

# Uzroci jetrene disfunkcije u trudnoći i njihov rizik za majku i plod

---

**Stipetić, Matea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*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:105:069440>

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

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



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Matea Stipetić**

**Uzroci jetrene disfunkcije u trudnoći i njihov rizik za majku i plod**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Lucije Virović Jukić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

**Popis kratica:**

AFLP (*engl.* acute fatty liver of pregnancy) – akutna masna jetra u trudnoći

AFP – alfa-fetoprotein

ALP – alkalna fosfataza

ALT – alanin aminotransferaza

AST – aspartat aminotransferaza

DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija

DILI (*engl.* drug induced liver injury) – oštećenje jetre uzrokovano lijekovima

EGDS – ezofagogastroduodenoskopija

GGT – gama-glutamilttransferaza

HBV – hepatitis B virus

HCV – hepatitis C virus

HELLP sindrom (*engl.* hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) – sindrom hemolize, povišenih jetrenih enzima i niskih trombocita

HEV – hepatitis E virus

HG (*lat.* hyperemesis gravidarum) – hiperemeza u trudnoći

HSV – herpes simpleks virus

ICP (*engl.* intrahepatic cholestasis of pregnancy) – intrahepatička kolestaza u trudnoći

LCHAD (*engl.* long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase) – 3-hidroksiacil-CoA dehidrogenaza dugolančanih masnih kiselina

LDH – laktat dehidrogenaza

UDCA (*engl.* ursodeoxycholic acid) – ursodeoksikolna kiselina

VLDL (*engl.* very low density lipoprotein) – lipoproteini vrlo male gustoće

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

|   |    |
|---|----|
| 1. UVOD .....   | 1  |
| 1.1. GRAĐA I FUNKCIJA JETRE.....  | 1  |
| 1.2. UTJECAJ TRUDNOĆE NA JETRU .....  | 3  |
| 2. BOLESTI JETRE U TRUDNOĆI.....  | 4  |
| 2.1. KRONIČNE BOLESTI JETRE NEOVISNE O TRUDNOĆI.....                            | 4  |
| 2.1.1. Ciroza jetre.....  | 4  |
| 2.1.2. Kronična infekcija virusom hepatitisa B.....                             | 4  |
| 2.1.3. Kronična infekcija virusom hepatitisa C .....                            | 5  |
| 2.1.4. Wilsonova bolest.....  | 5  |
| 2.1.5. Autoimuni hepatitis.....   | 5  |
| 2.1.6. Primarni sklerozirajući kolangitis i primarni bilijarni kolangitis ..... | 5  |
| 2.2. BOLESTI I OŠTEĆENJA JETRE KOJA KOINCIDIRAJU S TRUDNOĆOM....                | 8  |
| 2.2.1. Lijekovi.....  | 8  |
| 2.2.2. Akutni virusni hepatitisi.....   | 8  |
| 2.3. BOLESTI JETRE POVEZANE S TRUDNOĆOM .....                                   | 10 |
| 3. INTRAHEPATIČKA KOLESTAZA U TRUDNOĆI .....                                    | 12 |
| 4. AKUTNA MASNA JETRA U TRUDNOĆI.....   | 15 |
| 5. PREEKLAMPSIJA I EKLAMPSIJA .....   | 19 |
| 6. HELLP SINDROM .....  | 23 |
| 7. ZAKLJUČAK.....   | 27 |
| 8. ZAHVALE .....  | 28 |
| 9. LITERATURA .....   | 29 |
| 10. ŽIVOTOPIS .....   | 39 |

## **SAŽETAK**

### **Uzroci jetrene disfunkcije u trudnoći i njihov rizik za majku i plod**

**Matea Stipetić**

Bolesti jetre u trudnoći dijele se u tri skupine: bolesti jetre povezane s trudnoćom, kronične bolesti jetre u trudnoći i bolesti jetre koincidirajuće s trudnoćom. Trudnoća mijenja fiziologiju žene i na isti način može mijenjati tijek i manifestacije bolesti. Patologija jetre može negativno utjecati na ishode trudnoće, odnosno povećati morbiditet i mortalitet majke i ploda. Intrahepatička kolestaza je češća bolest jetre povezana s trudnoćom koja može izazvati vrlo neugodan svrbež u majke, a posljedice za plod potencijalno su puno ozbiljnije i uključuju mekonijsku plodnu vodu s aspiracijom, intrauterinu smrt i prijevremeni porod. Ursodeoksikolna kiselina i indukcija poroda do 37. tjedna gestacije zlatni su standard liječenja. Akutna masna jetra u trudnoći najrjeđa je bolest u ovoj kategoriji, a može dovesti do zatajenja jetre ukoliko se ne prepozna i ne liječi na vrijeme. Jedino etiološko liječenje jest indukcija poroda, neovisno o gestacijskoj dobi djeteta. Još jedna od bolesti jetre vezanih uz trudnoću jest preeklampsija koja se definira prisutnošću novonastale hipertenzije nakon 20. tjedna gestacije uz proteinuriju i/ili oštećenje različitih organskih sustava. Preeklampsičkom ozljedom tako može biti zahvaćena i jetra. Progresijom preeklampsije nastaje eklampsija, koju karakterizira pojava kloničko-toničkih napadaja bez drugog uzroka. HELLP sindrom također se može smatrati komplikacijom preeklampsije te u kliničkoj slici uglavnom obuhvaća hipertenziju i proteinuriju. Glavne manifestacije ovog sindroma su hemoliza, povišene razine jetrenih enzima i trombocitopenija. Najučinkovitija terapijska opcija jest porod. Iako se ove bolesti pojavljuju u trudnoći, sve navedene osim intrahepatičke kolestaze mogu se pojaviti i postpartalno te ih treba imati na umu kod pogoršanja općeg stanja u roditelje. Ovakvim trudnoćama i trudnicama potrebna je multidisciplinarna skrb kako bi ishodi bili najbolji u datim okolnostima, i za majku i za plod.

**Ključne riječi:** jetrena disfunkcija, intrahepatička kolestaza, akutna masna jetra, preeklampsija, HELLP sindrom

## **SUMMARY**

### **Causes of liver dysfunction in pregnancy and consequent risks for mother and fetus**

**Matea Stipetić**

Liver dysfunction in pregnancy can be related to one of the three categories of diseases: pregnancy-related liver diseases, chronic liver diseases during pregnancy, and liver diseases coinciding with pregnancy. Pregnancy changes a woman's physiology and can similarly alter the course and manifestations of disease. Liver pathology can negatively affect pregnancy outcomes, increasing maternal and fetal morbidity and mortality. Intrahepatic cholestasis is among common pregnancy-related liver diseases that can cause very uncomfortable itching in mothers and potentially much more serious consequences for the fetus, including meconium-stained amniotic fluid with aspiration, intrauterine death, and premature birth. Ursodeoxycholic acid and induction of labor up to 37 weeks of gestation are the gold standard of treatment. Acute fatty liver in pregnancy is the rarest disease in this category and can be complicated by liver failure if not recognised and treated in time. The only etiological treatment is induction of labor, regardless of the child's gestational age. Preeclampsia is defined by the presence of newly developed hypertension after the 20th week of gestation with proteinuria and damage to various organ systems. Preeclamptic injury can also affect the liver. Progression of preeclampsia leads to eclampsia, which is characterized by new-onset clonic-tonic seizures with no any other apparent cause. The HELLP syndrome can also be considered a complication of preeclampsia and its clinical picture usually includes hypertension and proteinuria. The main manifestations of this syndrome are hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia. The most effective therapeutic option for this condition is delivery. Although these diseases occur during pregnancy, all except intrahepatic cholestasis can also occur postpartum and should be considered when there is a worsening of the mother's general condition. These pregnancies are usually managed by a multidisciplinary approach in order to achieve the best outcomes in given circumstances, for both the mother and the fetus.

**Key words:** liver dysfunction, intrahepatic cholestasis, acute fatty liver of pregnancy, preeclampsia, HELLP syndrome

# 1. UVOD

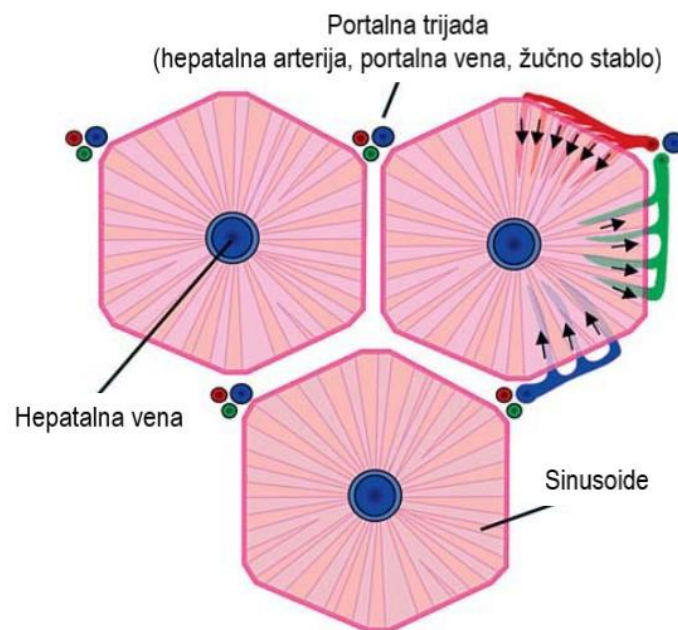
## 1.1. GRAĐA I FUNKCIJA JETRE

Jetra je organ smješten većinski pod desnim i manjim segmentom lijevim dijelom ošita. Nalazi se u gornjem desnom kvadrantu abdomena, najvećim dijelom intraperitonealno te je ovijena vlastitom fibroznom ovojnicom, Glissonovom čahurom. Anatomski, jetra je podijeljena falciformnim ligamentom na desni i lijevi režanj, međutim, funkcionalna podjela jetre koja proizlazi iz krvne opskrbe ne poklapa se s anatomskim granicama režnjeva, već granica režnjeva prolazi takozvanom Cantlievom linijom. Ona spaja donju šuplju venu sa fundusom žučnoga mjehura te se nalazi lateralno od anatomske granice. Naime, jetra krv dobiva iz dvaju izvora: portalne vene i hepatalne arterije. Ove krvne žile daju desnu i lijevu granu čija opskrba odgovara desnom i lijevom funkcionalnom režnju jetre. Daljnjim grananjem krvnih žila jetreni režnjevi podijeljeni su na osam segmenata, a svaki segment na jetrene lobule heksagonalna oblika (slika 1) (1). Ovakva dvostruka opskrba krvlju čini jetru otpornijom na ishemiju od nekih drugih organa (2). Osim vlastite krvne opskrbe, svaki segment ima i svoj pripadajući žučni vod koji odvodi žuč u veće žučne vodove, također u skladu s funkcionalnom podjelom jetre na režnjeve i segmente. Lobuli se smatraju osnovnim strukturnim jedinicama jetre. Građeni su na način da se na kutovima lobula nalazi portalni trijas, koji se sastoji od ogranaka portalne vene, hepatalne arterije i žučnog kanalića, a središte lobula predstavlja centralna vena koja dalje usmjerava krv do jedne od triju hepatalnih vena. Jetrene stanice, odnosno hepatociti, grupirani su u skupine poput pločica ili gredica koje su usmjerene zrakasto. Između hepatocita nalaze se žučne kapilare čiji je sadržaj, žuč, usmjerena u smjeru portalnog trijasa u pripadajući žučni vod, dok se između pločica hepatocita pružaju sinusoidi – fenestrirane kapilare, bez bazalne membrane, u kojima se miješa oksigenirana arterijska krv sa krvlju iz ogranka portalne vene bogatom hranjivim tvarima, ali i štetnim tvarima apsorbiranim iz crijeva. Ta krv, odlazeći prema središtu lobula, najperifernijim hepatocitima prenosi najviše kisika, ali i najviše potencijalno toksičnih tvari (zona 1), dok su centralnije položeni hepatociti opskrbljeni krvlju s nižom koncentracijom kisika, ali ujedno i manjom koncentracijom toksina (zona 3). Ovakav način podjele hepatocita na zone s obzirom na udaljenost od portalnog trijasa nazivamo jetrenim acinusom, osnovnom funkcionalnom jedinicom jetre (2,3). Krv koja prolazi sinusoidama dolazi do hepatocita na način da prolazi kroz fenestrirani endotel, koji pak zajedno s hepatocitima odjeljuje takozvani Disseov prostor. U njemu se nalaze zvjezdaste, Itove stanice, fenotipom nalik na adipocite, koje osim što skladište retinoide, također imaju i ulogu u regulaciji krvnog protoka, imunološku aktivnost te su važan čimbenik nastanka fibroznog tkiva u patološkim



uvjetima (2). U jetri se nalazi još jedna vrsta stanica sa imunološkom funkcijom, a to su Kupfferove stanice koje predstavljaju rezidentne makrofage jetre, a nalaze se unutar jetrenih sinusoida.

Ovakva građa uvjetovana je mnogostрукim metaboličkim funkcijama koje jetra kao organ obavlja. U jetri se odvija biotransformacija i detoksifikacija tvari koje krvlju dolaze iz probavne cijevi, ali i iz sistemske krvi, producira žuč, pritom metabolizirajući bilirubin i žučne kiseline, služi i kao spremnik vitamina A, D i B<sub>12</sub>, a u manjim količinama i vitamina K te folata. Pohranjuje željezo i bakar kao mikroelemente, uključena je i u metabolizam porfirina te sudjeluje u regulaciji acidobaznog statusa i hormonske ravnoteže. Veoma je važna u metabolizmu ugljikohidrata jer skladišti glikogen te sudjeluje u glukoneogenezi, a ima ulogu i u proizvodnji, modifikaciji, pohrani, ali i daljnjem transportu brojnih bjelančevina i aminokiselina te je također uključena u metabolizam lipida i lipoproteina (2).



Slika 2. Shematski prikaz građe jetrenog lobula. Preuzeto i prilagođeno prema (4)

## 1.2. UTJECAJ TRUDNOĆE NA JETRU

Promjene jetrene funkcije u trudnoći odvijaju se u skladu s hormonskim promjenama u trudnoći, prilagodbama majke na rast djeteta i pripremom za porod (5). Plod kao primarni nutrijent za rast koristi glukozu. Jetra je, uz gušteraču, jedan od najbitnijih organa u regulaciji glikemije, stoga se i u jetri događa prilagodba novim zahtjevima. U ranoj trudnoći traje faza anabolizma, odnosno sinteze nutrijenata koji će se kasnije koristiti za povećane potrebe rasta ploda. Jetra time povećava sintezu glukoze, a velik dio se pretvara i skladišti u obliku masti, koju će majka kasnije, u fazi pojačanog katabolizma, koristiti za svoje potrebe, a time će veća količina glukoze ostati na raspolaganju fetusu (6). Ove promjene događaju se zbog porasta inzulinske rezistencije, čime se postiže povoljnija raspodjela nutrijenata: majka iskorištava nakupljene rezerve masti, bez skladištenja viška glukoze u obliku glikogena ili glukoneogeneze za svoje potrebe, tako da se dovoljno glukoze transplacentarno usmjerava djetetu (5). Masti u jetri razgrađuju se beta oksidacijom, a napredovanjem gestacije i porastom razina estrogena, reesterifikacijom dobiveni trigliceridi otpuštaju se u plazmu u obliku lipoproteina vrlo male gustoće, tj. VLDL (*engl.* very low density lipoprotein) čestica (6). Zbog toga se napredovanjem gestacije laboratorijskim mjerenjima bilježe povišene razine triglicerida i kolesterola u krvnoj plazmi (6,7). Osim toga, povećava se i sinteza prokoagulantnih čimbenika; fibrinogena, faktora II, V, VII, X i XII (8). Pojačana učinkovitost zgrušavanja, kao i povećan volumen krvi, osiguravaju manji gubitak krvnog volumena tijekom trudnoće i poroda. Povećanje volumena krvi događa se prvenstveno zbog većeg volumena krvne plazme, a manje zbog povećanja broja ili volumena eritrocita. Kao posljedica ovakvih promjena, dolazi do fenomena fiziološke hemodilucije, što se u laboratorijskim nalazima manifestira sniženjem koncentracije hemoglobina i albumina, unatoč tome što se u jetri sinteza albumina zapravo povećava (5,6,8,9). U laboratorijskim nalazima možemo pratiti povećanje razina alkalne fosfataze (ALP), koji krajem trudnoće doseže razine i do četiri puta više nego u žena koje nisu trudne, a razlog tome jest prvenstveno doprinos ALP-a podrijetlom iz posteljice (5,6,8,9). Djetetova jetra doprinijeti će i porastu razina alfa-fetoproteina, što će biti potrebno uzeti u obzir prilikom interpretacije laboratorijskih nalaza (8). S druge strane, razine AST-a, ALT-a, GGT-a i bilirubina ostaju unutar normalnog raspona, ponekad eventualno mogu biti blago sniženi, te je stoga svaki porast ovih parametara indikacija za daljnju obradu trudnice (5,7–9). Citokromatska aktivnost u jetri također se mijenja, što se odražava na promjenu metabolizma brojnih lijekova, pa to treba imati u vidu prilikom propisivanja lijekova trudnicama (6). Unatoč svim ovim promjenama, makroskopski gledano, jetra svoju veličinu ne mijenja, a zbog gravidnog uterusa pomiče se kranijalno te ju najčešće nije moguće palpirati u fiziološkim uvjetima (6).

## 2. BOLESTI JETRE U TRUDNOĆI

### 2.1. KRONIČNE BOLESTI JETRE NEOVISNE O TRUDNOĆI

Kronične bolesti jetre s kojima pacijentica može ući u trudnoću nisu česta pojava, ipak, zbog napretka medicine danas je ovim ženama poboljšana šansa za uspješno začeće te dobre ishode trudnoće. Bolesti jetre i uzroci jetrene disfunkcije u trudnoći prikazani su u tablici 1.

#### 2.1.1. Ciroza jetre

Trudnoća je nekoć bila kontraindicirana u cirozi jetre, a također je bila i teško ostvariva zbog činjenice da je os hipotalamus-hipofiza-jajnik poremećena zbog jetrene bolesti sa posljedicom anovulacije. Današnja medicina omogućila je većem broju žena s cirozom da ostvare potomstvo. Zbog pritiska gravidnog uterusa na donju šuplju venu, povećanog intravaskularnog volumena i povećanja intraabdominalnog tlaka tijekom izгона djeteta, u ovih trudnica rizik za krvarenje iz varikoziteta jednjaka značajno je povišen. Zbog toga se savjetuje učiniti ezofagogastroduodenoskopija (EGDS) prije trudnoće te podvezivanje varikoziteta ukoliko postoje. Ako se varikoziteti ne saniraju endoskopski, neselektivni beta-blokatori, kao što je propranolol, jesu dobar izbor za primarnu profilaksu krvarenja. Rizik za krvarenje najveći je krajem drugog trimestra, stoga se preporuča EGDS prije tog razdoblja ako nije učinjena prije trudnoće ili ako varikoziteti nisu bili dokazani (8,10,11). Bodovni sustav za procjenu težine jetrene bolesti, tzv. MELD (*engl.* Model for end-stage liver disease) prije trudnoće veći od 10 govori u prilog visokom riziku za jetrenu dekompenzaciju u trudnoći, dok ukoliko je MELD manji ili jednak 6, rizika nema (12). U trudnica s cirozom jetre veća je učestalost spontanih pobačaja, perinatalne smrti i prematuriteta nego u općoj populaciji trudnica (10).

#### 2.1.2. Kronična infekcija virusom hepatitisa B

Hepatitis B u trudnoći predstavlja rizik za prijenos infekcije na dijete s posljedičnim razvojem kroničnog hepatitisa. Zbog toga se u svih trudnica radi probir na hepatitis B virusnu (HBV) infekciju. Ukoliko se dokaže da je majka pozitivna na HBsAg, novorođenče prima aktivnu i pasivnu imunoprofilaksu u prvih 12 sati života (13,14). Kod dokaza visoke viremije i prisutnosti HBeAg potrebno je dodatno liječiti infekciju tijekom trudnoće zbog mogućnosti da imunoprofilaksa novorođenčeta neće biti dovoljna, a lijek izbora je tenofovir (7). Podaci ne govore u prilog preferencije jednog od modaliteta poroda (14).

### 2.1.3. Kronična infekcija virusom hepatitisa C

Probir na ovaj virus u trudnoći rezerviran je samo za trudnice s visokim rizikom od zaraze (13). U trudnica zaraženih virusom hepatitisa C (HCV) postoji povećan rizik za obolijevanje od intrahepatične kolestaze u trudnoći, bolesti koja je također uzrok jetrene disfunkcije u trudnoći (15). Kronična infekcija virusom hepatitisa C u trudnoći vrlo rijetko dovodi do promjena u tijeku i ishodima trudnoće, a također je vertikalna transmisija zapravo rijetka. Za vertikalnu transmisiju potreban je veći doticaj krvi majke i fetusa, a rizik za transmisiju povećan je i u slučaju HIV koinfekcije (13,16). HCV infekcija u trudnoći ne liječi se zbog nedostatka podataka o sigurnosti primjene novih lijekova, dok su stariji lijekovi teratogeni, a potrebe za hitnim započinjanjem terapije u pravilu nema (13).

### 2.1.4. Wilsonova bolest

Žene s neliječenom Wilsonovom bolešću su bez ovulatornih ciklusa. Kod žena koje se liječe, ukoliko do začeća dođe, spontani pobačaj nije neuobičajen. U trudnoći je normalno da razine bakra u serumu porastu što može precipitirati akutizaciju bolesti (14). Svakako je potrebno liječiti ovu bolest iako i lijekovi koji se koriste, osim cinka, imaju rizike za dijete, ali mnogo manji nego rizik kojeg znači neliječena bolest. Rješenje je smanjiti doze penicilamina, a cink može ostati u istoj dozi kao i prekonceptijski (7).

### 2.1.5. Autoimuni hepatitis

Za autoimuni hepatitis u trudnoći bitno je uspostaviti remisiju bolesti prije začeća. Egzacerbacija u trudnoći može nastati zbog loše kontrole bolesti, a za većinu trudnica vrijedi pravilo da će zbog jačanja imunotolerancije bolest biti u remisiji (7). Postpartalno, međutim, može doći do egzacerbacije bolesti u 50% žena (13,17). Ukoliko se bolest treba liječiti tijekom trudnoće, kao lijekovi izbora koriste se azatioprin i prednizon (10).

### 2.1.6. Primarni sklerozirajući kolangitis i primarni bilijarni kolangitis

Veoma je mali broj prijavljenih slučajeva trudnoće s ovim autoimunim bolestima, osobito s primarnim bilijarnim kolangitisom jer se najčešće dijagnosticira kasnije, oko menopauzalne dobi. U ovih pacijentica može se pogoršati pruritus, a liječenje sa ursodeoksikolnom kiselinom je sigurno. Ishodi su dobri, ali koliko su razine žučnih kiselina više, odnosno portalna hipertenzija ili ciroza jače uznapredovale, time se rizik za negativne ishode povećava (18).

Tablica 1. Uzroci jetrene disfunkcije u trudnoći

|  |  |
|--|--|
| Bolesti jetre povezane s trudnoćom       | Intrahepatička kolestaza u trudnoći                      |
|  | Akutna masna jetra                                       |
|  | Preeklampsija/eklampsija                                 |
|  | HELLP sindrom  |
| Kronične bolesti jetre u trudnoći        | Ciroza jetre   |
|  | Kronična HBV infekcija                                   |
|  | Kronična HCV infekcija                                   |
|  | Autoimuni hepatitis                                      |
|  | Primarni sklerozirajući kolangitis                       |
|  | Primarni bilijarni kolangitis                            |
|  | Wilsonova bolest   |
| Koincidirajuće bolesti jetre s trudnoćom | Oštećenje jetre uzrokovano lijekovima                    |
|  | Akutni virusni hepatitisi (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, HSV) |

HELLP = *engl.* hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets; HBV = hepatitis B virus; HCV = hepatitis C virus; HAV = hepatitis A virus; HEV = hepatitis E virus; HSV = herpes simpleks virus

## 2.2. BOLESTI I OŠTEĆENJA JETRE KOJA KOINCIDIRAJU S TRUDNOĆOM

Tijekom trudnoće moguće obolijevanje od bolesti jetre koje mogu zahvatiti kako opću populaciju, tako i trudnice, te je uzimanje istih u diferencijalnu dijagnozu kao uzroka jetrene disfunkcije u trudnoći nužno (tablica 1). Međutim, tijek ovih bolesti može se razlikovati te može ili ne mora imati utjecaja na plod, stoga je liječenje potrebno prilagoditi novonastaloj situaciji.

### 2.2.1. Lijekovi

S obzirom na malen broj prijavljenih slučajeva, a čestu uporabu lijekova u trudnoći, izgledno je da je oštećenje jetre uzrokovano lijekovima (*engl.* drug induced liver injury, DILI) nedovoljno često dijagnosticirano. Prema trenutnim podacima, 2% do 3% trudnoća s povišenim razinama aminotransferaza uzrokovane su lijekovima. U trudnoći prevladava idiosinkratski tip hepatotoksičnosti, a lijekovi koji se najčešće prijavljuju u vezi s DILI su metildopa, propiltiouracil, nevirapin, a važan uzrok su i oštećenja uzrokovana paracetamolom, antituberkuloticima, metimazolom, nitrofurantoinom te acetilsalicilnom kiselinom (19).

### 2.2.2. Akutni virusni hepatitis

Hepatitis A u trudnoći prolazi uglavnom s blažom kliničkom slikom za majku, iako je pokazana veća učestalost preuranjene rupture fetalnih ovoja i preuranjenog poroda (20). Vertikalni prijenos bitan je zbog mogućeg daljnjeg širenja bolesti, osobito po neonatalnim jedinicama intenzivne skrbi. Klinička slika u trudnoći nije promijenjena (13). U endemskim se područjima preporuča vakcinacija trudnica (11,18). Replikacija HBV-a u trudnoći olakšana je zbog imunosupresivnih učinaka trudnoće te je obrambeni odgovor smanjen, zbog čega je jetrena lezija manja, pa ALT niti ne mora biti povišen, a također je i titar protutijela niži nego što bi bilo očekivano. Zbog toga je potreban oprez u smislu vertikalne transmisije virusa na dijete, osobito u trećem trimestru (18). Kako je već navedeno, prisutnost HBeAg u trudnice te visoke razine viremije jesu rizični čimbenici za prijenos bolesti na dijete (13,21). HCV nema posebnih implikacija na trudnoću, a vertikalni prijenos očekuje se u svega 3% do 5% trudnoća i to u slučajevima većeg kontakta djeteta sa krvlju majke (22). Podaci o utjecaju hepatitis D virusa na trudnoću skromni su i ne pokazuju izravne negativne učinke (18). Najveću zabrinutost stvara hepatitis E virusna (HEV) infekcija koja upravo u trudnica ima težu kliničku sliku nego u općoj populaciji, a smrtnost od fulminantnog hepatitisa kreće se i do 50% (11). Neki od ishoda su intrauterina smrt i prematuritet, a niti vertikalna transmisija nije rijetka. Zaraza HEV-om nosi

povećan rizik od krvarenja antepartalno (10). Još jedan ozbiljan uzročnik hepatitisa jest herpes simpleks infekcija (HSV) koja u trudnoći može biti opasna zbog visokog mortaliteta uslijed pojave fulminantnog hepatitisa u nekih pacijentica, a prezentira se vrlo visokim razinama aminotransferaza u serumu, simptomima gornjeg respiratornog trakta te vrućicom. Ikterus pomiče sumnju na neke druge uzroke jetrenog oštećenja, a mukokutane lezije karakteristične za HSV prisutne su u svega polovice pacijentica. Indicirano je liječenje aciklovirom uz posebnu pozornost na sprječavanje infekcije djeteta (13,14).

## 2.3. BOLESTI JETRE POVEZANE S TRUDNOĆOM

Jetrene bolesti povezane s trudnoćom jesu bolesti koje se pojavljuju isključivo vezano uz trudnoću. Većinom se javljaju tijekom trudnoće, međutim, postpartalni period također je vulnerabilan za nastanak nekih od ovih bolesti. U ovu skupinu ubrajaju se trudnička hiperemeza (*lat.* hyperemesis gravidarum, HG), akutna masna jetra u trudnoći (AFLP), intrahepatička kolestaza trudnoće (ICP), preeklampsija, eklampsija i HELLP sindrom (sindrom hemolize, povišenih jetrenih enzima i trombocitopenije). Potreban je multidisciplinarni pristup ovim pacijenticama jer većina ovih bolesti, osim što se manifestira jetrenom lezijom, zapravo su sistemske bolesti, a njihovim napredovanjem može doći do oštećenja više organa. Zbog toga ovakve pacijentice zahtijevaju posebnu skrb od strane ginekologa i gastroenterologa, odnosno hepatologa, a često i drugih specijalnosti. U ovom diplomskom radu biti će detaljnije objašnjene gore navedene bolesti, osim hiperemeze. Tablica 2 daje pregled osobitosti ovih stanja.



Tablica 2. Glavne karakteristike bolesti jetre povezanih s trudnoćom. Preuzeto iz (23)

|              | HG  | ICP                       | AFLP   | HELLP sindrom                                      | Preeklampsija   |
|--------------|---|---------------------------|--|--|---|
| Trimestar    | I.  | II. + III.                | III.   | III. +/- postpartalno                              | ≥ 20. tjedana   |
| Osobitosti   | Povraćanje, dehidracija, gubitak težine, ketoza | ↑ žučne kiseline, svrbež  | ↑ kreatinin, ↑ urična kiselina   | ↑ LDH, ↑ urična kiselina, normalan PT i fibrinogen | Hipertenzija, proteinurija +/- oštećenje organa   |
| ALT          | 1–2 x ↑ (50%)                                   | 1–4 x ↑                   | 1–10 x ↑   | 1 – 100 x ↑  | 20-30% slučajeva sa abnormalnim testovima   |
| Bilirubin    | Normalan  | Normalan (75%)            | Može biti ↑  | Normalan   |   |
| Trombociti   | Normalni  | Normalni                  | Rijetko sniženi  | Sniženi  | U teškoj bolesti nekad sniženi  |
| Ponavljjanje | +++   | +++                       | Rijetko  | ++   | ++  |
| Komentar     | Blizanačke trudnoće                             | UDCA, porod do 37. tjedna | 50% povezano s preeklampsijom, BMI < 20, biopsija: mikrovezikularna steatoza, pjenasti hepatociti, nekroza | 25% postpartalno, povezanost sa preeklampsijom     | Uteroplacentarna ishemija, 10 – 20% razvija HELLP osobitosti, porod pri opasnosti od razvoja komplikacija |

HG =trudnička hiperemeza (*lat.* hyperemesis gravidarum); ICP = intrahepatička kolestaza u trudnoći (*engl.* intrahepatic cholestasis of pregnancy); AFLP = akutna masna jetra u trudnoći (*engl.* acute fatty liver in pregnancy); HELLP = sindrom hemolize, povišenih jetrenih enzima i niskih trombocita (*engl.* hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets); LDH = laktat dehidrogenaza; ALT = alanin aminotransferaza

### 3. INTRAHEPATIČKA KOLESTAZA U TRUDNOĆI

Intrahepatička kolestaza u trudnoći (*engl.* intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) stanje je koje se karakteristično manifestira izrazitim svrbežom tj. pruritusom i povišenim žučnim kiselinama koje ga uzrokuju. Epidemiološki gledano, incidencija bolesti razlikuje se u različitim dijelovima svijeta i među različitim narodima. Primjerice, incidencija u europskim zemljama kreće se od 0.5% do 1.8%, s time da se u Čileu i Skandinaviji bilježe puno veće učestalosti; u Čileu i do 28% (18,24). Ipak, ovako visoki postoci u Čileu objašnjavaju se i korištenjem nespecifičnih kriterija za bolest te posljedično dijagnosticiranjem bolesti u prevelikog broja trudnih žena sa svrbežom (25). Bolest je rijetka među stanovništvom u Aziji i među pripadnicama crne rase (7). Rizničim čimbenicima za nastanak bolesti smatraju se starija dob trudnice, multiparitet, kolestaza u trudnoći u anamnezi, bilo osobnoj ili obiteljskoj, kronična hepatitis C virusna infekcija i korištenje metoda potpomognute oplodnje ili oralne hormonske kontracepcije izvan trudnoće (14,23,24,26).

Smatra se da je uzrok bolesti multifaktorijalan, a uključuje genetske, hormonalne i okolišne čimbenike (7,24,27). Okolišni čimbenici objašnjavaju se različitom zastupljenošću bolesti na različitim geografskim područjima i nešto učestalijom pojavom bolesti u zimskim mjesecima. Za sezonsku pojavnost bolesti smatra se da je uzrok smanjen unos cinka i selena te manjak D-vitamina (24,27). Bolest se javlja najčešće krajem drugog ili češće u trećem trimestru trudnoće, a najraniji oblici bolesti zabilježeni su i u prvom trimestru, što nije uobičajeno (28,29). Takvi slučajevi povezani su sa hiperstimulacijom jajnika u procesu umjetne oplodnje, pri čemu su razine estrogena na puno višim razinama (28,29). Zajedno sa činjenicom da su razine estrogena najviše u trećem trimestru i time da se bolest češće pojavljuje u trudnoćama s dva ili više fetusa, govori u prilog da estrogeni imaju važan patogenetski učinak. 3- $\beta$ -sulfatirani progesteronski metaboliti povišeni su u žena sa ICP-om, osobito u trećem trimestru, ponovno, u vrijeme tipične pojave bolesti. Pokazano je da ovi progesteronski metaboliti utječu na regulaciju gena vezanu uz transport i metabolizam žučnih kiselina (30,31). Genetski uzročni čimbenici nisu prisutni u svih pacijentica, ali su povezani s grupiranjem bolesti u nekim obiteljima i etničkim skupinama te pojavom težih oblika bolesti. Postoji nekoliko polimorfizama koji se povezuju sa ICP-om. ABCB4 gen kodira MDR3 glikoprotein (*engl.* multidrug resistance protein 3) koji služi transmembranskom transportu fosfolipida. Postoji povezanost heterozigotnosti za ovaj gen i težih formi bolesti. ABCB11 gen kodira BSEP (*engl.* bile salt efflux pump), transporter žučnih kiselina te se njegove varijante također povezuju s pojavom ICP-a (8,27,32,33). Od drugih polimorfizama, u literaturi se spominje ATP8B1 koji kodira P-tip ATP-aze (FIC-1), zatim ABCC2 polimorfizam koji se pretežito nalazi među južnoameričkim

stanovništvom i kodira MDR2 protein (*engl.* multidrug resistance protein 2) i NR1H4 za FXR nuklearni receptor, regulator homeostaze žučnih kiselina (27,32).

Intrahepatička kolestaza u trudnica prezentira se pojavom svrbeža koji se pojačava noću, a najizraženiji je na dlanovima i plantarnoj strani stopala, gdje i počinje, te ima tendenciju širenja na druge dijelove tijela, sve do generalizacije (24,33). Rijetko je moguća i pojava žutice, ali nikada prije svrbeža (7,27). Kod pojave svrbeža, potrebno je isključiti druge uzroke pruritusa, odnosno, ne bi se trebale naći nikakve druge dermatološke promjene osim ekzorijacija i nodula kao sekundarnih promjena uslijed češanja (24,33). Laboratorijske analize krvi pokazuju povišene razine žučnih kiselina te eventualno blago povišene jetrene aminotransferaze. Tako povećane količine žučnih kiselina nakupljaju se u koži te na taj način uzrokuju svrbež (33). Od ostalih nalaza, GGT može biti povišen i obično je popraćen većim laboratorijskim odstupanjima jetrenih enzima, međutim, ovakav nalaz je rijedak te može sugerirati mutaciju na ABCB4 genu, iako u nekim studijama ova povezanost nije pronađena (27,34). Ukoliko su povišene aminotransferaze, potrebno je isključiti virusne hepatitisise kao i druge autoimune i metaboličke bolesti jetre, a ultrazvukom abdomena isključiti druge uzroke kolestaze, osobito kolelitijazu (7,23). Razine žučnih kiselina variraju ovisno o unosu hrane i duljini gestacije, ali se smatraju povišenim ako prelaze 11  $\mu\text{mol/L}$ . Njihova razina predstavlja prediktivni čimbenik za oštećenje ploda. Razine do 40  $\mu\text{mol/L}$  ukazuju na blažu bolest i nizak rizik za loše ishode ploda, dok razine više od toga govore u prilog težem stanju. Naime, ICP većinom ne ostavlja posljedice na majku te porodom simptomi nestaju najčešće u roku od 48 sati, ali za plod ne mora vrijediti ovako benigni tijek (32,33). ICP predstavlja rizik za kasnu intrauterinu smrt i mrtvorođenost, prijevremeni porod, mekonijsku plodnu vodu sa neonatalnim respiratornim distresom ili asfiksijom (8,27,32,33,35).

Zlatni standard liječenja ICP-a jest ursodeoksikolna kiselina (*engl.* ursodeoxycholic acid, UDCA). Terapijske doze su od 10 do 20 mg/kg/dan, raspodijeljene na dva do tri puta u danu (33). UDCA je žučna kiselina koja se nalazi fiziološki u tijelu, ali u vrlo malim količinama (32,36). Učinak u ICP-u UDCA ostvaruje na način da smanjuje citotoksično i apoptotičko djelovanje na hepatocite i kolangiocyte, povećava se broj transportera žučnih kiselina na membranama stanica kao i njihov metabolizam te djeluje protektivno na membrane kolangiocita (32,33,36). Smatra se da tim putem UDCA smanjuje pruritus, snižava razine žučnih kiselina i jetrenih enzima u serumu, a time da posredno ima učinak u smanjenju morbiditeta ploda (7,14,23,33). Ipak, neke velike studije pokazuju da UDCA nema učinka na poboljšanje stanja u majke niti na smanjenje rizika mrtvorođenosti (36). Razlog tome može biti da se učinak može promatrati tek pri razinama žučnih kiselina iznad 40  $\mu\text{mol/L}$ , a osobito iznad 100  $\mu\text{mol/L}$  kada se značajno povećava opasnost za plod pa je i učinak jasniji (34). Teratogenost UDCA nije dokazana te se smatra sigurnim lijekom u trećem trimestru trudnoće, stoga se u praksi daje s očekivanim

olakšanjem pruritusa i poboljšanja laboratorijskih nalaza (24,33). Za refraktorni pruritus, u literaturi se opisuje korištenje S-adenozilmetionina, rifampina, kolestiramina, hidroksizina i deksametazona, kao i antihistaminika. Njihov učinak je slabiji od UDCA, ali sinergistički učinak, na primjer UDCA sa rifampinom ili sa S-adenozilmetioninom pokazuje nešto bolje rezultate nego monoterapija ovim lijekovima (37,38). U Hrvatskoj se UDCA najčešće kombinira s kolestiraminom.

ICP ne dovodi do uteroplacentarne insuficijencije i nije pokazano da dovodi do intrauterine restrikcije u rastu, stoga praćenje djeteta u smislu antropoloških mjerenja nije potrebno češće nego u zdravih trudnoća (33). Ipak, na tjednoj razini prate se razine žučnih kiselina ukoliko je najviša izmjerena vrijednost do 100  $\mu\text{mol/L}$ , a ako su razine više ili jednake 100  $\mu\text{mol/L}$ , razmatrat će se opcija skorašnjeg poroda, ponovno, uz individualnu procjenu (39,40). Savjetuje se praćenje fetalnih pokreta od strane majke, a kardiotokografija ili antropološka mjerenja ne savjetuju se raditi išta češće jer nemaju nikakvu prediktivnu vrijednost u smislu procjene rizika intrauterine smrti, ali mogu potvrditi da je dijete i dalje vitalno te na taj način umiriti pacijenticu, ali i liječnika (33,40).

Zbog rizika od kasne intrauterine smrti, najčešće u vremenu oko 38. tjedna, u praksi se trudnoća završava u 37. tjednu ili prije, gledajući pritom razine žučnih kiselina, ali odluka za svaku pacijenticu treba biti individualna. Stoga postoje različite preporuke kada završiti trudnoću (33,35,41). Ukoliko se čeka spontani porod, rizik za smrt *in utero* raste i to prvenstveno u skupini pacijentica s razinama žučnih kiselina iznad 100  $\mu\text{mol/L}$  (36). Ukoliko se pokuša smanjiti navedeni rizik, porod se može inducirati i sve do 36. tjedna gestacije, ali time raste vjerojatnost posljedica kasnog prematuriteta (39,42).

Ponavljanje bolesti u sljedećim trudnoćama je izvjesno u brojnih žena (33,40). Poslije poroda ponavljanjem laboratorijskih nalaza u roku od 4 do 6 tjedana za očekivati je normalizaciju jetrenih parametara, uz prethodni nestanak pruritusa, uglavnom unutar dva dana (7,33). Time su isključeni drugi mogući uzroci oboljenja jetre u trudnice. Ukoliko se nalazi nisu normalizirali, biti će potrebna daljnja obrada (14,40). Zbog vjerojatnosti za obolijevanje, u sljedećim trudnoćama potrebno je provjeriti barem jednom laboratorijske parametre vezane uz ICP ukoliko simptoma nema, a dalje ovisno o potrebi (40).

## 4. AKUTNA MASNA JETRA U TRUDNOĆI

Akutna masna jetra u trudnoći (*engl.* acute fatty liver in pregnancy; AFLP) rijetko je, ali urgentno opstetričko stanje. Incidencija bolesti iznosi jedan slučaj na 7000 do 20 000 poroda te se može razlikovati ovisno o uključnim kriterijima u istraživanja, ali i populaciji koja se prati jer se čini da je u nekim skupinama ljudi učestalost veća (43,44). Bolest se pokazala češćom u žena koje su primigravide, u višeplođnim trudnoćama, trudnoćama u kojima je plod muškog spola, žena s niskim indeksom tjelesne mase te s preeklampsijom u anamnezi (9,18,23,24). Jaka je povezanost s postojanjem mutacije u genu za mitohondrijski enzim 3-hidroksiacil-CoA dehidrogenazu dugolančanih masnih kiselina (*engl.* long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase; LCHAD) (23,24,45). Bolest se objašnjava postojanjem homozigotne mutacije u fetusa u heterozigotne majke. Kako fetus ne može metabolizirati 3-hidroksiacil masne kiseline, one se nakupljaju u placenti te se dalje prenose do majke. Ona zbog svoje heterozigotnosti, uz to što je u trudnoći povećano opterećenje masnim kiselinama, ne može metabolizirati dodatnu količinu dugolančanih masnih kiselina zbog čega dolazi do akumulacije ovog metabolita u jetri te mikrovezikularne masne infiltracije i lipoapoptoze jetrenih stanica s potencijalno fatalnim posljedicama i za majku i za plod. Najčešća mutacija koja je uzrok defekta u radu ovog enzima jest 1528G>C, točkasta mutacija supstitucije gvanina za citozin na 1528. mjestu zbog čega dolazi do zamjene glutaminske kiseline za glutamin i stvaranja nefunkcionalne alfa podjedinice ovog proteina (6,7,45,46). Iako ovaj genetski defekt objašnjava patogenezu bolesti, ne nalazi se u svih bolesnica, a također postoje defekti drugih enzima koji se povezuju s ovom bolešću (47–49). Također, poremećaji u beta-oksidaciji masnih kiselina mogu sudjelovati u patogenezi preeklampsije i HELLP sindroma, koji mogu koincidirati s ovim stanjem ili mu prethoditi (50).

AFLP karakteristična je za treći trimestar trudnoće, iako postoje slučajevi i ranije pojave bolesti, čak i u 18. tjednu gestacije (51–54). Bolesnice se najčešće inicijalno prezentiraju nespecifičnim simptomima, poput mučnine, povraćanja, umora, slabosti te bolova u abdomenu (7,8,18,24,53). Iako mučnina i povraćanje mogu biti normalna manifestacija trudnoće ili biti prisutni u sklopu hiperemeze u trudnoći, hiperemeza obično počinje u prvom trimestru trudnoće te uglavnom nestaje u drugom trimestru, a bolovi u abdomenu, osim neugode, nisu tipični za fiziološku trudnoću te su indikacija za dodatnu obradu (6,9,18,24). Opće stanje sklono je pogoršanju zbog progresije bolesti prema jetrenom zatajenju ukoliko se ne prepozna i ne liječi na vrijeme (23,24). U prilog jetrenom zatajenju govore pojava žutice, znakovi hepatalne encefalopatije, hipoglikemija i koagulopatija (23). Dijagnoza akutne masne jetre u trudnoći je klinička dijagnoza i dijagnoza isključenja, a postavljanje iste olakšavaju tzv. Swansea kriteriji (tablica 3) (44). Potrebno je zadovoljiti 6 kriterija, a pozitivna prediktivna vrijednost jest 85% s

negativnom prediktivnom vrijednošću od 100% (53,55). Aminotransferaze, kao znak hepatocelularnog oštećenja, povišene su blago do umjereno, sa srednjom vrijednošću oko 200 IU/L, a veoma rijetko prelaze više od 1000 IU/L (8,18,56).

Od slikovnih metoda dijagnostike, ultrazvuk je najčešće korišten zbog dobrog sigurnosnog profila u trudnoći i zapravo pokazuje veću korist u isključivanju nekih drugih bolesti, nego što će zaista biti indikativan za dijagnozu AFLP jer nije niti dovoljno osjetljiv niti specifičan test za ovu dijagnozu. U praksi se često prikazuje normalna jetra, eventualno se nekada može vidjeti masna infiltracija jetre kao hiperehogenije jetreno tkivo, a moguće je dokazati ascites, ako postoji (57,58). Biopsiju jetre u većini slučajeva nije potrebno izvoditi za razjašnjenje dijagnoze, a također je u stanju koagulopatije, koje često prati ovu bolest, rizik za krvarenjem dodatno uvećan (55). Patohistološki bilježi se mikrovezikularna steatoza s najizraženijim promjenama perivenularno, u zoni 3 (18).

Prilikom postavljanja dijagnoze, potrebno je misliti i na znakove oštećenja te zatajenja funkcije drugih organa koji nisu neuobičajeni uz ovo stanje, a mogu pomoći u postavljanju dijagnoze s obzirom na to da je glavna diferencijalna dijagnoza HELLP sindrom te ih u praksi ponekad nije lako razlikovati (7,43,59). Naime, i AFLP i HELLP sindrom mogu se prezentirati mučninom, bolovima u abdomenu, umorom te različitim stupnjevima hipertenzije i trombocitopenije. Hipertenzija je ipak učestaliji prateći simptom uz HELLP sindrom nego uz AFLP, a trombocitopenija doseže niže vrijednosti u HELLP sindromu. Hiperbilirubinemija je također zajednički entitet, ali se kod HELLP sindroma nalaze povišene razine nekonjugiranog bilirubina u sklopu hemolize, dok je kod AFLP-a hiperbilirubinemija predominantno konjugirana (7). Koagulopatija je moguća u oba stanja, ali je ipak češća u AFLP (7,59). Također, u distinkciji ovih dvaju poremećaja može pomoći i činjenica da su bubrežno oštećenje te znakovi jetrenog zatajenja karakterističniji za AFLP (7,43,59). Ova dva stanja ponekad je teško razlikovati i uz biopsiju jetre jer su histološki uzorci nespecifični za pojedinu bolest, masne promjene jetrenog tkiva moguće je naći u oba stanja, a ujedno i u zdravih trudnica, kao i žena koje nisu trudne. Mutacije u LCHAD enzimu također se pojavljuju u obje bolesti pa time ovaj genetski polimorfizam ne predstavlja specifičan dijagnostički alat za jednu od ovih bolesti, iako je češće prisutan uz AFLP. Zbog svega navedenog potrebno je složiti u kontekst sve dobivene podatke i kliničku sliku (24,45,50,59,60). Kako u oba slučaja jedinu mogućnost liječenja predstavlja porod, nemogućnost razlikovanja ovih dvaju poremećaja ne treba predstavljati odgodu za konačno liječenje (57).

Tablica 3. Swansea kriteriji za dijagnozu akutne masne jetre u trudnoći. Prilagođeno prema (58)

| <b>Šest ili više dolje navedenih kriterija s isključenim drugim dijagnozama govore u prilog AFLP</b> |                                       |
|--|---------------------------------------|
| Povraćanje   | GUK < 4 mmol/L                        |
| Abdominalna bol  | Urati > 340 $\mu$ mol/L               |
| Polidipsija/poliurija  | Leukocitoza > 11 x 10 <sup>9</sup> /L |
| Encefalopatija   | Kreatinin > 150 $\mu$ mol/L           |
| Bilirubin > 14 $\mu$ mol/L   | Hiperamonemija > 47 $\mu$ mol/L       |
| AST ili ALT > 42 IU/L  | UZV – ascites/hiperehogenija jetra    |
| PV > 14 s ili APTV > 34 s  | Biopsija - mikrovezikularna steatoza  |

AFLP = akutna masna jetra u trudnoći; ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; PV = protrombinsko vrijeme; APTV = aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme; GUK = glukoza u krvi; UZV = ultrazvuk

Do sada nije pokazana mogućnost da bolest ima pozitivan ishod bez poroda (61). Hitni porod je najučinkovitija metoda liječenja, bez obzira na težinu stanja trudnice ili gestacijsku dob fetusa zbog činjenice da majčino stanje neće omogućavati daljnji razvoj djeteta, već predstavljati rizik za smrt djeteta *in utero*. Jedna od komplikacija koja fetus osobito ugrožava je laktacidoza u majke koja direktno utječe na acidobazni status djeteta (53,62). S druge strane, s obzirom na to da se porod ne smije odgađati, mnoga djeca rađaju se kao prematurusi sa svim komplikacijama koje prematuritet nosi (53,63). Pregled literature iz 2010. godine pokazuje da ukoliko je porod bio izvršen unutar tjedan dana od početka bolesti, maternalno preživljenje bilo je 100% (56). Najčešći način završetka trudnoće jest porod carskim rezom koji se preporučuje zbog manjeg perinatalnog mortaliteta i boljih ishoda za majku i dijete, međutim metaanaliza iz 2016. godine nije pokazala statistički značajnu razliku u ishodu uspoređujući vaginalni ili porod carskim rezom. Razlozi se dijelom nalaze u činjenici da je ovo rijetka bolest i da nema mnogo podataka, a oni koji postoje veoma su heterogeni (61). Vaginalni porod nosi svoje klasične opstetričke rizike te može biti onemogućen zbog majčinog lošeg općeg stanja. Također, carski rez je brža opcija, ali je rizičan zbog koagulopatije, osobito ako je razvijena klinička slika diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK) i time povećan rizik za partalno i postpartalno krvarenje (56). Prije izvođenja operativnog zahvata potrebno je korigirati koagulopatiju, ukoliko postoji, a idealno je porod započeti prije nego se ona razvije. Pripravci

svježe smrznute plazme, trombocita i eritrocita daju se prije i tijekom zahvata kod pacijentica s poremećajem zgrušavanja. Porod carskim rezom, iako nije jasno je li zaista statistički značajnija opcija za bolje ishode, u svijetu se izvodi češće nego vaginalni porod (57,61).

Poslije poroda za očekivati je brži klinički oporavak, u roku nekoliko dana, dok je oporavak laboratorijskih parametara i komplikacija vezanih uz druge organe sporiji (43). Potpuni klinički oporavak očekuje se kroz nekoliko tjedana (53,63). Iako je tijekom godina mortalitet u majki značajno smanjen, u djece je rizik i dalje nešto viši nego u majke (18). Novorođenčad sa LCHAD mutacijom postpartalno može razvijati hipoglikemije, povećan je rizik za sindrom iznenadne dojenačke smrti, a kasnije i dilatacijsku kardiomiopatiju, neuromiopatije, retinopatiju i jetreno zatajenje (7,63). Novorođenčad majki koje su oboljele od AFLP trebala bi biti testirana na najčešću mutaciju LCHAD enzima, a za sljedeće trudnoće preporuča se genetičko savjetovanje. Majke je potrebno upozoriti da u sljedećim trudnoćama postoji rizik za ponovno obolijevanje koji je malen, ali postoji. Djecu s poremećajem metabolizma dugolančanih masnih kiselina liječi se izbjegavanjem namirnica bogatih ovim metabolitima u prehrani (8). Transplantacija jetre jedan je od modaliteta liječenja ove bolesti, ali srećom rijetko potreban jer je jetreno zatajenje obično reverzibilno nakon poroda (62,63). Transplantacija je indicirana u pacijentica kod kojih ne dolazi do oporavka jetrene funkcije niti nakon poroda i optimalne suportivne terapije (53,63).



## 5. PREEKLAMPSIJA I EKLAMPSIJA

Glavni hipertenzivni poremećaji u trudnoći dijele se na gestacijsku hipertenziju, kroničnu hipertenziju u trudnoći i preeklampsiju. HELLP sindrom i eklampsija mogu se razvrstati kao komplikacije preeklampsije (64–66). HELLP sindrom dijeli patogenetske mehanizme sa preeklampsijom te većina pacijentica ima hipertenziju i proteinuriju, ali dio pacijentica ipak nema ove poremećaje u kliničkoj slici HELLP sindroma (67). Eklampsija jest preeklampsija sa pojavom kloničko-toničkih grčeva (14,24,64,65).

Gestacijska hipertenzija je svaka hipertenzija u trudnice koja se javi *de novo* nakon 20 tjedana gestacije, ali bez proteinurije i znakova oštećenja ciljnih organa. Kronična hipertenzija u trudnoći prepoznaje se po tome što je hipertenzija postojala prije trudnoće, odnosno prije 20. tjedna gestacije, a nastavlja se i postpartalno (64,65,68).

Preeklampsija se dijagnosticira u trudnica koje razviju sistolički tlak  $\geq 140$  mmHg i/ili dijastolički tlak  $\geq 90$  mmHg nakon 20. tjedna gestacije uz proteinuriju ili oštećenje ciljnih organa, ako proteinurije nema. Potrebna su dva odvojena mjerenja sa razmakom od minimalno 4 sata za dijagnozu hipertenzije, a da prije trudnoće ista nije postojala (64). Teška preeklampsija je ona kod koje se razviju znakovi oštećenja ciljnih organa ili hipertenzija sa sistoličkim tlakom  $\geq 160$  mmHg i/ili dijastoličkim tlakom  $\geq 110$  mmHg. Jetreno oštećenje je prisutno ukoliko se u laboratorijskim nalazima bilježe razine jetrenih enzima dva puta iznad gornje granice normale ili ako su prisutni jaki bolovi u gornjem desnom kvadrantu ili epigastriju koji ne reagiraju na lijekove. Teška preeklampsija može se manifestirati oštećenjem ciljnih organa u obliku trombocitopenije sa brojem trombocita nižim od  $100\ 000/\mu\text{L}$ , porastom kreatinina za dva puta od uobičajene vrijednosti u pacijentice, odnosno porastom koncentracija kreatinina iznad  $97.2\ \mu\text{mol/L}$ . Poremećaj mentalnog statusa, farmakorezistentna jaka glavobolja ili vidne smetnje u obliku skotoma, gubitka dijela vidnog polja, fotopsije ili zamagljen vid upućuju na disfunkciju centralnog živčanog sustava. Moguća je i pojava plućnog edema. Za preeklampsiju značajna proteinurija je ona koja prelazi 300 mg u 24-satnom urinu ili ukoliko je omjer proteina naspram kreatinina u urinu veći od 0.3 (64,68).

Incidencija ove patologije u trudnoći kreće se oko 4.6% (69). Zbog različitog terapijskog pristupa uslijed različite težine bolesti, preeklampsija se može još podijeliti na preeklampsiju nastalu prije 34. tjedna gestacije (rana preeklampsija) i na onu koja se javlja tijekom ili poslije 34. tjedna gestacije (kasna preeklampsija), što je češći slučaj (70). Ranija pojava bolesti obilježena je nepovoljnijim tijekom i lošijim ishodima za fetus i majku, što kod kasne preeklampsije nije slučaj (70,71). Preeklampsija može započeti i intrapartalno, ali i nakon poroda, sve do 4. tjedna puerperija (11,23). Postpartalna preeklampsija najčešće počinje

unutar 48 sati od poroda (24,68). Smatra se da bi postpartalna preeklampsija mogla biti zapravo nastavak subkliničke preeklampsije tijekom trudnoće (68). Pronađeni su brojni rizični čimbenici za nastanak preeklampsije, a najveća povezanost dokazana je sa preeklampsijom u prošloj trudnoći, kod nulipara, višeplođnih trudnoća, ukoliko je već prisutna kronična hipertenzija, dijabetes melitus, ali i neke autoimune bolesti poput sistemskog lupusa eritematosusa i antifosfolipidnog sindroma te indeksa tjelesne mase većeg od 30 (68,72). Bitno je prepoznati pacijentice s visokim rizikom jer podaci govore da je primjenom aspirina u maloj dozi moguće smanjiti rizik za nastanak maternalnih ili fetalnih posljedica bolesti (65,72,73). Ipak, sigurnost aspirina na razvoj ploda i dalje se istražuje te se ne daje ukoliko nije neophodan (74).

U nastanku bolesti ključnu ulogu ima poremećaj placentacije. Zbog poremećaja u migraciji trofoblasta u majčine spiralne arterije, dolazi do razvoja manjih protočnih kapaciteta istih te posljedične relativne hipoperfuzije i ishemije posteljičnog tkiva. Protok je dodatno kompromitiran nastankom ateroze: prisustvom lipidom bogatih makrofaga unutar lumena arterija, fibrinoidne nekroze stijenke te perivaskularne infiltracije mononuklearima. Aterozu se pronalazi i s nekim drugim stanjima u trudnoći te nije specifičan nalaz za preeklampsiju (68). Neki od primjera koji mogu imati ovakvu patologiju u podlozi jesu intrauterini zastoj u rastu, spontani pobačaj i preuranjena ruptura plodovih ovoja (75). Zbog relativne ishemije posteljica otpušta različite toksične medijatore koji dovode do disfunkcije endotela majke te aktivacije koagulacijskog sustava, otpuštanja upalnih medijatora, daljnjeg oštećenja endotela i hipoperfuzije organa. Uslijed oštećenja endotela s posljedičnom sistemskom vazokonstrikcijom povećava se otpor perifernom protoku krvi pa nastaje hipertenzija (68,75). Bubrežni endotel također je zahvaćen preeklampsijskim ozlijedom u obliku glomeruloendotelioze sa izraženom neselektivnom propusnošću bazalne membrane za proteine, odnosno poremećenom glomerularnom filtracijom (64,76). Glomerularna endotelioza histološki se prezentira nabubrenim endotelnim stanicama, proširenim mezangijem i subendotelnim depozitima proteina nastalim povećanim zahtjevima za reapsorpciju proteina (64). Patogeneza preeklampsije podudara se s patofiziologijom HELLP sindroma te je dodatno opisana u poglavlju o HELLP sindromu.

Na jetreno oštećenje u sklopu teške preeklampsije treba posumnjati kod jakih bolova pod desnim rebrenim lukom koji ne prolaze na analgetsku terapiju. Povišene aminotransferaze mogu biti jedini znak jetrenog oštećenja, a tada je izraženije povišen AST u odnosu na ALT, iako ovakav nalaz nije pravilo. Značajnijem oštećenju jetrene funkcije u prilog će govoriti produženi PV i niže razine fibrinogena zbog snižene sintetske funkcije jetre (64).

Na prvom pregledu potrebno je utvrditi je li u trudnice prisutan ijedan visokorizični čimbenik za razvoj preeklampsije, odnosno dva ili više umjereno rizičnih čimbenika. Ukoliko je jedan od ova dva kriterija zadovoljen, ako nakon procjene statusa procijenjeni rizik bude veći od 1:100, preporuka je započeti s preventivnim korištenjem niskodoznog aspirina kao primarnom profilaksom (77). Na svakom pregledu evaluira se krvni tlak i test trakicom se provjerava prisutnost proteina u urinu, a rezultat od 2+ smatra se vjerodostojnijim od 1+. Kako nije neuobičajen lažno pozitivan nalaz i kod rezultata testa 2+, potrebna je potvrda mjerenjem omjera proteina i kreatinina u urinu, a u idealnim uvjetima treba odmah odrediti omjer bez testa s trakicom (64,66,76).

Na preeklampsiju terapijski najbolje djeluje porod. Modalitet poroda ovisi o opstetričkim indikacijama te je potrebna individualna procjena. Kod žena koje razviju preeklampsiju, porod se inducira u 37. tjednu gestacije ukoliko nije dijagnosticirana teška preeklampsija. Razlog tome je da će se čekanjem smanjiti broj prijema u neonatalne intenzivne jedinice, odnosno prematuritetne komplikacije (78). Duže se opet ne čeka kako se ne bi povećala vjerojatnost za razvoj maternalnog morbiditeta, odnosno teške preeklampsije. Ukoliko trudnica razvije preeklampsiju poslije 37. tjedna, porod je indiciran neovisno kakve je težine preeklampsija. Ukoliko je prisutna teška preeklampsija prije 37. tjedna gestacije, porod se treba izvršiti što prije te se ne čekaju bolji uvjeti za ostvarenje adekvatne fetalne maturacije zbog rizika za pogoršanje majčinog stanja. Porod je indiciran i ako fetus nije vitalan, ukoliko se ne očekuje preživljenje ploda zbog gestacijske dobi ili prisutnosti anomalije nespojive sa životom. Ukoliko se pregledom nađu rizici za fetalno pogoršanje ili ako se dokaže prisutnost perzistentnog reverznog protoka unutar umbilikalne arterije na color doppleru, porod je također indiciran (64). Od drugih nalaza koji govore u prilog lošeg ishoda za dijete su oligohidramniji, koji nastaje zbog centralizacije fetalnog krvotoka, i intrauterini zastoje u rastu. Pri indiciranju poroda prije 34. tjedna gestacije potrebno je započeti kortikosteroidnu terapiju sa svrhom ubrzanja maturacije fetalnih pluća te terapiju magnezijevim sulfatom kao neuroprotektivnim agensom (64,66,79). Uz primjenu magnezijevog sulfata smanjena je incidencija cerebralne paralize u prematurusa (79,80). Tijekom poroda se svakoj trudnici sa teškom preeklampsijom indicira intravenska primjena magnezijevog sulfata i radi prevencije eklamptičkog napadaja. Preporučeno doziranje je inicijalno 4 do 6 g tijekom 30 minuta, potom 1-2 g/h u infuziji (64,66,81). Potrebno je pratiti razine lijeka u serumu ili urinu zbog potencijalne toksičnosti za majku, ali i dijete (64,82,83). Klinički se toksičnost prvo primjećuje inhibiranim dubokim tetivnim refleksima pa se pomoću njih također može pratiti nepovoljna doziranost terapije, kao i uz pomoć praćenja frekvencije disanja (64,84). Potreban je oprez i zbog toga što magnezijev sulfat u visokim dozama potencijalno djeluje tokolitički te može povećati rizik za potrebu dovršetka trudnoće carskim rezom (81).

Kao što je već navedeno, eklampsija je jedna od komplikacija preeklampsije, koja zahvaća 1% do 2% trudnica s preeklampsijom (85). Manifestira se pojavom kloničko-toničkih grčeva, a bez drugog objašnjenja nastanka napadaja (64,65,84). Eklampsija predstavlja rizik za moguće loše ishode u djeteta i u majke, uključujući smrt. Iako su eklamptički napadaji uglavnom samoograničavajući, liječe se magnezijevim sulfatom u istoj dozi kao i kod profilaktičke primjene (64,84). Magnezijev sulfat superioran je drugim antikonvulzivima u liječenju i prevenciji eklampsije (81). Ukoliko se na vrijeme liječi, najčešće ne dolazi do ponovnih konvulzija. Kao što je moguća pojava preeklampsije postpartalno, tako se i eklamptički napadaj može pojaviti u puerperiju (84). S obzirom na to da je utvrđeno da se profilaktičkim korištenjem magnezijevog sulfata u trudnica pod rizikom postiže značajna redukcija pojave preeklamptičkih napadaja, incidencija prijave ovog stanja se smanjuje (64).

Prema britanskim NICE smjernicama, u svih pacijentica s arterijskim tlakom  $\geq 140/90$  mmHg potrebno je provoditi antihipertenzivnu terapiju. Lijekovi izbora su labetalol, metildopa, nifedipin i hidralazin (66). Zabrinjavajuća komplikacija i jedan od češćih uzroka mortaliteta u majke sa preeklampsijom jest pojava moždanog udara. Hemoragijski moždani udar češći je oblik u ovakvih pacijentica upravo zbog učestalije pojave visokih arterijskih tlakova (85).

Plod je u trudnoći kompliciranoj preeklampsijom zbog poremećaja uteroplacentarne jedinice izložen riziku za intrauterini zastoj u rastu, oligohidramnij, abrupciju placente, spontani početak preuranjenog poroda i krajnje nepovoljni ishod kao što je smrt (64). Ovakav razvoj događaja u trudnoći izbjegava se na način da se u slučaju zamjećivanja fetalne patnje inducira porod, osobito u slučajevima teške preeklampsije; stoga su ovakva djeca često ijatrogeno preuranjeno rođena te razvijaju prematuritetne komplikacije (64,78).

Postoje dokazi da su žene sa preeklampsijom u trudnoći predisponirane za kasniji razvoj cerebrovaskularne bolesti (64,68). Po jednoj teoriji, endotelno oštećenje u preeklampsiji ostavlja cjeloživotnu predispoziciju za razvoj ovih bolesti, i to tim više ukoliko je tijekom života bilo prisutno više preeklamptičkih trudnoća (86). Prema drugoj teoriji, razvoj cerebrovaskularne bolesti, pa tako i preeklampsije uvjetovan je klasičnim rizičnim čimbenicima, kao što je abdominalna pretilost, hipertenzija, hiperlipidemija i hiperglikemija (87).

## 6. HELLP SINDROM

HELLP sindrom jest akronim za stanje koje uključuje hemolizu, elevirane jetrene enzime i trombocitopeniju. Većina slučajeva javlja se u razdoblju od 27. do 37. tjedna gestacije, iako je moguć i raniji razvoj bolesti (8,88). Postpartalni slučajevi bilježe se u 20% pacijentica sa HELLP sindromom i tada se manifestira uglavnom unutar 48 sati od poroda (8). HELLP sindrom bilježi incidenciju manju od 1% trudnoća (8,14,23,67). Smatra se da je teška forma preeklampsije jer koegzistira sa preeklampsijom u 70% do 80% slučajeva i poremećaji dijele sličnu patogenezu, međutim, može nastati i bez prisutnosti preeklampsije (67).

Inicijalnim uzročnikom nastanka ovog kompleksnog patofiziološkog procesa smatra se nedostatak imunotolerancije na placentarne antigene trofoblasta (67). Zbog toga dolazi do abnormalne placentacije te hipoperfuzije posteljice, tim više što su potrebe za izmjenom krvi veće (11,67). Posljedica jest disfunkcija endotela placente te otpuštanje različitih medijatora, primjerice dušikovog oksida, endotelina i prostaglandina, koji će dovesti do endotelne disfunkcije u majke, aktivacije trombocita te aktivacije sistemske koagulacije i arterijske hipertenzije (8,24,67). Sistemski se oštećuje endotel, krvnoj struji izlaže se tkivni faktor i time aktivira von Willenbrandov faktor koji dalje promovira agregaciju i adheziju trombocita (67). Zbog oštećenja endotela i aktivacije koagulacijskog sustava, dolazi do nakupljanja fibrina u mikrocirkulaciji. Eritrociti se prolaskom kroz fibrinsku mrežu uništavaju, dakle, dolazi do mikroangiopatske ozljede i posljedične hemolize, a produkti hemolize dalje pojačavaju kaskadu koagulacije. Ovakvi mehanizmi sudjeluju i u jetrenom oštećenju. Fibrin se taloži i unutar jetrenih sinusoida pa dolazi do opstrukcije protoka krvi, vazospazma i ishemije tkiva te se razvija disfunkcija jetrenog parenhima. Također, nekroza nastaje i uslijed otpuštanja Fas liganda i potaknutog stvaranja čimbenika nekroze tumora alfa (TNF- $\alpha$ ) koji djeluje proapoptotički na hepatocite (67). Na jetri ovakav poremećaj može dovesti do komplikacija poput intraparenhimnog ili subkapsularnog krvarenja, a još je opasnija posljedica ukoliko dođe do ruptуре stvorenog hematoma i jetre sa intraperitonealnim krvarenjem (11,24). Ovakva aktivacija koagulacijskog sustava može dovesti do najčešće komplikacije ovog sindroma, razvoja DIK-a, a od drugih komplikacija, moguća je pojava renalne disfunkcije, abrupcije placente, plućnog edema i ablacije retine (14,18,23). Određeni broj slučajeva HELLP sindroma povezan je sa LCHAD mutacijom, ali razvoj bolesti nije do kraja razjašnjen niti u ovih pacijentica (14,23,50,60).

Najčešći simptomi s kojima se bolesnice prezentiraju jesu bol u abdomenu, točnije u gornjem desnom kvadrantu ili epigastriju, zatim mučnina, povraćanje, glavobolja, slabost, a nešto rjeđe prisutni su žutica i krvarenje. Nisu rijetki asimptomatski slučajevi, a hipertenzija je prisutna u

85% pacijentica (7,8,11,23,24). Dijagnoza se postavlja klinički uz relevantne laboratorijske nalaze. Za dijagnozu HELLP sindroma pomažu nam tzv. Tennessee kriteriji koji su prikazani u tablici 4. Zbog hemolize uslijed nakupljanja fibrina nastaje anemija, a u razmazu krvi mogu se vidjeti shistociti. Povišene su razine laktat dehidrogenaze (LDH) i nekonjugiranog bilirubina, a haptoglobin je snižen (89–91). Hemoliza povećava i razine aminotransferaza, međutim, glavni razlog njihovih povišenih razina u serumu jest jetreno oštećenje (89). Aminotransferaze su povećane od 2 do 30 puta iznad gornje referentne vrijednosti (24). Razvoj anemije prati se padom hemoglobina i hematokrita (91). Trombocitopenija prema Tennessee kriterijima treba biti ispod 100 000  $\mu\text{L}$ , dok u Mississippi kriterijima stupanj 3 predstavlja skupinu pacijentica sa brojem trombocita ispod 150 000/ $\mu\text{L}$ . (tablica 5). Ova skupina na prijelazu je iz teške preeklampsije u HELLP sindrom pa je potreban oprez zbog mogućeg brzog pogoršanja i prelaska u nižu skupinu (89,91,92). Parcijalni HELLP sindrom dijagnosticira se ukoliko nije zadovoljen jedan od tri Tennessee kriterija što ne znači da će i tijekom bolesti biti povoljniji (89,91).

Tablica 4. Tennessee kriteriji za dijagnozu HELLP sindroma. Prilagođeno prema (14)

|    |  |
|----|--|
| 1. | Trombociti $\leq$ 100 000/ $\mu\text{L}$   |
| 2. | AST $\geq$ 70 IU/L ili LDH $\geq$ 600 IU/L |
| 3. | Hemoliza na perifernom razmazu krvi        |

AST = aspartat aminotransferaza

Tablica 5. Mississippi kriteriji za procjenu težine HELLP sindroma. Prilagođeno prema (91)

| Stupanj | Kriteriji   |
|---------|---|
| 1.      | Trombociti $\leq$ 50 000/ $\mu\text{L}$<br>LDH $\geq$ 600 UI/L<br>AST $\geq$ 70 IU/L  |
| 2.      | Trombociti $\leq$ 100 000/ $\mu\text{L}$<br>LDH $\geq$ 600 UI/L<br>AST $\geq$ 70 IU/L |
| 3.      | Trombociti $\leq$ 150 000/ $\mu\text{L}$<br>LDH $\geq$ 600 UI/L<br>AST $\geq$ 40 IU/L |

AST = aspartat aminotransferaza; LDH = laktat dehidrogenaza

Diferencijalno-dijagnostički, AFLP može biti teška za razlikovati od HELLP sindroma, a njihove razlike i sličnosti opisane su prethodno (7,43,59). Potrebno je također isključiti i druge bolesti koje se mogu prezentirati sa trombocitopenijom, kao i fiziološki pad trombocita u sklopu gestacijske trombocitopenije. Preeklampsija, primarna imunosna trombocitopenija (ITP), trombotička trombocitopenička purpura, hemolitičko uremijski sindrom, sistemski eritematozni lupus i antifosfolipidni sindrom su dodatna stanja koja mogu uzrokovati pad broja trombocita u trudnoći (91,93). Gestacijska trombocitopenija najčešći je uzrok pada broja trombocita, do 59% slučajeva, a sljedeća tri podjednako česta uzroka su ITP, preeklampsija i HELLP sindrom. U razlikovanju može pomoći činjenica da je pri ITP-u i HELLP sindromu trombocitopenija jače izražena, odnosno doseže razine trombocita ispod 100 000/ $\mu$ L (89).

Komplikacija koja je od posebne važnosti jest krvarenje u jetru s mogućnošću ruptуре stvorenog hematoma i posljedično jetre. Ukoliko se pacijentica žali na nagle veoma jake bolove u epigastriju ili gornjem desnom kvadrantu, leđima i desnom ramenu uz hipotenziju, potrebno je razmišljati o ovoj komplikaciji i hitno pristupiti slikovnoj dijagnostičkoj obradi (8,90). Obično se počinje ultrazvučnim pregledom, a CT se obično preferira nad MR-om zbog bržeg izvođenja i lakše dostupnosti. U stabilnih pacijentica treba ispraviti koagulopatiju i pratiti veličinu hematoma, a transfuzijske pripreme dati ovisno o stanju, dok je kod nestabilnih pacijentica sa rupturiranim hematomom, osim nadoknade volumena, potrebno hitno zaustavljanje krvarenja, bilo embolizacijom hepatalne arterije ili kirurški. Transplantacija jetre krajnja je opcija (90,94).

Konačna terapijska opcija za HELLP sindrom je porod. Ovisno o gestacijskoj dobi, postoje načini kako i kada bi porod bio optimalan, ali ne postoje čvrsti dokazi na kojima bi se temeljile preporuke. Uvijek je prvo potrebno stabilizirati majku za porod. Iako ne postoji striktni konsenzus oko trajanja trudnoće i indikacije za hitni porod kod HELLP sindroma, generalno kod trudnoća koje traju > 34 tjedna, porod je hitno indiciran, kao i kod trudnoća koje nisu dosegle razdoblje iznad koje bi plod preživio *ex utero* (11,14,65,89,91,95). Ukoliko se HELLP sindrom dijagnosticira prije ove gestacijske dobi, porod se odgađa 48 sati kako bi se provela kortikosteroidna terapija radi povećanja zrelosti fetalnih pluća (65,95,96). Upotreba kortikosteroida s ciljem liječenja simptoma HELLP sindroma u majke je kontroverzna i u praksi se koristi izvan odobrenih indikacija (tzv. „*off label*“ terapija) (95,97). U slučaju da su se razvile komplikacije HELLP sindroma poput edema pluća, akutnog bubrežnog zatajenja, abrupcije placente ili DIK-a, ili ukoliko plod nije vijabilan, porod je također indiciran odmah neovisno o gestacijskoj dobi djeteta (65). Magnezijev sulfat daje se profilaktički kako bi se spriječila pojava konvulzija, a također i zaštitio djetetov mozak uslijed nezrelosti (11,65,95,98).

Prema podacima u literaturi mortalitet majki kreće se oko 5%, dok je za plod puno veći i doseže do 30% (7,14). Najčešći uzroci perinatalne smrti vezani su uz gestacijsku dob djeteta (89,91).

Intrauterini zastoj u rastu također je povezan sa HELLP sindromom, a zajedno s abrupcijom posteljice predstavlja bitan udio u perinatalnom mortalitetu. Kod pacijentica s rupturom jetre, smrt ploda uslijedila je prema nekim izvorima do čak 80% slučajeva (89).

Postpartalno tijekom majčinog oporavka može se očekivati tranzitorno pogoršanje laboratorijskih nalaza u obliku povišenja razina aminotransferaza. Međutim, ovakvi laboratorijski nalazi bilježe se eventualno do 48 sati postpartalno, a unutar 4 do 5 dana jetreni enzimi bi se u nekompliciranim slučajevima trebali normalizirati (92). Potpun oporavak očekuje se u većine pacijentica (91). Istraživanja pokazuju da su sljedeće trudnoće za većinu pacijentica boljih ishoda i sa manje komplikacija nego u primigravida sa HELLP sindromom (99). Međutim, u žena koje su preboljele HELLP sindrom ipak je nešto veća učestalost patologije u narednoj trudnoći nego u općoj populaciji trudnica (67,99).



## 7. ZAKLJUČAK

Trudnoća predstavlja novo fiziološko stanje za ženu. Jetra i parametri koji ukazuju na rad jetre mijenjaju se i to različito intenzivno, ovisno o razdoblju gestacije. Stoga je za prepoznavanje patologije jetre u trudnoći potrebno uzeti u obzir normalne pojave očekivane za trudnoću. Jetrene bolesti u trudnoći nisu toliko rijetke, a kada su prisutne, njihova klinička slika može biti itekako promijenjena.

Uzroci jetrene disfunkcije u trudnoći mogu se podijeliti u tri kategorije. Pacijentice s kroničnom jetrenom bolešću jetre čine jednu od skupina. Kronični virusni i autoimuni hepatitis i te metaboličke bolesti jetre i ciroza bilo kojeg uzroka primjer su patologije koja spada u ovu kategoriju. Drugu skupinu čine slučajevi oštećenja jetre koji se razvijaju tijekom trudnoće. Ovdje spadaju zaraze akutnim virusnim hepatitisima te oštećenja jetre uzrokovana lijekovima i toksinima. Takvi događaji nisu specifični za određenu gestacijsku dob, stoga je ove diferencijalne dijagnoze potrebno uvijek uzeti u obzir u slučaju zabilježenih patoloških razina jetrenih enzima ili pokazatelja oštećenja jetrene funkcije. Bolesti jetre povezane s trudnoćom su bolesti koje se isključivo povezuju s trudnoćom, a izvan toga vremena ih se ne nalazi. Ove bolesti relativno su karakteristične za određeni period trudnoće pa je ovo bitan diferencijalno-dijagnostički podatak.

Oštećenje jetrene funkcije u trudnoći može ostaviti posljedice i na zdravlje majke i ploda te zahtjeva poseban pristup liječenju zbog potencijalne ugroze djeteta samim terapijskim pristupom. Zbog toga je potreban interdisciplinarni pristup koji uključuje ginekologa, pedijatra, hepatologa, a povremeno i hematologa, nefrologa, kardiologa i drugih specijalista. Ove bolesti mogu biti multisistemske, stoga jetrena lezija ne mora biti jedina patologija, osobito ukoliko dođe do progresije bolesti. Kako ne bi došlo do napredovanja bolesti, potrebno je rano posumnjati na opasnost za trudnoću i u tom smislu pristupiti pravovremenoj, ciljanoj dijagnostici i terapiji. Otežavajuća okolnost prilikom pojave ovih bolesti je široka diferencijalna dijagnoza s preklapanjima između različitih bolesti. Bolesnice s jetrenom bolešću vezanom uz trudnoću imaju više ili manje povećan rizik za ponavljanje bolesti u kasnijim trudnoćama, a određeni dio pacijentica može razviti i druge hepatobilijarne i cerebrovaskularne bolesti kasnije u životu.

## 8. ZAHVALE

Veliko hvala mojoj mentorici na strpljenju, uputama i pomoći u nastanku ovog diplomskog rada!  
Hvala obitelji, dečku, prijateljima i rodbini koji su bili tu za mene tijekom ovih šest godina, ali i puno prije toga. Učinili ste ovaj dio mog života lijepom uspomenom!

## 9. LITERATURA

1. Juza RM, Pauli EM. Clinical and surgical anatomy of the liver: A review for clinicians. *Clin Anat.* 2014 Jul;27(5):764–9.
2. Davidson S. Hepatology: Functional Anatomy and Physiology. U: Anstee QM, Jones DEJ ur. *Davidson's Principles and Practice of Medicine.* 23. izd. London: Elsevier; 2018. Str. 848-851.
3. Vernon H, Wehrle CJ, Alia VSK, Kasi A. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Liver. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [ažurirano 26. 11. 2022.; pristupljeno: 25. 4. 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500014/>
4. Kline TL, Zamir M, Ritman EL. Relating Function to Branching Geometry: A Micro-CT Study of the Hepatic Artery, Portal Vein, and Biliary Tree. *Cells Tissues Organs.* 2011;194(5):431–42.
5. Škrablin S. Fiziološke promjene u tijelu trudnice – prilagodba na trudnoću. U: Orešković S, Delmiš J, i sur. *Fetalna medicina i opstetricija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 121–4.
6. Gonzalez-Brown V, Frey HA. The Hepatobiliary System: An Overview of Normal Function and Diagnostic Testing in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2020 Mar;63(1):122–33.
7. Sharma AV, John S. Liver Disease In Pregnancy. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [ažurirano 21. 6. 2022.; pristupljeno: 14. 5. 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482201/>
8. Sarkar M, Brady CW, Fleckenstein J, Forde KA, Khungar V, Molleston JP, i sur. Reproductive Health and Liver Disease: Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2021 Jan;73(1):318.
9. Lim E, Mouyis M, MacKillop L. Liver diseases in pregnancy. *Clin Med.* 2021 Sep;21(5):e441–5.
10. Ma K, Berger D, Reau N. Liver Diseases During Pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2019 May;23(2):345–61.
11. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol.* 2016 Apr 1;64(4):933–45.

12. Westbrook RH, Yeoman AD, O'Grady JG, Harrison PM, Devlin J, Heneghan MA. Model for End-Stage Liver Disease Score Predicts Outcome in Cirrhotic Patients During Pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Aug;9(8):694–9.
13. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2016 Feb;111(2):176.
14. García-Romero CS, Guzman C, Cervantes A, Cerbón M. Liver disease in pregnancy: Medical aspects and their implications for mother and child. *Ann Hepatol*. 2019 Jul 1;18(4):553–62.
15. Belay T, Woldegiorgis H, Gress T, Rayyan Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy with concomitant hepatitis C virus infection, Joan C. Edwards SOM, Marshall University. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr;27(4):372.
16. Snijdewind IJM, Smit C, Schutten M, Nellen FJB, Kroon FP, Reiss P, i sur. Low mother-to-child-transmission rate of Hepatitis C virus in cART treated HIV-1 infected mothers. *J Clin Virol*. 2015 Jul 1;68:11–5.
17. Buchel E, Van Steenberghe W, Nevens F, Fevery J. Improvement of Autoimmune Hepatitis During Pregnancy Followed by Flare-Up After Delivery. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2002 Dec;97(12):3160.
18. Morisco F, Bruno R, Bugianesi E, Burra P, Calvaruso V, Cannoni A, i sur. AISF position paper on liver disease and pregnancy. *Dig Liver Dis*. 2016 Feb 1;48(2):120–37.
19. Lao TT. Drug-induced liver injury in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 Oct;68:32–43.
20. Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y, Daudi N, Adler R, Shouval D, i sur. Acute Hepatitis A Infection in Pregnancy Is Associated With High Rates of Gestational Complications and Preterm Labor. *Gastroenterology*. 2006 Apr 1;130(4):1129–34.
21. Zhang SL, Han XB, Yue YF. Relationship between HBV viremia level of pregnant women and intrauterine infection: nested PCR for detection of HBV DNA. *World J Gastroenterol*. 1998 Feb 15;4(1):61–3.
22. Tosone G, Maraolo AE, Mascolo S, Palmiero G, Tambaro O, Orlando R. Vertical hepatitis C virus transmission: Main questions and answers. *World J Hepatol*. 2014 Aug 27;6(8):538–48.

23. Kelly C, Pericleous M. Pregnancy-associated liver disease: a curriculum-based review. *Frontline Gastroenterol*. 2018 Jul;9(3):170–4.
24. Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Jakopcic I, Majurec I, Brncic-Fischer A, Sobocan N, i sur. Liver Disease During Pregnancy: A Challenging Clinical Issue. *Med Sci Monit*. 2018 Jun 15;24:4080–90.
25. Abedin P, Weaver JB, Egginton E. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Prevalence and Ethnic Distribution. *Ethn Health*. 1999 May;4(1–2):35–7.
26. Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: A population-based cohort study. *Hepatology*. 2013 Oct;58(4):1385–91.
27. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis*. 2016 Feb;20(1):177–89.
28. Zamah AM, El-Sayed YY, Milki AA. Two cases of cholestasis in the first trimester of pregnancy after ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril*. 2008 Oct 1;90(4):1202.e7-1202.e10.
29. Mutlu MF, Aslan K, Guler I, Mutlu I, Erdem M, Bozkurt N, i sur. Two cases of first onset intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with moderate ovarian hyperstimulation syndrome after IVF treatment and review of the literature. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. 2017 Jul;37(5):547–9.
30. Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Lövgren-Sandblom A, Tahir M, Oduwale O, Jamaludin NA, i sur. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Levels of Sulfated Progesterone Metabolites Inhibit Farnesoid X Receptor Resulting in a Cholestatic Phenotype. *Hepatal Baltim Md*. 2013 Feb;57(2):716–26.
31. Abu-Hayyeh S, Ovadia C, Lieu T, Jensen DD, Chambers J, Dixon PH, i sur. Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatal Baltim Md*. 2016 Apr;63(4):1287–98.
32. Pataia V, Dixon PH, Williamson C. Pregnancy and bile acid disorders. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. 2017 Jul 1;313(1):G1–6.
33. Diken Z, Usta IM, Nassar AH. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol*. 2014 Jan;31(1):1–8.

34. Bacq Y, Le Besco M, Lecuyer AI, Gendrot C, Potin J, Andres CR, i sur. Ursodeoxycholic acid therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Results in real-world conditions and factors predictive of response to treatment. *Dig Liver Dis.* 2017 Jan;49(1):63–9.
35. Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2013 May;120(6):717–23.
36. Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszcak E, Dixon PH, i sur. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2019 Sep 7;394(10201):849–60.
37. Zhang Y, Lu L, Victor DW, Xin Y, Xuan S. Ursodeoxycholic Acid and S-adenosylmethionine for the Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis. *Hepat Mon.* 2016 Jul 23;16(8):e38558.
38. Liu J, Murray AM, Mankus EB, Ireland KE, Acosta OM, Ramsey PS. Adjuvant Use of Rifampin for Refractory Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018 Sep;132(3):678.
39. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Ilio CD, 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. *The Lancet.* 2019 Mar 2;393(10174):899–909.
40. Girling J, Knight CL, Chappell L; the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2022;129(13):e95–114.
41. American College of Obstetricians and Gynecologists. Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. [Internet] *ACOG*;2021;138(1). [pristupljeno: 27. 5. 2023.] Dostupno na: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2021/07/medically-indicated-late-preterm-and-early-term-deliveries>
42. Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, LaCoursiere DY, i sur. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 May;212(5):667.e1-667.e5.
43. Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG. Acute fatty liver of pregnancy: clinical outcomes and expected duration of recovery. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Nov;209(5):456.e1-456.e7.

44. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JGC. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut*. 2002 Dec;51(6):876–80.
45. Natarajan SK, Ibdah JA. Role of 3-Hydroxy Fatty Acid-Induced Hepatic Lipotoxicity in Acute Fatty Liver of Pregnancy. *Int J Mol Sci*. 2018 Jan 22;19(1):322.
46. Eskelin PM, Laitinen KA, Tyni TA. Elevated hydroxyacylcarnitines in a carrier of LCHAD deficiency during acute liver disease of pregnancy – A common feature of the pregnancy complication? *Mol Genet Metab*. 2010 Jun 1;100(2):204–6.
47. Matern D, Hart P, Murtha AP, Vockley J, Gregersen N, Millington DS, i sur. Acute fatty liver of pregnancy associated with short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Pediatr*. 2001 Apr 1;138(4):585–8.
48. Innes AM, Seargeant LE, Balachandra K, Roe CR, Wanders RJA, Ruiten JPN, i sur. Hepatic Carnitine Palmitoyltransferase I Deficiency Presenting as Maternal Illness in Pregnancy. *Pediatr Res*. 2000 Jan;47(1):43–43.
49. Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LH, Larson C, Shih VE. Fetal Fatty Acid Oxidation Defects and Maternal Liver Disease in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006 Jan;107(1):115.
50. Ibdah JA, Dasouki MJ, Strauss AW. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: Variable expressivity of maternal illness during pregnancy and unusual presentation with infantile cholestasis and hypocalcaemia. *J Inher Metab Dis*. 1999 Oct;22(7):811–4.
51. Ademiluyi A, Amakye DO, Jackson N, Betty S. Acute Fatty Liver of Pregnancy. *Am J Case Rep*. 2021 Nov 28;22:e933252-1-e933252-4.
52. Wang L, Gan Q, Du S, Zhao Y, Sun G, Lin Y, i sur. Acute fatty liver of pregnancy cases in a maternal and child health hospital of China. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul 17;99(29):e21110.
53. Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute Fatty Liver Disease of Pregnancy: Updates in Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2017 Jun;112(6):838.
54. Wong M, Hills F, Vogler K, Zardawi I, Nandi N. Acute Fatty Liver of Pregnancy From 18 Weeks' Gestation. *Hepatology*. 2020 Jun;71(6):2167–9.

55. Goel A, Ramakrishna B, Zachariah U, Ramachandran J, Eapen CE, Kurian G, i sur. How accurate are the Swansea criteria to diagnose acute fatty liver of pregnancy in predicting hepatic microvesicular steatosis? *Gut*. 2011 Jan 1;60(1):138–9.
56. Wei Q, Zhang L, Liu X. Clinical diagnosis and treatment of acute fatty liver of pregnancy: A literature review and 11 new cases: Acute fatty liver of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010 Jul 12;36(4):751–6.
57. Goel A, Lye Ch'ng C, Eapen CE, Balasubramanian KA, Elias E. Acute Fatty Liver of Pregnancy: Better Understanding of Pathogenesis and Earlier Clinical Recognition Results in Improved Maternal Outcomes. *EMJ Hepatol*. 2018 May 31;72–9.
58. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P; UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut*. 2008 Feb 27;57(7):951–6.
59. Minakami H, Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Akaishi R, Nishida R. Differentiation of acute fatty liver of pregnancy from syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet counts: AFLP and HELLP syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 Mar;40(3):641–9.
60. Tyni T, Pihko H. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Acta Paediatr*. 1999;88(3):237–45.
61. Wang HY, Jiang Q, Shi H, Xu YQ, Shi AC, Sun YL, i sur. Effect of caesarean section on maternal and foetal outcomes in acute fatty liver of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016 Jul 8;6:28826.
62. Fesenmeier MF, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 May 1;192(5):1416–9.
63. Ko HH, Yoshida E. Acute fatty liver of pregnancy. *Can J Gastroenterol*. 2006 Jan;20(1):25–30.
64. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020 Jun;135(6):e237. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003891



65. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in Pregnancy: Executive Summary. ACOG. *Obstet Gynecol.* 2013 Nov;122(5):1122. DOI: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88
66. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management [Internet]. NICE; 2019 [ažurirano 17. 4. 2023.; pristupljeno 4. 6. 2023.]. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/chapter/Recommendations#management-of-pre-eclampsia>
67. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Feb;166(2):117–23.
68. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia. *Circ Res.* 2019 Mar 29;124(7):1094–112.
69. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Sep 1;170(1):1–7.
70. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal Morbidity Associated With Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2014 Oct;124(4):771.
71. Wadhvani P, Saha PK, Kalra JK, Gainder S, Sundaram V. A study to compare maternal and perinatal outcome in early vs. late onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Sci.* 2020 May;63(3):270–7.
72. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016 Apr 19;353:i1753.
73. Henderson JT, Thompson JH, Burda BU, Cantor A. Preeclampsia Screening: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2017 Apr 25;317(16):1668–83.
74. Landman AJEMC, van Limburg Stirum EVJ, de Boer MA, van 't Hooft J, Ket JCF, Leemhuis AG, i sur. Long-term health and neurodevelopment in children after antenatal exposure to low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: A systematic

- review of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Dec 1;267:213–20.
75. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaitong P, Jaovisidha A, i sur. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2 Suppl):S844–66.
76. Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *The BMJ.* 2012 Jul 9;345:e4342.
77. Đelmiš J, Habek D, Ivanišević M, Košec V, Muller A, Petrović O, i sur. Croatian society for perinatal medicine: Consensus statement and recommendations for the risk assessment of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Sep 2021.;264:389–91.
78. Bernardes TP, Zwertbroek EF, Broekhuijsen K, Koopmans C, Boers K, Owens M, i sur. Delivery or expectant management for prevention of adverse maternal and neonatal outcomes in hypertensive disorders of pregnancy: an individual participant data meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Apr;53(4):443–53.
79. World Health Organization. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [pristupljeno 2023 Jun 7]. Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/183037>
80. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009 [pristupljeno 7. 6. 2023.];(1). Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004661.pub3/full>
81. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10;2010(11):CD000025.
82. Shepherd E, Salam RA, Manhas D, Synnes A, Middleton P, Makrides M, i sur. Antenatal magnesium sulphate and adverse neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2019 Dec 6;16(12):e1002988.
83. GOV.UK. Magnesium sulfate: risk of skeletal adverse effects in the neonate following prolonged or repeated use in pregnancy [Internet]. GOV.UK. [pristupljeno 7. 6. 2023.].

Dostupno na: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/magnesium-sulfate-risk-of-skeletal-adverse-effects-in-the-neonate-following-prolonged-or-repeated-use-in-pregnancy>

84. Đelmiš J. Hipertenzija, preeklampsija/eklampsija. U: Đelmiš J, Orešković S i sur. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 417–29.
85. Crovetto F, Somigliana E, Peguero A, Figueras F. Stroke during pregnancy and pre-eclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013 Dec;25(6):425.
86. Newstead J, von Dadelszen P, Magee LA. Preeclampsia and future cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2007 Mar;5(2):283–94.
87. Berends AL, de Groot CJM, Sijbrands EJ, Sie MPS, Benneheij SH, Pal R, i sur. Shared Constitutional Risks for Maternal Vascular-Related Pregnancy Complications and Future Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2008 Apr;51(4):1034–41.
88. Gangadhar L, Rengaraj S, Thiyagalingam S, Bethou A. Maternal and perinatal outcome of women with early-onset severe pre-eclampsia before 28 weeks: Is expectant management beneficial in a low-resource country? A prospective observational study. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2023 Jun;161(3):1075–82.
89. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009 Feb 26;9:8.
90. Ditisheim A, Sibai BM. Diagnosis and Management of HELLP Syndrome Complicated by Liver Hematoma. *Clin Obstet Gynecol*. 2017 Mar;60(1):190–7.
91. Martin JN, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: The integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Oct;195(4):914–34.
92. Hupuczi P, Nagy B, Sziller I, Rigó B, Hraby E, Papp Z. Characteristic Laboratory Changes in Pregnancies Complicated by HELLP Syndrome. *Hypertens Pregnancy*. 2007 Jan;26(4):389–401.
93. Subtil SFC, Mendes JMB, Areia ALF de A, Moura JPAS. Update on Thrombocytopenia in Pregnancy. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia RBGO Gynecol Obstet*. 2020 Dec;42(12):834–40.

94. Grand'Maison S, Sauvé N, Weber F, Dagenais M, Durand M, Mahone M. Hepatic Rupture in Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets Syndrome: *Obstet Gynecol*. 2012 Mar;119(3):617–25.
95. National institute for Health and Excellence. Preterm labour and birth. [Internet] NICE; 2015. [ažurirano 10. 6. 2022.; citirano 3. 6. 2023.] Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/chapter/Recommendations>
96. Fitzpatrick KE, Hinshaw K, Kurinczuk JJ, Knight M. Risk Factors, Management, and Outcomes of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets Syndrome and Elevated Liver Enzymes, Low Platelets Syndrome. *Obstet Gynecol*. 2014 Mar;123(3):618–27.
97. Rimaitis K, Grauslyte L, Zavackiene A, Baliuliene V, Nadisauskiene R, Macas A. Diagnosis of HELLP Syndrome: A 10-Year Survey in a Perinatology Centre. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Jan;16(1):109.
98. Kamimura K, Abe H, Kawai H, Kamimura H, Kobayashi Y, Nomoto M, i sur. Advances in understanding and treating liver diseases during pregnancy: A review. *World J Gastroenterol WJG*. 2015 May 7;21(17):5183–90.
99. Malmström O, Håberg SE, Morken NH. Probability and outcomes of second pregnancy after HELLP syndrome in the first: A population-based registry study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(9):1206–13.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 19.6.1998. u Ogulinu. Pohađala sam Prvu osnovnu školu Ogulin i potom upisala opći gimnazijski smjer u Gimnaziji i strukovnoj školi Bernardina Frankopana, također u Ogulinu. Akademske godine 2017./2018. upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

U srednjoj školi sudjelovala sam na natjecanjima mladih Crvenoga križa. Tijekom studija bila sam aktivni član Studentske sekcije za kardiologiju (ak. god. 2020./2021 i 2021./2022.), Studentske sekcije za pedijatriju (ak. god. 2022./2023.) i Studentske sekcije za infektologiju (ak. god. 2022./2023.). Sudjelovala sam na demonstraturama iz Histologije i embriologije u akademskoj godini 2019./2020. Također sam volontirala na radionicama Bolnice za medvjediće i kao demonstrator na Katedri za internu medicinu u sklopu nastave Kliničke propedeutike tijekom akademske godine 2022./2023. Volontirala sam i na Zavodu za hitnu medicinu Krapinsko-zagorske županije.

Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.