Kontrolna skupina	6	10	10	9.88	10	10	0.57	

<sup>1</sup> Mann – Whitney U test

Tablica 14 prikazuje raspodjelu Apgar indeksa u 1. minuti u istraživanoj i kontrolnoj skupini. Analizom nije dokazana statistički značajna razlika između uspoređivanih skupina ( Mann – Whitney U test, p – vrijednost = 0.35 )

Tablica 15. Raspodjela Apgar indeksa u 5. minuti u istraživanoj i kontrolnoj skupini

		Min	Prvi kvartil	Medijan	SV	Treći kvartil	Max	SD	P <sup>1</sup>
Apgar u 5. minuti	Istraživana skupina	9	10	10	9.95	10	10	0.21	0.82
	Kontrolna skupina	8	10	10	9.93	10	10	0.33	

U tablica 15 prikazana je raspodjela Apgar indeksa u 5. minuti u istraživanoj i kontrolnoj skupini. Analiza podataka nije pokazala statistički značajnu razliku između uspoređivanih skupina ( Mann – Whitney U test, p – vrijednost = 0.82 )

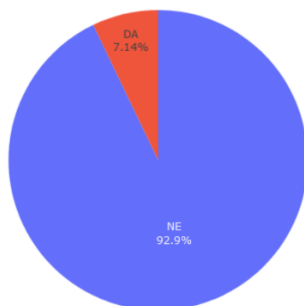
Tablica 16. Udio dijagnoze FZR-a u istraživanoj i kontrolnoj skupini

	Dijagnoza FZR-a		Bez dijagnoze FZR-a		P <sup>1</sup>
	N	%	N	%	
Istraživana skupina	3	7	39	93	0.26
Kontrolna skupina	2	2.5	78	97.5	

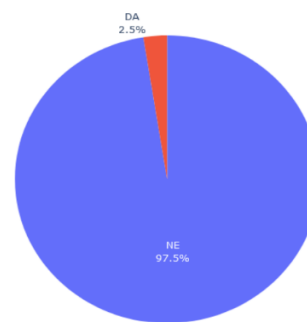
<sup>1</sup> Barnardov test

U tablici 15 uspoređena je učestalost dijagnoze FZR-a između dviju skupina. Učestalost dijagnoze u istraživanoj skupini je 7%, a u kontrolnoj 2.5%. Barnardovim testom nije utvrđena statistički značajna razlike između dviju skupina ( p – vrijednost = 0.26 ) .

Istraživana skupina



Kontrolna skupina



Slika 25. Udio dijagnoze FZR-a u istraživanoj i kontrolnoj skupini

Tablica 17. Udio prirodnih malformacija u istraživanoj i kontrolnoj skupini

	Prirodene malformacije		Bez prirodnih malformacija		P <sup>1</sup>
	N	%	N	%	
Istraživana skupina	2	4.8	40	95.2	0.053
Kontrolna skupina	0	0	80	0	

<sup>1</sup> Barnardov test

Posljednja proučavana varijabla prikazana tablicom 17 je dijagnoza prirodnih malformacija i njezina učestalost. U istraživanoj skupini zabilježena su dva slučaja prirodnih malformacija, a u kontrolnoj niti jedan. Statističkom analizom nije dokazana značajna razlika između dviju skupina.

## 6. RASPRAVA

U ovom istraživanju proučavan je utjecaj multiple skleroze na tijek i ishod trudnoće. U promatranom petogodišnjem razdoblju analizirane su 24 trudnice s multiplom sklerozom, koje nisu uzimale terapiju vezanu uz njihovu bolest. Na taj smo način objektivizirali istraživanje na proučavanje isključivo utjecaja multiple skleroze na tijek i ishod trudnoće. Za istraživanje je korišteno više varijabli koje smo podijelili u tri kategorije.

Prvu kategoriju čine rezultati koji se odnose na osobne anamnestičke podatke: starost trudnica u prvoj trudnoći i broj poroda.

Uspoređena je starost trudnica u prvoj trudnoći između istraživane i kontrolne skupine te nije pronađena statistički značajna razlika. Van der Kop i sur. kao ni Jalkanen i sur. nisu pronašli statistički značajnu razliku između analiziranih skupina (27, 28).

Prosječna starost prvorođene istraživane skupine u našem radu iznosi 31.25 godina. U brazilskoj studiji prosječna starost prvorođene s multiplom sklerozom je 29.8 godina (29).

Nadalje uspoređen je udio prvorođene i višerođene istraživane i kontrolne skupine gdje također nije pronađena statistički značajna razlika. Nasuprot tome, kanadska studija pokazala je statistički značajnu razliku između istraživane i kontrolne skupine u učestalosti prvorođene i višerođene (27).

U drugoj kategoriji proučavali smo utjecaj multiple skleroze na sam ishod trudnoće i tijek porođaja. U tu svrhu analizirane su slijedeće varijable: način zatrudnjivanja, trajanje trudnoće u tjednima, način dovršetka trudnoće, broj indukcija, epiduralne anestezije, oksitocinske infuzije ("DRIP") te epiziotomije.

Usporedbom učestalosti ostvarivanja trudnoće prirodnim putem i metodama potpomognute oplodnje nije nađena statistički značajna razlika između dviju skupina. Finski autori dokazali su statistički značajnu razliku u ostvarivanju trudnoće metodama potpomognute oplodnje (28).

Naši rezultati glede trajanja trudnoće u tjednima nisu pokazali statistički značajnu razliku. Iste rezultate smo imali vezane za udio prijevremenih porođaja u istraživanoj (11.9%) i kontrolnoj skupini (3.75%).

Chen i suradnici su dokazali statistički značajnu razliku u broju prijevremenih poroda između trudnica s multiplom sklerozom i zdravih trudnica (30). S druge strane finska, norveška i američka

studija nisu pronašle statistički značajnu razliku između istraživane i kontrolne skupine (28, 31, 32).

Analizom naših rezultata nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti indukcije porođaja. Isti rezultati navode se u studiji Dhala i sur. (33).

Usporedbom podataka o učestalosti epiduralne anestezije nije pronađena statistički značajna razlika. Jalkanen i sur. također ne nalaze statistički značajnu razliku u učestalosti epiduralne anestezije kod zdravih trudnica i trudnica s multiplom sklerozom(28).

Glede uporabe oksitocinske infuzije ("DRIP") nismo pronašli značajnu razliku kao ni pri usporedbi učestalosti epiziotomije.

Učestalost carskih rezova bila je statistički značajno češća kod trudnica s multiplom sklerozom ( $p$  - vrijednost = 0.02). Isti rezultati navode se u EMEMAR, argentinskoj studiji, u kojoj je učestalost carskih rezova u trudnica s multiplom sklerozom iznosila 39.4% od toga je bilo planiranih 23.1% , a intrapartalnih 16.4% (34). Prema našim rezultatima bilo je 31% dovršenih trudnoća carskim rezom od čega je 23.83% bilo planirano, a intrapartalnih je bilo 7.17%. Dhal i sur. pronašli su statistički značajnu veću učestalost dovršetka trudnoće carskim rezom i vakuum ekstrakcijom u trudnica s multiplom sklerozom. Autori ističu da se veći udio carskih rezova odnosi na elektivne, a manje na intrapartalne (31). Iste rezultate su objavili Chen i sur. te navode statistički značajnu razliku u učestalosti carskih rezova u Azijskim zemljama. U prethodnim istraživanjima uočen je veći rizik od intervencija tijekom poroda u smislu uporabe indukcije, vakuum ekstrakcije i forcepsa te kako bi se to izbjeglo porasla je učestalost planiranih carskih rezova u trudnica s multiplom sklerozom (30). Prilikom tumačenja rezultata u obzir su uzeti demografski i socijalni podaci, podaci o urinarnim infekcijama, rizičnim čimbenicima (pušenje, alkohol) te težini kliničke slike multiple skleroze koja ima najveći utjecaj na veću učestalost carskih rezova (30, 31, 34). Najčešća indikacija za carski rez je neuromuskularna slabost i iscrpljenost sukladno sa težom kliničkom slikom multiple skleroze (31). S obzirom da nemamo podatke o težini kliničke slike i duljini trajanja multiple skleroze, niti podatke o rizičnim čimbenicima ne možemo utvrditi točan razlog veće učestalosti carskih rezova.

S druge strane u kanadskoj studiji nije dokazana statistički značajna razlika između istraživane i kontrolne skupine u dovršetku trudnoće carskim rezom ni vakuum ekstrakcijom. Također nije utvrđena razlika u indikacijama za carski rez u uspoređivanim skupinama. Autori navode da je uočena veća učestalost carskih rezova u trudnica s težom kliničkom slikom multiple skleroze te

navode potrebu za provođenjem dodatnih istraživanja na uzorku ispitanica sa težom kliničkom slikom (27). Jalkanen i sur. nisu pronašli statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina u dovršetku poroda carskim rezom. Za razliku od kanadske studije pronađena je statistički značajna razlika u dovršetku poroda vakuum ekstrakcijom u trudnica s multiplom sklerozom. Upravo zbog veće učestalosti dovršetka poroda vakuum ekstrakcijom nije pronađena značajna razlika u učestalosti carskih rezova. Smatra se da je razlog takvih rezultata iscrpljenost trudnica s multiplom sklerozom te perinealna slabost ili spazam(28). U našem radu nije pronađena značajna razlika u dovršenju poroda vakuum ekstrakcijom. U skladu s našim rezultatima su i rezultati norveške studije (33).

Treba istaknuti i druge čimbenike koji mogu utjecati na udio carskih rezova u drugim istraživanjima, a prvenstveno se odnose na zakonske regulative, običaje i razlike u kliničkoj praksi (35).

U trećoj kategoriji proučavali smo podatke vezane za novorođenčad.

Proučavane su slijedeće varijable: dijagnoza fetalnog zastoja rasta ("FZR"), tjelesna težina, duljina, Apgar indeks u 1. i 5. minuti i prirodene malformacije.

Prva uspoređena varijabla bila je dijagnoza fetalnog zastoja rasta ("FZR"). Analizirana su samo novorođenčad, kod kojih je fetalni zastoj rasta dijagnosticiran ultrazvučno, a potvrđen nakon porođaja. Analizom podataka nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti dijagnoze FZR između trudnica s multiplom sklerozom i zdravih trudnica. Mogući razlog ovakvog rezultata je mali uzorak ispitanica. Kelly i sur. dokazali su 70% veću prevalenciju FZR-a u trudnica s multiplom sklerozom. Veća učestalost FZR-a uočena je u crnačkoj i azijskoj populaciji. Autori su naglasili važnost veličine uzorka te navode kako studije s manje od 200 ispitanica nisu pokazale statistički značajnu razliku (36).

Analizom naših podataka nije pronađena statistički značajna razlika u tjelesnoj težini i duljini novorođenčeta između istraživane i kontrolne skupine. Rezultati kanadske, američke i studije provedene na azijskoj populaciji sukladne su s našim rezultatima (27, 30, 32). Naši rezultati navode prosječnu težinu novorođenčadi istraživane skupine je 3309.3 grama, a kontrolne 3484.25 grama. Slične tjelesne težine navode se u engleskoj studiji (istraživana skupina= 3292.8 grama, kontrolna skupina= 3313 grama) i u finskoj studiji (istraživana skupina= 3413 grama, kontrolna skupina = 3518 grama) (28, 37). Rezultati Dhala i sur. sukladno našim rezultatima nisu pronašli statistički značajnu razliku u broju hipotrofične novorođenčadi (33).

Analizom Apgar indeksa u 1. i 5. minuti nije dokazna statistički značajna razliku između istraživane i kontrolne skupine. Statistički značajna razlika nije pronađena ni u učestalosti prirođenih malformacija. U skladu s našim rezultatima vezanim uz Apgar indeks i prirođene malformacije su i i rezultati Dhala i sur. (31, 33).

## 7. ZAKLJUČAK

U istraživanju provedenom na Klinici za ginekologiju i porodništvo u Kliničkoj bolnici "Sv. Duh" proučavan je utjecaj multiple skleroze na tijek i ishod trudnoće. S obzirom da je multipla skleroza bolest koja predominantno zahvaća žene generativne dobi, potrebno je dati odgovore o utjecaju bolesti na tijek i ishod trudnoće.

U ovom istraživanju uočena je statistički značajno veća učestalost dovršenja trudnoće carskim rezom u trudnica oboljelih od multiple skleroze. Mogući razlog veće učestalosti carskih rezova u istraživanoj skupini su teži oblici bolesti koji dovode do neuromuskularne slabosti ili spazma te posljedično do otežanog i produljenog trajanja poroda. S obzirom da nemamo podatke o težini kliničke slike i duljini trajanja multiple skleroze, kao ni podatke o rizičnim čimbenicima ne možemo utvrditi točan razlog veće učestalosti carskih rezova, stoga je potrebno provesti dodatne studije s većim uzorkom trudnica oboljelih od multiple skleroze te istražiti utjecaj rizičnih, socijalnih i demografskih čimbenika te proučiti utjecaj različitih oblika bolesti i težine kliničke slike na učestalost carskog reza. Također potrebno je usporediti više zemalja s obzirom na postojanje razlika u zakonskim regulativama, običajima i kliničkoj praksi. U dovršenju poroda vakuum ekstrakcijom nije pronađena statistički značajna razlika.

U preostalim varijablama iz prve i druge kategorije: dob prvorotki, broj poroda, način zatrudnjivanja, trajanje trudnoće u tjednima, način dovršetka trudnoće, broj indukcija, epiduralne anestezije, oksitocinske infuzije te epiziotomije nije pronađena značajna razlika između trudnica oboljelih od multiple skleroze i zdravih trudnica.

Rezultati o utjecaju multiple skleroze na tjelesnu težinu, duljinu, Apgar indeks u 1. i 5. minuti, dijagnozu fetalnog zastoja rasta te dijagnozu prirođenih malformacija novorođenčeta nisu pokazali značajnu razliku.

Zaključno s našim i rezultatima uspoređenih studija utjecaj multiple skleroze na tijek i ishod trudnoće je minimalan te nema razloga za izbjegavanjem trudnoće.



## **8. ZAHVALE**

Prije svega željela bih se zahvaliti svom mentoru, prof. dr. sc. Berivoju Miškoviću na stručnoj pomoći, savjetima i izdvojenom vremenu te njegovoj pristupačnosti i pruženoj podršci prilikom pisanja diplomskog rada.

Zahvaljujem mag. math. Josipu Kiralju na statističkoj pomoći pri obradi i analizi podataka ovog rada.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima bez čije bezuvjetne podrške i ljubavi ništa od ovoga ne bi bilo moguće.

Od srca hvala i svim mojim prijateljima, prijateljicama i dečku koji su imali razumijevanja za mene tokom svih 6. godina studija te učinili ovaj dio mog života lakšim, ljepšim i zabavnijim.

## 9. LITERATURA

1. Claman HN. The Immunology of Human Pregnancy. Denver: Human Press; 1993.
2. Brinar i sur. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
3. El-Etr M, Ghomari A, Sitruk-Ware R, Schumacher M. Hormonal influences in multiple sclerosis: New therapeutic benefits for steroids. *Maturitas*. 2011; 68(1):47–51.
4. Amthor FR, Theibert AB, Standaert DG, Roberson ED. *Essentials of Modern Neuroscience*. New York: McGrawHill; 2020.
5. Berkowitz AL. *Clinical Neurology and Neuroanatomy*. New York : McGrawHill; 2017.
6. Đelmiš J, Orešković S i sur. *Fetalna medicina i opstetricija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
7. Mor G i ured. (2006). *Immunology of pregnancy*. New York: Springer; 2006.
8. Doria A, Iaccarino L, Arienti S, Ghirardello A, Zampieri S, Rampudda ME, i sur. Th2 immune deviation induced by pregnancy: The two faces of autoimmune rheumatic diseases. *Reproductive Toxicology*. 2006;22(2):234–41.
9. Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and Regulatory T-Cell Paradigm in Pregnancy: Th1/Th2/Th17 AND TREG CELLS IN PREGNANCY. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2010; 63(6):601–10.
10. Somerset DA, Zheng Y, Kilby MD, Sansom DM, Drayson MT. Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology*. 2004; 112(1):38–43.

11. Polanczyk MJ, Hopke C, Huan J, Vandenbark AA, Offner H. Enhanced FoxP3 expression and Treg cell function in pregnant and estrogen-treated mice. *Journal of Neuroimmunology*. 2005; 170(1–2):85–92.
12. Tai P, Wang J, Jin H, Song X, Yan J, Kang Y, i sur. Induction of regulatory T cells by physiological level estrogen. *J Cell Physiol*. 2008; 214(2):456–64.
13. Della Bella S, Giannelli S, Cozzi V, Signorelli V, Cappelletti M, Cetin I, i sur. Incomplete activation of peripheral blood dendritic cells during healthy human pregnancy: Incomplete PBDC activation in pregnancy. *Clinical & Experimental Immunology*. 2011;164(2):180–92.
14. Nilsson S, Mäkelä S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Andersson G, i sur. Mechanisms of Estrogen Action. *Physiological Reviews*. 2001.;81(4):1535–65.
15. Gilli F, Lindberg RLP, Valentino P, Marnetto F, Malucchi S, Sala A, i sur. Learning from Nature: Pregnancy Changes the Expression of Inflammation-Related Genes in Patients with Multiple Sclerosis. Kleinschnitz C, urednik. *PLoS ONE*. 2010; 5(1): 1-11
16. Bašić Kes V i sur. *Multipla skleroza*. Zagreb: Medicinska naklada; 2021.
17. Houtchens M. Multiple Sclerosis and Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2013; 56(2): 342-349.
18. Coyle PK. Pregnancy and Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinics*. 2012; 30(3): 877–888.
19. Gold SM, Voskuhl RR. Pregnancy and multiple sclerosis: from molecular mechanisms to clinical application. *Seminars in Immunopathology*. 2016; 38(6): 709-718.
20. Amato MP, Portaccio E. Fertility, Pregnancy and Childbirth in Patients with Multiple Sclerosis: Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs*. 2015; 29(3): 207–220.

21. Bader AM, Datta S, Ostheimer GW. Anesthesia for the Obstetric Patient with Multiple Sclerosis. *J. Clin. Anesth.* 1988; 1: 21-24.
22. Tsui A, Lee MA. Multiple sclerosis and pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology.* 2011; 23(6):435–9.
23. McCombe PA, Greer JM. Female reproductive issues in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013; 19(4):392–402.
24. Voskuhl R, Momtazee C. Pregnancy: Effect on Multiple Sclerosis, Treatment Considerations, and Breastfeeding. *Neurotherapeutics.* 2017; 14(4): 974–984.
25. Gregg C. Pregnancy, prolactin and white matter regeneration. *J Neurol Sci.* 2009; 285: 22-27.
26. Hellwig K. Pregnancy in Multiple Sclerosis. *Eur Neurol.* 2014; 72(s1):39–42.
27. van der Kop ML, Pearce MS, Dahlgren L, Synnes A, Sadovnick D, Sayao A-L, i sur. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2011;70(1):41–50.
28. Jalkanen A, Alanen A, Airas L, Finnish Multiple Sclerosis and Pregnancy Study Group. Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland. *Mult Scler.* 2010;16(8):950–5.
29. Finkelsztejn A, Fragoso YD, Ferreira MLB, Lana-Peixoto MA, Alves-Leon SV, Gomes S, i sur. The Brazilian database on pregnancy in multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2011;113(4):277–80.
30. Chen Y, Lin H, Lin H. Does multiple sclerosis increase risk of adverse pregnancy outcomes? A population-based study. *Mult Scler.* 2009;15(5):606–12.

31. Dahl J, Myhr K-M, Daltveit AK, Hoff JM, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65(12):1961–3.
32. Mueller BA, Zhang J, Critchlow CW. Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2002;186(3):446–52.
33. Dahl J, Myhr K-M, Daltveit AK, Gilhus NE. Planned vaginal births in women with multiple sclerosis: delivery and birth outcome. *Acta Neurol Scand*. 2006;113(s183):51–4.
34. Fernández Liguori N, Klajn D, Acion L, Cáceres F, Calle A, Carrá A, i sur. Epidemiological characteristics of pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis in Argentina (EMEMAR study). *Mult Scler. svibanj* 2009;15(5):555–62.
35. Finkelsztejn A, Brooks J, Paschoal F, Fragoso Y. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature: Pregnancy in multiple sclerosis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2011;118(7):790–7.
36. Kelly VM, Nelson LM. Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy. 2009;7: 1831-6.
37. Worthington J, Jones R, Crawford M, Forti A. Pregnancy and multiple sclerosis a 3-year prospective study. *J Neurol*. 1994;241(4):228–33.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 5. 10. 1996. godine u Vinkovcima. Osnovnu školu "Braća Seljan" i opću gimnaziju završila sam u Karlovcu. Tijekom osnovnoškolskog obrazovanja pohađala sam i glazbenu školu.

Nakon položene državne mature i prijemnog ispita, 2015. godine upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu. Prve godine postajem članica Međunarodne udruge studenta medicine "CroMSIC". Zahvaljujući članstvu sudjelovala sam u brojnim radionicama i edukacijama. U sklopu edukacija i radionica "Pogled u sebe" i radionice o spolnom zdravlju, držala sam predavanja i radionice u srednjim školama.

Aktivna sam članica sekcije za ginekologiju i porodništvo.

Na 4. godini studija sudjelovala sam u izradi prikaza slučaja i e-postera pod nazivom: "Posttransplant lymphoproliferative disease after liver transplantation", koji je objavljen u sklopu časopisa Liječnički vjesnik.

U školskim godinama 2019./2020. i 2020./2021. primila sam stipendiju grada Karlovca za izvrsnost.

Za završenu 5. godinu studija primila sam Dekanovu nagradu za najbolju studenticu akademske godine 2019./2020.

Aktivno se služim engleskim jezikom u govoru i pismu te pasivno njemačkim jezikom.

Ove godine započela sam s učenjem španjolskog jezika i savladala A1 razinu.