

Efekti antiagregacijske i antikoagulacijske terapije trombofilija u trudnoći

The effects of anti-aggregation and anticoagulation therapy for thrombophilia in pregnancy

Larisa Mešić Đogić, Feđa Omeragić, Ermin Čehić, Kenan Galijašević, Adnan Mujezinović*

Sažetak

Uvod: Trombofilija povećava rizik od ponovnog pobačaja i drugih ozbiljnih opstetričkih komplikacija kao što je preeklampsija, abrupcija posteljice i zastoj u rastu fetusa.

Cilj: istražiti učinkovitost antiagregacijske i antikoagulacijske terapije u odnosu na: pojavu i težinu opstetričkih komplikacija i ishod trudnoće.

Ispitanice i metode: Multicentrična retrospektivno/prospektivna studija. Istraživanje je provedeno u razdoblju 2018-2021. godine na području Zeničko-dobojske županije, Federacija Bosne i Hercegovine. Laboratorijske analize obavljene su u Kantonalnoj bolnici Zenica (Ginekološko-akušerski odjel) i Općoj bolnici Tešanj (Ginekološko-akušerski odjel). U istraživanje je uključeno 180 ispitanica. Formirane su dvije osnovne skupine: radna (skupina ispitanica) i kontrolna skupina. Radnu skupinu činilo je ukupno 120 ispitanica (N=120). Kontrolnu skupinu činilo je ukupno 60 ispitanica (N=60).

Rezultati: Primjena antikoagulacijske terapije u profilaktičkim i terapijskim dozama utjecala je na smanjenje učestalosti i težine komplikacija, pozitivan učinak u postizanju terminske trudnoće, te pozitivan učinak u profilaksi tromboembolijskih bolesti. Primjenom antiagregacijske terapije postignut je pozitivan učinak profilakse tromboze, ali ne i smanjenje broja komplikacija.

Zaključak: Utvrđen je bolji učinak antikoagulacijske u odnosu na antiagregacijsku terapiju u postizanju terminske trudnoće, smanjenja broja komplikacija i tromboze.

Ključne riječi: antiagregacijska i antikoagulacijska terapija, trombofilija, trudnoće

Summary

Introduction: Thrombophilia increases the risk of recurrent miscarriage and other serious obstetric complications such as preeclampsia, placental abruption, and fetal growth retardation.

Aim: to investigate the effectiveness of antiplatelet and anticoagulation therapy in relation to: the occurrence and severity of obstetric complications and the outcome of pregnancy.

Respondents and methods: A multicenter retrospective/prospective study. The research was conducted in the period 2018-2021 on the territory of Zenica-Doboj Canton, Federation of BiH. Laboratory analyses were performed at Zenica Cantonal Hospital (Department of Gynecology and Obstetrics) and Tešanj General Hospital (Department of Gynecology and Obstetrics). 180 respondents were included in the study. Two basic groups were formed: Working (group of respondents) and control group. The working group consisted of a total of 120 respondents (N = 120). The control group consisted of a total of 60 respondents (N = 60).

Results: The use of anticoagulant therapy in prophylactic and therapeutic doses had an effect on reducing the frequency and severity of complications, a positive effect in achieving term pregnancy and a positive effect of thromboembolic disease prophylaxis. The application of anti-aggregation therapy

* Sveučilište u Zenici, Medicinski fakultet (dr.sc. Larisa Mešić Đogić, dr.med.; doc.dr.sc. Ermin Čehić, dr.med.; doc.dr.sc. Kenan Galijašević; izv.prof.dr.sc. Adnan Mujezinović); Sveučilište u Tuzli, Medicinski fakultet (izv.prof.dr.sc. Feđa Omeragić, dr.med.)

Autor za dopisivanje /Author for corresponding: dr.sc. Larisa Mešić Đogić, dr.med., Sveučilište u Zenici, Medicinski fakultet, Travnička cesta 1, 72000 Zenica E-mail: larisamesic@gmail.com

Primljeno/Received 2023-01-26; Ispravljeno/Revised 2023-04-27; Prihvaćeno/Accepted 2023-05-22

achieved a positive effect of thrombosis prophylaxis, but not a reduction in the number of complications. The use of anti-aggregation therapy has had a positive effect on the prevention of early pregnancy loss.

Conclusion: A better effect of anticoagulation compared to anti-aggregation therapy was found in achieving term pregnancy, reducing the number of complications and thrombosis.

Key words: anti-aggregation and anticoagulant therapy, thrombophilia, pregnant women

Med Jad 2023;53(2):145-154

Uvod

Trombofilija je pojam kojim se opisuje sklonost pojedinca razvoju arterijske ili venske tromboze. Predstavlja urođeni ili stečeni poremećaj hemostatskog sustava koji povećava sposobnost zgrušavanja krvi. Nasljedne trombofilije smatraju se genetski uvjetovanim poremećajima hemostatskih mehanizama koji rezultiraju povećanom sklonošću nastanku tromboza, dok se stečenim podrazumjevaju stanja stečene hiperkoagulabilnosti uzrokovane različitim poremećajima i bolestima.¹

Klinička i osnovna medicinska istraživanja povezuju nasljednu trombofiliju i negativan ishod trudnoće: preeklampsija, zastoj u rastu fetusa, prijevremeni porod, abrupcija posteljice i mrtvorodenče.² Kao posljedica navedenih stanja, povećano je obolijevanje u populaciji žena, te rizik od umiranja tijekom trudnoće i poroda, kao i u puerperiju.³ Gledamo li daljnji rast i razvoj novorođenčeta, postoji mogućnost pogoršanja postojećeg genetskog kapaciteta novorođenčadi i poticanje razvoja određenih bolesti u odrasloj dobi.⁴

Otkriće tehnike lančane reakcije polimerazom (PCR) dovelo je do veće spoznaje o promjenama na razini gena koje su uzrok poremećaja koagulacijskog sustava. Do sada opisane nasljedne trombofilije su: nedostatak antitrombina III (AT III), nedostatak proteina C (PC), nedostatak proteina S (PS), mutacija gena faktora V Leidena (FVL), mutacija gena protrombina (FII).²

Venska tromboembolija važan je uzrok morbiditeta i mortaliteta tijekom trudnoće i purperija. Učestalost se kreće od 0,7–1,0/1000 trudnoća. Pojava trombofilije povećava ovu učestalost pet puta ili više, ako postoji više od jednog uzroka trombofilije. Svi nasljedni uzroci trombofilije značajno su povezani s venskom tromboembolijom. Najjača povezanost i najveći relativni rizik za vensku tromboemboliju prisutan je shomozigotnom mutacijom faktor V Leiden gena i iznosi 34–40. Kod drugih nasljednih uzroka trombofilije, (FII) G20210A i nedostatka antitrombina(AT III), rizik od venske tromboembolije je manji. U žena s kombiniranim mutacijama FVL i PT G20210A rizik je značajno veći nego kod bilo kojeg pojedinačnog defekta.⁵ Trudnice s nasljednim uzrokom trombofilije imaju

visok relativni rizik za razvoj venske tromboembolije tijekom trudnoće.⁶

Liječenje akutne tromboembolije tijekom trudnoće zahtijeva potpunu antikoagulantnu terapiju koja se obično provodi s nefrakcioniranim heparinom (LMWH). Heparin niske molekulske mase je antikoagulans izbora u trudnoći, zbog svog vrhunskog sigurnosnog profila. Kada je indicirano, farmakološku trombopofilaksu treba održavati tijekom cijele trudnoće. Nakon porođaja, liječenje treba nastaviti najmanje šest tjedana.⁶ Sve komplikacije u trudnoći koje sa sobom nosi trombofilija često su povezane s nedostatnom uteroplacentnom cirkulacijom.^{7,8} Prisutnost povećanog otpora kroz umbilikalnu arteriju i venu prisutna je u komplikacijama trudnoće bolesnica s trombofilijom.⁸

Primjena LMWH u trudnica s antifosfolipidnim sindromom potiče invaziju trofoblasta i smanjuje učestalost tromboze, te sprječava komplikacije u trudnoći.⁹ Primjena niske doze acetilsalicilne kiseline (ASA) do 16. tjedna gestacije u bolesnica s ultrazvučno otkrivenom lošom placentacijom smanjuje učestalost prijevremenog poroda.¹⁰

Primjena LMWH smanjuje broj komplikacija u trudnoći kod trudnica s antifosfolipidnim sindromom, te se pokazala sigurnom tijekom trudnoće.¹¹ Također, utvrđeno je da uporaba LMWH smanjuje komplikacije i povećava stopu živorođene djece za 69-83%.¹² Kada je riječ o stopi živorođene djece kod koje je profilaktički primijenjen LMWH, ona iznosi 78% kod trudnica s mutacijom FV Leiden i 84,4% s mutacijom MTHFR C677T. Primjenom LMWH smanjuje se rizik od krvarenja i stopa prijevremenih poroda.^{11,12}

Pri odlučivanju o antikoagulantnoj profilaksi tijekom trudnoće postoje dva stava. Prvi se temelji na nekontroliranim objavljenim studijama koje uspoređuju bolesnice s prethodnim lošim ishodom trudnoće i savjetuju primjenu antikoagulantne terapije tijekom sljedeće trudnoće.^{11,13} Drugo stajalište, koje zbog nepostojanja kontroliranih studija ne podupire profilaksu LMWH-om.¹⁴ Primjena LMWH značajno je učinkovitija kao mjera profilakse u sprječavanju naknadnog gubitka trudnoće u usporedbi s primjenom ASA.^{15,16}

Randomizirana studija novijeg datuma došla je

do zaključka da u usporedbi sa standardnim nadzorom, uporaba LMWH nije rezultirala višim stopama živorođene djece u žena koje su imale dva ili više prekida trudnoće i potvrđenu nasljednu trombofiliju. Na temelju nalaza ne savjetuje se rutinsku upotrebu LMWH u žena s ponovljenim prekidom trudnoće i potvrđenom nasljednom trombofilijom, kao ni rutinsko testiranje na nasljednu trombofiliju u žena s ponovljenim prekidom trudnoće.¹⁷

Cilj je istražiti učinkovitost antiagregacijske i antikoagulacijske terapije u odnosu na pojavu i težinu opstetričkih komplikacija, te ishod trudnoće.

Ispitanice i metode

Multicentrična retrospektivna/prospektivna studija. Istraživanje je provedeno u razdoblju 2018.-2021. godine na području Zeničko-dobojske županije, Federacija Bosne i Hercegovine. Laboratorijske analize rađene su u Kantonalnoj bolnici Zenica (Ginekološko-akušerski odjel) i Općoj bolnici Tešanj (Ginekološko-akušerski odjel). U istraživanje je bilo uključeno 180 ispitanica. Formirane su dvije osnovne skupine: radna (skupina ispitanica) i kontrolna skupina. Radnu skupinu činilo je ukupno 120 ispitanica (N=120). Kontrolnu skupinu činilo je ukupno 60 ispitanica (N=60)

Prema težini kliničke slike trombofilije, radna skupina podijeljena je u dvije podskupine: podskupina A (blagi poremećaj) i podskupina B (teški poremećaj). Podskupinu A činilo je ukupno 60 ispitanica (N=60). Te su trudnice imale jedan od sljedećih poremećaja ili kombinaciju ovih poremećaja:

a) nositeljice HETEROZIGOTNE mutacije samo jednog od gena odgovornih za trombofiliju.

Prema terapiji koja im je dodijeljena, dijele se u dvije podskupine:

Podskupinu A1 činilo je ukupno 30 ispitanica (N=30). Ispitanice su primale antiagregacijsku terapiju u dozi od 100 mg acetilsalicilne kiseline (ASA).

Podskupinu A2 činilo je ukupno 30 ispitanica (N=30). Ispitanice su primale antikoagulacijsku terapiju, u profilaktičkoj dozi od 40 mg heparina niske molekulske mase (LMWH).

Podskupinu B činilo je ukupno 60 ispitanica (N=60). Ispitanice koji su:

A) nositeljice HOMOZIGOTNE mutacije jednog ili više gena odgovornih za trombofiliju

B) nositeljice HETEROZIGOTNIH mutacija na više gena odgovornih za trombofiliju

Istodobno, sve ispitanice podskupine B mogu imati i nedostatak endogenih antikoagulansa proteini

S i C i/ili pozitivna antifosfolipidna protutijela.

Podskupinu B1 činilo je ukupno 30 ispitanica (N=30). Ispitanice su primale kombiniranu antiagregacijsku i antikoagulantnu terapiju (ASA) u dozi od 100 mg dnevno i profilaktičku dozu (LMWH) od 40 mg.

Podskupinu B2 činilo je ukupno 30 ispitanica (N=30). Ispitanice su primile antikoagulacijsku terapijsku dozu (LMWH) koja je bila prilagođena za svakog ispitanika prema standardnom terapijskom protokolu. Ova skupina uključuje ispitanice s prethodnim gubitkom trudnoće zbog opstetričkih komplikacija povezanih s trombofilijom: jedan ili više spontanih pobačaja, preeklampsije i eklampsije, intrauterini zastoj u rastu, intrauterina fetalna smrt, kao i ispitanice u prvoj trudnoći.

Kontrolnu skupinu činilo je ukupno 60 ispitanica (N=60). Radilo se o ispitanicama koje su prethodno imale jedan ili više spontanih pobačaja i/ili gubitak trudnoće zbog intrauterinog zastoja u rastu, preeklampsije, eklampsije, abrupcije posteljice, koje nisu primale antikoagulantnu i antiagregacijsku terapiju i kod kojih je naknadno dijagnosticirana trombofilija.

Kontrolnu skupinu činile su dvije podskupine: C1 i C2.

Podskupina C1 ukupno 30 ispitanica (N=30) koje su nositeljice HETEROZIGOTNE mutacije samo jednog od gena odgovornih za trombofiliju.

Podskupina C2, ukupno 30 ispitanica (N=30) koje su nositeljice HOMOZIGOT mutacije jednog ili više gena odgovornih za trombofiliju ili su nositeljice HETEROZIGOT mutacije na više gena odgovornih za trombofiliju.

Statistička obrada podataka

Baza podataka sastavljena je u programu IBM SPSS Statistics v. 21.0 za Windows. Podaci se prikazuju u obliku tablica i grafikona, klasičnim metodama deskriptivne statistike, ovisno o prirodi podataka i mjerilu mjerenja. Za opis uzorka korištene su odgovarajuće metode klasične deskriptivne statistike, ovisno o prirodi podataka: aritmetička sredina (A.S.), standardna devijacija (S.D.), medijan (Med.), interkvartilni raspon (25. postotak i 75. postotak), apsolutne frekvencije (N), relativne frekvencije (%).

Statistička analiza kategorijskih varijabli provedena je pomoću χ^2 testa. Pearsonov koeficijent korelacije korišten je za ispitivanje linearnog odnosa između omjera i ordinalnih karakteristika. Prag statističke značajnosti postavljen je na konvencionalnoj razini $\alpha=0,05$.

Rezultati

Ispitanice su bile podijeljene u tri dobne skupine. U najmlađoj dobnoj skupini od 20-25 godina istraživanjem je obuhvaćeno 17 ispitanica, od čega 15 u radnoj skupini i dvije u kontrolnoj skupini. U dobnoj skupini od 26-30 godina istraživanjem su obuhvaćene 102 ispitanice, od čega 64 u radnoj i 38 u kontrolnoj skupini. U najstarijoj dobnoj skupini od 31-40 godina u istraživanju je sudjelovala 61 ispitanica, od čega 41 u radnoj, a 20 u kontrolnoj skupini. U omjeru broja ispitanica u dobnoj skupini između ispitivanih skupina ($p>0,05$) ($r=4,273$

$p=0,118$) nije utvrđena statistička značajnost, što ukazuje na homogenost skupina (Tablica 1).

Krvarenje je bilo dominantan simptom kod ispitanica radne i kontrolne skupine. U skupini A krvarenje je imalo 17, u skupini B 34, a u kontrolnoj skupini tri ispitanice. Intrauterini zastoje rasta (IUGR) bio je prisutan u skupini B kod šest, a u kontrolnoj skupini kod sedam ispitanica. EPH gestoze prisutne u skupini B kod jedne, a u kontrolnoj kod sedam ispitanica. Eklampsija je nađena u jedne ispitanice u skupini B i u pet ispitanica u kontrolnoj skupini (Tablica 2).

Tablica 1. Starosna dob ispitanica

Table 1 Age of respondents

Starosna dob ispitanica po skupinama Age of respondents by group		Starosna dob Age			Ukupno Total
		20 - 25 godina/years	26 - 30 godina/years	31 - 40 godina/years	
Skupine Group	Skupina ispitanica Group of respondents	15	64	41	120
	Kontrolna skupina Control group	2	38	20	60
Ukupno/Total		17	102	61	180

Tablica 2. Broj ispitanica s trombofilijom i simptomima vezanim za trombofiliju

Table 2 Number of respondents with thrombophilia and thrombophilia-related symptoms

Simptomi Symptoms	Ispitanice Respondents n= 120			Kontrolna skupina Control group n=60
	Grupa A Group A	Grupa B Group B	Ukupno Total	
Krvarenje/Bleeding	17	34	51	3
IUGR	0	6	6	7
EPH	0	1	1	7
Eklampsija/Eclampsia	0	1	1	5
Ukupno/Total	17	42	59	22

Komplikacije prethodne trudnoće predstavljaju vrlo važan parametar za razvoj trombofilije. U prethodnoj trudnoći EPH gestoza je registrirana kod jedne ispitanice (1%) u radnoj skupini, te kod sedam ispitanica (5%) u kontrolnoj skupini. Eklampsija/preeklampsija dijagnosticirana je kod jedne ispitanice (1%) u radnoj skupini i kod pet (3%)

ispitanica u kontrolnoj skupini. Ablacija posteljice dijagnosticirana je u dvije ispitanice (1%) u radnoj skupini i u njih pet (3%) u kontrolnoj skupini. IUGR je dijagnosticiran u šest ispitanica (4%) u porođajnoj skupini i u njih sedam (3,9%) u kontrolnoj skupini. Nije utvrđena statistička značajnost u pojavi komplikacija prethodne trudnoće u odnosu na radnu i

kontrolnu skupinu ($p>0,05$) (Tablica 3).

Rezultati pokazuju analizu pojedinačnih genskih mutacija. Heterozigotne mutacije faktora V nađene su u 0,6% ispitanika u podskupinama B1 i C2. Homozigotne mutacije faktora V nađene su kod 6,1% ispitanica podskupine B1, kod 7,2% ispitanica podskupine B2 i kod 7,8% ispitanica podskupine C1. Heterozigotne mutacije faktora II nađene su u 2,2% ispitanica u podskupinama A1 i B1, u 4,4% ispitanica u podskupini B2 i u 2,8% bolesnica u podskupini C2. Homozigotne mutacije faktora II nađene su u 7,2% ispitanica u podskupinama B1 i B2, te u 6,7% bolesnica u podskupini C2.

Utvrđeno je da učinci terapije ASA na ishod trudnoće, komplikacije i trombozu imaju jaku negativnu korelaciju s ishodom trudnoće, što znači da kontinuirano uzimanje ASA nije povećalo pozitivan ishod trudnoće. Također, utvrđena je jaka pozitivna

korelacija između uzimanja ASA i prisutnosti komplikacija, što ukazuje na to da se bez obzira na kontinuitet uzimanja ASA, broj komplikacija povećao. Također je utvrđena niska negativna korelacija u odnosu između uzimanja ASA i pojave tromboze. Primjena ASA nije spriječila pojavu tromboze kod ispitanika (Tablica 4).

Učinci primjene LMWH imaju jaku pozitivnu korelaciju s pozitivnim ishodom trudnoće, jaku negativnu korelaciju s prisutnošću komplikacija, te nisku negativnu korelaciju s pojavom tromboze (Tablica 5).

Primjena kombinirane antikoagulantne i antiagregacijske terapije ima nisku pozitivnu korelaciju s pozitivnim ishodom poroda i pojavom komplikacija, ali ima umjerenu pozitivnu korelaciju s pojavom tromboze (Tablica 6).

Tablica 3. Komplikacije prethodne trudnoće
Table 3 Complications in previous pregnancy

Komplikacije u prethodnoj trudnoći <i>Complication in previous pregnancy</i>		Grupe/Group					
		Skupina ispitanica <i>Group of respondents</i>		Kontrolna skupina <i>Control group</i>		Ukupno/Total	
		N	%	N	%	N	%
EPH gestoze <i>Gestosis</i>	Ne/No	89	59	53	35	142	94
	Da/Yes	1	1	7	5	8	6
	Ukupno/Total	90	60	60	40	150	100.0
Preeklampsija/Eklampsija <i>Preeclampsia/Eclampsia</i>	Ne/No	89	59	55	37	144	96
	Da/Yes	1	1	5	3	6	4
	Ukupno/Total	90	60	60	40	150	100.0
Ablacija posteljice <i>Placental ablation</i>	Ne/No	88	59	55	37	143	96
	Da/Yes	2	1	5	3	7	4
	Ukupno/Total	90	60	60	40	150	100.0
IUGR	Ne/No	84	56	53	35	137	91
	Da/Yes	6	4	7	5	13	9
	Ukupno/Total	90	60	60	40	150	100.0

Tablica 4. Korelacija antiagregacijske terapije s komplikacijama i ishodom trudnoće
 Table 4 Correlation of antiaggregation therapy with complications and outcome of pregnancy

Pearsonov test korelacije <i>Pearson's correlation test</i>		Ishod trudnoće <i>Pregnancy outcome</i>	Prisustvo komplikacija <i>The presence of complications</i>	Tromboza <i>Thrombosis</i>
ASA	Korelacija <i>Correlation</i>	-0.898**	0.450**	-0.074
	Sig.	0.0001	0.0001	0.422
	N	119	32	119
Ishod trudnoće <i>Pregnancy outcome</i>	Korelacija <i>Correlation</i>	1	-0.487**	0.087
	Sig.		0.0001	0.283
	N		153	153
Komplikacije <i>Complications</i>	Korelacija <i>Correlation</i>		1	0.049
	Sig.			0.760
	N			42

*p>0,05

Tablica 5. Korelacija antikoagulacijske terapije s komplikacijama i ishodom trudnoće
 Table 5 Correlation of anticoagulation therapy with complications and pregnancy outcome

Pearsonov test korelacije <i>Pearson's correlation test</i>		Ishod trudnoće <i>Pregnancy outcome</i>	Prisustvo komplikacija <i>The presence of complications</i>	Tromboza <i>Thrombosis</i>
LMWH	Korelacija <i>Correlation</i>	0.439**	-0.276**	-0.111
	Sig.	0.0001	0.001	0.145
	N	153	179	172
Ishod trudnoće <i>Pregnancy outcome</i>	Korelacija <i>Correlation</i>	1	0.487**	0.078
	Sig.		0.0001	0.335
	N		153	172
Komplikacije <i>Complications</i>	Korelacija <i>Correlation</i>		1	0.002
	Sig.			0.978
	N			172

Tablica 6. Korelacija kombinirane terapija s komplikacijama i ishodom trudnoće
 Table 6 Correlation of combined therapy with complications and pregnancy outcome

Pearsonov test korelacije <i>Pearson's correlation test</i>		Ishod trudnoće <i>Pregnancy outcome</i>	Prisustvo komplikacija <i>The presence of complications</i>	Tromboza <i>Thrombosis</i>
Kombinirana terapija <i>Combined therapy</i>	Korelacija/ <i>Correlation</i>	0.142	0.345	0.230*
	Sig.	0.122	0.053	0.012
	N	119	32	119
Ishod trudnoće <i>Pregnancy outcome</i>	Korelacija/ <i>Correlation</i>	1	0.732**	0.087
	Sig.		0.0001	0.283
	N		42	153
Komplikacije <i>Complications</i>	Korelacija/ <i>Correlation</i>		1	0.049
	Sig.			0.760
	N			42

Rasprava

Rezultati studije pokazali su da je 94% ispitanica i bolesnica kontrolne skupine koje su imale neku od komplikacija vezanih uz trombofiliju imalo potvrđenu mutaciju gena ili manjak prokoagulacijskih čimbenika, što korelira s podacima koje nalazimo u literaturi.

Heterozigotne mutacije faktora V nađene su u 0,6% ispitanica u podskupinama B1 i C2. Homozigotne mutacije faktora V nađene su kod 6,1% ispitanica podskupine B1, kod 7,2% ispitanica podskupine B2 i kod 7,8% ispitanica podskupine C1. Slične podatke nalazimo i u literaturi, odnosno rezultatima drugih autora.¹⁸ Prevalencija heterozigotnog faktora V Leidena je 5-8% europske populacije i povećava rizik od tromboze 4 do 8 puta, dok se homozigotna mutacija nalazi u 1% nositelja mutacije i povećava rizik od tromboze 40 do 80 puta.¹⁹ Tri retrospektivne kohortne studije pokazale su da žene koje nose faktor V Leiden imaju dvostruko veći rizik od gubitka trudnoće²⁰⁻²², dok nositeljice homozigotne mutacije imaju dvostruko veći rizik od gubitka trudnoće od heterozigotnih nositeljica.¹⁸ Oko 40% žena koje imaju vensku tromboemboliju u trudnoći većinom su heterozigoti za G1691A mutaciju faktora V Leiden gena.²³ Mutacija gena za protrombin G20210A druga je najčešća nasljedna trombofilija, a rezultira povišenom koncentracijom protrombina u serumu: za 30% u heterozigotnih i 70% u homozigotnih kliconoša.¹⁹ Prevalencija mutacije je 1-3% u općoj populaciji¹⁹ i nosi trostruko do osmerostruko veći rizik od venske tromboze u

heterozigotnih nositelja i 18 do 80 puta veći rizik u homozigotnih nositelja.²⁴ Mutacija gena za protrombin nađena je u 17% žena s dubokom venskom trombozom tijekom trudnoće²⁵ i u 4-9% žena s ponovljenim pobačajima.¹⁸ Podaci iz nekoliko studija pokazuju povezanost između mutacije G20210A gena za protrombin i ponovljenih pobačaja, kao i preeklampsije i duboke venske tromboze.²⁶

Podaci o utjecaju ove trombofilije na ishod trudnoće i komplikacije u trudnoći pokazuju da nedostatak antitrombina povećava rizik od fetalne smrti, ali nisu čvrsti i konzistentni. Također postoji malo podataka o povezanosti s preeklampsijom, zastojem u rastu fetusa i abrupcijom posteljice s obzirom na nisku prevalenciju ove trombofilije.¹⁹

Utvrđena je jaka negativna korelacija između primjene ASA i ishoda trudnoće, što znači da ASA ne daje pozitivan terapijski učinak, jer njegova primjena nije povećala broj pozitivnih ishoda trudnoće. Ovi podaci do kojih smo došli istraživanjem temelje se na istraživanju provedenom na malom uzorku koje je dovelo do sličnog zaključka.²⁷

Utvrđena je jaka pozitivna korelacija između primjene ASA i prisutnosti komplikacija, što znači da je u skupini u kojoj je terapijski korišten aspirin došlo do većeg broja komplikacija, a podaci koreliraju s literaturnim navodom. Utvrđena je umjereno negativna korelacija između terapijske primjene ASA i pojave tromboze, što znači da terapijska primjena ASA dovodi do manjeg broja tromboza. Podaci također koreliraju s literaturom.²⁷

Utvrđena je jaka pozitivna korelacija između terapijske primjene LMWH i ishoda trudnoće, što

znači da terapijska primjena LMWH utječe na pozitivan ishod trudnoće.

Utvrđena je jaka negativna korelacija između terapijske primjene LMWH i pojave komplikacija, što znači da je u skupini u kojoj je terapijski korišten LMWH broj komplikacija bio manji. Ovi podaci koreliraju s nekoliko nedavnih studija provedenih diljem svijeta.^{11,12,28}

Utvrđena je slaba negativna korelacija između terapijske primjene LMWH i pojave tromboze, što znači da njegova terapijska primjena dovodi do rjeđeg pojavljivanja tromboze. Podaci također koreliraju s podacima iz literature.^{11,12}

Na temelju naših rezultata primjena terapijskih doza antikoagulacijske terapije smanjuje učestalost i težinu opstetričkih komplikacija trombofilije.

Nađena je umjerena pozitivna korelacija u odnosu terapijske primjene kombinirane terapije i ishoda trudnoće, što znači da primjena kombinirane terapije povećava pozitivan ishod trudnoće. Utvrđena je umjerena korelacija u odnosu između primjene kombinirane terapije i komplikacija, što znači da primjena kombinirane terapije umjereno povećava pojavu komplikacija. Utvrđena je jaka korelacija između primjene kombinirane terapije i tromboze, što znači da primjena kombinirane terapije kod ispitanika ne smanjuje trombozu.

U podskupini u kojoj je u terapijske svrhe korištena ASA, postignut je pozitivan učinak smanjenja tromboze, a u podskupini u kojoj je u terapijske svrhe davan LMWH, postignut je pozitivan učinak u smanjenju komplikacija i tromboze. Kombinirana terapija koja se daje u podskupini daje pozitivne učinke na smanjenje komplikacija i tromboze, uz značajnu vrijednost LMWH u odnosu na ASA.

Meta-analiza, koja je uključivala šest ispitivanja, nije bila posebno ograničena na žene s trombofilijom, već je također uključivala trudnice koje su imale komplikacije u trudnoći uključujući preeklampsiju, abrupciju posteljice, nisku težinu fetusa za gestacijsku dob, gubitak trudnoće u drugom i trećem tromjesečju. U ovoj studiji zabilježeno je značajno smanjenje nepovoljnih ishoda trudnoće u žena koje su primale terapiju (18,7% u skupini LMWH, naspram 42,9% u kontrolnoj skupini - smanjenje relativnog rizika 0,52; 95% CI 0,32-0,86). Ovo pokazuje potencijal LMWH u smislu dobiti za žene s prethodnim komplikacijama u trudnoći i zbog insuficijencije placente, ali zahtijeva podršku visokokvalitetnih multicentričnih studija.²⁹

Dobrobiti primjene terapije utvrđene su istraživanjem provedenim 2004. godine.¹¹ Gubitak više od dvije trudnoće definira se kao ponavljajući gubitak trudnoće (RPL). Istraživanjem je analizirano

108 bolesnica koje su imale RPL, od kojih je kod njih 98 ASA davana u kombinaciji s LMWH, dok kod bolesnica kod kojih nije pronađen uzrok nije primjenjivana terapija. U bolesnica s trombofilijom uspješnost rađanja žive djece bila je 83%, a broj spontanijih pobačaja smanjen je u odnosu na kontrolnu skupinu (13% prema 28%). Preeklampsija je bila značajno češća u bolesnica s trombofilijom (15%). Broj prijevremeno rođene djece bio je statistički značajno veći u skupini bolesnica s trombofilijom u odnosu na kontrolnu skupinu (23%) vs (10%), uz statistički značajnu razliku. Kod bolesnica s dokazanom nasljednom trombofilijom prosječno vrijeme poroda bilo je u 35. tjednu gestacije, dok je u kontrolnoj skupini prosječno vrijeme poroda bilo oko 38. tjedna gestacije, sa statistički dokazanom značajnošću. Autori studije zaključuju da u slučaju nasljednih trombofilija, ako su koristile ASA u kombinaciji s LMWH, imaju manji broj spontanijih pobačaja i veći broj živorođene djece u trenutnoj trudnoći. Međutim, nema objašnjenja za još uvijek visoku prevalenciju preeklampsije među njihovim ispitanicama.³⁰ Rezultati istraživanja slični su rezultatima našeg istraživanja. U randomiziranim studijama, kao i opservacijskim studijama, dokazane su određene dobrobiti primjene LMWH u stanju nasljednih trombofilija u trudnoći. Međutim, to je suprotno podacima iz nedavnih randomiziranih ispitivanja. Ispitivanje TIPPS (Thrombophilia in Pregnancy Prophylaxis) Study proučavalo je žene s trombofilijom i prethodnim komplikacijama trudnoće posredovanim placentom ili VTE u randomiziranoj studiji koja je uključivala 146 žena koje su prije poroda dobile LMWH, kao i 143 žene koje nisu primile navedeni tretman. Postojao je veći udio upotrebe LDA u kontrolnoj skupini (40% naspram 30%). S obzirom na činjenicu da se ranije nije pokazalo da LDA koristi takvim ženama, razlika u korištenju LDA između ove dvije skupine ne bi trebala utjecati na rezultate ispitivanja u smislu potencijalne pristranosti. Ispitivanje nije pokazalo značajno smanjenje nepovoljnih ishoda trudnoće u žena liječenih LMWH. Što se tiče sigurnosti, velika krvarenja nisu se razlikovala između dvije skupine, ali su manja krvarenja bila češća u skupini LMWH (razlika rizika 10,4%, 95% CI 2,3-18,4; p=0,01), te je ta razlika bila statistički značajna.³¹

Dokazi o prednostima antikoagulantne terapije također su utvrđeni u nekim stečenim oblicima trombofilije, kao što je antifosfolipidni sindrom. U žena s ponovljenim pobačajima zbog sindroma antifosfolipidnih protutijela, rezultati dobro osmišljenog randomiziranog kontroliranog ispitivanja pokazali su apsolutno povećanje postotka živorođene djece s 41% na 72%, pri korištenju

kombinacije niskih doza nefrakcioniranog heparina i aspirina, u usporedbi s primjenom same ASA (32).

Zaključak

Intrauterina fatalna smrt je u pozitivnoj korelaciji s heterozigotnom mutacijom faktora II. Prisutnost mutacija nije negativno utjecala na ishod trudnoće, dok je porast homozigotnih i heterozigotnih mutacija FII povećao broj komplikacija.

Primjena antikoagulantne terapije u profilaktičkim i terapijskim dozama utjecala je na smanjenje učestalosti pojave i težine komplikacija, pozitivan učinak u postizanju terminske trudnoće, te pozitivan učinak u profilaksi tromboembolijskih bolesti. Primjenom antiagregacijske terapije postignut je pozitivan učinak profilakse tromboze, prevencija ranog gubitka trudnoće, ali ne i smanjenje broja komplikacija.

Kombinirana terapija nije imala očekivane pozitivne učinke u smanjenju broja komplikacija, ali je pozitivno djelovala na težinu kliničke slike komplikacija.

Literatura

1. Lykke J, Bure LA, Olsen J. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: Results from the Danish National Birth Cohort. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1320–1325.
2. Lykke JA, Boomsma JJ, Hollegaard B. OP0010. Optimizing time from diagnosis to delivery in preeclampsia based on the future health prospects of offspring. *Pregnancy Hypertens* 2013; 3:65.
3. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E. et al. Less-Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med*. 2015; 372:407–417.
4. Sood R, Kalloway S, Mast AE, Hillard CJ, Weiler H. Fetomaternal cross talk in the placental vascular bed: control of coagulation by trophoblast cells. *Blood*. 2006; 107:3173–3180
5. 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.
6. Robertson L, Wu O, Langhorne P et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2006; 132: 171–96.
7. Hartl DL, Ruvolo M. Genetics: analysis of genes and genomes. Burlington: Jones& Bartlett Learning, 2012.
8. Espinoza J, Romero R, Kim YM et al. Normal and abnormal transformation of the spiral arteries during pregnancy. *J Perinat Med* 2006;34:447–58.
9. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguere Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:818–826.
10. Delle Chiaie L, Gramellini D, Piantelli G, Manotti C, Fieni S, Vadora E. Doppler velocimetry and thrombophilic screening at middle trimester of gestation: preliminary data. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;99:38-46.
11. Gris JC, Mercier E, Quéré I et al. Low molecular weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004; 103: 3695–9.
12. Magriples U, Ozcan T, Karne A, Copel JA. The effect of anticoagulation on antenatal ultrasound findings in pregnant women with thrombophilia *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:27-30
13. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000; 83: 693–7.
14. Grandone E, Brancaccio V, Colaizzo BS et al. Preventing adverse obstetric outcomes in women with genetic thrombophilia. *Fertil Steril* 2002;78: 371-375.
15. Middeldorp S. Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy complications—no. *J Thromb Haemost* 2003;1: 2073-2074
16. Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. *Thromb Haemost*1999;82:634- 40.
17. Quenby S, Booth K, Hiller L et al. Low-Molecular-Weight Heparin Versus Standard Pregnancy Care for Women with Recurrent Miscarriage and Inherited Thrombophilia (ALIFE2): An Open-Label, Phase III Randomized Controlled Trial. *Blood* 2022;140 (Supplement 2): LBA-5.
18. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:412-24.
19. Tranquilli AL. Thrombophilia. *InTech*; 2011.p.226.
20. Tormene D, Simioni P, Prandoni P et al. The risk of fetal loss in family members of probands with factor V Leiden mutation. *Thromb Haemost*1999;82:1237-9.
21. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet*. 1996;348:913-6.
22. Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ et al. Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden mutation. *Ann Intern Med*1999;130:736-9.
23. Dobbenga-Rhodes Y. Shedding Light on Inherited Thrombophilias: The impact on Pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs*2016;30:36-44.
24. Kozma K, Jurca C, Bembea M. Genetic factors of hereditary thrombophilias and their role in spontaneous abortion. *Practica Medicala*2015;10:94-101.
25. Louis-Jacques AF, Maggio L, Romero ST. Prenatal screening for Thrombophilias: Indications and Controversies, an Update. *Clin Lab Med*2016;36:421-434.
26. Mitriuc D, Popusoi O, Catrinici R, Friptu V. The obstetric complications in women with hereditary thrombophilia. *Med Pharm Rep* 2019;92:106-110.
27. Erkan D, Harrison MJ, Levy R et al. Aspirin for primary

- thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled trial in asymptomatic Antiphospholipid antibody individuals. *Arthritis Rheum* 2007;56:2382-391.
28. Kaandorp SP, Goddijn M, Van der Post JA et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010;362:1586–96.
29. Bricker L, Farquharson RG. Types of pregnancy loss in recurrent miscarriage: implications for research and clinical practice. *Hum Reprod* 2002;17:1345-50.
30. Karatas A, Eroz R, Albayrak M, Ozlu T, Cakmak B, Keskin F. Evaluation of chromosomal abnormalities and common thrombophilic mutations in cases with recurrent miscarriage. *Afr Health Sci* 2014; 14:216-22.
31. Rodger MA, Walker MC, Smith GN et al. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J Thromb. Haemost* 2014; 12:469–478.
32. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006; 368:601–611.