

# Učestalost pojave oštećenja jetre s pruritusom kod trudnica zaprimljenih u KB Sveti Duh u periodu 2016.-2020.

---

**Pavelić, Ena**

**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:105:990459>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-14**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ena Pavelić**

**Učestalost pojave oštećenja jetre s  
pruritusom kod trudnica zaprimljenih u KB  
Sveti Duh u periodu 2016.-2020.**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkoj bolnici Sveti Duh na Klinici za ginekologiju i porodništvo pod vodstvom prim. dr. sc. Vladimira Blagaića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020/2021.

## POPIS I OBJAŠNENJA KRATICA

ALP-alkalna fosfataza

AST-asparat transaminaza

ALT-alanin transaminata

GGT-gamaglutamil transferaza

HCG-humani korionski gonadotropin

IUGR-intrauterini zastoj u rastu

IKT-intrahepatična kolestaza u trudnoći

DILI-drug-induced liver injury

BRIC-benigna rekurentna intrahepatična kolestaza

U/L-jedinica po litri

mmol/L-milimol po litri

mcmol/L-mikromol po litri

Sadržaj.....	III
1. SAŽETAK.....	IV
2. SUMMARY.....	V
3. UVOD.....	1
3.1. Klasifikacija bolesti jetre u trudnoći.....	1
3.2. Pruritus.....	1
3.3. Oštećenja jetre s ili bez pruritusa.....	2
3.4. Hyperemesis gravidarum.....	4
3.5. Intrahepatična kolestaza trudnoće.....	4
3.6. Preeklampsija, eklampsija i HELLP sindrom.....	6
4. CILJEVI RADA.....	8
5. ISPITANICI I METODE.....	8
6. REZULTATI.....	9
7. RASPRAVA.....	19
8. ZAKLJUČCI.....	21
9. ZAHVALE.....	22
10. LITERATURA.....	23
11. ŽIVOTOPIS.....	26

# 1. SAŽETAK

NASLOV RADA: Učestalost pojave oštećenja jetre s pruritusom kod trudnica zaprimljenih u KB Sveti Duh u periodu 2016.-2020.

AUTOR: Ena Pavelić

Oštećenja jetre popraćena pruritusom vrlo su česta u trudnoći. Naime procjenjuje se da pruritus zahvaća gotovo 20% trudnica (1). Tijekom trudnoće dolazi do niza fizioloških promjena u cijelom tijelu žene pa tako i u jetri. Osim što povećanje maternice dovodi do progresivnog pomaka ošita kranijalno (maksimalno čak do 4 cm) pa samim time i jetre, biokemijski parametri jetrene funkcije mogu biti promijenjeni. Tako dolazi do vrlo zamjetnog povišenja koncentracije ukupnog kolesterola i triglicerida, serumske koncentracije ALP-a, koja se povećava čak 2-4 puta u odnosu na normalu (pogotovo zbog sinteze ALP u posteljici). Serumska koncentracija GGT-a može biti znatno smanjena, a koncentracija 5'-nukleozidaze blago povišena. Međutim, uočljivo povišenje serumske koncentracije aminotransferaza, bilirubina ili ukupnih žučnih kiselina tijekom trudnoće može ukazivati na ozbiljnu patologiju jetre te na nužnost daljnje kliničke obrade (2). Pretpostavlja se da povećane koncentracije spolnih hormona tijekom trudnoće (estrogena i progesterona), pogotovo u 2. i 3. tromjesečju, pridonose metaboličkoj opterećenosti jetre, što potom rezultira povišenim serumskim pokazateljima kao što su ALT, AST, GGT, ALP i žučne kiseline, što također ide u prilog činjenici da se neki od navedenih jetrenih poremećaja i javljaju uglavnom krajem 2. i tijekom 3. tromjesečja.

Keywords: jetra, pruritus

## 2. SUMMARY

TITLE: Frequency of liver damage with pruritus in pregnant women admitted at the University Hospital "Sveti Duh" in the period 2016-2020

AUTHOR: Ena Pavelić

Liver damage accompanied by pruritus is very common in pregnancy. Namely, it is estimated that pruritus affects almost 20% of pregnant women (1). During pregnancy, numerous physiological changes occur in a woman's entire body, including the liver. In addition to the fact that the enlargement of the uterus leads to a progressive shift to the cranial direction (up to a maximum of 4 cm) and thus the liver, the biochemical parameters of liver function can be changed. Thus, there is a very noticeable increase in the concentration of total cholesterol and triglycerides, the serum concentration of ALP, which increases as much as 2-4 times compared to normal (especially due to the synthesis of ALP in the placenta). Serum GGT levels may be significantly reduced and 5'-nucleosidase levels may be slightly elevated. However, a marked increase in serum aminotransferases, bilirubin or total bile acids during pregnancy may indicate serious liver pathology and the need for further clinical treatment (2). Increased concentrations of sex hormones during pregnancy (estrogen and progesterone), especially in the 2nd and 3rd trimesters, are thought to contribute to the metabolic load of the liver, which then results in elevated serum levels such as ALT, AST, GGT, ALP and bile acids, which also supports the fact that some of these liver disorders also occur mainly in the late 2nd and during the 3rd trimester.

Keywords: liver, pruritus

## 3. UVOD

### 3.1. Klasifikacija bolesti jetre u trudnoći

Postoji više različitih načina klasifikacije bolesti jetre u trudnoći koje se međusobno isprepliću, ali se baziraju na drugačijim uzrocima. U literaturi se često nailazi na podatak da se bolesti jetre u trudnoći dijele u tri kategorije, ovisno o njihovom postojanju prije trudnoće. U prvu kategoriju spadaju bolesti specifične za razdoblje trudnoće i uzrokovane trudnoćom. Među njih spadaju hyperemesis gravidarum, intrahepatična kolestaza, preeklampsija, eklampsija i HELLP sindrom. U drugu grupu spadaju bolesti jetre čija se klinička slika pojačava samom trudnoćom, poput hepatitisa E, kolelitijaze, Budd-Chiarijevog sindroma. U treću skupinu spadaju teške kronične bolesti jetre koje se samom trudnoćom još i pogoršavaju, kao što su autoimunosni hepatitis i Wilsonova bolest (3). Neki autori dijele poremećaje jetre u trudnoći u dvije glavne kategorije, ovisno o njihovoj povezanosti s preeklampsijom. Tako su HELLP sindrom i akutna masna jetra povezane s preeklampsijom, dok hyperemesis gravidarum i intrahepatična kolestaza nisu povezani s njom (4). Također postoji i klasifikacija bolesti jetre u trudnoći s obzirom na njezino razdoblje: bolesti jetre u ranoj trudnoći (hyperemesis gravidarum) te bolesti jetre u kasnijoj trudnoći (intrahepatična kolestaza, akutna masna atrofija jetre, preeklampsija/eklampsija i HELLP sindrom) (5).

### 3.2. Pruritus

Pruritus predstavlja izraženi svrbež kože koji se može pojaviti u različitim kliničkim entitetima, često kod jetrenih bolesti koje se očituju hiperbilirubinemijom, kolestazom, porastom transaminaza, ali i kod nekih alergijskih i upalnih zbivanja. Točan mehanizam nastanka pruritusa još uvijek je nepoznat. Može se javljati periodično u epizodama ili trajati kontinuirano, zahvaćajući dijelove tijela ili cijelo tijelo (generalizirani pruritus). Neki od češćih kliničkih entiteta povezanih s pojavom izrazitog svrbeža su kontaktni dermatitis, ekcem, urtikarija, neurodermatitis, prurigo i kožni pruritus. Također pruritus može proizaći iz nekih sistemskih (npr. intrahepatična kolestaza trudnoće koja započinje intenzivnim svrbežom dlanova i tabana) i metaboličkih poremećaja, upalnih bolesti, infekcija, neuroloških poremećaja, endokrinih poremećaja, karcinoma i psiholoških poremećaja. Smatra se da je pruritus uzrokovan većim brojem faktora u tijelu, uključujući unutrašnje, ali i vanjske faktore. Unutrašnji faktori mogu biti povezani s kroničnom infekcijom, poremećenom krvnom cirkulacijom, endokrinološkim i metaboličkim promjenama, nasljednom sklonosti alergijama. U vanjske faktore spadaju hrana, lijekovi, kemikalije, životinjske dlake i slično (1).



Iako se u prošlosti smatralo da pruritus nastaje na temelju djelovanja histamina, neka novija istraživanja navode povezanost nastanka pruritusa s djelovanjem nekih drugih medijatora, poput 5-hidroksitriptamina, opioidnih peptida i proteaza (6).

Klinička klasifikacija pruritusa temelji se na mehanizmima perifernog i centralnog živčanog sustava. Pruritus je podijeljen u 5 klasifikacijskih kategorija: pruritus iz kože (engl. *skin-derived pruritus*), neuropatski pruritus, neurogeni pruritus, psihogeni pruritus i mješoviti (engl. *mixed*) pruritus. Pruritus iz kože uglavnom je uzrokovan upalom, suhoćom, ozljedom kože. Nadražaj se registrira provođenjem C živčanih vlakana. U ovu kategoriju spadaju urtikarija, *scabies* i ugrizi insekata. Neuropatski pruritus povezan je s patološkim alteracijama u aferentnom putu senzornih živčanih vlakana. Jedan od njegovih oblika je postherpetična neuralgija. Neurogeni pruritus potječe iz centralnog živčanog sustava, pri čemu je svrbež rezultat indukcije i transmisije medijatora i receptora, bez ozljede živaca. Tako je kolestatski pruritus uzrokovan opioidnim peptidima koji djeluju na mi-opioidne receptore. Psihogeni je pruritus funkcionalni svrbežni poremećaj uzrokovan psihološkim faktorima i psihijatrijskim abnormalnostima. Parazitofobija je često karakterizirana psihogenim pruritusom. Mješoviti je pruritus uzrokovan brojnim faktorima i posredovan dvama ili više mehanizmima. Primjer za to je atopijski dermatitis koji uključuje i pruritus iz kože, ali i neurogeni pruritus (6).

### 3.3. Oštećenja jetre s pruritusom ili bez njega

U medicini je također prisutna određena skupina bolesti jetre s različitim karakteristikama i spektrom kliničkih znakova. Uzroci mogu biti različiti, od urođenih i genetskih (nedostatak alfa-1-antitripsina, Crigler-Najjarov sindrom, progresivna familijarna intrahepatična kolestaza, Wilsonova bolest, primarni sklerozirajući kolangitis, primarni bilijarni kolangitis) pa do stečenih (alkoholna bolest jetre, ciroza jetre, hepatitis B i C, otrovanje metotreksatom i sličnim hepatotoksičnim lijekovima itd). Crigler-Najjarov sindrom je klinički entitet koji spada u nasljedne hiperbilirubinemije s predominantno nekonjugiranim bilirubinom, što znači da se u krvi pacijenata nalazi manje od 20% konjugiranog bilirubina. Pojavljuje se u dvama oblicima, odnosno u tipu I i tipu II, u kojima je riječ o mutacijama UGT1A1 gena. Tip I nasljeđuje se autosomno-recesivno, nema enzimске aktivnosti UGT-a te dijete umire tijekom prve godine života. Tip II karakteriziran je djelomičnim manjkom enzima, a nasljeđuje se autosomno-dominantno (7). Pretpostavlja se da se Crigler-Najjarov sindrom javlja s učestalošću od 0.6 do 1.0 na milijun živorođene djece (8). Hepatitis C stečena je bolest jetre uzrokovana RNA-flavivirusom HCV, koji se prenosi parenteralno i to najčešće putem krvi. Pretpostavlja se da je u Europi i Sjevernoj Americi 1.5% stanovništva zaraženo tim virusom. Budući da cjepivo protiv hepatitisa C (za razliku od cjepiva za hepatitis B) još nije razvijeno, smatra se velikim javnozdravstvenim problemom. Hepatitis virus djeluje na tkivo jetre tako da oštećuje hepatocite i ujedno izaziva upalnu reakciju.

Direktno oštećenje nastaje zbog citolitičkog djelovanja u hepatocitima, a indirektno tako što se virus inkorporira u genom jetrenih stanica pa počne producirati virusne antigene, pri čemu tijelo pacijenta počinje producirati limfocite T, koji potom ubijaju inficirane hepatocite inducirajući im apoptozu (7). Hepatitis C vrlo često prelazi u kronični oblik, izazivajući dodatna oštećenja jetrenog parenhima te razvoj cirotičnih promjena koje potom mogu prijeći i u hepatocelularni karcinom. Donedavno je jedina terapijska mogućnost za hepatitis C bila primjena kombinacije pegiliranog interferona i ribavirina (PEG/RBV) (9). Međutim danas se koriste i neke novije vrste lijekova poput Sofosbufira koji je inhibitor nukleotidnog analoga polimeraze, a može se primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s ledipasvirom ili velpatasvirom (inhibitorima nestrukturnog proteina 5A) (10).

Među rjeđe poremećaje jetre spadaju i ozljede jetre uzrokovane lijekovima (engl. *DILI; drug-induced liver injury*), ali i ostala toksična oštećenja jetre. Javljaju se kod manje frakcije ljudi zbog izloženosti i dugotrajne primjene lijekova, biljnih pripravaka, dodataka prehrani (vitamina i minerala). DILI-ji predstavljaju vrlo opasne kliničkopatološke entitete koji mogu rezultirati hitnom hospitalizacijom, zatajenjem jetre, smrću ili hitnom potrebom za transplantacijom jetre. Mogu se klinički očitovati kao akutni početak virusnog hepatitisa ili kao pojava akutne kolestaze koja nestane pri prestanku uzimanja dotičnih lijekova, suplemenata ili biljnih pripravaka (11). Jedan od lijekova koji je poznat po svom potencijalno hepatotoksičnom djelovanju jest metotreksat. To je antagonist folne kiseline koji se primjenjuje u liječenju imunoloških, reumatoloških i onkoloških pacijenata. Prijavljene stope abnormalnosti jetrenih pokazatelja u krvi jako variraju. Početna izvješća o hepaticnoj toksičnosti i smrti uzrokovanj metotreksatom iznosila su kumulativnu incidenciju od 48.9% za povišene transaminaze te 16.8% za transaminaze više od dvostruko povišene iznad gornje granice. Međutim, izgleda da se jetrena toksičnost uzrokovana metotreksatom smanjivala s vremenom, što je vjerojatno povezano s usavršavanjem terapijskog doziranja metotreksata, bilo u monoterapiji ili kombinaciji s drugim lijekovima. Sustavni pregled iz 2009. godine promatračkih studija izvijestio je da su povišene transaminaze pronađene u 20% bolesnika liječenih metotreksatom tijekom godinu dana, s transaminazama većim od dvostruke gornje granice normale u 13% pacijenata (12). U trudnoći opasnost od DILI-ja može biti vrlo ozbiljna s lošim perinatalnim ishodima, pogotovo uzima li majka više lijekova. Tako je studija rađena u JZ Walesu pokazala da je 4 od 142 trudnica (2.8%) s abnormalnim jetrenim laboratorijskim parametrima imalo DILI (13, 14). Kasnija je studija u Singapuru izvijestila da je 1 od 48 trudnica (2,1%) s abnormalnim jetrenim laboratorijskim parametrima te 1 od 29 trudnica predstavljenih u trećem tromjesečju (3,4%) imala DILI (15, 14). Međutim neki autori smatraju kako se DILI-ji prerijetko prijavljuju u svakodnevnoj ginekološkoj praksi, pogotovo ako se uzme u obzir da DILI može biti razvijen već nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uzimanja određenog lijeka (14, 16, 17, 18). Također neki lijekovi čija se upotreba smatra sigurnom u trudnoći (glede teratogenosti), kao što su alfa-metildopa i propiltiouracil mogu dovesti do razvoja DILI-ja kod trudnica (14).

Ostali lijekovi koji se također smatraju sigurnima u trudnoći, a mogu djelovati hepatotoksično, su: paracetamol, acetilsalicilna kiselina, labetalol, nevirapin, saquinavir, metimazol/karbimazol, nitrofurantoin, piperidolat (14, 15, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30).

### 3.4. Hyperemesis gravidarum

Hyperemesis gravidarum je klinički entitet karakteriziran trajnim povraćanjem u trudnica, koji može dovesti do poremećaja tekućine, elektrolita, acido-bazne ravnoteže, nutritivnih poremećaja i gubitka tjelesne mase u trudnica. Definira se kao ketonurija i smanjenje tjelesne mase za 5% od tjelesne mase prije trudnoće (2). Potencijalno može biti životno ugrožavajuće stanje pa se takve trudnice moraju hospitalizirati te pažljivo pratiti dok im se stanje ne stabilizira te zaustavi povraćanje. Javlja se u otprilike 0.3-3% trudnoća, ali njezina prevalencija varira ovisno o dijagostičkim kriterijima i etničkoj pripadnosti. Hyperemesis gravidarum smatra se u SAD-u najčešćim razlogom hospitalizacija trudnica u prvoj polovici trudnoće. Usprkos brojnim istraživanjima još se uvijek nije ustvrdio točan mehanizam nastanka trudničke hiperemeze (31).

Poznata je činjenica da je zbog povećane koncentracije progesterona u trudnoći glatko mišićje probavnog sustava relaksirano, što rezultira čestom opstipacijom i usporenim pražnjenjem želučanog sadržaja u trudnoći (što dovodi do mučnine, žgaravice, povraćanja...). Osim porasta progesterona, važnu ulogu u nastanku hiperemeze imaju i estrogen i HCG, ali i hormoni štitnjače te leptin. Simptomi se počinju uglavnom javljati u 4. ili 5. tjednu gestacije, a do smirivanja simptoma najčešće dolazi u periodu od 14. do 16. tjedna trudnoće (2).

### 3.5. Intrahepatična kolestaza trudnoće

Intrahepatička kolestaza u trudnoći predstavlja kolestatički poremećaj karakteriziran pruritusom, povišenim razinama serumskih aminotransferaza i žučnih kiselina. Pojavljuje se uglavnom u 2. i 3. tromjesečju trudnoće. Neke od čimbenika rizika za razvoj kolestaze predstavljaju uznapredovala dob majke, pozitivna obiteljska anamneza, podatak o kolestazi za vrijeme uzimanja oralnih kontraceptiva, višerodilje. Smatra se da je riječ o multifaktorskoj etiologiji (hormonski, genski i egzogeni čimbenici). U samo 15% slučajeva intrahepatične kolestaze riječ je o rekurentnoj obiteljskoj intrahepatičnoj kolestazi trudnoće kao posljedice nasljednog oštećenja MDR3 gena, koji kodira transporter odgovoran za sekreciju fosfolipida u žuč. Jedan od najvažnijih i najkarakterističnijih simptoma intrahepatične kolestaze jest generalizirani svrbež (pruritus). On se pojavljuje prvo na periferiji, najjačeg intenziteta na tabanima i dlanovima te se potom širi centripetalno na lice i trup. Pogoršava se noću zbog čega može uzrokovati poremećaje spavanja, umor i iritabilnost. Ikterus se javlja u oko 10-25% pacijentica, uglavnom 1-4 tjedna nakon pojave svrbeža.

Ponekad se može javiti i steatoreja, čija je najozbiljnija posljedica nedostatak vitamina K, što dovodi do produljenja protrombinskog vremena te može predstavljati povećani rizik za postpartalno krvarenje.

Za dijagnostičku potvrdu intrahepatične kolestaze važno je ustvrditi kliničke simptome te laboratorijski potvrditi povećanje serumskih vrijednosti bilirubina i aminotransferaza (minimalno 20 puta iznad normalne granice). Međutim najosjetljiviji laboratorijski pokazatelj intrahepatične kolestaze jest koncentracija žučnih kiselina u serumu (čak 10-100 puta viša od normalne koncentracije) (2).

Kao jedne od najtežih posljedica intrahepatičke kolestaze mogu biti nepoželjni fetalni ishodi. Naime, kod trudnica s intrahepatičkom kolestazom povećan je rizik za porod mrtvorodenog djeteta (smrt fetusa *in utero*) (32). Kao najčešća fetalna komplikacije intrahepatične kolestaze jest prijevremeni porod, ali rizik od fetalne smrti i dalje je dosta visok te trenutno iznosi oko 3.5%. Međutim, fetalni status tijekom trudnoće te i sam ishod ovisit će prvenstveno o stupnju oštećenja jetre. Iako se ne zna točan mehanizam kojim povišene žučne kiseline u serumu trudnice izazivaju tako ozbiljne komplikacije za nju i fetus, neki autori pretpostavljaju da tijekom intrahepatične kolestaze dolazi do smanjenog protoka krvi kroz placentu i pupkovinu, što posljedično dovodi do fetalne hipoksije (33). Usprkos njihovim vjerovanjima, nije pronađena povezanost između povišene koncentracije žučnih kiselina i povećanog lučenja eritropoetina iz placente.

Istraživani su hormonski čimbenici koji bi mogli uzrokovati intrahepatičnu kolestazu u trudnoći jer im u prilog ide više činjenica. Tako se IKT najčešće pojavljuje u drugom i trećem tromjesečju trudnoće, češće u blizanačkim trudnoćama te nestanak IKT nakon porođaja. U istraživanjima na životinjama neki su metaboliti estrogena imali kolestatsko djelovanje, pogotovo oni nastali djelovanjem glukuronizacije, a to su estradiol-17beta-D-glukuronid i estradiol-16alfa-D-glukuronid. Kolestatsko djelovanje očituje se smanjenim ulaskom žučnih kiselina na bazolateralnoj membrani hepatocita te do smanjene aktivnosti Na/K ATP-aze, što rezultira smanjenim natrijevim gradijentom. Gradijent natrija odgovoran je za unos žučnih kiselina u hepatocite. Osim estrogena, koncentracije progesterona u serumu također rastu za vrijeme trudnoće. U posteljici se u trudnoći sintetizira 250 do 500 mg progesterona na dan, a u postupku biotransformacije stvaraju se 4 steroidna izomera 3alfa, 3beta, 5 alfa i 5beta. U pacijenata s IKT-om nalazi se izraziti porast alfa-izomernih metabolita u plazmi. Uz to, sekrecija metabolita progesterona putem žuči, ali i fekalnim putem smanjena je u pacijentica s IKT-om (2).

Jedan od boljih sistemskih pregleda vezanih za intrahepatičnu kolestazu objavljen je u *Lancetu* u ožujku 2019. godine. U njega je uključeno 109 članaka i radova, od kojih je 23 bilo pogodno za izračun metaanalize (5557 intrahepatičnih kolestaza i 165 163 kontrole). U tom radu nađeno je 45 (0.91%) mrtvorodene djece na 4936 slučajeva intrahepatične kolestaze u trudnoći i 519 (0.32%) mrtvorodenih na 163 947 kontrola.

U jednoplodnim trudnoćama mrtvorodenost je bila povezana s maksimalnom ukupnom koncentracijom žučne kiseline (područje ispod radne karakteristične krivulje prijelnika [ROC AUC]) 0,83 [95% CI 0.74-0.92]), ali ne i s alanin aminotransferazom (ROC AUC 0.46 [0.35–0.57]) (35). Za jednoplodne trudnoće, prevalencija mrtvorodenosti iznosila je 3 (0,13%; 95% CI 0,02-0,38) na 2310 intrahepatičnih kolestaza u trudnoći kod žena s ukupnim žučnim kiselinama u serumu manjim od 40  $\mu\text{mol} / \text{L}$  nasuprot 4 (0.28%; 0.08–0.72) od 1412 slučajeva s ukupnim žučnim kiselinama od 40–99  $\mu\text{mol} / \text{L}$  (omjer opasnosti [HR] 2,35 [95% CI 0.52–10.50];  $p = 0.26$ ) i 18 (3.44%; 2.05–5.37) od 524 slučaja za žučne kiseline od 100  $\mu\text{mol} / \text{L}$  ili više (HR 30 · 50 [8 · 83–105 · 30 ];  $p < 0.0001$ ). Tim rezultatima uočena je povećana učestalost mrtvorodenosti kod jednoplodnih trudnoća kada je koncentracija žučnih kiselina u serumu  $\geq 100 \text{ mcmol/L}$  (34).

### 3.6. Preeklampsija, eklampsija i HELLP sindrom

Preeklampsija je specifičan kliničko-patološki entitet trudnica karakteriziran visokim krvnim tlakom (sistolički  $\geq 140 \text{ mm Hg}$ , dijastolički  $\geq 90 \text{ mm Hg}$ ), edemima i proteinurijom (300 mg/24 h ili 300mg/L urina u jednom uzorku). Zahvaća otprilike 3-5% trudnica u svijetu. Osim navedenih glavnih simptoma, u trudnica s preeklampsijom mogu se zapaziti i ostali klinički poremećaji, poput oštećenja bubrega i jetre. Također, zapažen je i intrauterini zastoj u rastu (IUGR) (35). Eklampsija označava pojavu konvulzija u trudnica s preeklampsijom (2).

Američko društvo ginekologa i opstetričara izdalo je klasifikaciju koja pomaže ginekolozima u razlikovanju preeklampsije od kronične i gestacijske hipertenzije.

Prema navedenoj klasifikaciji, postoje 4 klinička stupnja trudničke hipertenzije: kronična hipertenzija, preeklampsija/eklampsija, preeklampsija superponirana na kroničnu hipertenziju te gestacijska hipertenzija. Kronična hipertenzija definira se kao krvni tlak  $\geq 140/90 \text{ mm Hg}$  dijagnosticiran prije 20. tjedna trudnoće ili kad je povišeni tlak prvi put nađen u trudnoći, a perzistencija povišenog tlaka traje i nakon 6 tjedana od porođaja. Preeklampsija/eklampsija dijagnosticira se na temelju nalaza hipertenzije i proteinurije. Krvni tlak mora biti  $\geq 140/90 \text{ mm Hg}$  te se pojaviti nakon 20. tjedna trudnoće. Dijagnoza hipertenzije mora se potvrditi minimalno dvama mjerenjima. Proteinuriju se definira kao izlučivanje proteina urinom od 300 mg/24 h ili 300 mg/L urina u jednom uzorku. Preeklampsija superponirana na kroničnu hipertenziju može se pojaviti u trudnica s hipertenzijom u kojih se pojavila novonastala proteinurija ili u žena s perzistentnom hipertenzijom i proteinurijom kojoj iznenada poraste tlak ili proteinurija ili se pojavi trombocitopenija ili porastu aminotransferaze. Gestacijska hipertenzija je pojava hipertenzije nakon 20. tjedna trudnoće bez bilo kojeg drugog poremećaja koji bi ukazivao na preeklampsiju (36, 2).

HELLP sindrom je klinički entitet koji se najčešće pojavljuje kao komplikacija preeklampsije, iako se može pojaviti i zasebno. HELLP u svojem imenu sadrži skraćenice za hemolizu (engl. H – *haemolysis*), povišene jetrene enzime (engl. EL – *elevated liver enzymes*), trombocitopeniju (engl. LP – *low platelet count*) (2). Učestalost sindroma kreće se između 0.5 do 0.9% trudnoća te se manifestira uglavnom između 27. i 37. tjedna trudnoće. Također se 30% slučajeva HELLP sindroma javlja nakon poroda. Etiopatogeneza sindroma i dalje je neobjašnjena. Međutim histopatološki su pronađeni specifični nalazi kao što je intravaskularno odlaganje fibrina, što može dovesti do intravaskularne hepatične kongestije, hepatične sinusoidalne opstrukcije, povećanog intrahepatičnog tlaka uz priležecu hepatičnu nekrozu, intraparenhimno i subkapsularno krvarenje te na samom kraju i do ruptуре Glissonove čahure (37).

## 4. CILJEVI RADA

Podaci su sakupljeni retrospektivno iz bolničke arhive, a obrađivane su pacijentice koje su bile hospitalizirane na odjelu patologije trudnoće i rodile u petogodišnjem razdoblju od 2016. do 2020. godine. U ovom radu želi se prikazati pojavnost oštećenja jetre kod trudnica liječenih u KB Sveti Duh. Cilj je obuhvatiti cijeli spektar oštećenja jetre od nespecifičnih jetrenih lezija pa do teških oblika intrahepatične kolestaze. Pratili su se sljedeći parametri: AST, ALT, GGT, bilirubin (direktni i indirektni), razina žučnih kiselina u serumu, dob trudnica, paritet, prirast tjelesne mase trudnica, porođajna masa novorođenčeta, hemoglobin, trombociti, LDH i tjedan gestacije u kojem je došlo do poroda. U ovom radu neće se obrađivati trudnice s kliničkom slikom na hyperemesis gravidarum, preeklampsije, eklampsije, HELLP sindroma i masne atrofije jetre.

## 5. ISPITANICI I METODE/PLAN RADA

Pacijentice su svrstane u tri grupe. U prvoj su grupi trudnice s pruritusom bez povišenja jetrenih enzima i bilirubina. U drugoj trudnice s pruritusom, povišenjem jetrenih enzima i bilirubina, ali ne i s povišenim žučnim kiselinama u serumu. U trećoj su grupi trudnice s pruritusom, povišenim jetrenim enzimima i bilirubinom te povišenim žučnim kiselinama u serumu. Pratili smo način terapije, duljinu trudnoće te sam način poroda, ali i postporođajni oporavak roditelja (opće stanje i laboratorijske jetrene parametre, KKS). Ovaj rad neće se bazirati na kliničkom opisu entiteta kao što su hyperemesis gravidarum, preeklampsija, eklampsija, HELLP sindrom i masna atrofija jetre.

## 6. REZULTATI

U petogodišnjem razdoblju na KB Sv. Duh porođeno je 13 932 trudnice, od toga je 10 838 porođeno vaginalnim putem (77.8%), dok je 3094 trudnoća dovršeno carskim rezom (22.2%). U ukupnom broju poroda bilo je 53 mrtvorodne djece (0.38%), a od većih komplikacija poroda bilo je i 53 peripartalnih i postpartalnih hemoragija i 5 histerektomija. Na patologiji trudnoće bilo je hospitalizirano 5 438 trudnica u istom razdoblju.

	2016.	2017.	2018.	2019.	2020.	TOTAL
<b>PORODI</b>	2761	2721	2747	2646	3057	13932
<b>VAGINALNO</b>	2188	2115	2116	2057	2362	10838
<b>CARSKI REZ</b>	573	606	631	589	695	3094
<b>MRTVOROĐ.</b>	13	9	11	8	12	53
<b>HISTEREKTOMIJA</b>	1	1	3	0	0	5

Ovim radom obuhvaćeno je 107 trudnica (0.768%) koje su zaprimljene na Odjel patologije trudnoće KB-a Sv.Duh s pruritusom kao glavnim simptomom, a potom smo ih podjelili u 3 grupe s obzirom na laboratorijske nalaze. U grupi 1 je 17 trudnica s pruritusom, normalnim vrijednostima laboratorijskih jetrenih nalaza i bez povišenih žučnih kiselina u serumu. U grupi 2 je 50 trudnica s pruritusom, povišenim jetrenim enzimima, ali bez povišenih žučnih kiselina. U grupi 3 je 40 trudnica s pruritusom, povišenim jetrenim enzimima i povišenim žučnim kiselinama u serumu. Numeričke varijable su statistički obrađene ANOVA i post-hoc t-testom, dok su kategoričke varijable obrađene Hi-kvadrat statističkim testom. Ovisno o različitim varijablama koje smo gledali, dobili smo različite podatke koje sada prezentiramo.

Podaci o paritetu (A)

PARITET	GRUPA 1	GRUPA 2	GRUPA 3	TOTAL
0	10	26	15	51
1	3	15	15	33
>/=2	4	9	10	23

	PARITETI
<b>TOTAL p-value</b>	0.004

Gledajući prema paritetu:

- a) u grupi 1 je 10 nulipara, 3 primipare i 4 multipare
- b) u grupi 2 je 26 nulipara, 15 primipara i 9 multipara



c) u grupi 3 je 15 nulipara, 15 primipara i 10 multipara

Iz ovih podataka zaključuje se kako je najveći udio nulipara u sve tri grupe, točnije na njih otpada 58.8% trudnica u grupi 1, 52% u grupi 2 te 37.5% u grupi 3. Kada gledamo na ukupan broj ispitanica, nulipare sačinjavaju 47.7% uzorka uključenog u istraživanje. Pronađena je statistički značajna razlika u paritetima između svih triju grupa, s ukupnom p vrijednošću od 0.004.

Podaci o načinu poroda (B):

<b>POROD</b>	<b>GRUPA 1</b>	<b>GRUPA 2</b>	<b>GRUPA 3</b>	<b>TOTAL</b>
<b>CARSKI REZ</b>	6	20	11	37
<b>VAGINALNO</b>	11	30	29	70

	<b>NAČIN PORODA</b>
<b>TOTAL p-value</b>	0.03

Prema načinu porođaja po grupama vidi se da je:

- a) u grupi 1 carskim rezom rodilo 6 trudnica (35.3%), a 11 vaginalnim putem
- b) u grupi 2 carskim rezom rodilo 20 trudnica (40%), a 30 vaginalnim putem
- c) u grupi 3 carskim rezom rodilo 11 trudnica (37.9%), a 29 vaginalnim putem

Ustvrdjuje se da je 65.4% svih poroda bilo vaginalno. Pronađena je statistički značajna razlika u načinu poroda između sve tri grupe, s ukupnom p vrijednošću od 0.03.

Podaci o načinu dovršenja trudnoće (C):

	<b>GRUPA 1</b>	<b>GRUPA 2</b>	<b>GRUPA 3</b>	<b>TOTAL</b>
<b>SC-elektivni</b>	3	9	7	19
<b>INDUKCIJA VAG.</b>	11	27	27	65
<b>SPONT. VAG.</b>	0	3	2	5
<b>SC.-sec.</b>	3	11	4	18

S obzirom na načinu dovršenja trudnoće, utvrđuje se da je:

- a) u grupi 1 inducirano i porođeno vaginalnim putem bilo 11 trudnica (64.7%), 3 su trudnice porođene elektivnim carskim rezom (17.6%), 3 su trudnice završile na sekundarnom carskom rezu (17.6%) nakon neuspješne progresije poroda ili hitnog stanja. U grupi 1 nije bilo ni jednog spontanog vaginalnog poroda.

- b) u grupi 2 inducirano i porođeno vaginalnim putem bilo 27 trudnica (54%), 3 su se trudnice porodile spontano vaginalnim putem (6%), 11 je trudnica završilo na sekundarnom carskom rezu (22%), dok je 9 trudnica porođeno elektivnim carskim rezom (18%)
- c) u grupi 3 inducirano 27 trudnica, a potom porođeno vaginalnim putem (67.5%), 2 su se trudnice porodile spontano vaginalnim putem (5%), 7 je trudnica porođeno elektivnim carskim rezom (17.5%), a 4 trudnice završile su na sekundarnom carskom rezu (10%).

Utvrđuje se da je 60.75% od svih trudnica inducirano, a potom dovršeno vaginalno.

Oblik indukcije poroda (C1):

	<b>GRUPA 1</b>	<b>GRUPA 2</b>	<b>GRUPA 3</b>	<b>TOTAL</b>
<b>PROSTAGL. GEL</b>	9	26	14	49
<b>AMNIOTOMIJA</b>	5	11	15	31

Iz navedenih podataka uočava se da je od ukupno 107 trudnica njih 80 bilo inducirano (74.8%). Prema obliku indukcije poroda zaključuje se da je:

- a) u grupi 1 prostaglandinskim cervikalnim gelom bilo inducirano 9 trudnica (64.29%), a 5 trudnica amniotomijom (35.71%)
- b) u grupi 2 prostaglandinskim cervikalnim gelom bilo inducirano 26 trudnica (70.27%), a 11 trudnica amniotomijom (29.73%)
- c) u grupi 3 prostaglandinskim cervikalnim gelom bilo inducirano 14 trudnica (48.28%), a 15 amniotomijom (51.72%)

Može se utvrditi da je najčešće korišten oblik indukcije kod svih triju skupina bio prostaglandinski cervikalni gel, s postotkom od 61.25% svih induciranih poroda u sve tri skupine.

### Gestacijski tjedni poroda

	<b>1 vs. 2</b>	<b>1 vs. 3</b>	<b>2 vs. 3</b>	<b>TOTAL</b>
<b>p-value</b>	<0.0001	0.00051	1	

	<b>GRUPA 1</b>	<b>GRUPA 2</b>	<b>GRUPA 3</b>
<b>TJEDNI PORODA</b>	39.2	36.8	37.0

### Gestacijska dob novorođenih

<b>TJEDNI PORODA</b>	<b>GRUPA 1</b>	<b>GRUPA 2</b>	<b>GRUPA 3</b>	<b>TOTAL</b>
<b>27-32</b>	0	2	0	2
<b>32-35</b>	0	3	4	7
<b>35-37</b>	0	18	12	30
<b>37-39</b>	3	15	16	34
<b>39-40</b>	7	5	8	20
<b>40-41</b>	7	7	0	14

Uočena je statistički značajna razlika u tjednu poroda između grupa s ukupnom p vrijednošću <0.0001. Pojedinačnim uspoređivanjem grupa uočeno je:

- a) statistički značajna razlika između grupi 1 i 2 s p vrijednošću <0.0001
- b) statistički značajna razlika između grupi 1 i 3 s vrijednošću 0.00051
- c) između grupi 2 i 3 ne postoji statistički značajna razlika u tjednu poroda (p=1).
- d) srednja vrijednost tjedna poroda za grupu 1 iznosi 39.2 (38.7-39.7)
- e) srednja vrijednost tjedna poroda za grupu 2 iznosi 36.8 (36.1-37.5)
- f) srednja vrijednost tjedna poroda za grupu 3 iznosi 37.0 (36.5-37.5)

Iz navedenih podataka uočava se da u grupi 1 nema nijednog nedonesenog djeteta, odnosno:

- a) 17.64% trudnica porodilo se u razdoblju 37-39. tjedna gestacije
- b) 41.2% trudnica porodilo se u razdoblju 39-40. tjedna
- c) 41.2% trudnica porodilo se u razdoblju 40-41. tjedna

U grupi 2 je:

- a) nedonoščad zastupljena s udjelom od 46% (od toga 4% su nedonoščad porođena u razdoblju 27-32. tjedna gestacije, 6% u razdoblju 32-35. gestacijskog tjedna, a 36% poroda odvijalo se u periodu 35-37. gestacijskog tjedna)
- b) 30% poroda odvijalo se u 37-39. gestacijskom tjednu
- c) 10% poroda odvijalo se u 39-40. gestacijskom tjednu
- d) 14% poroda odvijalo u razdoblju 40-41. tjedna gestacije.

U grupi 3 je:

- a) nedonoščad zastupljena s udjelom od 40% (10% se rodilo u razdoblju 32-35. gestacijskog tjedna, a 30% u periodu 35-37. tjedna gestacije)
- b) 40% trudnica rodilo u razdoblju 37-39. gestacijskog tjedna
- c) 20% trudnica rodilo u razdoblju 39-40. tjedna trudnoće

Porođajna masa novorođenčadi (G)

	<b>GRUPA 1</b>	<b>GRUPA 2</b>	<b>GRUPA 3</b>	<b>p-value</b>
<b>MASA</b>	3488	2966	3115	0.0101

	<b>1 vs. 2</b>	<b>1 vs. 3</b>	<b>2 vs. 3</b>
<b>p-value</b>	0.0075	0.1079	0.7623

Porođajna se masa novorođenčadi razlikuje statističkom značajnošću s ukupnom p vrijednosti od 0.0101. Pojedinačnim usporedbama među grupama uočena je:

- a) statistički značajna razlika u porođajnim masama novorođenčadi između grupi 1 i 2 ( $p=0.0075$ )
- b) između grupi 1 i 3 te 2 i 3 nije uočena statistički značajna razlika ( $p=0.1079$  za 1 vs. 3,  $p=0.7623$  za 2 vs. 3)
- c) srednja vrijednost porođajne mase novorođenčadi za grupu 1 iznosi 3488g (3313-3663)
- d) srednja vrijednost porođajne mase novorođenčadi za grupu 2 iznosi 2966g (2756-3175)
- e) srednja vrijednost porođajne mase novorođenčadi za grupu 3 iznosi 3115g (2953-3277).

Prirast tjelesne mase

	<b>GRUPA 1</b>	<b>GRUPA 2</b>	<b>GRUPA 3</b>	<b>p-value</b>
<b>PRIRAST TM</b>	13.8	9.8	10.2	0.0462

	<b>1 vs. 2</b>	<b>1 vs. 3</b>	<b>2 vs. 3</b>
<b>p-value</b>	0.047	0.103	1

Prirast tjelesne mase trudnica razlikovao se između grupa statističkom značajnošću (p-vrijednost) od 0.0462. Pojedinačnom usporedbom grupa utvrđuje se da:

- a) razlika vrijednosti prirasta tjelesne mase između grupa 1 i 2 je statistički značajna (p=0.047)
- b) razlika vrijednosti prirasta tjelesne mase između grupa 1 i 3 nije statistički značajna (p=0.103)
- c) razlika vrijednosti prirasta tjelesne mase između grupa 2 i 3 nije statistički značajna (p=1.0)
- d) srednja vrijednost prirasta tjelesne mase u grupi 1 iznosi 13.8 kg (11.6-16.0)
- e) srednja vrijednost prirasta tjelesne mase u grupi 2 je 9.8 kg (8.1-11.5)
- f) srednja vrijednost prirasta tjelesne mase u grupi 3 iznosi 10.2kg (8.0-12.3).

Odnos gestacijskog tjedna poroda, porođajne mase novorođenčeta i prirasta tjelesne mase trudnice:

	<b>GRUPA 1</b>	<b>GRUPA 2</b>	<b>GRUPA 3</b>
<b>GESTAC. TJ. PORODA</b>	39.2	36.8	37.0
<b>POROĐAJNA MASA</b>	3488	2966	3115
<b>PRIRAST TJ. MASE</b>	13.8	9.8	10.2

Terapija ursodeoksikolnom kiselinom (Ursofalkom)

	<b>GRUPA 1</b>	<b>GRUPA 2</b>	<b>GRUPA 3</b>	<b>TOTAL</b>
<b>URSOFALK</b>	0	4	12	16

S obzirom na primjenu terapije Ursofalkom rezultati su sljedeći:

- a) u grupi 1 nijedna trudnica nije trebala terapiju ursodeoksikolnom kiselinom (Ursofalk)

b) u grupi 2 Ursofalk su terapiju uzimale 4 trudnice (8%)

c) u grupi 3 Ursofalk je terapiju uzimalo 12 pacijentica (30%)

To nam ukazuje da je ukupno 14.95% trudnica iz svih triju grupa uzimalo terapiju Ursofalkom.

#### Komplikacije po grupama

	GRUPA 1	GRUPA 2	GRUPA 3	TOTAL
<b>KOMPLIKACIJE</b>	0	4	3	7

Gledajući komplikacije u grupama zapažamo da je u grupi 2:

a) 1 trudnica rodila mrtvorodeno muško dijete (2%) starosti 36 gestacijskih tjedana, mase 3380g

b) 1 trudnica doživila obilno postpartalno krvarenje (2%) nakon odljuštenja posteljice za vrijeme carskog reza i ušla u obstetrički šok, zbog čega su joj nakon neuspješne tamponade postavljeni sekundarni hemostatički šavovi Hebitsch-Huch i Losickaja, ali je na kraju ipak završilo histerektomijom i salpingektomijom jer se krvarenje nikako nije moglo zaustaviti

c) 1 trudnica imala ozbiljne lezije jetre (2%), zbog čega je nakon poroda odmah prebačena na internistički odjel hepatologije

d) 1 trudnica razvila akutnu masnu jetru u trudnoći (2%), zbog čega je također postpartalno usmjerena hepatologu

Iz navedenih podataka može se utvrditi da je čak 8% pacijentica iz grupe 2 doživilo ozbiljnu komplikaciju vezanu za trudnoću i postpartalno razdoblje.

U grupi 3 je:

a) 1 trudnica imala kronični hepatitis B (2.5%)

b) 1 trudnica imala kronični hepatitis C (2.5%)

c) 1 trudnica imala BRIC (2.5%), tj. benignu rekurentnu intrahepatičnu kolestazu.

Iz spomenutih se podataka može zaključiti da je 7.5% trudnica iz grupe 3 već imalo predležee kronicne bolesti jetre.

Gledajući sveukupni uzorak pacijentica koje smo obrađivali, komplikacije se pojavljuju s udjelom od 6.54%.

#### AST vrijednosti

	<b>1 vs. 2</b>	<b>1 vs. 3</b>	<b>2 vs. 3</b>	<b>TOTAL</b>
<b>p-value</b>	0.0007	0.31	0.0242	0.0005

	<b>GRUPA 1</b>	<b>GRUPA 2</b>	<b>GRUPA 3</b>
<b>AST</b>	22.53	168.4	88.1

Iz navedenih podataka uočava se statistički značajna razlika u razinama AST-a između grupa s ukupnom p vrijednošću od 0.0005. Pojedinačnom usporedbom između svake pojedine grupe ukazano je da:

- a) postoji statistički značajna razlika za AST vrijednosti između grupa 1 i 2 ( $p=0.0007$ )
- b) postoji statistički značajna razlika za AST vrijednost između grupa 2 i 3 ( $p=0.0242$ )
- c) ne postoji statistički značajna razlika između grupa 1 i 3 za AST vrijednosti ( $p=0.31$ )
- d) srednja vrijednost razina AST-a za grupu 1 iznosi 22.53 U/L (17.9-21.7),
- e) srednja vrijednost za grupu 2 iznosi 168.4 U/L (118.7-218.0)
- f) srednja vrijednost za grupu 3 iznosi 88.1 U/L (52.0-124.3)

#### ALT vrijednosti (D1):

	<b>1 vs. 2</b>	<b>1 vs. 3</b>	<b>2 vs. 3</b>	<b>TOTAL</b>
<b>p-value</b>	<0.0001	0.083	0.02	<0.0001

	<b>GRUPA 1</b>	<b>GRUPA 2</b>	<b>GRUPA 3</b>
<b>ALT</b>	18.6	256.1	142.0

Za ALT vrijednosti dokazana je statistički značajna razlika između grupa s ukupnom p vrijednošću <0.0001. Pojedinačnom usporedbom između grupa ukazano je da:

- a) razlika razina ALT-a između grupa 1 i 2 statistički je značajna ( $p<0.0001$ )
- b) razlika razina ALT-a između grupe 2 i 3 statistički je značajna ( $p=0.02$ )
- c) razlika razina ALT-a između grupe 1 i 3 statistički nije značajna ( $p=0.083$ )
- d) srednja vrijednost ALT-a za grupu 1 iznosi 18.6 U/L (13.1-24.1)
- e) srednja vrijednost ALT-a za grupu 2 iznosi 256.1 U/L (192.7-319.5)
- f) srednja vrijednost ALT-a za grupu 3 iznosi 142.0 U/L (80.6-203.4)

GGT vrijednosti (D2):

	<b>1 vs. 2</b>	<b>1 vs. 3</b>	<b>2 vs. 3</b>	<b>TOTAL</b>
<b>p-value</b>	0.089	0.167	1	0.0434

	<b>GRUPA 1</b>	<b>GRUPA 2</b>	<b>GRUPA 3</b>
<b>GGT</b>	16.5	37.3	23.1

Statistički značajna razlika pokazana je i kod vrijednosti GGT-a s ukupnom p vrijednošću od 0.0434. Između pojedinačnih grupa nije ukazana statistički značajna razlika vrijednosti GGT-a ( $p=0.089$  za 1 vs. 2,  $p=0.167$  za 1 vs. 3,  $p=1$  za 2 vs. 3). Srednja vrijednost GGT-a:

- a) za grupu 1 iznosi 16.5 U/L (10.3-22.7)
- b) za grupu 2 iznosi 37.3 U/L (24.7-49.9)
- c) za grupu 3 iznosi 23.1 U/L (15.2-30.9)

Direktni bilirubin (D3):

	<b>1 vs. 2</b>	<b>1 vs. 3</b>	<b>2 vs. 3</b>	<b>TOTAL</b>
<b>p-value</b>	0.017	1	0.003	0.00105

	<b>GRUPA 1</b>	<b>GRUPA 2</b>	<b>GRUPA 3</b>
<b>BILIRUBIN DIR.</b>	2.3	6.9	2.6

Pokazana je statistički značajna razlika vrijednosti direktnog bilirubina između grupa s ukupnom p vrijednosti od 0.00105. Uspoređujući grupe zasebno zamijećena je:

- a) statistički značajna razlika razina direktnog bilirubina između grupa 1 i 2 ( $p=0.017$ )
- b) statistički neznačajna razlika razina direktnog bilirubina između grupa 1 i 3 ( $p=1$ )
- c) statistički značajna razlika razina direktnog bilirubina između grupe 2 i 3 ( $p=0.003$ )
- d) srednja vrijednost direktnog bilirubina za grupu 1 iznosi 2.3 mmol/L (1.4-3.2)
- e) srednja vrijednost direktnog bilirubina za grupu 2 iznosi 6.9 mmol/L (4.6-9.2)
- f) srednja vrijednost direktnog bilirubina za grupu 3 iznosi 2.6 mmol/L (1.7-3.5)

Dob trudnica i laboratorijske vrijednosti ukupnog bilirubina, hemoglobina i trombocita nisu se statistički značajno razlikovale.



Žučne kiseline (D4):

	<b>1 vs. 2</b>	<b>1 vs. 3</b>	<b>2 vs. 3</b>	<b>TOTAL</b>
<b>p-value</b>	1	0.00078	<0.0001	<0.0001

	<b>GRUPA 1</b>	<b>GRUPA 2</b>	<b>GRUPA 3</b>
<b>ŽUČNE KISELINE</b>	1.0	1.1	54.2

Promatranjem razina žučnih kiselina ukazano je na statistički značajnu razliku njihovih razina između grupa s ukupnom p vrijednošću <0.0001. Gledajući razlike u razinama žučnih kiselina pojedinačnih grupa utvrđujemo da:

- između grupe 2 i 3 razlika je statistički značajna ( $p < 0.0001$ )
- između grupa 1 i 3 razlika je statistički značajna ( $p = 0.00078$ )
- nije pokazana statistički značajna razlika između grupa 1 i 2 ( $p = 1$ )
- srednja vrijednost žučnih kiselina za grupu 1 iznosi 1.0 mcmol/L (0-2)
- srednja vrijednost žučnih kiselina za grupu 2 iznosi 1.1 mcmol/L (0.3-1.9)
- srednja vrijednost žučnih kiselina za grupu 3 iznosi 54.2 mcmol/L (27.6-80.9)

LDH vrijednosti (D5):

	<b>1 vs. 2</b>	<b>1 vs. 3</b>	<b>2 vs. 3</b>	<b>TOTAL</b>
<b>p-value</b>	0.053	1	0.117	0.0246

	<b>GRUPA 1</b>	<b>GRUPA 2</b>	<b>GRUPA 3</b>
<b>LDH</b>	161.3	242.8	188.2

Uočena je statistički značajna razlika razina LDH između grupa s ukupnom p vrijednošću od 0.0246. Uspoređujući pojedinačne grupe nije ukazana statistički značajna razlika u vrijednostima LDH ( $p = 0.053$  za 1 vs. 2,  $p = 1$  za 1 vs. 3,  $p = 0.117$  za 2 vs. 3). Srednja vrijednost LDH:

- za grupu 1 iznosi 161.3 U/L (126.9-195.9)
- za grupu 2 iznosi 242.8 U/L (205.4-280.2)
- za grupu 3 iznosi 188.2 U/L (147.0-229.5)

## 7. RASPRAVA

U ovo je istraživanje uključeno ukupno 107 trudnica kroz petogodišnje razdoblje od 2016. do 2020. godine, što čini 0.768% svih trudnica porođenih u KB Sv. Duh. Najviše trudnica bilo je u grupi 2 s povišenim vrijednostima laboratorijskih jetrenih parametara, bez povišenih žučnih kiselina. Gledajući paritet, utvrdilo se kako je u cijelom uzorku zastupljeno najviše nulipara, čak 47.7%. Praćenjem medicinske dokumentacije tih trudnica, samo je njih 6 od ukupno 51 nulipare imalo ponovne epizode intrahepatične kolestaze i pruritusa u sljedećim trudnoćama (11.76%). Uzimajući u obzir način poroda, podaci ukazuju kako je najviše bilo vaginalnih poroda (65.4%), dok ukupni udio carskih rezova u sve tri grupe iznosi 34.6%, što je dosta veći postotak carskih rezova u odnosu na ukupnu stopu carskih rezova svih roditelja u petogodišnjem razdoblju, a ona iznosi 22.2%. Razlika u načinu poroda između sve tri grupe je statistički značajna. S obzirom na način dovršenja trudnoće, vidljivo je da prevladavaju inducirani porodi kojih je bilo 74.8% (80 od 107). Od preostalih trudnica, njih 19 porođeno je elektivnim carskim rezom (17.76%), dok ih je 5 spontano ušlo u porod i rodilo vaginalnim putem. Među induciranim porodima visoka je stopa sekundarnih carskih rezova (22.5%). Prema obliku indukcije poroda, vidljivo je kako je prostaglandinski cervikalni gel najčešće korišten za indukciju poroda trudnica, s udjelom od 61.25%. S obzirom na gestacijske tjedne poroda i udio nedonoščadi, jasno je da se razlikuju po grupama. Srednje vrijednosti gestacijskih tjedana smanjuju se s 39.2 tjedana u grupi 1, 37.0 tjedana u grupi 3 pa sve do 36.8 tjedana u grupi 2. S obzirom na nedonesenu djecu, utvrđujemo da nedonoščad nije zastupljena u grupi 1, u grupi 3 je prisutna 40%, a u grupi 2 prisutna je čak 46%. Srednja vrijednost porođajne mase novorođenčadi razlikovala se među grupama te je iznosila 3488g u grupi 1, 3115g u grupi 3 i 2966g u grupi 2. Prirast tjelesne mase trudnica također se razlikovao među grupama, sukladno pripisanoj žučnoj dijeti i trajanu gestacije. Tako je za grupu 1 srednja vrijednost prirasta tjelesne mase iznosila 13.8kg, dok je trudnoća trajala približno 39.2 tjedana, u grupi 2 srednja vrijednost prirasta tjelesne mase iznosila je 9.8kg, a trudnoća je trajala približno 36.8 tjedana, u grupi 3 srednja vrijednost prirasta tjelesne mase iznosila je 10.2 kg, dok je trudnoća trajala približno 37.0 tjedana. Gledajući uporabu ursodeoksikolne kiseline (Ursofalka) po grupama, vidi se da u grupi 1 nije bilo potrebe za uzimanjem terapije Ursofalkom, u grupi 2 je 8% trudnica uzimalo terapiju Ursofalkom, u grupi 3 je 30% trudnica uzimalo terapiju Ursofalkom. To je i očekivano jer su u grupi 3 razine žučnih kiselina više od referentnih vrijednosti, dok su u grupi 2 ili unutar referentnih vrijednosti ili jako blizu gornjoj granici, zbog čega se uvela terapija Ursofalkom kako bi se prevenirao njihov porast iznad gornje granice, ali i smanjio jako izraženi pruritus trudnica. U komplikacije trudnoće ubrajali smo porode mrtvorodne djece, postpartalna krvarenja te histerektomije, a vodili smo računa i o preegzistentnim bolestima jetre kao što su hepatitis B i C te BRIC. S obzirom na komplikacije, vidimo da u grupi 1 nismo imali nijednu veliku komplikaciju vezanu uz trudnoću i porod. U grupi 2 pojavile su se 4 ozbiljne komplikacije, dok je u grupi 3 bilo 3 trudnice s preegzistentnim jetrenim poremećajima koji su pridonijeli pogoršanju jetrene funkcije u trudnoći. Postotak komplikacija u grupi 2 iznosi

8%, dok u grupi 3 iznosi 7.5%. Ukupni postotak komplikacija u cijelom uzorku iznosi 6.54%, dok u zbirnom uzorku (zbroj grupe 2 i 3) iznosi čak 7.78%. To je vrlo veliki postotak komplikacija na tako mali uzorak trudnica. Naime treba uzeti u obzir da uzeti uzorak čini samo 0.768% svih trudnica zaprimljenih u KB Sv. Duh u petogodišnjem razdoblju. Postotak komplikacija u petogodišnjoj populaciji roditelja zaprimljenog u KB Sv. Duh iznosi 0.797%.

Gledajući laboratorijske vrijednosti AST-a, ALT-a, GGT-a, LDH i direktnog bilirubina uočava se statistički značajna razlika njihovih vrijednosti između grupa, što se i očekivalo s obzirom da je jedan od kriterija smještanja trudnica u grupe bila vrijednost navedenih parametara. Ukupni bilirubin nije se statistički značajno razlikovao među grupama, dok se direktni bilirubin statistički značajno razlikovao, što govori u prilog prvenstveno kolestazi, točnije oslabljenom izlučivanju žuči i konjugiranog (direktnog) bilirubina u duodenum. Žučne kiseline bile su povišene samo u grupi 3, dok su u grupi 1 i 2 bile unutar referentnih vrijednosti (<10 mmol/L), što je također očekivano s obzirom da je i to bio kriterij smještanja trudnica u grupe.

Usprkos pretpostavkama uviđamo kako je najviše trudnica smješteno u grupu 2 (njih 50), a ne u grupu 3 (njih 40). Taj podatak možda nije realan zato što vrijednosti žučnih kiselina svih trudnica nisu bile dostupne, tj. nisu bile upisane u povijest bolesti jer se one mjere samo u laboratoriju KBC-a Sestre milosrdnice. Zbog toga su neke od trudnica bile smještene u grupu 2, tj. računalo se da su im vrijednosti žučnih kiselina normalne, iako to možda nije bio slučaj.

## 8. ZAKLJUČCI

Uvidom u sakupljene podatke zaključuje se kako je u uzetom uzorku najviše zastupljeno nulipara u sve tri grupe (čak 47.7%). Način poroda u ukupnom uzorku većinom je bio vaginalan (65.4%). Međutim udio carskih rezova u ukupnom uzorku dosta je veći (34.6%) u odnosu na ukupnu stopu carskih rezova svih roditelja u petogodišnjem razdoblju (22.2%). Od ukupno 107 poroda njih 80 bilo je inducirano (74.8%). Najčešći oblik indukcije u sve tri grupe bio je prostaglandinski cervikalni gel, s udjelom od 61.25%. Među induciranim porodima veliki je udio sekundarnih carskih rezova (22.5%). Ukazalo se na statistički značajno smanjenje gestacije kod pacijentica s pruritusom, povišenim vrijednostima jetrenih proba i povišenim vrijednostima žučnih kiselina u odnosu na pacijentice s pruritusom i normalnim jetrenim laboratorijskim nalazima te normalnim vrijednostima žučnih kiselina. Tako je trudnoća najdulje trajala kod trudnica u grupi 1 (39.2 tjedana), a najkraće u grupi 2 (36.8 tjedana). Time se povećava i udio nedonoščadi koji u grupi 2 iznosi 46% , u grupi 3 iznosi 40%, dok u grupi 1 nedonoščadi nema. Porođajna masa novorođenčadi također je različita među grupama, tako da je najviša u grupi 1 (3488g), a najniža u grupi 2 (2966g). Prirast tjelesne mase trudnica različit je među grupama, tako da je najveći u grupi 1 (13.8 kg), a najmanji u grupi 2 (9.8 kg). Uočava se da su gestacija, porođajna masa novorođenčadi i prirast tjelesne mase trudnica razmjerno povezani te su nižih vrijednosti s povećanjem vrijednosti laboratorijskih parametara. Terapija Ursofalkom bila je zastupljenija u grupi 3, s udjelom od 30%, dok je u grupi 2 bila prisutna s udjelom 8%. Komplikacije su u ukupnom uzorku zastupljene udjelom od 6.54%, što je vrlo velik postotak za tako mali uzorak, uzme li se u obzir i činjenica da udio komplikacija u cijeloj populaciji roditelja zaprimljenih u petogodišnjem periodu iznosi 0.797%. Kako u grupi 1 nije bilo komplikacija, a u grupi 2 i 3 su bile sve, postotak se zbirno diže na 7.78%. Na komplikacije je u grupi 2 otpadalo 8% iz te grupe, dok je u grupi 3 na komplikacije otpadalo 7.5% iz navedene grupe.

Nađene su statistički značajne razlike jetrenih laboratorijskih pokazatelja (AST, ALT, GGT, LDH, žučne kiseline). Ukazano je kako se AST, ALT, GGT, direktni bilirubin i LDH pogoršavaju među grupama, od grupe 1 do grupe 3, a najlošiji su u grupi 2. To nije u skladu s pretpostavkama da će najlošiji laboratorijski jetreni parametri biti u grupi 3, a tek onda u grupi 2. Time se zaključuje kako su mehanizmi povišenja jetrenih transaminaza i LDH drugačiji od mehanizama kolestaze i povećanja žučnih kiselina u serumu. Vrijednosti ukupnog bilirubina, trombocita, hemoglobina i dobi pacijentica nisu se statistički značajno razlikovale među grupama.

## 9. ZAHVALE

Zahvaljujem se svom mentoru, doc. prim. dr. sc. Vladimiru Blagaiću, na vodstvu, sakupljanju podataka, preporuci literature te primjedbama tijekom pisanja ovoga rada. Zahvaljujem se doktoru Paulu Zekanu koji je statistički obradio podatke ovog rada te mi također pomogao stručnim savjetima. Zahvaljujem se svojoj obitelji na moralnoj i financijskoj potpori tijekom studiranja.

## 10. LITERATURA

- 1) Bergman H, Melamed N, Koren G. Pruritus in pregnancy: Treatment of dermatoses unique to pregnancy. *Can Fam Physician*. 2013. 59(12): 1290-1294. PMID: 24336540
- 2) Đelmiš J, Orešković S. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada. 2014.
- 3) Riely CA. Hepatic disease in pregnancy. 1994.
- 4) Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology*. 2008. 47(3): 1067-1076. DOI: 10.1002/hep.22130.
- 5) Čičak M. Bolesti jetre u trudnoći. Rijeka: Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet. 2019.
- 6) Song J, Xian D, Yang L, Xiong X, Lai R, Zhong J. Pruritus: Progress toward Pathogenesis and Treatment. *Biomed Res Int*. 2018. 9625936. DOI: 10.1155/2018/9625936. PMID: PMC5925168
- 7) Damjanov I, Seiwert S, Jukić S, Nola M. Patologija: Peto, prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada. 2018.
- 8) Ebrahimi A, Rahim F. Crigler-Najjar Syndrome: Current Perspectives and the Application of Clinical Genetics. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018. 18(3): 201-211. DOI: 10.2174/1871530318666171213153130. PMID: 29237388
- 9) González-Grande R, Jiménez-Pérez M, González Arjona C, Mostazo Torres J. New approaches in the treatment of hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2016. 22(4): 1421-1432. DOI: 10.3748/wjg.v22.i4.1421. PMID: 26819511 PMID: PMC4721977
- 10) Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“. Mirogojska 8, 10 000 Zagreb. Referentni centar za dijagnostiku i liječenje virusnih hepatitisa Ministarstva zdravstva.
- 11) Ortega-Alonso A, Andrade RJ. Chronic liver injury induced by drugs and toxins. *J Dig Dis*. 2018. 19(9): 514-521. DOI: 10.1111/1751-2980.12612. PMID: 29808546
- 12) Conway R, Carey JJ. Risk of liver disease in methotrexate treated patients. *World J Hepatol*. 2017. 9(26): 1092–1100. DOI: 10.4254/wjh.v9.i26.1092. PMID: PMC5612840
- 13) Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut*. 2002. 51(6):876-880. DOI: 10.1136/gut.51.6.876. PMID: 12427793. PMID: PMC1773454.
- 14) Lao, TT. Drug-induced liver injury in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020. 68: 32-43. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.03.005. PMID: 32312690.

- 15) Wong HY, Tan JY, Lim CC. Abnormal liver function tests in the symptomatic pregnant patient: the local experience in Singapore. *Ann Acad Med Singap*. 2004. 33(2): 204-208. PMID: 15098635.
- 16) Bérard A, Sheehy O. The Quebec Pregnancy Cohort – prevalence of medication use during gestation and pregnancy outcomes. *PloS One*. 2014. 9(4): e93870. DOI: 10.1371/journal.pone.0093870. PMCID: PMC3976411. PMID: 24705674.
- 17) Wyszynski DF, Shields KE. Frequency and type of medications and vaccines used during pregnancy. *Obstet Med*. 2016. 9(1): 21-27. DOI: 10.1177/1753495X15604099. PMID: 27512486. PMCID: PMC4950433.
- 18) Kennedy DA, Lupattelli A, Koren G, Nordeng H. Herbal medicine use in pregnancy: results of a multinational study. *BMC Complement Altern Med*. 2013. 13: 355. DOI: 10.1186/1472-6882-13-355. PMID: 24330413. PMCID: PMC4029224.
- 19) Cano AP, Amariles P. A structured review of hepatotoxic medicines during pregnancy. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2017. 32. DOI: 10.22516/25007440.128
- 20) Tsuyoshi H, Nishijima K, Takahashi J, Yoshida Y. Management of drug-induced hyperbilirubinaemia in early pregnancy. *S Afr J Geol*. 2013. 19: 22-23.
- 21) Smith GN, Piercy WN. Methyldopa hepatotoxicity in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1995. 172(1 Pt 1): 222-224. DOI: 10.1016/0002-9378(95)90123-x. PMID: 7847544.
- 22) Thomas LA, Cardwell MS. Acute reactive hepatitis in pregnancy induced by alpha-methyldopa. *Obstet Gynecol*. 1997. 90(4 Pt 2): 658-659. DOI: 10.1016/s0029-7844(97)00239-1. PMID: 11770583.
- 23) Phadnis SV, Sangay MR, Sanusi FA. Alpha-methyldopa-induced acute hepatitis in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2006. 46(3): 256-257. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2006.00573.x. PMID: 16704485.
- 24) Ali T, Srinivasan N, Le V, Rizvi S. Alpha-methyldopa hepatotoxicity in pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009. 19(2): 125-126. PMID: 19208320.
- 25) Slim R, Ben Salem C, Hmouda H, Bouraoui K. Hepatotoxicity of alpha-methyldopa in pregnancy. *J Clin Pharm Therapeut*. 2010. 35(3): 361-363. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2009.01078.x. PMID: 20831537.
- 26) Utuama O, Fasuyi O, Strayhorn G, Booker KL. Methyldopa hepatotoxicity: a paradoxical high-risk pregnancy. *J Clin Gynecol Obstet*. 2015. 4: 271-274. DOI: 10.14740/jcgo343w.
- 27) Firoz T, Webber D, Rowe H. Drug-induced fulminant hepatic failure in pregnancy. *Obstet Med*. 2015. 8(4): 190-192. DOI: 10.1177/1753495X15598909. PMID: 27512479; PMCID: PMC4935052.

- 28) Sequeira E, Wanyonyi S, Dodia R. Severe propylthiouracil-induced hepatotoxicity in pregnancy managed successfully by liver transplantation: a case report. *J Med Case Rep*. 2011. 5: 461. DOI: 10.1186/1752-1947-5-461. PMID: 21929775. PMCID: PMC3183039.
- 29) Lyons F, Hopkins S, Kelleher B, McGeary A, Sheehan G, Geoghegan J, i sur. Maternal hepatotoxicity with nevirapine as part of combination antiretroviral therapy in pregnancy. *HIV Med*. 2006. 7(4):255-60. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2006.00369.x. PMID: 16630038.
- 30) Snijdewind IJ, Smit C, Godfried MH, Nellen JF, de Wolf F, Boer K, i sur. HCV coinfection, an important risk factor for hepatotoxicity in pregnant women starting antiretroviral therapy. *J Infect*. 2012. 64(4): 409-416. DOI: 10.1016/j.jinf.2011.12.012. PMID: 22227465.
- 31) London V, Grube S, Sherer DM, Abulafia O. Hyperemesis Gravidarum: A Review of Recent Literature. *Pharmacology*. 2017. 100(3-4): 161-171. DOI: 10.1159/000477853. PMID: 28641304
- 32) Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016. 40(2): 141-153. DOI: 10.1016/j.clinre.2015.12.008. PMID: 26823041.
- 33) Kowalska-Kańska A, Maciejewski T, Niemiec KT. The concentrations of bile acids and erythropoietin in pregnant women with intrahepatic cholestasis and the state of the fetus and newborn. *Med Wieku Rozwoj*. 2013. 17(3): 232-245. PMID: 24296447.
- 34) Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, i sur. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet*. 2019. 393(10174): 899-909. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31877-4. PMID: 30773280. PMCID: PMC6396441.
- 35) Filipek A, Jurewicz E. Preeclampsia - a disease of pregnant women. *Postepy Biochem*. 2018. 64(4): 232-229. DOI: 10.18388/pb.2018\_146. PMID: 30656917
- 36) The American College of Obstetricians and Gynecologists [Internet]. Gestational Hypertension and Preeclampsia. 2020. [pristupljeno 25.4.2021]. Dostupno na: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2020/06/gestational-hypertension-and-preeclampsia>
- 37) Dusse LM, Alpoim PN, Silva JT, Rios DR, Brandão AH, Cabral AC. Revisiting HELLP syndrome. *Clin Chim Acta*. 2015. 451(Pt B): 117-120. DOI: 10.1016/j.cca.2015.10.024. PMID: 26525965



## 11. ŽIVOTOPIS

Ena Pavelić rođena je 21.5.1996. u Zagrebu. Tijekom osnovne škole pohađala je i Osnovnu glazbenu školu Ivana Zajca te svirala klavir. Glazbenu školu završila je iste godine kada i osnovnu školu. Po završetku osnovne škole upisuje Gornjogradsku gimnaziju. Za vrijeme srednje škole ostaje aktivna u zboru Čarobna frula s kojim putuje na međunarodna natjecanja (World Choir Games i Grand Prix): u Graz 2011, Cincinnati (Ohio) 2012. te u Rigu 2014. U zadnjem razredu srednje škole počinje se intenzivno pripremati za prijemni ispit Medicinskog fakulteta u Zagrebu koji uspješno upisuje 27.7.2015. Tijekom treće studijske godine radila je kao demonstrator na Katedri za histologiju i embriologiju. Od treće pa sve do pete godine fakulteta Stručnu je praksu odrađivala u jednom od zagrebačkih rodilišta: na KB Sv. Duhu 2017., na KBC Sestre Milosrdnice 2018. te na KBC Zagreb (Petrova) 2019. Dobro se koristi engleskim jezikom u govoru i pismu. U slobodno vrijeme voli čitati i putovati.