

Nasljedne trombofilije u trudnoći - uloga primalje u liječenju

Vukas, Darija

Undergraduate thesis / Završni rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split / Sveučilište u Splitu**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:952591>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-05**

Repository / Repozitorij:



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija
SVEUČILIŠTE U SPLITU

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

PRIMALJSTVO

Darija Vukas

**NASLJEDNE TROMBOFILIJE U TRUDNOĆI – ULOGA
PRIMALJE U LIJEČENJU**

Završni rad

Split, 2015.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

PRIMALJSTVO

Darija Vukas

NASLJEDNE TROMBOFILIJE U TRUDNOĆI – ULOGA

PRIMALJE U LIJEČENJU

INHERITED THROMBOPHILIAS DURING

PREGNANCY –ROLE OF MIDWIVES DURING

TREATMENT

Završni rad/Bachelor's Thesis

Mentor:

Zdeslav Benzon, dr. med.

Split, rujan 2015.

Zahvala:

Zahvaljujem se svom mentoru dr. Zdeslavu Benzoni i članovima povjerenstva dr. Zoranu Meštroviću i prof. Deani Švaljug, na strpljenju, pomoći i vodstvu pri izradi ovog završnog rada, ali i tijekom trogodišnjeg obrazovanja na studijskom programu Primaljstva.

1. UVOD.....	1
1.1. Nasljedne trombofilije	1
1.1.1. Mutacija faktora V Leiden	3
1.1.2. Mutacija protrombinskog gena	3
1.1.3. Manjak proteina C	4
1.1.4. Manjak proteina S	5
1.1.5. Manjak antitrombina.....	5
1.1.6. Hiperhomocisteinemija.....	6
1.2. Trombofilija i trudnoća	6
1.3. Testiranje i probir.....	7
1.4. Trudnoća i hiperkoagulabilnost	8
1.5. Trombofilija i komplikacije u trudnoći.....	10
1.5.1. Preeklampsija.....	10
1.5.2. Abrupcija posteljice	11
1.5.3. Intrauterini zastoj rasta.....	11
1.5.4. Gubitak ploda.....	11
1.6. Prevencija i liječenje	12
1.6.1. Heparin.....	13
1.6.2. Liječenje.....	14
1.7. Uloga primalje u liječenju.....	15
2. CILJ RADA	17
3. RASPRAVA.....	18
4. ZAKLJUČAK.....	19
5. SAŽETAK	20
6. SUMMARY	21
7. LITERATURA	22
8. ŽIVOTOPIS	23

1. UVOD

Trudnoća je posebno stanje u životu žene u kojem se odvija niz fizioloških promjena, ali i potencijalno patoloških koje zahtjevaju liječenje. Jedna od mogućih patoloških promjena za vrijeme trudnoće je trombofilija. Trombofilija je povećana sklonost zgrušavanja krvi. Može biti urođeni ili stečeni poremećaj koji može dovesti do nastanka tromboze (venske i arterijske).

Tromboza je bolest krvnih žila koju označava stvaranje ugruška odnosno tromba u krvnim žilama, a nastaje zbog različitog djelovanja stečenih i genetskih čimbenika rizika. Neki od njih su dob, spol, operativni zahvat, trauma, imobilizacija, prisustvo antifosfolipidnih antitijela, hiperhomocisteinemija, povišena razina nekih faktora koagulacije, maligne bolesti, estrogeni, trudnoća i babinje, pušenje, debljina, šećerna bolest, povišene masnoće u krvi.

1856. godine, Rudolf Virchow je postavio uvjete koji predisponiraju razvitak venske tromboze: zastoj, lokalna trauma stijenke krvne žile i hiperkoagulacija (1). Rizik raste tijekom normalne trudnoće. Pritisak zdjelčnih vena i donje šuplje vene zbog rastućeg uterusa čini venski sustav donjih ekstremiteta posebno osjetljivim na zastoj krvi. Promjene u protoku krvi su najučestaliji predisponirajući rizični čimbenik za nastanak venske tromboze. Venska tromboza je ozbiljna komplikacija trudnoće, poroda i babinja jer izravno ugrožava majčino stanje.

Tablica 1. TROMBOFILIJE – podjela na nasljedne i stečene

Izvor: Hematologija; Boris Labar, Erik Hauptmann, Školska knjiga, Zagreb, 2007.

NASLJEDNE	STEČENE
Mutacija faktora V Leiden	Hiperhomocisteinemija
Mutacija protrombinskog gena	Visoka koncentracija F VIII, IX, XI
Manjak proteina C	Antifosfolipidni sindrom
Manjak proteina S	
Manjak antitrombina	

1.1. Nasljedne trombofilije

Poznato je da su čimbenici rizika koji uzrokuju pojavu nasljedne trombofilije vezani uz mutacije gena koji kontroliraju zgrušavanje krvi. Tome u prilog govori podatak da je izdvojeno oko 30 gena čije mutacije uzrokuju nasljedni poremećaj zgrušavanja krvi koji vodi u trombozu, te uzrokuje doživotno pojačanu sklonost zgrušavanju krvi, odnosno hiperkoagulabilnost (2).

Glavne forme prirodnih trombofilija koje su do sada prepoznate su:

- manjak antitrombina
- manjak proteina C
- manjak proteina S
- mutacije faktora Leiden V
- mutacija protrombinskog gena

Najvažniji čimbenik rizika od nastanka navedenih prirodnih trombofilija je pozitivna anamneza prethodnog VTE-a (venski tromboembolizam).

Nasljedna trombofilija postoji u 15% populacije zapadnih zemalja, ali s njom je povezano dosta slučajeva VTE u trudnoći.

Niskorizične nasljedne trombofilije su: heterozigotnost za FV Leiden, heterozigotnost za protrombin, nedostatak proteina C ili proteina S.

Visokorizične nasljedne trombofilije su: nedostatak antitrombina, istovremeno prisutna heterozigotnost za mutaciju protrombina i faktora V Leiden, homozigotnost za faktor V Leiden ili homozigotnost za mutaciju protrombina.

Nasljedna trombofilija može utjecati na normalni sustav koagulacije ili mijenjati razine određenih faktora zgrušavanja krvi (3).

1.1.1. Mutacija faktora V Leiden

Faktor V je neaktivan faktor zgrušavanja koji se nalazi u krvotoku. Pod djelovanjem trombina dolazi do njegovog aktiviranja u procesu stvaranja ugruška. Za deaktivaciju faktora V neophodan je aktivirani protein C. Na površini endotela trombin u prisutnosti trombomodulina aktivira protein C. Otpornost je posljedica točkaste mutacije, pri čemu dolazi do zamjene adenina gvaninom u nukleotidu. Zbog toga u proteinu faktora V dolazi na mjestu 506 do zamjene arginina glutaminom (4). Taj poremećaj je jedan od najčešćih nasljednih poremećaja vezanih s nastankom tromboze. Incidencija ove mutacije je visoka u populaciji cijeloga svijeta i iznosi 5%. A procjenjuje se da će oko 40% trudnica koje imaju mutaciju za ovaj faktor imati neki tromboembolijski događaj. Osobe koje su heterozigoti za ovu mutaciju pokazuju veću učestalost tromboze (5-10 puta). Bolesnici homozigoti imaju rizik od oboljenja od tromboze za 50-100 puta veći od zdrave populacije. Iako nema dokaza o povezanosti FVL s ranim gubitkom trudnoće (prije 10 tjedana), dokazi upućuju na povezanost mutacije s gubitkom ploda u kasnom prvom, drugom i trećem trimestru (4).

1.1.2. Mutacija protrombinskog gena

Protrombin je prethodnik trombina, posljednjeg produkta procesa zgrušavanja. Ovisi o vitaminu K i stvara se u jetri. Poluvijek protrombina u krvotoku jest 3-5 dana. Gen koji kontrolira sintezu protrombina smješten je na kromosomu 11. Točkasta mutacija koja dovodi do zamjene gvanina adeninom u nukleotidu 20210 gena (G20210A) praćena je povećanim rizikom za trombozu (4). Osobe heterozigoti (2-3% bijelaca) imaju oko 30% veću razinu protrombina u plazmi, dok su bolesnici homozigoti vrlo rijetki. Mutacija se uspješno otkrije u 4-8 % bolesnika s trombozom. Nasljeđuje se autosomno dominantno (4).

1.1.3. Manjak proteina C

Protein C je protein koji je ovisan o vitaminu K i stvara se u jetri, kao i protrombin. Gen koji kontrolira sintezu proteina C se nalazi na kromosomu 2. U krvotoku protein C je prisutan u neaktivnom obliku. Do njegove aktivacije dovode serinske proteaze.

Nasljedni manjak proteina C nasljeđuje se autosomno dominantno.

Dva su osnovna tipa mutacija. U tipu I razina proteina C je u krvi snižena na 50 % normalne vrijednosti, određena funkcionalnim i imunološkim testovima. U tipu II postoji normalna razina proteina C određenog imunološkim testom dok je funkcionalna razina snižena. Homozigotni oblik bolesti vrlo je rijedak. Prezentira se nakon rođenja razvojem DIK-a, neonatalne purpure fulminans i opsežnim trombotskim epizodama.(4)

Heterozigoti se manifestiraju ponavljanim trombozama, osobito u vrijeme adolescencije. Bitno je razlikovati stečene oblike manjka proteina C koji se pojavljuju kod diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK), stečene purpure fulminans (bakterijska sepsa, varicela), teške preeklampsije, respiratornog distressnog sindroma, poslijeoperativnog stanja, IgG paraproteinemije (inhibitor proteina C) (4). Razina proteina C može biti smanjena i zbog snižene sinteze kod kroničnih upalnih bolesti jetre, oralne antikoagulantne terapije, manjka vitamina K i tijekom kemoterapije. Dijagnoza se postavlja određivanjem aktivnosti antigena proteina C funkcionalnim i imunološkim testovima (4).

Akutna tromboza se liječi antikoagulantnim lijekovima kao što su heparin i oralni antiokoagulantni lijekovi. Purpura fulminans liječi se uzimanjem koncentrata proteina C , a nakon oporavka nastavlja se terapija oralnim antikoagulansima (4). Teški stečeni manjak proteina C zbog infekcija uspješno se liječi primjenom heparina i koncentratima proteina C. Sličan je pristup i stečenoj purpuri fulminans u novorođenčeta s razvijenim trombozama.

1.1.4. Manjak proteina S

Protein S je glikoprotein ovisan o vitaminu K te je i kofaktor aktiviranom proteinu C (4). Osim funkcije kofaktora protein S ima i antikoagulantni učinak. Nasljeđuje se autosomno dominantno (4). Kliničke manifestacije manjka proteina S slične su kao kod manjka proteina C, a način liječenja je isti. Vrlo je važno napomenuti da je protein S snižen tijekom trudnoće i za vrijeme liječenja estrogenima.

1.1.5. Manjak antitrombina

Antitrombin (AT) je glikoprotein, najvažniji je inhibitor trombina, ali i aktivnosti drugih faktora koagulacije. Učestalost nasljednog manjka antitrombina je 1:2000 do 1:5000 u normalnoj populaciji. Pojavnost nasljednog poremećaja AT u osoba s venskom trombozom iznosi 4,5%. Rizik za trombozu u trudnoći je oko 60%, a u babinju oko 33%.

Postoje dva tipa nasljednog manjka AT:

- tip I, sa sniženjem funkcije i antigena AT
- tip II, u kojem su funkcionalni testovi niži, a antigen normalan (4)

Stečeni manjak AT je češći od nasljednog i pojavljuje se u nizu patoloških stanja, kao što su: akutno stanje tromboze, DIK, preeklampsija, jetrene bolesti, trudnoća, nefrotski sindrom, upalne bolesti crijeva, lijekovi i hemodijaliza.

Venska tromboza je tipična manifestacija manjka AT i većina bolesnika su heterozigoti za zahvaćeni gen AT. Liječenje akutne tromboze provodi se antikoagulantnim lijekovima. Koncentrat AT, podrijetlom iz ljudske plazme, primjenjuje se u bolesnika s nasljednim manjkom AT-a u posebnim situacijama visokog rizika za razvoj tromboze, i to najčešće u trudnoći.

1.1.6. Hiperhomocisteinemija

Tiol koji sadrži aminokiselinu homocistein dobiva se demetiliranjem esencijalne aminokiseline metionina. Homocistein se ne koristi u sintezi proteina; umjesto toga, on je uključen u dva glavna fiziološka puta. Može se kondenzirati s aminokiselinom serin u prisutnosti vitamina B6 te se u konačnici dobije cistein koji omogućuje izlučivanje spojeva koji sadrže sumpor (1).

Najčešći uzrok povišenog homocisteina je termolabilna C667T mutacija enzima 5,10-metilentetrahidrofolat reduktaze, što nepovoljno utječe na stvaranje MTHF. Povišena razina homocisteina može biti rezultat nedostatka jednog od nekoliko enzima koji sudjeluju u metabolizmu metionina i prehrambenih nedostataka kao što su folna kiselina, vitamin B6 i vitamin B12. Nasljeđivanje je autosomno recesivno, a Kupfermanc i suradnici su našli homozigotnu prevalenciju od 8 posto trudnica (1).

Visoke koncentracije homocisteina aktiviraju faktor V u endotelnim stanicama, koji inhibira aktivaciju proteina C i dovodi do povećanog rizika od tromboze. Tijekom trudnoće, rizik od tromboze povećava se dva do tri puta. Nasljeđivanje povišenog homocisteina, bilo s mutacijom faktora V Leiden ili protrombina G20210A dodatno povećava rizik. Hiperhomocisteinemija također povećava rizik od ateroskleroze prematurusa i defekta neuralne cijevi fetusa.

Hiperhomocisteinemija se dijagnosticira povišenjem razine homocisteina. Tijekom normalne trudnoće srednje koncentracije su smanjene. Lockwood preporučuje razinu više od 12 mikromola po litri da bi se definirala hiperhomocisteinemija tijekom trudnoće. Kao profilaksa se koristi folna kiselina (1). Niske doze profilakse se preporučuju kod žena koje su prethodno imale vensku tromboemboliju.

1.2. Trombofilija i trudnoća

Trudnoća je stanje u kojem je povećana sklonost zgrušavanja krvi. Trombofilija predstavlja širok spektar prirođenih i stečenih poremećaja zgrušavanja krvi koji su

povezani s arterijskim i venskim trombozama. Stanje hiperkoagulabilnosti zajedno s trombofilijom, može dovesti do znatno povišenog rizika za nastanak plućne embolije koja predstavlja najčešći uzrok majčinog mortaliteta. Tromboza ima glavnu ulogu u mnogim komplikacijama trudnoće. Venski tromboembolizam predstavlja najočitiji i najuobičajeniji prikaz poremećenog zgrušavanja. Ukupno gledavši, nasljedne trombofilije postoje u najmanje 15% stanovništva zapadnih zemalja, a one su odgovorne za oko 50% slučajeva VTE u trudnoći (5).

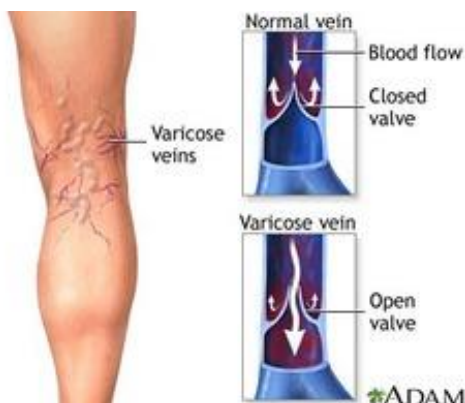
Kao što nam je već poznato od ranije rizik venskih i pulmonalnih tromboza kod inače zdravih žena smatra se najvećim tijekom trudnoće i puerperija. Rizik venskih tromboembolija procjenjuje se pet puta većim u žena koje su trudne u usporedbi sa ženama iste životne dobi koje nisu trudne. Učestalost venskih tromboembolijskih bolesti tijekom puerperija se puno smanjila otkako se počelo prakticirati rano liječenje niskomolekularnim heparinom, no plućna embolija i dalje ostaje istaknuti uzrok majčinske smrtnosti u Sjedinjenim Američkim Državama. Pojavnost svih tromboembolija je u prosjeku 1 na 1000 trudnoća, a također je jednak broj identificiran u postporođajnom dobu i u puerperiju. U oko 15% slučajeva, plućnu emboliju također prati duboka venska tromboza ili uzrokuje novu (5).

1.3. Testiranje i probir

S obzirom da je predispozicija za trombofiliju nasljedna, genetičko testiranje može koristiti ne samo osobi kod koje je pronađen određeni polimorfizam, već i ostalim članovima uže obitelji i ostale rodbine koji potencijalno mogu postati bolesnici. Spoznaja o genetičkoj predispoziciji može spriječiti izlaganje čimbenicima koji mogu pospješiti razvoj tromboembolije u slučajevima operacije, trudnoće, dugotrajne imobilizacije. Testiranje na nasljednu trombofiliju preporuča se svima koji u obitelji imaju oboljele od duboke venske tromboze ili nekog drugog oblika tromboembolijske bolesti. Probirni testovi (screening) za nasljednu trombofiliju su: ispitivanje mutacije faktora V Leiden, mutacije protrombina G20210A i nedostatka antitrombina, proteina C i proteina S (6).

Testirati treba:

- Svaku pacijenticu koja u osobnoj i/ili obiteljskoj anamnezi ima prisutnu vensku trombozu, koja je trudna ili planira trudnoću
- Ženu s anamnezom smrti ploda u visokoj trudnoći, zastoja u rastu ploda, preeklampsije, abrupcije posteljice, habitualnih pobačaja



Slika 1. Protok krvi kroz krvne žile donjeg ekstremiteta

Izvor: https://o.quizlet.com/A2QDQ-jBopASuM2jhOxR4w_m.jpg

1.4. Trudnoća i hiperkoagulabilnost

Trudnoća, ili kako se često naziva „drugo stanje“ upravo opisuje dio života žene pri kojem se u njenom tijelu događa niz promjena od kojih se većina nakon poroda vraća na normalu.

Kao što je već od ranije poznato, za vrijeme trudnoće dolazi do hiperkoagulabilnog stanja. Početni stadij procesa zgrušavanja je formiranje kompleksa tkivnog faktora zgrušavanja (TF) s faktorom VII. Ovaj kompleks aktivira faktor X i na taj način započinje vanjski put zgrušavanja. Faktor X također može biti aktiviran preko unutrašnjeg puta kada faktor IX tvori kompleks s aktiviranim faktorom VII. Oba puta zgrušavanja mogu biti zaustavljena. Vanjski put zgrušavanja zaustavlja tkivni faktor inhibitor koji se veže na kompleks TF/VIIa. Aktivirani proteini C (PC) i protein S (PS) inaktiviraju faktor VIII u unutarnjem putu.

U trudnoći dolazi do povišenja koncentracije fibrinogena te faktora zgrušavanja II, VII, VIII, X i XII (7). Dolazi također i do povećanog stvaranja trombina. Koncentracije faktora V i IX su nepromijenjene. Koncentracije endogenih antikoagulansa, međutim, ne slijede trend povišenja koncentracija prokoagulansa. Inhibitor TF-a raste minimalno, anititrombin III (AT III) i PC ostaju isti s porastom rezistencije na aktivirani PC i smanjenje PS. Dodatno, fibrinoliza je smanjena zbog povišene koncentracije i aktivnosti plazminogena, aktivator inhibitora 1 i 2. Uz hiperkoagulabilnost, koja je posljedica povišenja prokoagulantnih faktora te smanjenja antikoagulantnih proteina, trudnoća je također povezana s venskom stazom (zbog pritiska trudne maternice) te oštećenjem krvnih žila (npr. oštećenje tkiva kod carskog reza). Trudnoća dakle povisuje sve rizike Virchovljeve »trijade« (hiperkoagulabilnost, staza i vaskularno oštećenje). Trudnoća može biti presudna kod žene kod koje zbog prirodnih faktora postoji sklonost trombozi.

Venski tromboembolizam je važan uzrok morbiditeta, ali i mortaliteta tijekom trudnoće. Incidencija VTE je 0,7–1,0/1000 trudnoća. Pojavnost trombofilije povećava ovu učestalost barem peterostruko, čak i više ukoliko postoji više nego jedan uzrok trombofilije. Svi prirodni uzroci trombofilije, osim MTHFR, značajno su povezani s VTE. Najjača povezanost i najveći relativni rizik za VTE je prisutan kod homozigota za faktor V Leiden i iznosi 34–40.

Kod ostalih prirodnih uzroka trombofilije, PT G20210A i deficijencije AT III, rizik za VTE je manji. Kod žena s kombiniranim mutacijama faktora V Leiden te PT G20210A mutacijama rizik je znatno veći nego uz bilo koji pojedinačni defekt (7). Mada žene s prirodnim uzrokom trombofilije imaju visok i statistički značajan relativni rizik za razvoj VTE za vrijeme trudnoće, ukupno uzevši on još uvijek ostaje nizak do umjeren.

Mora se također naglasiti da na rizik za VTE ima utjecaj i prethodna povijest bolesti, odnosno pojava VTE s ili bez prepoznate trombofilije. Ukoliko je postojala i idiopatska tromboza bez postojanja trombofilije, rizik za recidiv VTE je 2,4 %. Ukoliko postoji neki od urođenih defekata u sistemu zgrušavanja, tada rizik raste još više.

Čini se da je rizik za VTE najveći kod žena koje su imale već ranije VTE i imaju neki od urođenih defekata u sistemu koagulacije. Vjerojatnost je manja kod žena koje imaju

neki od urođenih defekata, a nisu ranije imale VTE, dok je najmanja kod žena koje nisu ranije imale VTE i nemaju ni jedan od defekata u sistemu zgrušavanja (7).

1.5. Trombofilija i komplikacije u trudnoći

1.5.1. Preeklampsija

Prva istraživanja o povezanosti teške eklampsije u trudnoćama manjim od 34 tjedna i antifosfolipidnog sindroma obavljena je 1989. godine. Ova studija je uključivala pacijentice s teškom preeklampsijom te one sa sistemskim lupusom i prethodnim tromboembolizmom. Na osnovi ove studije proizašla je preporuka da žene s teškom preeklampsijom i trudnoćom <34 tjedna trebaju se testirati na postojanje antifosfolipidnih antitijela; terapija bi trebala biti dana u ovoj i sljedećim trudnoćama svima koje su pozitivne na testovima za probir.

Najnovija istraživanja pokazuju kako rutinsko testiranje na antifosfolipidna antitijela u žena s ranim početkom preeklampsije bez sistemskog lupusa i/ili povijesti VTE nije potrebna. Povezanost teške preeklampsije i urođenih uzroka trombofilije prvi put je objavljena 1995. godine. Od tad su brojne studije različitih vrsta izvijestile o povezanosti između teške preeklampsije i trombofilične mutacije.

Faktor V Leiden mutacija je nađena u 4,5%–26% pacijentica s teškom preeklampsijom, HELLP sindromom i eklampsijom. Mutacija protrombinskog gena postoji u 0–9,1% slučajeva, a protein S deficijencija u 5%–25% slučajeva. Ukupno uzevši, rezultati ovih studija ostaju nejasni. Meta-analiza pokazuje da je faktor V Leiden jedini poremećaj povezan s teškom preeklampsijom.

Studije, nadalje, pokazuju da u grupi žena s teškom preeklampsijom ipak ima više žena sa stečenom ili nasljednom trombofilijom, nego u kontrolnoj grupi. Postoje nadalje i podaci, za sada ograničeni, po kojima postoji povezanost između fetalne trombofilije i preeklampsije. Većina izvještaja pokazuje povezanost s faktorom V Leiden mutacijom (8).

1.5.2. Abrupcija posteljice

Cirkulacija u posteljici je usporediva s venskom cirkulacijom, s niskim tlakom i niskim brzinama protoka i stoga je osjetljiva na trombotičke komplikacije na dodirnoj površini između majke i fetusa, odnosno posteljice s posljedičnim prijevremenim odvajanjem posteljice.

Mali je broj studija koje govore o povezanosti abrupcije posteljice i trombofilije. Razlog zašto je to tako može biti da se ne može izbjeći utjecaj na ta zbivanja uzrokovana drugim vanjskim uzrocima, kao npr. kroničnom hipertenzijom ili pušenjem te je stoga sam utjecaj trombofilije nejasan. Kupferminc i suradnici su našli kako 25% pacijentica s abrupcijom ima faktor V. Leiden mutaciju, 20% mutaciju protrombina te 15% MTHFR9 deficijenciju (1). Kod nekih drugih studija ta povezanost nije nađena.

1.5.3. Intrauterini zastoj rasta

Višestruke kontrole, kohortna i sustavna istraživanja nisu uspjela otkriti značajnu povezanost između faktor V Leiden mutacije i intrauterinog zastoja rasta (IUGR). Sličan nedostatak je istaknut između mutacije protrombinskog gena i intrauterinog zastoja rasta. Studija koja je odabrala 493 novorođenčadi s intrauterinim zastojem rasta i 472 kao kontrolnu skupinu nije našla značajnu povezanost između IUGR i faktora V Leiden, niti između IUGR i mutacije protrombinskog gena (9).

1.5.4. Gubitak ploda

Dok su meta-analize i retrospektivne kohortne studije otkrile povezanost između nasljednih trombofilija i gubitka fetusa u prvom trimestru trudnoće, studije nisu otkrile nikakvu povezanost između naslijeđenih trombofilija i fetalnog gubitka. „Eunice Kennedy Shriver The National Institute of the Child” i „Health and Human Development Maternal and Fetal” testirale su žene s niskim rizikom s jednoplodnom

trudnoćom manjom od 14 tjedana. „Maternal – Fetal Medicine“ pronašli su 134 žene koje su heterozigoti za faktor V Leiden od 4.885 trudnica, i zaključili su da nema rizika od povećanja smrtnosti fetusa. Slični rezultati su i kod roditelja koje su nositeljice mutacije protrombinskog gena (10).

Rizik komplikacija u trudnoći za žene s nasljednom trombofilijom

Trombofilija	Rani pobačaj, OR (95% CI)	Kasni pobačaj, OR (95% CI)	Preeklampsija, OR (95% CI)	Abrupcija posteljice OR (95% CI)	IUGR, OR (95% CI)
Podaci Robertsona i suradnika					
Skrtačnice: IUGR, intrauterini zastoj rasta; OR, omjer izgleda; CI, interval pouzdanosti; NU, nije utvrđeno					
Faktor V Leiden (homozigot)	2.71 (1.32–5.58)	1.98 (0.40–9.69)	1.87 (0.44–7.88)	8.43 (0.41–171.20)	4.64 (0.19–115.68)
Faktor V Leiden (heterozigot)	1.68 (1.09–2.58)	2.06 (1.10–3.86)	2.19 (1.46–3.27)	4.70 (1.13–19.59)	2.68 (0.59–12.13)
Protrombin gene varijanta (heterozigot)	2.49 (1.24–5.00)	2.66 (1.28–5.53)	2.54 (1.52–4.23)	7.71 (3.01–19.76)	2.92 (0.62–13.70)
MTHFR C677T (homozigot)	1.40 (0.77–2.55)	1.31 (0.89–1.91)	1.37 (1.07–1.76)	1.47 (0.40–5.35)	1.24 (0.84–1.82)
Antitrombin deficijencija	0.88 (0.17–4.48)	7.63 (0.30–196.36)	3.89 (0.16–97.19)	1.08 (0.06–18.12)	NU
Protein C deficijencija	2.29 (0.20–26.43)	3.05 (0.24–38.51)	5.15 (0.26–102.22)	5.93 (0.23–151.58)	NU
Protein S deficijencija	3.55 (0.35–35.72)	20.09 (3.70–109.15)	2.83 (0.76–10.57)	2.11 (0.47–9.34)	NU

Slika 2. Rizik komplikacija u trudnoći za žene s nasljednom trombofilijom

Izvor: <http://www.poliklinika-harni.hr/Trombofilija-i-trudnoca.aspx>

1.6. Prevencija i liječenje

Prevencija i liječenje venske tromboembolije tijekom trudnoće dvojbeno je područje jer ne postoje šira klinička ispitivanja. Glavna uporišta terapije su antikoagulant i ograničena aktivnost. Neke klinike preporučuju testiranje tek nakon jedne epizode tromboembolije tijekom trudnoće. Naprimjer, „American College of Gynaecologists and Obstetrics“ preporučuje da se na trombofiliju testiraju žene s trombozom, kao i one koje imaju to u obiteljskom nasljedstvu (1). Takvo se testiranje provodi prije antikoagulacije zato što heparin smanjuje koncentracije proteina C i S.

Antikoagulacijska terapija se uvijek započne s nefrakcioniranim ili niskomolekularnim heparinom. Ženama koje su trudne terapija heparinom se nastavlja. Plućna embolija se u prosjeku razvije kod četvrtine pacijentica sa netretiranom dubokom venskom trombozom. Antikoagulacija smanjuje rizik na manje od 5 posto, a stopa smrtnosti je

manja od 1 posto (1). Nakon što simptomi potpuno nestanu, treba započeti s postupnim kretanjem. Oporavak obično traje 7 do 10 dana.

1.6.1. Heparin

Terapija tijekom trudnoće započinje intravenskom količinom niskomolekularnog heparina (eng. low molecular weight heparin - LMWH) koju slijedi kontinuirano doziranje da bi se postigla potpuna antikoagulacija. Intravenska antikoagulacija treba trajati 5 do 7 dana, nakon koje se terapija mijenja u supkutani heparin. Injekcije se daju svako 8 sati da bi se prolongiralo vrijeme aktiviranog dijeljenja tromboplastina za najmanje 1.5 do 2.5 puta kroz interval doziranja. Potrebno je kontrolirati razinu trombocita u trudnice. U slučaju da dođe do nastanka trombocitopenije potrebno je odmah prestati sa terapijom.

Njegovo doziranje se određuje individualno, treba biti prilagođeno svakoj trudnici u odnosu na njenu tjelesnu masu.

Niskomolekularni heparin, kao i standardni heparin, ne prolazi transplacentarnu barijeru. Dokazano je da su izrazito sigurni i učinkoviti. Oba tipa vrše antikoagulacijsku aktivnost aktivirajući antitrombine. Osnovna razlika je u načinu sprječavanja aktivnosti faktora X-a i trombina. Nefrakcionirani heparin ima istu aktivnost protiv faktora X-a i trombina, dok niskomolekularni heparini imaju veću aktivnost protiv faktora X-a nego trombina. Oni isto tako imaju predvidljivije antikoagulantno djelovanje nego nefrakcionirani heparin. To uključuje manje komplikacije sa krvarenjem.

Poznate su dvije vrste heparinom inducirane trombocitopenije. Tip I se češće javlja, blage je i prolazne naravi (obično $>50 \times 10^9/l$) te nastaje unutar 1-5 dana nakon početka liječenja heparinom. Tip II se rjeđe javlja i češće je povezan s teškom trombocitopenijom (obično $<50 \times 10^9/l$). U tom slučaju treba odmah prekinuti primjenu heparina. Rijetko se može javiti i reakcija preosjetljivosti koju karakteriziraju urtikarija, rinitis, konjunktivitis, astma, cijanoza, tahipneja, osjećaj tjeskobe, vrućica, groznica, angioedem pa čak i anafilaktički šok. Pri dugotrajnoj primjeni (više od nekoliko

mjeseci) zabilježeni su i slučajevi osteoporozе i alopecije, međutim, te su nuspojave reverzibilne. Djelovanjem produkata heparina može nastati hipoaldosteronizam te posljedično povećanje plazmatske razine kalija. Rijetko se može pojaviti klinički značajna hiperkalijemija, a naročito u bolesnika s kroničnim zatajivanjem bubrega te šećernom bolesti. Iako rijetko, moguća je pojava lokalne iritacije i nekroze kože. Na mjestima primjene supkutanih injekcija česta je pojava eritematoznih čvorića ili infiltriranih plakova koji su ponekad slični ekcemu. Najčešće se javljaju 3-21 dan nakon početka liječenja heparinom. Povišene vrijednosti serumskih transaminaza koje nastaju kao posljedica primjene heparina, obično se normaliziraju nakon prekida terapije. Kao posljedica oslobađanja lipoproteinske lipaze u plazmu do kojeg može doći tijekom liječenja heparinom, može se javiti povratna hiperlipidemija nakon prekida liječenja.

1.6.2. Liječenje

Prema današnjim saznanjima, za žene sa nasljednom trombofilijom, preporuke o liječenju uključuju sljedeće:

- Za niskorizične trombofilije, a bez prethodne VTE, antepartalno se preporučuje nadzor bez davanja antikoagulacijskih sredstava ili profilakse NMH. Nakon porođaja potreban je nadzor bez antikoagulacijskih sredstava ili antikoagulacijska terapija ako postoje dodatni faktori rizika.
- Za niskorizičnu trombofiliju i jednu prethodnu epizodu VTE u žena koje nemaju dugotrajnu antikoagulacijsku terapiju, postupanje prije porođaja znači davanje profilaktičkih doza ili srednje doze NMH ili nadzor bez antikoagulansa. Nakon porođaja je potrebna antikoagulacijska terapija ili srednje doze NMH.
- Za visokorizičnu trombofiliju bez prethodne VTE daje se profilaktička doza NMH u trudnoći i postpartalna antikoagulacijska terapija, no danas je promijenjen stav u vezi toga
- Visokorizične trombofilije s jednom prethodnom epizodom VTE u žena koje nisu na stalnoj antikoagulacijskoj terapiji, u trudnoći dobivaju profilaktičke intermedijarne doze ili prilagođene doze NMH. Postpartalno te žene primaju

antikoagulacijsku terapiju ili intermedijarne ili prilagođene doze NMH 6 tjedana, a doza je kao i antepartalno.

- Žene bez trombofilije, ali s prethodnom epizodom VTE povezanom s jednim prolaznim faktorom rizika koji više nije prisutan (osim trudnoće ili drugih rizičnih faktora povezanih s estrogenima) trebaju imati nadzor bez antikoagulansa antepartalno
- Žene bez trombofilije s jednom prethodnom epizodom VTE povezanom s trudnoćom ili rizičnim faktorima povezanim s estrogenima trebaju primiti profilaktičke doze NMH i antikoagulacijsku terapiju postpartalno.
- Žene bez trombofilije koje su imale jednu epizodu idiopatske VTE bez povezanosti s rizičnim faktorima i koje ne primaju dugotrajnu antikoagulacijsku terapiju, antepartalno primaju NMH, a postpartalno antikoagulacijsku terapiju.
- Neovisno o tome imaju li trombofiliju, žene koje su imale 2 ili više epizoda VTE i ne primaju dugotrajnu antikoagulacijsku terapiju trebaju primiti profilaktičku ili terapijsku dozu NMH antepartalno i antikoagulacijsku terapiju postpartalno. Ako već primaju dugotrajnu antikoagulacijsku terapiju, tada trebaju primiti antepartalno terapijske doze NMH i zadržati svoju antikoagulacijsku terapiju nakon porođaja.

1.7. Uloga primalje u liječenju

Najvažnije zadaće primalje u ovom slučaju su edukacija trudnica i kolega o nasljednoj trombofiliji općenito, o dijagnosticiranju poremećaja, profilaksi i terapiji. Primalja je osoba koja je, uz liječnika, od samog početka trudnoće uz trudnicu. Važnu ulogu ima razgovor s trudnicom, uzimanje anamneze, osobne i obiteljske. U slučaju da žena ima pozitivnu obiteljsku anamnezu, treba je uputiti na daljnje testiranje, kako bi pravodobno otkrili kolika je mogućnost pojave poremećaja. Ako testovi budu pozitivni, i ustanovi se da trudnica ima jednu od nasljednih trombofilija, primalja je ta koja mora trudnicu educirati o pravilnoj primjeni određene profilakse, odnosno terapije tijekom trudnoće. Za profilaksu primjenjuje se 2500 - 5000 i.j. (ovisno o tjelesnoj masi trudnice) niskomolekularnog heparina supkutano svakih 12 sati. Dozu je potrebno prilagoditi

vrijednostima aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTT) ili rezultatima anti-Xa testova. Potrebno je educirati trudnicu o prepoznavanju mogućih nuspojava kako bi na vrijeme reagirala i javila se liječniku. Najvažnija i najopasnija nuspojava heparina je krvarenje, a moguća je i pojava trombocitopenije.

2. CILJ RADA

Cilj rada bio je prikazati mogućnost pojavnosti nasljednih trombofilija u trudnoći, ulogu primalje u dijagnosticiranju, profilaksi i liječenju nasljednih trombofilija.

3. RASPRAVA

Nasljedne trombofilije su česti poremećaji koji povećavaju rizik od nastanka venskog tromboembolizma (VTE) tijekom trudnoće, također utječu na povećanje rizika od nastanka preeklampsije, abrupcije posteljice, intrauterinog zastoja rasta i smrti ploda. Do sada se pretpostavljalo da uzimanje niskomolekularnog heparina (LMWH) kao profilaksu tijekom trudnoće kod trudnica s tromboembolijom smanjuje mogućnost nastanka navedenih komplikacija. Napravljeno je istraživanje u 36 klinika u 5 zemalja. Obuhvaćene su trudnice sa trombofilijom, koje imaju visok rizik za nastanak VTE-a ili su imale u prethodnoj trudnoći abrupciju posteljice. Nasumično su podijeljene u dvije skupine, prva skupina je kao profilaksu dobivala niskomolekularni heparin (5000 i.j. jednom dnevno do 20. tjedna trudnoće, a nakon toga dva puta dnevno najmanje do 37. tjedna). Druga, kontrolna skupina nije uopće dobivala profilaksu.

Istraživanje je obuhvatilo 292 žene. Tri žene su isključene zbog nepodobnosti (dvije iz skupine sa profilaksom i jedna iz kontrolne skupine), te je tako u prvoj skupini ostalo 146 žena, a u drugoj 143.

Niskomolekularni heparin nije dokazao svoju učinkovitost kod smanjivanja rizika od nastanka mogućih komplikacija tijekom trudnoće u obje skupine. U prvoj skupini koja je imala profilaksu, od 146 žena 25 ih je na kraju imalo jednu od navedenih komplikacija, dok je u drugoj skupini koja nije uopće uzimala niskomolekularni heparin 27 od 141 žene razvilo komplikaciju. Također, pojava velikog krvarenja nije se razlikovala između dviju skupina. Međutim, manje krvarenje je češće u skupini sa profilaksom (28/143), nego u kontrolnoj skupini (13/141).

Ovim najnovijim istraživanjem dokazano je da niskomolekularni heparin ne smanjuje pojavu venske tromboembolije i ostalih mogućih komplikacija tijekom trudnoće.

4. ZAKLJUČAK

Trombofilija je kontroverzna tema. Još uvijek traju prijepori o postavljanju dijagnoze, profilaksi i terapiji trombofilije, i o tome koliko utječu na smrtni ishod. Tu je velika uloga primalje i liječnika da konstantno budu u tijeku o novim spoznajama i saznanjima. Budući da postoji izrazita povezanost između nasljedne trombofilije i venske tromboembolije, najbolja prevencija je pravodobno otkrivanje postojanja tih mutacija. Iako su naša saznanja o trombofilijama još uvijek ograničena, na temelju dosadašnjih saznanja došlo je do povećanog testiranja na trombofiliju.

Probir je razuman u žena s neobjašnjivom kasnom smrću ploda, nakon što se isključe drugi faktori. Identifikacija trombofiličnog defekta ima još uvijek nejasne terapijske implikacije, pogotovo u slučaju nepostojanja nepovoljne opstetričke anamneze, ili anamneze u smislu VTE. Dok veće studije budu završene, odnosno doneseni zaključci, antitrombotična profilaksa bi trebala biti razmatrana samo u selekcioniranih pacijentica s trombofilijom i neobjašnjivim, ponavljanim fetalnim gubitkom, a nakon informativne diskusije o rizicima i ograničenim podacima koji ukazuju na dobrobit takvog liječenja.

5. SAŽETAK

Sve je više činjenica koje pokazuju kako je urođena trombofilija dio patofiziološkog procesa čije su posljedice spontani pobačaji, rani i kasni intrauterini zastoj rasta, preeklampsija te prerano odljuštenje posteljice. Sama trudnoća je, uostalom, hiperkoagulabilno stanje i to zbog fizioloških promjena u sistemu zgrušavanja i fibrinolize. Ovo stanje u trudnoći može utjecati na promjene u sustavu zgrušavanja koje postoje kod trombofilije i uzrokovati nepoželjne komplikacije. Ponavljani gubitak ploda, odnosno ponavljana fetalna smrt, povezana je sa sindromom antifosfolipidnih antitijela kao stečenim stanjima te drugim prirođenim poremećajima, kao npr. poremećaj faktora V Leiden (FVL). Postoje izvješća, koja su rezultat studija, kako su ova prirođena i stečena stanja povezana s preeklampsijom, intrauterinom zastojem rasta te abrupcijom posteljice. Međutim, ta povezanost još uvijek nije kod nasljednih poremećaja čvrsto i nepobitno dokazana. Prisutnost trombofilije može utjecati na ozbiljnost i težinu preeklampsije, prije nego što je može sama izazvati. Rizik smrti ploda u ovim situacijama može biti reduciran antitrombotičkom terapijom niskomolekularnog heparina i niskom dozom acetilsalicilne kiseline. Je li to liječenje treba primijeniti i kod drugih trombofiličnih stanja koja utječu na loš ishod trudnoće, još uvijek nije posve jasno i za to su potrebna daljna istraživanja.

Probir za traženje trombofilije u pacijentica s lošim ishodom trudnoća, kao npr. fetalna smrt, intrauterini zastoj rasta ili preeklampsija, još se uvijek ne može preporučiti za sve žene koje imaju ovakve podatke u anamnezi, već samo za one kod kojih su isključeni svi drugi mogući uzroci (8).

6. SUMMARY

There is growing evidence implicating congenital thrombophilias in the pathophysiological processes underlying miscarriage, intrauterine growth restriction (IUGR) and pre-eclampsia. Pregnancy itself is notably a hypercoagulable state, at least in part, due to the physiological changes in the coagulation and fibrinolytic systems; that has the potential for interaction with an acquired or heritable thrombophilia to cause adverse outcome. Recurrent fetal loss is associated with antiphospholipid antibody syndrome and some inherited thrombophilias such as Factor V Leiden. There have been reports of both heritable and acquired thrombophilias being associated with pre-eclampsia, IUGR and abruption of the placenta. However, these reactions are not consistently reported with hereditary thrombophilias. The presence of thrombophilia might influence the severity of a condition such as pre-eclampsia, rather than cause it. The risk of fetal loss related to antiphospholipid syndrome can be reduced by antithrombotic therapy with heparin and low dose aspirin. Whether this extends to other thrombophilic conditions associated with adverse pregnancy outcome is not clear and further investigations are required.

Screening for, and finding a thrombophilic disease in patients with adverse problems such as recurrent miscarriage, intrauterine death, intrauterine growth restriction and pre-eclampsia are not generally advisable for all of them. It is reasonable in selected women with unexpected late or repeated fetal loss after exclusion of other causes. (8)

7. LITERATURA

1. Obstetrics; Thromboembolic Disorders; Williams, 22nd edition, 2005, 2001 by the McGraw-Hill Companies
2. <http://www.vasezdravlje.com/izdanje/clanak/722/>
3. Inherited Thrombophilias in Pregnancy; Practice Bulletin, 2011.
4. Hematologija; Boris Labar, Erik Hauptmann, Školska knjiga, Zagreb, 2007.
5. Fetalna medicina i porodništvo; Orešković, Đelmiš i suradnici, Medicinska Naklada, Zagreb, 2014.
6. <http://www.poliklinika-harni.hr/Trombofilija-i-trudnoca.aspx>
7. <http://www.hdgo.hr/Default.aspx?sifraStranica=607>
8. Trombofilija i njezin utjecaj na ishod trudnoće; Darko Husar, Josip Đelmiš, 2008.
9. Inherited Thrombophilias in Pregnant Patients: Detection et Treatment Paradigm Obstet. Gynecol 2002.
10. Thromboembolism in pregnancy; Barbous LA, ACOG Practice Bull 2000;19.

8. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Darija Vukas

Datum i mjesto rođenja: 17.10.1993., Dubrovnik

Adresa: Između dolaca 20, Mokošica, Dubrovnik

Mobitel: 098 1892845

E-mail: darijav07@gmail.com

OBRAZOVANJE

Fakultet: 2012. – 2015. ; Sveučilište u Splitu, Odjel zdravstvenih studija, smjer: Primaljstvo

Srednja škola: 2008. – 2012. ; Medicinska škola Dubrovnik, smjer: medicinska sestra

Osnovna škola: 2000. – 2008. ; OŠ Mokošica

VJEŠTINE

Rad na računalu: aktivno koristi računalo, poznaje rad na MS Office paketu

Strani jezici: poznavanje engleskog, talijanskog i njemačkog jezika