

Privatna ginekološka ordinacija Darko Husar,\*  
Klinika za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu\*\*

## **TROMBOFILIJA I NJEZIN UTJECAJ NA ISHOD TRUDNOĆE THROMBOPHILIA AND ITS INFLUENCE ON THE PREGNANCY OUTCOME**

*Darko Husar,\* Josip Đelmiš\*\**

*Pregled*

*Ključne riječi:* trombofilija, neuspjele trudnoće, preeklampsija, intrauterini zastoj rasta, abrupcija posteljice

**SAŽETAK.** Sve je više činjenica koje pokazuju kako je urođena i stečena 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 ima potencijal reagirati s prirodnim ili stečenim promjenama u sistemu 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 prirodnim poremećajima, kao npr. poremećaj faktora V Leiden (FVL). Postoje izvješća, koja su rezultat studija, kako su ova prirodna 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 fetalnog gubitka može u antifosfolipidnom sindromu biti reduciran anti-trombotičkom terapijom heparinom i niskom dozom acetilsalicilne kiseline. Je li to liječenje treba primijeniti i kod drugih trombofilčnih stanja koja utječu na loš ishod trudnoće, još uvijek nije posve jasno i za to su potrebna daljnja 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.

*Review*

*Key words:* thrombophilia, pregnancy loss, preeclampsia, fetal growth retardation, placental abruption

**SUMMARY.** There is growing evidence implicating congenital and acquired 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.

### **Uvod**

Trombofilija predstavlja široki spektar prirodnih i stečenih poremećaja zgrušavanja krvi koji su povezani s arterijskim i venskim trombozama. Stanje hiperkoagulabilnosti, koje postoji u trudnoći, združeno s trombofilijom, može dovesti do znatno povišenog rizika za nastanak plućne embolije koja u razvijenom svijetu predstavlja najčešći uzrok maternalnog mortaliteta.<sup>1</sup> Tromboza igra glavnu ulogu u mnogim komplikacijama trudnoće. Osim, na svu sreću rijetke, ali često i letalne plućne embolije, venski tromboembolizam (VTE) predstavlja najočitiiji i najuobičajeniji odraz poremećenog zgrušavanja. Ukupno gledajući, hereditarne odnosno nasljedne trombofilije postoje u najmanje 15% stanov-

ništva zapadnih zemalja, a one su odgovorne za oko 50% slučajeva VTE u trudnoći. Uzroci trombofilije mogu se podijeliti u prirodne i stečene.

Glavne forme *prirodnih trombofilija* koje su do sada prepoznate su: deficijencija, odnosno nedostatak endogenih antikoagulantnih proteina, antitrombina, proteina C (PC), proteina S (PS), abnormalnosti prokoagulantnih faktora, posebno faktora V Leiden (FVL) te varijanta gena za protrombin 20210 A (G 20210A), kao i homozigotnost mutacije gena za enzim metilentetrahidrofolat reduktazu C677T (MTHFR), koja u slučaju smanjenog unosa vitamina B u hrani dovodi do hiperhomocisteinemije, što pak dovodi do povišenog vaskularnog rizika.<sup>2</sup> Glavne forme *stečene trombofilije* predstavljaju antifo-

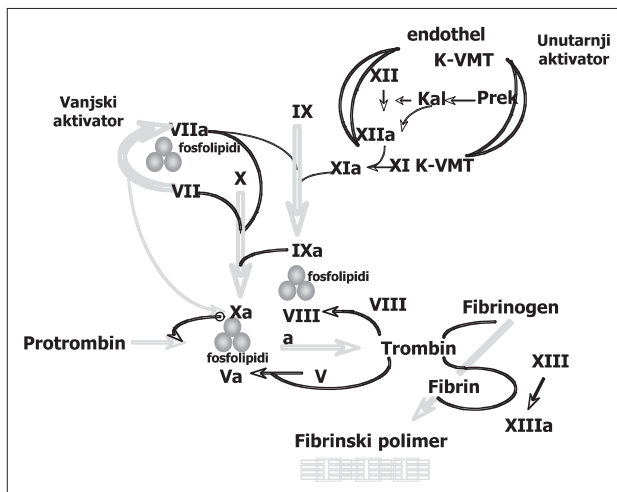
sfolipidna protutijela, što uključuje lupus antikoagulans i antikardiolipinska antitijela. Prema kliničkoj pojavi razlikujemo primarni i sekundarni antifosfolipidni sindrom. Primarni se pojavljuje kao zasebni entitet, dok je sekundarni oblik poremećaja čest pratilac sistemskog lupusa eritematodesa (SLE) i drugih reumatskih bolesti. Postoji i trombofilija koju možemo označiti kao kombinaciju naslijeđenih i stečenih faktora. U ovu grupu poremećaja spadaju poremećaj faktora VIII - VIII c, hiperhomocisteinemija te rezistencija na aktivirani protein C.<sup>3</sup>

Svakim danom sve je više činjenica koje pokazuju da su stečena i prirođena trombofilija važan dio patofiziološkog procesa čije su posljedice rani i kasni spontani pobačaji, intrauterini zastoj rasta, abrupcija posteljice te preeklampsija. Sva ova stanja su povezana s trombotičkim oštećenjima u krvnim žilama posteljice. Nerijetko trombofilija postane klinički manifestna prvi puta tek u trudnoći. Klinička zbivanja u žena s trombofilijom su uobičajeno multikauzalna i predstavljaju interakciju trombofilije s drugim protrombotičnim rizičnim faktorima. Već ranije rečeno, (uredna) trudnoća je sama po sebi hiperkoagulabilno stanje tijekom kojeg se događaju fiziološke promjene u sistemu zgrušavanja te u fibrinolitičkom sistemu, koje mogu reagirati s prirodnim i stečenim uzrocima trombofilije. Ta interakcija dovodi do komplikacija trudnoće.<sup>4</sup>

## Trudnoća i hiperkoagulabilnost

Početni stadij kaskade zgrušavanja je formiranje kompleksa tkivnog faktora zgrušavanja (TF) s faktorom VII. Ovaj kompleks aktivira faktor X i na taj način započinje tzv. »vanjski« ili ekstrinzički put zgrušavanja. Faktor X također može biti aktiviran preko tzv. »unutarnjeg« ili intrinzičkog puta kada faktor IX tvori kompleks s aktiviranim faktorom VII (*shema 1.*). Oba puta zgrušavanja mogu biti zaustavljena. Vanjski put zgrušavanja inhibira TF inhibitor koji se veže na kompleks TF/VIIa. Aktivirani proteini C i S inaktiviraju faktor VIII u intrinzičkom putu.

U trudnoći dolazi do povišenja koncentracije fibrinogena te faktora zgrušavanja II, VII, VIII, X i XII. 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-a. Dodatno, fibrinoliza je smanjena zbog povišene koncentracije i aktivnosti plazminogen 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 »kap koja prelije čašu« kod



Shema 1. Vanjski i unutrašnji put koagulacije  
Scheme 1. Extrinsic and intrinsic coagulation pathway

Tablica 1. Vjerojatnost tromboembolizma<sup>7</sup>  
Table 1. Probability of thromboembolism

Udio trombofilija u ukupnom broju trudnoća Share of thrombophilias on total N <sup>o</sup> of pregnancies	0,03%
Factor V Leiden	0,25%
PT G20210A	0,5 %
AT III deficijencija – AT III deficiency	0,4 %
PC deficijencija – PC deficiency	0,1 %
PT G20210A +FVL	4,6 %
APS (antifosfolipidni sindrom) (antiphospholipid sy)	1–7%

žene kod koje zbog prirodnih faktora postoji sklonost trombozi.<sup>5</sup>

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 FVL te PT G20210A mutacijama rizik je znatno veći nego uz bilo koji pojedinačni defekt.<sup>6</sup> 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 niski do umjereni.<sup>7</sup>

Mora se također kazati 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.<sup>8,9</sup>

## Trombofilije i opstetričke komplikacije

Povezanost između vaskularne tromboze i opstetričkih komplikacija prvo je prepoznata u žena s antifosfolipidnim sindromom (APS). APS je autoimuni poremećaj karakteriziran postojanjem antifosfolipidnih protutijela (aPL) i jednim ili više kliničkih znakova, odnosno poremećaja, koji uključuju: neuspjele trudnoće, tromboze ili autoimunu trombocitopeniju.<sup>5</sup> Histološki nalazi kod neuspjelih trudnoća – infarkti posteljice, nekroze ili vaskularne tromboze povezane s antifosfolipidnim antitijelima, doveli su do hipoteze kako tromboza u uteroplacentnoj cirkulaciji može dovesti do infarkta posteljice i posljedično do gubitka ploda, odnosno trudnoće. Kasnijim otkrićem prirodnih uzroka trombofilije i njihove povezanosti s tromboembolizmom je kod istraživača još jedanput nametnuto isto pitanje, da li i ta stanja mogu biti povezana s opstetričkim komplikacijama koja se mogu pripisati placentarnoj insuficijenciji. Ova stanja uključuju preeklampsiju, intrauterini zastoje rasta (IUGR), spontane pobačaje – rane ili kasne, uključujući i fetalnu smrt u trudnoći te moguću abrupciju posteljice. Ta stanja čine značajan dio perinatalnog morbiditeta i mortaliteta. Nakon što se isključe kongenitalne anomalije i idiopatski prijevremeni porod, teške preeklampsije <36 tjedana trudnoće, spontani pobačaji >20 tjedana, IUGR i abrupcije posteljice čine 75% slučajeva fetalnog morbiditeta i/ili mortaliteta s prevalencijom od 8%. Npr. na očekivanih 4 milijuna poroda u USA godišnje, to čini brojku od oko 320 000 zahvaćenih trudnoća.<sup>10</sup> Stoga se čini posve atraktivnim otkriti etiologiju ovih poremećaja, posebice ukoliko je ona izlječiva.

Jedna od prvih studija koja je ukazala na povezanost između trombofilije i opstetričkih komplikacija je bila ona Kupferminka i suradnika iz 1999. godine.<sup>11</sup> Oni su pronašli prevalenciju od 65% mutacija povezanih s trombofilijom u malenoj skupini žena u kojih su postojali nepovoljni ishodi trudnoća, a koji su uključivali fetalnu smrt, IUGR, preeklampsiju i abrupciju posteljice u usporedbi s 18% u kontrolnoj skupini. Relativni rizik nepovoljnog ishoda trudnoće u skupini žena s trombofilijom je bio 8,2 (95% pouzdanost 4,4–15,3).<sup>11</sup> Mada većina povezanosti između pojedinih uzroka trombofilije i opstetričkih komplikacija nije bila statistički signifikantna kada se stratificira po pojedinim, individualnim uzrocima trombofilije te prema pojedinom poremećaju u trudnoći, studija je izazvala pažnju i dalja istraživanja.

Brojne druge kohortne studije i studije kontroliranih slučajeva (case-control studies) su pokazale povezanost između trombofilije te spontanih pobačaja, preeklampsije, IUGR-a i drugih povezanih uz abnormalnu placentaciju. Međutim, rezultati među studijama znatno variraju te ostaje nejasan precizni rizik koji uzrokuje trombofilija različite etiologije na opstetričke komplikacije. Nekonzistentnost između rezultata može biti zbog

različitih populacija uključenih u studije, jer etnicitet, različita mjerenja perinatalnog ishoda te različita etiologija trombofilije mogu utjecati na ishod studije. Prethodna opstetrička povijest bolesnice može imati dramatičan utjecaj na sljedeće trudnoće. Npr. žene s prethodnom preeklampsijom i prethodnim IUGR-om su u povećanom riziku da se takva stanja ponove i u budućim trudnoćama.<sup>12</sup> Sljedeći izvor zabune je relativno visoka prevalencija trombofilije u zdravih, asimptomatskih osoba. To se posebice vidi u pojedinim etničkim populacijama (npr. faktor V. Leiden u sjevernoj Europi). Dvije velike prospektivne, kohortne studije nisu pokazale povezanost između trombofilije i nepovoljnog ishoda trudnoće.<sup>8,9</sup> Ta opservacija naglašava nekoliko sljedećih činjenica. Prvo, mnoge žene s trombofilijom imaju normalan ishod trudnoće. Drugo, prethodne opstetričke komplikacije vjerojatno imaju veću prediktivnu vrijednost za sljedeću trudnoću nego trombofilija sama i, konačno, žene s trombofilijom i prethodnim lošim opstetričkim ishodom su drugačije (u smislu opstetričkog rizika) od žena sa samom trombofilijom (normalne prethodne trudnoće ili bez prethodne trudnoće). Usprkos tim problemima i nejasnoćama, brojne su studije dokazale povezanost trombofilije s opstetričkim problemima povezanim s placentarnom insuficijencijom.<sup>13</sup>

## Preeklampsija i trombofilija

Prva studija o povezanosti teške eklampsije u trudnoćama <34 tjedna i APS-a 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 probir na postojanje aPL-a (antifosfolipidnih antitijela); terapija bi trebala biti dana u aktualnoj i sljedećim trudnoćama svima koje su pozitivne na testovima za probir.<sup>14–16</sup> Posljednji izvještaj zaključuje kako rutinsko testiranje na aPL u žena s ranim početkom preeklampsije u odsutnosti sistemskog lupusa i/ili povijesti VTE nije potrebna.<sup>17</sup>

Povezanost teške preeklampsije i urođenih uzroka trombofilije prvi put je objavljena 1995. godine. Od tad su brojne studije različitih vrsta izvjestile o povezanosti između teške preeklampsije i trombofilične mutacije.<sup>18–35</sup> Faktor V. Leiden mutacija je nađena u 4,5%–26% pacijentica s teškom preeklampsijom, HELLP sindromom i eklampsijom. P 20201G mutacija postoji u 0–9,1% slučajeva, a protein S deficijencija u 5%–25% slučajeva.<sup>11,18–35</sup> Ukupno uzevši, rezultati svih studija ostaju nejasni. Metaanaliza pokazuje da je faktor V. Leiden jedini poremećaj povezan s teškom preeklampsijom.<sup>36</sup> 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.<sup>31</sup> Većina izvještaja pokazuje povezanost s faktorom V. Leiden mutacijom.<sup>31,32</sup>

## Abrupcija posteljice i trombofilija

Cirkulacija u posteljici je komparabilna 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.<sup>5</sup> Kupfermink i suradnici su našli kako 25% pacijentica s abrupcijom ima faktor V. Leiden, 20% mutaciju protrombina te 15% MTHFR9 deficijenciju.<sup>23</sup> Kod nekih drugih studija ta povezanost nije nađena.<sup>23,37,38</sup>

## IUGR i trombofilija

Postoje ograničene i kontradiktorne informacije o povezanosti IUGR-a i trombofilije. Prevalencija trombofilije u žena s IUGR-om varira 2,8%–35% za FVL te 2,8–15,4% za mutaciju protrombina.<sup>39–43</sup> No, opet postoji i suprotno mišljenje, gdje nije nađena nikakva povezanost između IUGR-a i trombofilije, osim u žena s MTHFR varijantom koje nisu uzimale dovoljne količine B vitamina u trudnoći.<sup>40</sup>

## Rana i kasna fetalna smrt te trombofilija

Otprilike 1/10 trudnoća završi ranom smrću fetusa (prije 20. tjedna trudnoće) i 1/200 trudnoća završi ka-

snom fetalnom smrću.<sup>44</sup> Fetalna smrtnost je dobro temeljena činjenica u žena s trombofilijom. Prvenstveno je ona uočena i dokazana u žena s antifosfolipidnim sindromom. Kada se ona pojavi u drugom ili trećem tromjesečju trudnoće, tada se može raditi o jakoj trombozi placentalnih krvnih žila te placentalnim infarktima i sekundarnoj uteroplacentalnoj insuficijenciji. Pokazalo se da su žene koje su nosioci faktora V. Leiden ili mutacije protrombina u većem riziku za kasnu fetalnu smrt, nego žene koje nisu nosioci.<sup>47</sup> Smrt ploda u prvom tromjesečju povezana je s faktorom V. Leiden rezistencijom na aktivirani PC i PS.<sup>45</sup>

## Obrada, terapija i profilaksa u žena s trombofilijom i lošim ishodom prethodne trudnoće

U ovom trenutku ne postoje činjenice koje bi podupirale univerzalni probir na trombofiliju, da bi se spriječila VTE ili komplikacije u trudnoći. Prirodni, asimptomatski tijek trudnoća u mnogih nosilaca urođenih poremećaja nije još potpuno proučen te stoga potpuno točan način profilakse ostaje nejasan. Selektivni probir žena u kojih postoji osobna i obiteljska anamneza VTE može biti od vrijednosti jer oko 50 % tih žena ima neku od nasljednih oblika trombofilije. Postoji dogovor da žene s osobnom anamnezom prethodnih neuspjelih trudnoća te postojećom trombofilijom trebaju za vrijeme trudnoće primati profilaksu.<sup>50</sup>

Dobro je poznata činjenica, često i empirijski, da se u žena s ponavljanim spontananim pobačajima, fetalnom

Tablica 2. Antikoagulacijska profilaksa za prevenciju nepovoljnog ishoda trudnoće<sup>57</sup>  
Table 2. Anticoagulation treatment to prevent adverse pregnancy outcome

Autor Author	Broj žena N <sup>o</sup> of patients	Antikoagulant Anticoagulant	Prethodni ishod trudnoće Previous APO	Sadašnji ishod trudnoće Outcome in current pregnancy
Riyazi et al.	26	LMWH, LDA	Prethodna uteroplacentalna insuficijencija History of utero-placental insufficiency	Smanjenje preeklampsija s 85% na 35% i IUGR s 54% na 15% Decreased recurrence of preeclampsia (85% to 38%) and IUGR (54% to 15%)
Brenner et al.	50	LMWH	3 spontana pobačaja u I. trimestru s trombofilijom 3 first trimester abortions with thrombophilia	Viša stopa živorođenih – 75% , u odnosu na 25% prije terapije Higher live births (75% vs 25%) compared with historical control
Ogueh et al.	24	UFH	Prethodni APO, obiteljska trombofilija, VTE Previous APO, family thrombophilia, VTE	Bez znakova poboljšanja No significant improvement
Kupfermink et al.	33	LMWH, LDA	Trombofilija s pobačajima, preeklampsija ili IUGR Thrombophilia with fetal loss or IUGR	Uz terapiju 3% recidiva preeklampsije te 6% IUGR With treatment, 3% developed recurrence of preeclampsia, 6% developed recurrence with IUGR
Grandone et al.	25	UFH, LMWH	Habitualni pobačaji, hipertenzija, HELLP, IUGR Recurrent ab, hypertension, HELLP, IUGR	90,3% uspješnih trudnoća uz LMWH 90.3% successful pregnancies with LMWH
Paidas et al.	158	UFH, LMWH	Nepovoljni ishod trudnoće (spontani pobačaji, IUGR, abrupcija, preeklampsija) Any APO (fetal loss, IUGR, abortion, preeclampsia)	80% redukcija nepovoljnog ishoda trudnoće 80% reduction in risk of APO as compared to historical control

APO: nepovoljni perinatalni ishod – adverse perinatal outcome, LMWH: niskomolekularni heparin – low molecular weight heparin, UFH: nefrakcionirani heparin – unfractionated heparin, LDA: niska doza acetilsalicilne kiseline – low dose aspirin

smrti, teškom preeklampsijom, IUGR-om te abrupcijom posteljice ovaj nepovoljan ishod trudnoće može ponoviti i u idućim trudnoćama.<sup>40,43,48,49</sup> Vjerojatnost za ponovljeno loš ishod trudnoće može biti i do 46% ukoliko su prethodne dvije ili više trudnoća bile neuspješne.<sup>48</sup> Prema drugim autorima, stopa neuspjelih sljedećih trudnoća, ukoliko su prethodne bile neuspjele, može ići i do 83%.<sup>43,48</sup> U tih žena također postoji, po mnogim autorima, potreba za probir na trombofiliju. Ukoliko se nađe pozitivan test na postojanje jednog od oblika trombofilije, profilaktično treba davati niske doze acetilsalicilne kiseline (LDA) s ili bez heparina subkutano te vitamin B-6, ovisno o tipu poremećaja koji je nađen te vrsti nepovoljnog ishoda prethodne trudnoće.

### Žene s antifosfolipidnim sindromom

Postoji nekoliko radomiziranih studija o uporabi LDA te heparinskoj profilaksi u žena s ponavljanim fetalnim gubitkom u prethodnim trudnoćama. Rezultati tih studija su nekonzistentni.<sup>51–56</sup> Ipak, danas postoji generalna preporuka da žene s APS-om trebaju primati profilaksu LDA te heparin supkutano, od kada se dokaže fetalna srčana aktivnost.<sup>17</sup>

### Žene s drugim vrstama trombofilije (osim APS-a)

Postoji relativno malo podataka, odnosno studija, koje opisuju profilaktičku uporabu niskomolekularnog heparina (LMWH) s ili bez LDA u žena s nasljednim oblicima trombofilije te prethodnim neuspjelim trudnoćama (prethodno teška eklampsija, IUGR, abrupcija posteljice ili fetalna smrt). Sve su te studije opservacijske i kompariraju ishod sadašnje trudnoće u iste žene, u odnosu na prethodnu trudnoću u kojoj nije bilo profilakse. Ove studije uključuju različite terapije i heterogenu grupu žena s različitim trombofilijama.

U studiji iz 2004., Fris i sur.<sup>56</sup> prikazuju randomiziranu studiju sa 160 žena koje imaju najmanje jednu neuspjelu trudnoću nakon 10. tjedna i koje su još heterozigoti na faktor V. Leiden, P G20210A mutaciju, PS deficienciju. Te žene su od 8. tjedna trudnoće primale 40 mg enoksaparina na dan (80 žena) ili 100 mg acetilsalicilne kiseline na dan (80 žena). Prema izvješću 69 od 80 žena (86%) tretiranih enoksarinom je uspješno dovršilo trudnoću u odnosu na 23 od 80 (29%) u onih tretiranih acetilsalicilnom kiselinom. Također, u grupi žena koje su primale enoksaparina su djeca bila više porodne težine te je bilo znatno manje IUGR-a (10% u odnosu na 30% u drugoj skupini). Stoga autori zaključuju da bi žene s prethodnom neuspjelim trudnoćom i jednom od nasljednih formi trombofilije, trebale u liječenju primati niskomolekularni heparin, odnosno enoksaparina.

### Zaključak i komentar

Trombofilija je česta u žena s neobjašnjivim, ponavljanim neuspjelim trudnoćama s prevalencijom i do 65% u selekcioniranoj populaciji. Žene s trombofilijom imaju povećani rizik za smrt ploda i mogućnost za razvoj

ostalih ozbiljnih komplikacija u trudnoći, mada je točan rizik još uvijek nepoznat i zahtijevat će prospektivne, longitudinalne studije. Sada dostupne informacije sugeriraju povišeni rizik tijekom cijele trudnoće, premda je on nešto veći u drugom i trećem tromjesečju trudnoće. Činjenice koje povezuju trombofiliju s ostalim opstetričkim komplikacijama su slabije: trombofilija nije konzistentno i čvrsto povezana s preeklampsijom, IUGR-om te abrupcijom placente. No, većina objavljenih studija su malene i nedostaje im »statističke snage« da bi se donijeli konačni zaključci.

Trombofilija se može naći i u oko 20% žena s normalnim trudnoćama, što sugerira da za razvoj komplikacija moraju postojati i drugi čimbenici. Budući je vjerojatnost dobrog ishoda trudnoće još uvijek visoka, rutinski probir svih trudnica na trombofiliju je neracionalan, ekonomski neopravdan (»cost benefit« ovih postupka nije povoljan) i ne preporučuje se. U ovom trenutku nema konsenzusa o indikacijama za probir. Odluka o testiranju i profilaktičkoj antikoagulantnoj terapiji treba biti donesena na temelju individualne procjene rizika, odnosno koristi. 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 i/ili 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.<sup>46</sup>

### Literatura

1. Barbous LA. Thromboembolism in pregnancy. ACOG Practice Bull 2000;19.
2. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;101:6–14.
3. Walker ID, Greaves M, Preston FE. On behalf of the haemostasis and thrombosis task force British Committee for standards in haematology. Investigation and management for heritable thrombophilia. Br J Haematol 2001;114:512–28.
4. Greer IA. Thrombophilia: implication for pregnancy outcome. Thromb Res 2003;109:73–81.
5. Lockwood CJ. Inherited thrombophilia in pregnant patients: detection and treatment paradigm. Obstet Gynecol 2002;99:333–41.
6. Gerhardt A, Scharf RE, Bekmann MW et al. Prothrombin and factor V mutations in women with history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. N Engl J Med 2000;342:374–80.
7. Robertson L, Wu O, Langhorne P et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol 2006;132:171–96.

8. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol* 2005;106:517–24.
9. Lindquist PG, Svensson PJ, Marsaal K et al. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost* 1999;81:532–7.
10. Paidas MJ, Ku DH, Langhoff-Roos J et al. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcome: screening and management. *Semin Perinat* 2005;29:150–63.
11. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340:9–13.
12. Surkan PJ, Stephansson O, Dickman PW et al. Previous preterm and small-for-gestational-age births and the subsequent risk of the stillbirth. *N Engl J Med* 2004;350:777–85.
13. Silver RM, Warren JE. Preconception counselling for women with thrombophilia. *Obstet Gyn* 2006;49:906–19.
14. Branch DW, Porter TF, Ritten House L et al. Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:825–34.
15. Dreyfus M, Hedelin G, Kutnahorsky R et al. Antiphospholipid antibodies and preeclampsia: a case-control study. *Obstet Gynecol* 2001;97:29–34.
16. Lee RM, Brown MA, Branch DW et al. Anticardiolipin and anti-beta 2-glycoprotein-1 antibodies in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:294–300.
17. Antiphospholipid syndrome. ACOG Practice Bulletin No.68. *Obstet Gynecol* 2005;106:1113–21.
18. Dekker G. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1042–8.
19. Dizon-Townson D. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:902–5.
20. Riyazi N, Leeda M de Vries JIP et al. Low molecular heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and history of the preeclampsia or fetal growth restriction: a preliminary study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;80:49–54.
21. Nagy B. Detection of factor V Leiden mutation in severe preeclamptic Hungarian women. *Clin Genet* 1998;53:478–81.
22. Krauss T. Activated protein C resistance and factor V Leiden in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstet Gynecol* 1998;92:457–60.
23. Van Pampus EC. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1146–50.
24. De Groot CJ, Bloemkamp KW, Duvekot EJ et al. Preeclampsia and genetic factors for thrombosis: a case control study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:975–80.
25. Kupferminc MJ, Fait G, Many A et al. Severe preeclampsia: high frequency of the thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol* 2000;96:45–9.
26. Rigo J. Maternal and neonatal outcome of preeclamptic pregnancies: the potential roles of factor V Leiden mutations and 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase. *Hypertens Pregnancy* 2000;96:45–9.
27. Von Tempelhoff GF. Incidence of the factor V Leiden mutation coagulation inhibitor deficiency and elevated anti-phospholipid antibodies in patients with preeclampsia or HELLP syndrome. *Thromb Res* 2000;100:363–5.
28. Kupferminc MJ, Peri H, Zwang E et al. High prevalence of the prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth retardation, abruptio placentae and second trimester loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:963–7.
29. Kim YJ. Genetic susceptibility to preeclampsia: roles of cytosine-to-thymine substitution at nucleotide 677 of the gene for methylenetetrahydrofolate reductase 68-base pair insertion at nucleotide 844 of the gene for cystathione (beta)-synthase and factor V Leiden mutation. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1211–7.
30. Livingston J. Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:153–7.
31. Currie L. Is there an increased maternal prevalence for factor V Leiden in association with severe preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 2002;109:191–6.
32. Benedetto C, Marozio L, Santon L et al. Factor V Leiden and factor II G20210A in preeclampsia and HELLP syndrome. *Acta Obstet Gynecol* 2002;81:1095–100.
33. Schlembach D. Association of maternal and/or fetal factor V Leiden and G 20210A prothrombin mutation with HELLP syndrome and intrauterine growth restriction. *Clin Sci* 2003;105:279–85.
34. Mello G, Parretti E, Marozio L et al. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale case-controlled study. *Hypertension* 2005;46:1270–4.
35. Stanley-Christian H, Ghidinini A, Sacher R et al. Fetal genotype for specific inherited thrombophilias is not associated with severe preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig* 2005;12:198–201.
36. Lin L, August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta analysis. *Obstet Gynecol* 2005;105:182–92.
37. Prochaska M, Happach C, Marsal K et al. Factor V Leiden in pregnancies complicated by placental abruption. *Br J Obstet Gynecol* 2003;110:462–6.
38. Hira B, Pegoraro RJ, Rom L et al. Polymorphism in various coagulation genes in black South African women with placental abruption. *Br J Obstet Gynecol* 2002;109:574–5.
39. Kupferminc MJ, Fait G, Many A et al. Low molecular weight heparin for the prevention for obstetric complications on women with thrombophilias. *Hypertens Pregnancy* 2001;20:35–44.
40. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med* 2002;347:19–25.
41. Verspyck E, Borg JY, Le Cam-Duchez V et al. Thrombophilia and fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113:36–40.
42. McCowan LME, Caige RM, Taylor RS, et al. Inherited thrombophilias are not increased in »idiopathic« small-for-gestational age pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:981–92.
43. Kupferminc MJ. Mid-trimester severe intrauterine growth restriction is associated with high prevalence of thrombophilia. *Br J Obstet Gynecol* 2002;109:1373–6.
44. Howley HE, Walker M, Rodger MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin

gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:694–708.

45. Rey E, Kahn SR, David M et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta analysis. *Lancet* 2003;361:901–8.

46. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:412–24.

47. Martinelli I, Taioli E, Cetin I et al. Mutations in coagulation factors in women with unexplained fetal loss. *N Engl J Med* 2000;343:1015–8.

48. Paidas MJ, De-Hui WK, Arke YS. Screening and management of inherited thrombophilias in the setting of adverse pregnancy outcome. *Clin Perinatol* 2004;31:783–805.

49. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1308–12.

50. Ginsberg J, Greer IA, Hirsh J. Sixth ACCP consensus conference on antithrombotic therapy. Use of the antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001;119:1228–318.

51. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1584–9.

52. Rai R, Cohen H, Dave M et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies) *Br Med J* 1997;314:253–7.

53. Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS et al. Comparative trial of prednisone versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1411–7.

54. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M et al. Does aspirin has a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1008–12.

55. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002;100:408–13.

56. Fris JC, Mercier E, Quere I et al. Low molecular weight heparin versus low dose aspirin in women with a one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004;103:3695–99.

57. Stella CL, Sibai BM. Thrombophilia and maternal-perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2006;49:850–60.

Članak primljen: 23. 04. 2008.; prihvaćen: 16. 06. 2008.

Adresa autora: Mr. sc. Darko Husar, dr.med., Tratinska 27/4, 10 000 Zagreb, e-mail: ord.husar@zg.t-com.hr



**VIJESTI**  
**NEWS**

**I U G A**  
**REGIONAL SYMPOSIA**  
**Urogynecology: From Science to Practice**  
**University Medical Center, Ljubljana, Slovenia**  
**October 3 – 4, 2008**

**Local host.** Adolf Lukanovič, Slovenia.

**International Faculty.** Raneer Thakar, UK; Harry Vervest, Holland; G. Willy Davila, USA; Oaul Riss, Austria; Karl Tamussino, Austria; Engelbert Hanzal, Austria; Wolfgang Umek, Austria; George Ralph, Austria; Kari Bo, Norway, Mauro Cervigni, Italy

**Local Faculty.** David B. Vodusek; Igor But, Marija Barbič, Božo Kralj

**Lectures.** Welcome and Opening Remarks (A. Lukanovič) • History taking: an overview (A. Lukanovič) • Pelvic floor dysfunction: demographic and epidemiology (B. Kralj) • Anatomy of the pelvic floor (W. Umek) • Pregnancy and the pelvic floor (H. Vervest) • Functional assessment of the pelvic floor and classification of genital prolapse (I. But) • Neurophysiological testing of pelvic floor dysfunction (D. Vodusek) • Urodynamic testing (M. Cervigni) • Imaging (W. Umek) • Pathophysiology and evaluation of overactive Bladder (M. Barbič) • Treatment modalities of overactive bladder (I. But) • Pharmacological treatment of overactive bladder (M. Barbič) • Conservative treatment of pelvic floor dysfunction (K. Bo) • Surgical treatment of stress urinary incontinence: overview (P. Riss) • Retropubic urethropexy (M. Cervigni) • Tape procedures (A. Lukanovič) • Bulking agents (K. Tamussino) • Surgical treatment of pelvic organ prolapse (W. Davilla) • Apical prolapse repair vaginal approach (W. Davilla) • Apical prolapse repair: abdominal approach (E. Hanzal) • Cystocele repairs (K. Tamussino) • Rectocele/enterocele repairs (G. Ralph) • Childbirths and fecal incontinence (R. Thakar).

**Informations.** Mojca Pirc, MA, Research Unit, Dept. Ob/Gyn UMC Ljubljana, Slovenia, www.iuga.org (educational programs)