



UNIVERZITET U BANJA LUCI
MEDICINSKI FAKULTET



Larisa Mešić Đogić

**ANTIAGREGACIJSKA I ANTIKOAGULACIJSKA TERAPIJA U
TRETMANU TROMBOFILIJE U TRUDNOĆI**

DOKTORSKA DISERTACIJA

BANJA LUKA, 2022.



UNIVERSITY OD BANJA LUKA

FACULTY OF MEDICINE



Larisa Mešić Đogić

**ANTI-AGGREGATION AND ANTICOAGULATION THERAPY
IN TROMBOPHILIA TREATMENT IN PREGNANCY**

DOCTORAL DISSERTATION

BANJA LUKA, 2022.

Mentor: dr.sc Feđa Omeragić, redovni professor, uža naučna oblast Ginekologija i opstreticija, Univerzitet u Tuzli, Medicinski fakultet

Naslov doktorske disertacije: Antiagregacija i antikoagulacijska terapija u tretmanu trombofilija u trudnoći

Rezime: Ciljevi istraživanja: Istražiti efikasnost antiagregacijske i antikoagulacijske terapije u odnosu na: Pojavu akušerskih komplikacija, Težinu akušerskih komplikacija, Ishod trudnoće. Na osnovu dobijenih rezultata predložiti kriterijum za testiranje pacijentica na trombofiliju. Na osnovu dobijenih rezultata predložiti kriterijum za primjenu antiagregacijske i antikoagulacijske terapije. **Ispitanice i metode:** Multicentrična retrospektivno/prospektivna studija. Istraživanje je provedeno u periodu 2018-2021. godine na teritoriji Zeničko-Dobojskog kantona, Federacije BiH. Laboratorijske analize su obavljene u Kantonalnoj bolnici Zenica (odjeljenje Ginekologije i akušerstva) i Općoj bolnici Tešanj (odjeljenje Ginekologije i akušerstva). U istraživanje je uključeno 120 pacijentica. Formirane su dvije osnovne grupe: Radna (grupa ispitanica) i kontrolna grupa. Radnu grupu činilo je ukupno 120 ispitanica (N=120). Kontrolnu grupu činilo je ukupno 60 pacijentica (N=60).

Rezultati: Primjena antikoagulantne terapije u profilaktičkoj i u terapijskoj dozi je imala učinak na smanjivanje učestalosti javljanja i težine komplikacija, pozitivan efekat u postizanju terminske trudnoće i pozitivan efekat profilakse tromboembolijske bolesti. Primjenom antiagregacijske terapije postignuto je pozitivno dejstvo profilakse tromboze ali ne i smanjenja broja komplikacija. Primjena antiagregacijske terapije imala je pozitivan učinak na prevenciji ranog gubitka trudnoće.

Zaključak: Kriterij za terapiju trombofilije trudnica podrazumjeva primjenu antikoagulantne terapije prema smjernicama Američkog udruženja obstetrichara i ginekologa (ACOG) na osnovu niskog i visokog rizika sa ili bez prethodne epizode venskog tromboembolizma.

Ključne riječi: *antiagregacijska i antikoagulacijska terapija, trombofilija, mutacije gena, profilaksa.*

Menthor: Feđa Omeragić Ph.D, full professor, scientific area Gynecology and obstetric, Faculty of Medicine, University of Tuzla.

Doctoral thesis: Anti-aggregation and anticoagulation therapy in trombophilia treatment in pregnancy

Abstract: Aim: To investigate the effectiveness of antiplatelet and anticoagulant therapy in relation to: Occurrence of obstetric complications, Severity of obstetric complications, Pregnancy outcome. Based on the obtained results, propose a criterion for testing patients for thrombophilia. Based on the obtained results, propose criteria for the application of antiplatelet and anticoagulant therapy. **Subjects 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 analyzes were performed at the Cantonal Hospital in Zenica (Department of Gynecology and Obstetrics) and the General Hospital in Tešanj (Department of Gynecology and Obstetrics). 120 patients 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 patients (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 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: The criterion for the treatment of thrombophilia in pregnant women involves the use of anticoagulant therapy according to the guidelines of the American Association of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) on the basis of low and high risk with or without a previous episode of venous thromboembolism.

Key words: *anti-aggregation and anticoagulant therapy, trombophilia, gene mutations, prophylaxis.*

Popis skraćenica

PCR – polimeraza lančana reakcija

AT – antitrombin

PC – Protein C

PS – Protein S

FVL – Faktor V Leiden

F II – Faktor II

MTHFR – metilentetrahidrofolat

PAI – Plazminogne inhibitor anktivatora

PE – Preeklampsija

LAC – Lupus antikoagulans

ACA – antikardiolipinska antitijela

antiB2GP – anti-beta2-glikoproteinska antitijela

IUGR – Intrauterini zastoj u rastu

MS – metionin sinteza

GP – glikoproteinski kompleksi

ASA – acetilsalicilna kiselina

LMWH – niskomolekularni hepari

UFH – nefrakcioni heparin

Sadržaj

1. UVOD.....	8
1.1. Gubitak trudnoće prvog trimestra.....	10
1.2. Akušerske komplikacije.....	11
1.2.1. Retroplacentarni hematoma.....	11
1.2.2. Intrauterini zastoj u rastu.....	11
1.2.3. Preeklampsija.....	12
1.3. Trudnoća i hiperkoagulacija.....	14
1.4. Urođeni etiološki faktori trombofilije.....	15
1.4.1. Faktor V Leiden.....	15
1.4.2. Mutacije protrombinskog gena.....	16
1.4.3. Nedostatak proteina C i S.....	16
1.4.4. Nedostatak antitrombina (AT III).....	17
1.4.5. Genska mutacija enzima metilentetrahidrofolata (MTHFR).....	17
1.4.6. Mutacija glikoproteina IIb/IIIa.....	18
1.4.7. Mutacija gena fibrinogena.....	18
1.4.8. Mutacija gena PAI – 1.....	18
1.5. Stečeni etiološki faktori trombofilije.....	19
1.5.1. Antifosfolipidni sindrom.....	19
1.6. Antiagregacijska i antikoagulacijska terapija u tretmanu trombofilija.....	20
1.6.1. Kriterij za primjenu terapije.....	23
1.6.2. Kriterij za screening pacijentica na trombofiliju.....	24
2. RADNE HIPOTEZE.....	25
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	26
3.1. Podciljevi istraživanja.....	26
4. ISPITANICE I METODE.....	27
4.1. Pacijentice.....	27
4.2. Kriterij.....	27
4.2.1. Kriterij za uključivanje.....	27
4.2.2. Kriterij za isključivanje.....	28
4.3. Metode istraživanja.....	29

4.3.1. Tip studije.....	30
4.3.2. Instrumenti istraživanja.....	31
4.4. Statistička obrada podataka.....	32
5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	34
5.1. Opšte karakteristike ispitanica.....	34
5.2. Predhodna trudnoća.....	38
5.3. Korelacija homozigotnih mutacija odgovornih za trombofiliju sa komplikacijama i gubitkom trudnoće.....	44
5.4. Efekti antikoagulantne i antiagregacijske terapije.....	66
6. DISKUSIJA.....	74
8. ZAKLJUČCI.....	87
9. LITERATURA.....	88
Biografija.....	101
Izjava 1.....	102
Izjava 2.....	103
Izjava 3.....	104

1. UVOD

Trombofilija je termin koji se koristi za opisivanje sklonosti pojedinca da razvije arterijsku ili vensku trombozu.⁽¹⁾ Predstavlja urođeni ili stečeni poremećaj hemostatskog sistema koji povećava sklonost zgrušavanja krvi. Pod urođenim trombofilijama smatraju se genetski determinisane abnormalnosti hemostatskih mehanizama koje rezultiraju povećanom sklonosti za nastanak tromboza, a pod stečenim se podrazumjeva stanje stečene hiperkoagulabilnosti uzrokovano različitim poremećajima i oboljenjima.⁽¹⁾

Urođene trombofilije su prisutne u 15% opšte populacije i kod 50% pacijentica sa dubokom venskom trombozom u trudnoći i puerperijumu. Unatoč velikom napretku u dijagnostici u više od 50% ponavljajućih pobačaja uzroci ostaju neobjašnjivi. Prilikom ispitivanja porodičnog stanja pacijentica sa venskom trombozom, može se naći veza trombofilije sa gubitkom trudnoće.⁽²⁾ Otkriće tehnike Polimeraza lančane reakcije (PCR) dovelo je većih saznanja o promjenama na genskom nivou koje su uzrok poremećaja koagulacionog sistema. Do sada opisane urođene trombofilije su: deficit antitrombina III (AT III), deficit proteina C (PC), deficit proteina S (PS), mutacija gena za Faktora V Leiden (FVL), mutacija gena za protombina (FII) G20210A mutacija gena za enzim metilentetrahidrofolat reduktazu C677T (MTHFR), mutacija gena za plazminogen inhibitor aktivatora (mutatio PAI).⁽²⁾

Stečene trombofilije predstavljaju stanje stečene hiperkoagulabilnosti različite etiologije.⁽³⁾ Najčešće stečene trombofilije predstavlja antifosfolipidni sindrom i hiperhomocisteinemija. Antifosfolipidni sindrom ima dobro definisane dijagnostičke kriterijume, koji prate standardizaciju Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu.⁽³⁾ Višak homocisteina je toksičan i povezan je s trombozom i kardiovaskularnim događajima, abortusom, preeklampsijom, abrupcijom placente i intrauterinim zastojem u razvoju (IUGR); Stoga u organizmu mora postojati adekvatna opskrba hranjivim materijama kao što su metilfolat, vitamini B6 i B12.⁽³⁾

Sumnju na postojanje antifosfolipidnog sindroma pobuđuje: ponavljane tromboze, jedan ili više gubitaka trudnoće koje su se desili nakon 10. nedjelje gestacije, jedan ili više porođaja prije 34. gestacijske nedjelje sa morfološki zdravim plodom uz odsustvo dokaza o drugim uzrocima prijevremenog poroda, preeklampsija (PE), eklampsija ili placenta insuficijencija, rekurentni

(ranije:habitualni) pobačaji (tri i više spontanih pobačaja) prije desete gestacijske nedjelje, a koji nisu praćeni hormonskim ili anatomskim anomalijama majke niti poremećajima u strukturi majčinih i očevih hromozoma.⁽³⁾ Laboratorijski znaci antifosfolipidnog sindroma su: pozitivan lupus antikoagulans (LAC) u dva mjerenja prisustvo povišenih vrijednosti antikardiolipinskih (ACA) i anti-beta2-glikoproteinskih antitijela (antiB2GP-1) IgG i IgM. Razmak između dva mjerenja mora biti veći od 12 sedmica. Antifosfolipidni sindrom podrazumjeva prisustvo barem jednog od kliničkih i laboratorijskih znakova.⁽¹⁾

U odnosu na kliničku pojavu razlikujemo primarni i sekundarni antifosfolipidni sindrom.^(3,4) Primarni antifosfolipidni sindrom se pojavljuje kao poseban entitet bez jasnih kliničkih znakova drugih oboljenja, dok se sekundarni javlja uz reumatske bolesti, a najčešći je vezan uz sistemski lupus.⁽⁴⁾

Postoji i trombofilija koja je kombinacija nasljednih i stečenih poremećaja faktora VIII, hiperhomocisteinemija kao i rezistencija na aktivirani protein C.^(3,4)

Venski tromboembolizam je važan uzrok morbiditeta i mortaliteta tokom trudnoće i purperijuma. Incidencija se kreće od 0,7–1,0/1000 trudnoća. Pojavnost trombofilije povećava ovu učestalost 5 i više puta, ukoliko postoji više nego jedan uzrok trombofilije. Svi prirođeni uzroci trombofilije, osim poremećaja u sintezi enzima metilentetrahidrofolat reduktaze (MTHFR), značajno su povezani s venskim tromboembolizmom. Najjača povezanost i najveći relativni rizik za venski tromboembolizam, je prisutan kod homozigotne mutacije gena za faktor V. Leiden i iznosi 34–40. Kod ostalih prirođenih uzroka trombofilije, (FII) G20210A i deficijencije antitrombina (AT III), rizik za venski tromboembolizam je manji. Kod žena s kombiniranim FVL, te PT G20210A mutacijama, rizik je znatno veći nego uz bilo koji pojedinačni defekt.⁽⁵⁾ Mlade žene s prirođenim uzrokom trombofilije imaju visok relativni rizik za razvoj venskog tromboembolizma za vrijeme trudnoće.⁽⁶⁾

Liječenje akutne tromboembolije tokom trudnoće zahtijeva potpunu antikoagulantnu terapiju, koja se obično izvodi s nefrakcioniranim heparinom. Heparin niske molekularne težine je antikoagulant izbora u trudnoći, zbog svog superiornog sigurnosnog profila. Kada je indicirano, farmakološku tromboprolifaksu treba održavati tokom cijele trudnoće.⁽⁶⁾ Nakon porođaja, liječenje treba nastaviti najmanje šest sedmica.^(6,7) Prevencija tromboembolije u trudnoći može

se izvoditi osim farmakološki (antikoagulacija) ili mehanički (intermitentna pneumatska kompresija ili postupne kompresijske čarape).⁽⁷⁾

1.1. Gubitak trudnoće prvog trimestra

Spontani pobačaj se definiše kao neželjeni gubitak trudnoće prije navršene 20. sedmice trudnoće s težinom fetusa manjom od 500 grama. Ukoliko kod iste žene do spontanog pobačaja dođe tri ili više puta, govorimo o rekurentnim pobačajima.⁽⁸⁾

Spontani pobačaj jedna je od najčešćih komplikacija rane trudnoće, a učestalost mu je mnogo veća nego što se klinički prepoznaje. U skupini spontano začelih trudnoća, oko 15-20% utvrđenih trudnoća završava spontanim pobačajem, mada se danas smatra da čak 70% oplodnji završava neuspjehom.^(8,9) Najveći dio ovih trudnoća propada vrlo rano, čak i prije izostanka menstruacije. Istraživanja u kojima se određivao hormon humani horionski gonadotropin (hCG) u serumu kao dokaz trudnoće (tzv. biohemijska trudnoća), potvrdila su da se oko 30% trudnoća pobaci nakon implantacije.⁽¹⁰⁾ Vjerovatnoća da će doći do spontanog pobačaja raste s brojem prethodnih spontanih pobačaja i iznosi oko 25% klinički utvrđenih trudnoća nakon dva spontana pobačaja, a 30% nakon tri izgubljene trudnoće.⁽⁸⁾

Etiologija spontanih pobačaja vrlo je raznolika i najčešće podrazumijeva genetske, anatomske, endokrinološke, upalne, imunološke i ostale faktore. Učestalost pojedinih uzroka spontanih pobačaja nakon procesa potpomognute oplodnje razlikuje se u odnosu na populaciju spontanih trudnoća s obzirom na to da se radi o trudnicama koje su često prethodno bile podvrgnute određenim terapijskim postupcima i liječenju. Neke anatomske anomalije koje je moguće hirurški korigovati, u pravilu mogu biti rjeđi uzrok spontanih pobačaja u trudnica obrađenih i liječenih radi neplodnosti. Uzroci spontanih pobačaja često predstavljaju kombinaciju dva ili više uzroka. Procjenjuje se da uspješnost otkrivanja uzroka ne prelazi 40%.⁽¹¹⁾

Stopa spontanog gubitka trudnoće kod žena iznosi 12-24%.⁽¹²⁾ Prava stopa pobačaja vjerojatno je veća, jer se mnogi gubitci pojavljuju predklinički. Većina spontanih pobačaja događa se u prvom tromjesečju, a uzrokuju ih značajnim dijelom hromosomopatije.⁽¹³⁾ Što je ranije došlo do spontanog gubitka trudnoće, to je vjerojatnije da je u plodu postojala hromosomska aberacija.^(13,14)

1.2. Akušerske komplikacije

Od akušerskih komplikacija vezanih za trombofiliju važno je navesti sljedeće: stvaranje retroplacentarnog hematoma sa ili bez krvarenja, intrauterini zastoj u razvoju (IUGR), EPH gestoze, preeklampsija i eklampsija.

1.2.1. Retroplacentarni hematoma

Makroskopski se ova promjena razvija između bazalne ploče posteljice i stijenke maternice. Retroplacentarni hematoma može biti promjera nekoliko centimetara, ali i prekrivati cijelu bazalnu ploču. Izgled mu zavisi od starosti, tako da su svježi hematomi crveni i mekši, a stariji su smečkastožuti i čvršći jer sadržavaju više fibrina. Tkivo posteljice iznad hematoma je često infarcirano. Retroplacentarni hematoma se može proširiti do ruba posteljice i uzrokovati krvarenje iz rodnice. Svojim nastankom fizički odvaja tkivo posteljice od njegove krvne opskrbe i vrši pritisak na njeg. Zbog toga se, na maternoj strani, nalazi udubljenje – impresija (*impressio basalis placentae*).⁽¹⁵⁾ Promjene na tkivu posteljice koje nastaju kao posljedica retroplacentalnog hematoma ne moraju biti izražene ako do porođaja dođe ubrzo nakon razvoja hematoma, jer se nisu stigle razviti.^(15,16) Učestalost retroplacentalnog hematoma je 4.5%, ali se povećava na 12% u žena s teškim oblicima preeklampsije.⁽¹⁷⁾ Mikroskopski izgled zavisi od starosti. Svježi hematoma su građeni od eritrocita i male količine fibrina, ali mogu biti i prožeti neutrofilima i makrofazima. Kako hematoma stari, količina fibrina se povećava, a u bazalnoj decidui se odlaže hemosiderin uz upalnu reakciju neutrofila.⁽¹⁵⁾

1.2.2. Intrauterini zastoj u rastu

Intrauterini zastoj u rastu (engl. *Intrauterine Growth Retardatio*, IUGR) definisan je kao stopa fetalnog rasta koja je niža od normalne gledajući potpuni potencijal rasta i očekivani uzorak rasta određenog fetusa s obzirom na rasu i spol te je obično rezultat urođenog smanjenog potencijala rasta zbog mnogobrojnih štetnih učinaka.⁽¹⁶⁾ Iako se u literaturi često spominju kao sinonimi, termini SGA (*Small for Gestational Age* - maleni za gestacijsku dob) i IUGR imaju neke razlike. SGA po definiciji uključuje novorođenčad ispod 10. centila, temeljeno samo na porođajnoj masi s obzirom na gestacijsku dob, bez uzimanja u obzir intrauterinog rasta i fizičkih karakteristika pri rođenju. IUGR se po definiciji primjenjuje za novorođenčad koja su rođena s kliničkim

obilježjima malnutricije i zaostajanjem u rastu tokom života u maternici.⁽¹⁶⁾ Incidencija IUGR se razlikuje među zemljama, populacijama i rasama, a učestalija je pojava među nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju. Također se povećava učestalost IUGR što je manja gestacijska dob pri rođenju. Uzroci IUGR mogu biti maternalni, placentarni, fetalni, genetski ili kombinacija ovih faktora. S majčine strane uzroci su mnogobrojni: dob ispod 16 ili iznad 35 godina, nizak socioekonomski status, etnicitet i rasa, zlouporaba droga, lijekovi, infekcije u trudnoći te brojna zdravstvena stanja majke. Placentarni uzroci mogu biti bilo kakav nesklad ponude hranjivih tvari i potreba fetusa poput abnormalne uteroplacentarne vaskularizacije, smanjene težine placente te različitih poremećaja građe i funkcije placente. Među fetalnim uzrocima značajne su hromosomske anomalije (trisomije 13, 18, 21), genetički poremećaji, kongenitalne anomalije i infekcije te metaboličke bolesti. Uloga raznih maternalnih, fetalnih i placentarnih genskih polimorfizama ima veliku ulogu u genetskim uzrocima IUGR.⁽¹⁷⁾

Dijagnoza IUGR se postavlja na temelju pouzdano i tačno izračunatog termina, identifikacije rizičnih faktora oslanjajući se na historiju bolesti, seroloških testiranja u slučaju mogućnosti virusne bolesti te ultrazvučnih tehnika koje igraju veliku ulogu u dijagnostici. Najčešće se koristi metoda ehosonografskog mjerenja karakteristika protoka kroz krvne žile Color Doppler. U prvom tromjesečju Doppler *arteriae uterinae* koristi se kao probir i procjena rizika od intrauterinog zastoja u rastu, a poslije *arteriae umbilicalis* u drugom tromjesečju kod visokorizičnih trudnoća kao metoda praćenja razvoja zaostajanja u rastu.⁽¹⁷⁾ Važna su i mjerenja kroz *a. cerebri media*, *a. caritis*, *a. renalis*.

1.2.3. Preeklampsija

Pod terminom preeklampsija podrazumijevamo sindrom novonastale hipertenzije i proteinurije nakon 20. sedmice trdunoće kod prethodno normotenzivne trudnice.⁽¹⁸⁾ Takva definicija preeklampsije temeljena isključivo na hipertenziji i proteinuriji nerijetko ignoriše kliničku raznolikost ovog sindroma. Dijagnosticiranje preeklampsije isključivo na osnovi povišenog krvnog pritiska i proteinurije često ne obuhvata spektar svih kliničkih elemenata u kojima se ovaj sindrom pojavljuje.⁽¹⁸⁾ Nameće se potreba za pronalaženjem novih pokazatelja koji bi mogli pomoći dijagnostici ali i predikciji ovog kliničkog entiteta. Trudnice bez proteinurije, ali s povišenim krvnim pritiskom i ostalim simptomima i nalazima, kao što su npr. glavobolja, bolovi

u epigastriju, trombocitopenija, hiperurikemija, povišeni jetreni enzimi, ili znaci fetalne ugroženosti, vjerojatno imaju preeklampsiju⁽¹⁹⁾.

Preeklampsija se pojavljuje u oko 3 - 14% trudnoća širom svijeta. U SAD se javlja u oko 5 - 8%⁽¹⁸⁾. Slične vrijednosti su utvrđene u državama našeg regiona Slovenija (6%), Srbija (7%) i Hrvatska (9%),⁽¹⁹⁾ dok za Bosnu i Hercegovinu ne postoje relevantni podaci. Najveći broj preeklampsija se javlja u kasnom trećem tromjesečju i napreduje do poroda. U manjem broju javlja se u drugoj polovici drugog tromjesečja, dok se kod određenog broja žena javlja oko poroda, odnosno tokom ranog postpartalnog perioda.⁽²⁰⁾ Pojava znakova i simptoma koji upućuju na preeklampsiju prije 20. sedmice trudnoće je neuobičajena, a u takvim slučajevima uvijek treba posumnjati na molaru trudnoću, antifosfolipidni sindrom, mogućnost zloupotrebe droga te na hromosomske aneuploidije ploda.^(21,22)

U otprilike 75% slučajeva razvija se blaga preeklampsija, preostalih 25% čine teške preeklampsije. Oko 10% preeklampsija javlja prije 34. sedmice trudnoće.⁽²³⁾ Faktori rizika za nastanak preeklampsije su brojni a najznačajniji su:

- Nuliparite
- Preeklampsija u prethodnoj trudnoći
- Dob ≥ 40 godina ili ≤ 18 godina
- Pozitivna porodična anamneza
- Hronična hipertenzija
- Hronična bubrežna bolest
- Antifosfolipidni sindrom ili naslijeđena trombofilija
- Vaskularne i/ili vezivno tkivne bolesti
- Diabetes mellitus (pregestacijski ili gestacijski)
- Višeplodna trudnoća
- Visok indeks tjelesne mase
- Partner čija je majka imala preeklampsiju ili prethodna partnerica imala preeklampsiju
- Fetalni hidrops
- Nerazjašnjeni intrauterini zastoj rasta ploda
- Trudnica koja je rođena kao mala za svoju gestacijsku dob
- Zastoj rasta ploda, abrupcija placente, smrt ploda u prethodnoj trudnoći

- Produženo vremensko razdoblje između dvije trudnoće

Analizirajući riziko faktore odgovorne za nastanak preeklampsije, utvrđeno je da preeklampsija u prethodnoj trudnoći predstavlja važan faktor rizika za nastanak ponovne preeklampsije. Unutar te grupe najugroženije su žene koje su imale ranu i/ili tešku preeklampsiju. Podaci govore o visokih 25 - 65% mogućnosti za ponavljanje bolesti.⁽²⁴⁾ Kod žena koje su imale dijagnostikovanu blagu preeklampsiju tokom trudnoće, incidencija za nastanak preeklampsije u sljedećoj trudnoći je 5 - 7%, u poređenju s manje od 1% žena koje su imale urednu, normotenzivnu trudnoću.^(25,26)

Prva trudnoća povećava rizik za preeklampsiju. Nije jasno zašto je nulparitet tako važan rizični faktor. Pozitivna porodična anamneza u prvom koljenu povezana je s povećanim rizikom za nastanak bolesti, što u određenim slučajevima navodi na nasljednu komponentu rizika. Otac djeteta također može doprinijeti povećanom riziku. Naime, paternalni dodatak fetalnim genima može imati ulogu u neodgovarajućoj placentaciji i posljedičnoj preeklampsiji.⁽²⁵⁾

1.3. Trudnoća i hiperkoagulacija

Trudnoća predstavlja stanje hiperkoagulabilnosti, koje se manifestuje ne samo povećanjem fizioloških prokoagulacijskih faktora, smanjenjem prirodnih antikoagulansnih proteina i promjenama produkata fibrinolitičkog sistema,⁽²⁷⁻³⁰⁾ već može pokazati i pojavu patoloških antikoagulantnih proteina, npr. kao što je lupus antikoagulans.⁽³¹⁾

U poređenju sa ženama koje nisu trudne, kod trudnica se povećava rizik od razvoj trombotičkih bolesti, kao što je venska tromboembolija.⁽³²⁾ S druge strane, komplikacije trudnoće i nepovoljni ishodi trudnoće, kao što su preeklampsija i krvarenje pri porođaju, također su se pokazali povezanim sa prokoagulantnim statusom.^(33,34)

Pravilna prehrana i regulisanje koagulacijskog statusa majke je neophodan preduslov za osiguranje zdravlja trudnice.⁽³⁵⁾

U trudnoći postoji povišena koncentracija fibrinogena, faktora zgrušavanja II, VII, VIII, X i XII, i povećano stvaranja trombina. Koncentracije faktora V i IX su nepromijenjene. Koncentracije endogenih antikoagulansa, međutim, ne slijede trend povišenja koncentracija prokoagulansa. Inhibitor tkivnog faktora raste minimalno, (AT III) i (PC) ostaju isti s porastom rezistencije na aktivirani (PC) i smanjenje (PS). Dodatno, fibrinoliza je smanjena zbog povišene koncentracije i

aktivnosti plazminogen aktivator inhibitora (PAI 1), (PAI 2). Uz hiperkoagulabilnost, koja je posljedica rasta prokoagulantnih faktora te smanjenja antikoagulantnih proteina, trudnoća je također povezana s venskom stazom (zbog pritiska maternice na velike krvne žile karlice), imobilizacije (ležanje, mirovanje) te oštećenjem krvnih sudova (npr. oštećenje tkiva kod carskog reza).⁽³⁶⁾

1.4. Urođeni etiološki faktori trombofilije trudnica

Glavni oblici nasljedne trombofilije, kao nezavisni faktori rizika za vensku tromboemboliju, uključuju prokoagulantne abnormalnosti – homozigotna ili heterozigotna genska mutacija faktora V Leiden (FVL), homozigotna ili heterozigotna mutacija protrombinskog gena (F II), endogeni nedostatak prirodnih antikoagulanata – (ATII), (PC) i (PS) i (MTHFR). Najčešći oblici kongenitalne trombofilije su mutacija gena za faktor V i faktor II heterozigotnog tipa. Druge kongenitalne trombofilije - nedostatak antitombina (AT), proteina C (PC) i nedostatak proteina S (PS) imaju veći trombogeni potencijal, ali su rijeđe.⁽³⁷⁻³⁹⁾

1.4.1. Faktor V Leiden (FVL)

Rizik od razvoja venskog tromboembolizma se povećava 2-7 puta kod osoba sa heterozigotnom mutacijom FVL i 40-80 puta kod ljudi sa homozigotnom mutacijom gena FVL.⁽³⁸⁾ Oko 40-44% žena sa venskim tromboembolizmom, u trudnoći ili nakon porođaja, su nosioci mutacije gena FVL i to većinom heterozigotnog.^(37,40)

Podaci o odnosu između mutacije gena i gubitka fetusa su do kraja neispitani. Genska mutacija FVL doprinosi malom povećanju rizika od pobačaja i gubitka trudnoće.^(37,41-43) Što se tiče ostalih parametara akušerskog morbiditeta, nedavna meta analiza navodi da postoji značajno povećanje učestalosti akušerskih komplikacija koje se odnose na prenatalni mortalitet (mrtvorodenčad), tešku preeklampsiju, fetalni zastoj u rastu i preuranjena abrupcija normalno postavljene posteljice kod nosioca genske mutacije FVL.^(37,42)

Dva nedavna i sveobuhvatna pregleda literature, koja uključuje prospektivnu i retrospektivnu kontrolu slučajeva i kohortnu studiju sa umjerenom heterogenošću, utvrdila su, da su nosioci genske mutacije FVL 1,52-2,02 puta češći nego kod normalne populacije trudnica. Međutim, apsolutni rizik od gubitka trudnoće kod žena sa mutacijom gena FVL je nizak (4,2%).⁽⁴³⁾

Ne postoji značajna povezanost između genske mutacije FVL i preeklampsija, te između FVL i fetalnog zastoja u razvoju.⁽⁴⁴⁾ Povezanost između preuranjene abrupcije normalno postavljene posteljice i genske mutacije FVL je nedovoljno ispitana.⁽⁴⁵⁾

Pregledom 42 studije, vidljiva je značajna povezanost genske mutacije FVL i SMA (Small for Age) - novorođenčadi male za gestacijsku dob, te nedostatak povezanosti genske mutacije FVL sa prijevremenim porođajem.⁽⁴⁶⁾

1.4.2. Mutacija protrombinskog gena (FII)

Rizik od venskog tromboembolizma nosilaca mutacije gena za FII je 2-5 puta veći, a u kombinaciji sa mutacijom gena FVL do 20 puta veći nego kod normalne populacije trudnica.⁽³⁸⁾ Heterozigotni tip mutacije gena protrombina ima 3-8 puta veći rizik, a homozigotni tip – 18-80 puta veći rizik od tromboembolijskih događaja.⁽⁴⁷⁾

Utvrđena je povezanost mutacija protrombinskog gena sa ranim i kasnim gubitkom trudnoće sa preeklampsijom i preuranjenom abrupcijom normalno postavljene posteljice u poređenju sa trudnicama koje nemaju ovaj oblik kongenitalne trombofilije.⁽⁴³⁾ Također, postoji značajna povezanost između mutacija gena za protrombin i gubitka trudnoće te ukupne i teške preeklampsije. Iako je veza između mutacije gena za protrombin i venskog tromboembolizma tokom trudnoće jasna, rezultati nekih studija ne potvrđuju uticaj ove mutacije na rani gubitak trudnoće.^(38,41,42)

1.4.3. Nedostatak proteina C i S

Nema dovoljno dokaza koji potvrđuju povezanost između nedostatka (PC) i gubitka trudnoće,^(37,38,42) ali u slučaju povezanosti (PS) i (PC), utvrđena je pozitivna korelacija sa povećanom incidencom mrtvorodene djece. Nema dovoljno čvrstih dokaza o povezanosti između izolovanog trombofilnog poremećaja nedostatka (PC) i ranog gubitka trudnoće, fetalnog zastoja u razvoju ili preuranjene abrupcije normalno postavljene posteljice. Nedostatak (PC) povezan je s povećanim rizikom od pobačaja u drugom tromjesečju, preeklampsijom i negativnim ishodom trudnoće.⁽⁴⁵⁾ Nedostatak (PS) povezan je sa povećanim rizikom od preeklampsije za 12,7% s apsolutnim rizikom od 12,3% i povećanjem mrtvorodene djece za 16,2% sa apsolutnim rizikom od 6% kod trudnica sa nedostatkom (PS). Ne postoje studije koje su pronašle povezanost između nedostatka (PS) i ranog gubitka trudnoće, fetalnog zastoja u

razvoju ili preuranjene abrupcije normalno postavljene posteljice.⁽⁴⁵⁾ S obzirom na nisku prevalenciju i ograničene podatke, konačni zaključci o učinku (PC) i (PS) na gubitak trudnoće i druge komplikacije ne mogu se donijeti i potrebna su daljnja istraživanja.^(41,48)

1.4.4. Nedostatak antitrombina (AT III)

Nedostatak antitrombina (AT III) je prva identificirana nasljedna trombofilija, koja značajno povećava rizik od venskog tromboembolizma. Budući da je najtrombogeničniji, ima najveći rizik od venskog tromboembolizma među nasljednim trombofilijama i često zahtijeva dugotrajnu antikoagulantnu terapiju. Rizik od venskog tromboembolizma tokom života iznosi 70-90%, a posebno je visok u trudnoći, postpartalnom periodu i nakon velikih operacija.⁽³⁸⁾ Podaci o ulozi nedostatka antitrombina u gubitku fetusa su kontradiktorni. Neka istraživanja su otkrila da žene sa nedostatkom AT-III imaju povećan rizik od embrionalne smrti i smrti fetusa u poređenju sa opštom populacijom.^(38,45) Rezultati dobijeni u drugim studijama ukazuju na povezanost između nedostatka AT III i gubitka trudnoće, ali definitivna uzročna veza još nije utvrđena. Nedostatak AT-III rijetko je povezan s teškom preeklampsijom, fetalnim zastojem u razvoju i preuranjenom abrupcijom normalno postavljene posteljice, ali to može biti «lažno negativno» zbog niske prevalencije ovog oblika trombofilije.⁽³⁸⁾

1.4.5. Genska mutacija enzima metilentetrahidrofolat reduktaze (MTHFR)

Metilentetrahidrofolat-reduktaza (MTHFR) jedan je od brojnih enzima koji učestvuju u ćelijskom ciklusu aktivacije i prenosa jedinice koju čini skupina s jednim ugljikovim atomom (1C) vezana za folat (kofaktor i nosioc). Kasnija reakcija definiše ulogu MTHFR-a i čini ga ključnim regulatornim enzimom u metabolizmu folata i homocisteina. Produkt te reakcije je 5-metil-THF. Metionin-sintaza (MS) ovisna o vitaminu B12 katalizira reakciju u kojoj se metilna skupina s donora, 5-metilTHF-a, prenosi na homocistein pri čemu nastaje metionin.⁽⁴⁹⁾

Homocistein je aminokiselina sa sulfhidrilnom skupinom koja ne izgrađuje proteine nego nastaje njihovom metaboličkom razgradnjom. Metabolizam homocisteina kombinacija je dva metabolička puta: remetilacijskog i transsulfuracijskog.⁽⁵⁰⁾

Identifikovana je značajna povezanost u odnosu genetske mutacije MTHFR sa neobjašnjivim gubitkom trudnoće u populaciji istočne azijske, te u mješovitoj populacionoj podgrupi, ali ne i kod evropske populacije.⁽⁵¹⁾ Također utvrđena je i heterogenost u etničkim podgrupama.⁽⁵²⁾

Genetske mutacije MTHFR su povezane sa hipertenzijom u populaciji, ali i kod trudnica, posebno u azijskoj populaciji. Ovaj polimorfizam predstavlja nezavisan riziko faktor za hipertenziju i preeklampsiju.^(53,54)

Polimorfizam majke MTHFR je povezan sa većim rizikom za razvoj komplikacija od abrupcije posteljice i gubitka trudnoće.⁽⁵⁵⁾ Stoga su sve vrste kongenitalne trombofilije povezane sa povećanim rizikom od venskog tromboembolizma tokom trudnoće.

1.4.6. Mutacija glikoproteina IIb/IIIa

Iako informacije o ulozi mutacija glikoproteina IIb/IIIa u razvoj komplikacija trudnoće su ograničene neke studije su otkrile značajnu povezanost genske mutacije glikoproteina IIIa sa gubitkom trudnoće.⁽⁵⁶⁾

1.4.7. Mutacija gena fibrinogena

Visok nivo fibrinogena predstavlja povećani rizik za razvoj venskog tromboembolizma zbog viskoziteta krvi i agregacije trombocita.^(19,28) Postoji značajna povezanost genske mutacije fibrinogena sa gubitkom trudnoće. Ova genska mutacije može da predvidi povećan rizik od ponovnog gubitka trudnoće.^(56,57) Međutim, postoji i oprečna studija koja je objavljena 2015. godine koja nije otkrila niti jednu vezu u odnosu genske mutacije fibrinogen i gubitka trudnoće.⁽⁵⁸⁾

1.4.8. Mutacija gena PAI-1.

Kada je u pitanju genske mutacije PAI-1 sa utvrđena je njena korelacija sa venskim tromboembolizmom u općoj populaciji.⁽⁵⁹⁾ Postoji značajna povezanost između genske mutacije PAI-1 i rizika od gubitka trudnoće (dva ili više uzastopnih gubitaka trudnoće u prva dva trimestra).⁽⁶⁰⁾

1.5. Stečeni etiološki faktori trombofilije

Glavne forme stečene trombofilije predstavljaju antifosfolipidna antitijela, što uključuje lupus antikoagulans i antikardiolipinska antitijela. Prema kliničkoj pojavi razlikujemo primarni i sekundarni antifosfolipidni sindrom. Primarni se pojavljuje kao poseban entitet, dok je sekundarni oblik poremećaja čest pratilac sistemskog lupusa eritematodesa (SLE) i drugih reumatskih oboljenja.⁽⁶¹⁾

1.5.1. Antifosfolipidni sindrom

Antifosfolipidni sindrom predstavlja autoimuno inflamatorno stanje. Opstetričke komplikacije su jasno poznate kod pacijentica sa antifosfolipidnim sindromom te uključuju eklampsiju ili preeklampsiju, zatim prijevremeni porod zajedno sa abortusom obično nakon desete nedjelje trudnoće.^(62,63) Ostale komplikacija mogu uključivati trombocitopeniju, hemolitičku anemiju, nefropatiju, kao i kognitivna oštećenje.⁽⁶⁴⁾

Literaturni podaci o prisutnosti antifosfolipidnih antitijela govore da su pronađena kod 10-20% žena s ponavljajućim pobačajima, ali se sreću i kod 3-5% žena bez opstetričkih komplikacija i tromboze. Prisutnost antifosfolipidnih antitijela može biti prolazna zbog infekcije ili korištenja nekih lijekova. Važno zadovoljiti jasne dijagnostičke kriterije za postavljanje dijagnoze antifosfolipidnog sindroma. Serološki kriteriji za postavljanje dijagnoze podrazumijevaju dokazanu prisutnost srednjeg ili visokog titra antifosfolipidnih antitijela (antitijela usmjerena protiv kardiolipina i beta2-glikoproteina ili pozitivan lupus antikoagulant) barem dva puta u razmaku od najmanje 12 sedmica.⁽⁶⁸⁾

Od kliničkih kriterija za antifosfolipidni sindrom, a koji uključuju tromboembolijsku epizodu i definisane komplikacije trudnoće (1 ili 2 neobjašnjena gubitka trudnoće morfološki normalnog fetusa iznad 10. sedmice gestacije, 3 ili više gubitaka trudnoće prije 10. sedmice gestacije, 1 ili više gubitaka trudnoće ili prijevremeni porođaj prije 34. sedmice gestacije zbog placentalne insuficijencije ili preeklampsije), barem jedan mora biti zadovoljen.⁽⁶⁹⁾

Antifosfolipidni sindrom koji je neliječen kod 90% pacijentica izazvat će spontani pobačaj, a kasne komplikacije trudnoće uslijed navedenog sindroma posljedica su poremećene placentacije koje rezultiraju placentarnom insuficijencijom, a manifestiraju se preeklampsijom (sindrom specifičan za trudnoću koji se manifestira visokim krvnim tlakom, edemima i proteinurijom),

fetalnim zaostajanjem u rastu, prijevremenim porođajem (porođaj između 22. i 37. sedmice trudnoće) ili mrtvorodenošću (porod mrtvog fetusa iznad 20. sedmice gestacije).⁽⁷⁰⁾

Postoji nekoliko objašnjenja o mehanizmu trombocitopenije kod bolesnika s antifosfolipidnim sindromom.⁽⁶⁵⁾ Smatra se da antitijela specifična za trombocite, više nego antifosfolipidna antitijela, igraju ulogu u patogenezi trombocitopenije u antifosfolipidnom sindromu. U jednom istraživanju antitijela usmjerena na glikoproteinske komplekse (GPIIb-IIIa) ili GPIb-IX-V pronađena su u oko 40% bolesnika s antifosfolipidnim sindromom koji su imali trombocitopeniju.⁽⁶⁶⁾ Drugo istraživanje pokazalo je da su antitijela na glikoproteine rijetka u bolesnika sa sistemskim lupusom i antifosfolipidnim sindromom s normalnim brojem trombocita. Antitijela na glikoproteine u trombocitopeničnih bolesnika s antifosfolipidnim sindromom nisu u korelaciji s antitijelima protiv fosfolipida ili beta2glikoproteinskim kompleksom (b2GPI9). Imunosupresivno liječenje trombocitopenije kod bolesnika s antifosfolipidnim sindromom povećava broj trombocita i smanjuje titar anti-glikoproteinskih antitijela, ali ne i titar antifosfolipidnih antitijela.⁽⁶⁷⁾ Ovi podaci upućuju na to da je trombocitopenija sekundarni imunološki fenomen koji se može razviti istodobno s antifosfolipidnim sindromom.

Kod žena s antifosfolipidnim sindromom trudnoća je rizična i za majku i fetus, stoga je potreban pažljiv interdisciplinarni nadzor specijalista opstetričara, reumatologa i hematologa.⁽⁷¹⁾ Smjernice preporučuju acetilsalicilnu kiselinu⁽⁷²⁾ jer je u nekim slučajevima prekonceptijske profilakse spriječila spontani pobačaj,⁽⁷³⁾ a profilaksa niskomolekulskim heparinom počinje kad žena zatrudni.

1.6. Antiagregacijska i antikoagulacijska terapija u tretmanu trombofilije u trudnoći

O uspješnosti primjene Acetilsalicine kiseline (ASA) za provođenje profilakse kod pacijentica sa pozitivnim antifosfolipidnim antitijelima tokom same trudnoće postoje različiti dokazi.⁽⁷³⁾ Dok manje studije opovrgavaju djelotvornost profilakse tromboembolizma manjom dozom (ASA) (81 mg),⁽⁷⁴⁾ pregled literature koji obuhvata više različitih studija navodi primjenu (ASA) u sličnim dozama izuzetno korisnom za profilaksu tromboembolizma.⁽⁷⁵⁾

U Indiji početkom 2022. godine objavljena je studija koja je utvrdila da kod žena sa nepoznatim gubitkom trudnoće provedena tromboprofilaksa samo (ASA) je rezultirala visokom incidencom

prijevremenog porođaja. Ista studija je dokazala da (ASA) u kombinaciji sa heparinom ili progesteronom postiže visoku stopu živorođene djece.⁽⁷⁶⁾

Sve komplikacije u trudnoći koje trombofilija nosi sa sobom su često udružene sa insuficijentnom uteroplacentnom cirkulacijom.^(77,78) Prisustvo povišenog otpora kroz umbilikalnu arteriju i venu je pristno kod komplikacija u trudnoći pacijentica sa trombofilijom.⁽⁷⁸⁾

Primjena niskomolekularnog heparina (LMWH) kod trudnica sa antifosfolipidnim sindromom pospešuje invaziju trofoblasta i smanjuje učestalost tromboze te sprječava pojavu komplikacija u trudnoći.⁽⁷⁹⁾ Primjena male doze (ASA) do 16. gestacijske sedmice kod pacijentica sa ultrazvučno utvrđenom lošom placentacijom, smanjuje incidencu prijevremenog porođaja.⁽⁸⁰⁾

Primjena (LMWH) smanjuje broj komplikacija u trudnoći kod trudnica sa antifosfolipidnim sindromom, te se pokazala bezbjednom tokom trudnoće.⁽⁸¹⁾ Također, primjenom (LMWH) utvrđeno je smanjenje komplikacija i povećanje stope živorođene djece od 69-83%.⁽⁸²⁾ Kada se govori o stopi živorođene djece gdje je profilaktički primjenjivan (LMWH) ona iznosi 78% kod trudnica sa mutacijom FV Leiden i 84,4% sa mutacijom MTHFR C677T.⁽⁸²⁾ Primjena (LMWH) smanjuje rizik za krvarenje i stopu prijevremenih poroda.^(81,82)

Prilikom odluke o antikoagulantnoj profilaksi tokom trudnoće postoje dva stava. Prvi je baziran na nekontrolisanim publikovanim studijama, u kojima su se upoređivale pacijentice sa prethodnim lošim ishodom trudnoće i koji savjetuje primjenu antikoagulantne terapije tokom naredne trudnoće.^(81,83) Drugi stav, koji obzirom na odsustvo kontrolisanih studija, ne podržava profilaksu sa (LMWH)⁽⁸⁴⁾. Primjena (LMWH) je značajno efikasnija kao mjera profilakse u sprječavanju gubitka naredne trudnoće u odnosu na primjenu (ASA).^(85,86)

Primjena (LMWH) kod trudnica sa urođenom trombofilijom se savjetuje u periodu prije primarne invazije trofoblasta (idealno do 6. gestacijske sedmice), ali primjena ima efekta ukoliko se terapija uključi do 18. sedmice gestacije kada se završava druga faza trofoblaste invazije.⁽⁸⁷⁾

Nefrakcionirani heparin (UFH) i (LMWH) ne prolaze kroz posteljicu i samim tim nisu šteti po fetus.⁽⁸⁸⁾ Naprotiv, oralni antikoagulasni, antagonisti K vitamina, prolaze posteljicu i mogu biti teratogeni. Najznačajnije komplikacije antikoagulantne terapije kod majke su krvarenje (za sve antikoagulanse), heparinom indukovana trombocitopenija, osteoporoza, alergijske reakcije na

koži (za heparin i derivate heparina) i nekroza kože (za kumarinske derivate). (UFH) i (LMWH) se ne izlučuju majčinim mlijekom tako da se mogu bezbjedno primjenjivati tokom dojenja.⁽⁸⁸⁾

1.6.1. Kriterij za primjenu terapije

Američko udruženje obstetričara i ginekologa dalo je preporuke za primjenu LMWH⁽⁷⁰⁾.

1. Za trombofilije niskog rizika bez prethodne VTE, savjetuje se praćenje trudnoće bez antikoagulantne terapije. Niskomolekularni heparin ili nefrakcionirani heparin se preporučuje prepartalno. Trombofilije niskog rizika podrazumjevaju mutaciju heterozigotnu formu FV Leiden, mutaciju FII G20210A, protein C i protein S deficit. Antikoagulantu terapiju peripartalno treba uključiti samo ukoliko postoje dodatni razlozi.

2. Za trombofilije niskog rizika sa jednom prethodnom epizodom VTE koje nisu na dugotrajnoj terapiji, antepartalni tretman podrazumjeva profilaktičku ili srednju dozu LMWH ili nadzor bez terapije. Postpartalni tretman uključuje antikoagulantu terapiju ili srednje doze LMWH ili nefrakcioniranog Heparina.

3. Za trombofilije visokog rizika bez prethodne VTE potrebna je profilaktička primjena LMWH ili nefrakcionarnog heparina antepartalno i post partalno. Trombofilije visokog rizika su deficit antitrombina, postojenje dvostruke heterozigotne mutacije za FII G20210A i FV Leiden, homozigot FV Leiden i homozigot za mutaciju FII G20210A.

4. Kod trombofilija visokog rizika sa prethodnom epizodom VTE potrebna je antikoagulantna terapija tokom cijele trudnoće i porođaja sa srednjim dozama LMWH ili nefrakcioniranog heparina. Postpartalno je potrebno da pacijent još 6 nedjelja prima LMWH, sa terapijskim nivoom višim ili, barem na vrijednostima prepartalne terapije.

5. Trudnice sa prethodnom epizodom VTE a bez trombofilije udružene sa pojedinačnim prolaznim rizikom koji nije prisutan duže vrijeme (isključujući trudnoću ili drugi estrogenom uzrokovan riziko faktor) treba pratiti bez antikoagulantne terapije prije i postpartalno. Trudnice sa jednom epizodom VTE, a bez trombofilije, potrebno je da antepartalno i postpartalno primaju profilaktičku dozu LMWH.

6. Trudnice bez trombofilije koje su imale jednu epizodu VTE, udruženom sa trudnoćom ili estrogen zavisnim faktorom bez dodatnih faktora rizika i koje nisu primale dugotrajnu antikoagulantu terapiju, potrebno je da primaju profilaktičku dozu antepartalno i postpartalno.

7. Žene koje su imale 2 ili više epizoda VTE i ne primaju dugotrajnu antikoagulantu terapiju potrebno je antepartalno da dobijaju profilaktičku ili terapijsku dozu LMWH i antikoagulantnu terapiju postpartalno. Ukoliko one već primaju terapijsku dozu LMWH ili nefrakcionirani heparin, potrebno je da se antikoagulantna terapija nastavi antepartalno i postpartalno.

1.6.2. Kriterij za screening pacijentica na trombofiliju

Prema preporukama American Collage of obstreticians and Gynecologists iz 2018. godine, potrebno je razmotriti indikacije za skringing u sljedećim stanjima:

- A. pozitivna lična anamneza venskog tromboembolizma, sa ili bez faktora rizika koji se ponavljaju,
- B. trudnoća, operacija, imobilizacija,
- C. Pozitivna porodična anamneza,
- D. Historija visokorizične nasljednje trombofilije kod rodbine prvog stepena.

Panel skrininga uključuje:

- E. Faktor V Leiden patogena varijanta,
- F. Patogena varijanta Prothrombin G20210A
- G. Nedostatak antitrombina (aktivnost <60%)
- H. Nedostatak proteina S (funkcionalni test <55%)
- I. Nedostatak proteina C (aktivnost <65%)
- J. Antifosfolipidna antitijela (stečena trombofilija)⁽⁸⁸⁾.

2. RADNE HIPOTEZE

1. Primjena antiagregacijske i antikoagulacijske terapije smanjuje učestalost i težinu akušerskih komplikacija trombofilije.
2. U slučajevima heterozigotne mutacije samo jednog gena i/ili nedostaka endogenih antikoagulantnih protina S i C, prisustva antifosfolipidnih antitijela, primjena profilaktičkih doza samo antiagregacijske ili samo antikoagulacijske terapije smanjuje učestalost i težinu akušerskih komplikacija trombofilije.
3. Kod pacijentica koje su nosici HOMOZIGOTNE mutacije jednog ili više gena odgovornih za trombofiliju ili su nosioci HETEROZIGOTNIH mutacija na više gena odgovornih za trombofiliju, a pri tome mogu imati i nedostatka endogenih antikoagulantnih proteina S i C i/ili pozitivna antifosfolipidna antitijela:
 - K. Primjena profilaktičkih doza kombinovane antiagregacijske i antikoagulacijske terapije smanjuje učestalost i težinu akušerskih komplikacija trombofilije
 - L. Primjena terapijskih doza antikoagulacijske terapije smanjuje učestalost i težinu akušerskih komplikacija trombofilije.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Istražiti efikasnost antiagregacijske i antikoagulacijske terapije u odnosu na:

- Pojavu akušerskih komplikacija,
- Težinu akušerskih komplikacija,
- Ishod trudnoće.

1.1. Podciljevi istraživanja

1. Istražiti povezanost homozigotnih mutacija gena odgovornih za trombofiliju sa teškim akušerskim komplikacijama i sa gubitkom trudnoće
2. Istražiti učestalost pojedinačnih genskih mutacija odgovornih za abnormalnost prokoagulantnih faktora FII, FV, MTHFR, PAI-1 kod pacijentica sa trombofilijom
3. Istražiti učestalost nedostatka endogenih antikoagulantnih proteina S i C (PS, PC) kod pacijentica sa trombofilijom
4. Istražiti učestalost prisustva antifosfolipidnih antitijela (antikardiolipinskih antitijela, lupus antikoagulanata, beta2 glikoproteina) kod pacijentica sa trombofilijom.

4. ISPITANICE I METODE ISTRAŽIVANJA

4.1. Ispitanice

Multicentrična retrospektivno/prospektivna studija. Istraživanje je provedeno u periodu 2018-2021. godine na teritoriji Zeničko-Dobojskog kantona, Federacije BiH. Laboratorijske analize su obavljene u Kantonalnoj bolnici Zenica (odjeljenje Ginekologije i akušerstva) i Općoj bolnici Tešanj (odjeljenje Ginekologije i akušerstva).

U istraživanje je uključeno 120 ispitanica. Formirane su dvije osnovne grupe: Radna (grupa ispitanica) i kontrolna grupa.

Radnu grupu činilo je ukupno 120 ispitanica (N=120).

Prema težini kliničke slike trombofilije, radna grupa podijeljena je na dvije podgrupe:

podgrupa A (blaži poremećaj) i **podgrupa B** (teži poremećaj).

Podgrupu A činilo je ukupno 60 ispitanica (N=60) . Ove trudnice su imale jedan od sljedećih poremećaja ili kombinaciju navedenih poremećaja:

- A) nosioci HETEROZIGOTNE mutacije samo jednog od gena odgovornih za trombofiliju,
- B) imaju nedostatak endogenih antikoagulantnih proteina C i S,
- C) imaju pozitivna antifosfolipidna antitijela.

Prema terapiji koja im je dodijeljena podijeljene su u dvije podgrupe:

Podgrupu A1 činilo je ukupno 30 ispitanica (N=30). Ispitanice su dobile antiagregacijsku terapiju u dozi 100mg Acetilsalicilne kiseline (Aspirin).

Podgrupu A2 činilo je ukupno 30 ispitanice (N=30) . Ispitanice su dobile antikoagulacijsku terapiju, u profilaktičkoj dozi od 40mg enoxaparina (Clexan).

Podgrupu B činilo je ukupno 60 ispitanica (N= 60) . Ispitanice koje su:

- A) Nosioci HOMOZIGOTNE mutacije jednog ili više gena odgovornih za trombofiliju
- B) nosioci HETEROZIGOTNIH mutacija na više gena odgovornih za trombofiliju

Pri tome, sve ispitanice Podgrupe B mogu imati i nedostatak endogenih antikoagulantnih proteina S i C i/ili pozitivna antifosfolipidna antitijela.

Podgrupu B1 činilo je ukupno 30 ispitanice (N=30). Ispitanice su dobile kombinovanu antiagregacijsku i antikoagulacijsku terapiju acetilsalicilne kiseline u dozi 100 mg dnevno i profilaktičku dozu enoxaparina od 40 mg.

Podgrupu B2 činilo je ukupno 30 ispitanica (N=30). Ispitanice su dobile antikoagulacijsku terapijsku dozu enoxaparina koja se prilagođavala za svaku ispitanicu prema standardnom terapijskom protokolu.

U ovoj grupi su ispitanice su sa prethodnim gubitkom trudnoće zbog akušerskih komplikacija vezanih za trombofiliju: jedan ili više spontanih pobačaja, preeklampsija i eklampsija, intauterini zastoje u razvoju ploda, intrauterina smrt ploda, ali i ispitanice u prvoj trudnoći.

Kontrolnu grupu činilo je ukupno 60 ispitanica (N=60).

Kontrolnu grupu činile su ispitanice koje su prethodno imale jedan ili više spontanih pobačaja i/ili gubitak trudnoće zbog intrauterinog zastoja u razvoju, preeklampsije, eklampsije, abrupcije posteljice, koje nisu primale antikoagulacionu i antiagregacionu terapiju i kod kojih je trombofilija dijagnosticirana naknadno.

Kontrolnu grupu čine su dvije podgrupe: C1 i C2

Podgrupa **C1** ukupno 30 ispitanica (N =30) koje su nosioci HETEROZIGOTNE mutacije samo jednog od gena odgovornih za trombofiliju i/ili imaju pozitivna antifosfolipidna antitijela i/ili imaju nedostatak endogenih antikoagulantnih proteina C i S.

Podgrupa **C2** ukupno 30 ispitanica (N=30) koje su nosioci HOMOZIGOTNE mutacije jednog ili više gena odgovornih za trombofiliju ili su nosioci HETEROZIGOTNIH mutacija na više gena odgovornih za trombofiliju.

Pri tome, sve članice kontrolne grupe mogu imati i nedostatak endogenih antikoagulantnih proteina S i C i/ili pozitivna antifosfolipidna antitijela.

Isključivanje iz studije

Ukoliko se nakon započete terapije utvrdilo da je terapija neadekvatna, te da se moralo doći do promjene terapijskog protokola, te ispitanice nisu prelazile iz jedne grupe u drugu, nego se rezultat primjene lijeka smatrao neefikasnim za postizanje pozitivnog ishoda trudnoće.

4.2. Kriterij

4.2.1. Kriterij za uključivanje u studiju

1. Ispitanice

A. Primigravide

- Trudnice u prvoj trudnoći kod kojih ne postoje dijagnosticirana druga stanja ili oboljenja koja bi mogla imati uticaj na ishod trudnoće, kod koji se otkrije :
 - stvaranje retrodecidualnog odnosno retroplacentnog hematoma sa ili bez vaginalnog krvarenja,
 - intrauterini zastoj u razvoju (IUGR),
 - EPH gestoza,
 - preeklampsija,
 - eklampsija,

B. Secundigravide

- Trudnice kod kojih ne postoje dijagnosticirana druga stanja ili oboljenja koja bi mogla imati uticaj na ishod trudnoće koje su imale komplikacije vezane za prethodnu trudnoću :
- spontani abortus ili više spontanih abortusa,
- intrauterina smrt ploda,
- preklampsija, eklampsija,
- intrauterini zastoj u razvoju (IUGR),

2. Kontrolna grupa:

- Pozitivni anamnestički podaci za akušerske komplikacije u prethodnim trudnoćama:
- spontani abortus (jedan ili više),
- intrauterina smrt ploda,
- prijevremni porod sa gubitkom ploda,
- EPH gestoza, preklampsija, eklampsija,
- intrauterini zastoj u razvoju (IUGR) sa gubitkom ploda,
- opterećena lična anamneza za tromboembolijsku bolest vezano za postpartalni period prethodne trudnoće,
- Bez ranije primjene antikoagulacijske ili antiagregacijske terapiju tokom trudnoće.
- Dijagnoza trombofilije postavljena nakon gubitka trudnoće.
- Nepostoje dijagnosticirana druga stanja ili oboljenja koja bi mogla imati uticaj na ishod trudnoće.

4.2.2. Kriterij za isključivanje iz studije

- Prekid trudnoće zbog trauma, genetskih malformacija ploda i drugih razloga koji nisu vezani za postojanje trombofilije,
- Postojanje drugih stanja i oboljenja koja utiču na trudnoću,
- Dokazana infekcija (vagine, cervikalnog kanala, amniona) infektivnim agensima povezanim sa spontanim pobačajima i prijevremenim rađanjem,
- Stanje prijetjećeg pobačaja zbog anomalija materice, vagine te inkompetentnosti grlića, tumora materice i jajnika, tumora u maloj karlici.

4.3. Metode istraživanja

4.3.1. Tip studije

Istraživanje je retrospektivno/prospektivno, multicentrično, deskriptivno-analitičko, komparativno, dijelom epidemiološko, a najvećim dijelom klinički aplikativnog karaktera.

4.3.2. Instrumenti istraživanja

Za vrijeme istraživanja prikupljeni su podaci za sve ispitanice uključene u istraživanje.

U prvoj fazi istraživanja prikupljeni su opšti anamnestički podaci i opšti reproduktivni podaci i obavljene sljedeće analize :

- Laboratorijski podaci hemostaze,
- Howelovo vrijeme (60-180s),
- Protrombinsko vrijeme QUICK (10-14 s),
- Protrombinsko vrijeme INR (0,9-1,28 s),
- Aktivisano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (a-PTT) (26-38s),
- Trombinsko vrijeme (TV) (14-21s),
- Fibrinogen F I (2,2-3,7),
- Antihemofilni faktor A (AHG-A) FVIII (0,7-1,5),
- Antitrombin III (AT) (75-125%),
- Lupus antikoagulans 1 (LA 1),
- Lupus antikoagulan 2 (LA 2),
- Protein C - PC (Hromogena Metoda, Antigen ELISA),

- Protein S - PS (Lateks Aglutinacija, Antigen ELISA),
- Antifosfolipidna antitijela (IgG i IgM klasa),
- B2 glikoprotein (IgG i IgM klasa),
- test rezistencije na aktivirani protein C (APCR),
- vitamin B12,
- folna kiselina,
- homocistein,
- Genetska analiza mutacije gena (faktor V Leiden, faktor II, protrombin i mutacije za enzim metilentetrahidrofolat reduktazu-MTHFR, Inhibitor plazminogen aktivatora-1,PAI-1) PCR metodom.

Opšti hematološki laboratorijski podaci su obuhvatili:

- Broj eritrocita referentne vrijednosti $4,2-5,4 \times 10^{12}/L$,
- Broj leukocita referentne vrijednosti $4-10 \times 10^9/L$,
- Broj trombocita referentne vrijednosti $150-400 \times 10^9/L$,
- Vrijednost hemoglobina referentne vrijednosti 120-160 g/L,
- Vrijednost hematokrita referentne vrijednosti 0,35-0,48,

Opšti biohemijski laboratorijski podaci su obuhvatili:

- Urea referentne vrijednosti 2,8– 8,3 mmol/L,
- Kreatinin referentne vrijednosti 63 – 107 $\mu\text{mol}/L$,
- Mokraćna kiselina referentne vrijednosti 134 – 337 $\mu\text{mol}/L$,
- Šećer u krvi referentne vrijednosti 4,4 – 6,2 mmol/L,
- Elektroliti,
- Proteinigram,
- Transaminaze,
- Amilaze,

Ginekološki i akušerski pregledi su podrazumjevali:

- Ehsonografski pregledi uključujući i kolor Doppler ehsonografiju.

Na osnovu dobijenih podaka, u drugoj fazi istraživanja, formirane su grupe i podgrupe ispitanica. Treća faza istraživanja je period primjene terapije, praćenja njenih efekata, registrovanje pojave neželjenih efekata terapije i njihovo praćenje, pojava akušerskih komplikacija vezanih za trombofiliju i praćenje istih. Trajanje ovog perioda ograničeno je

dužinom trudnoće , odnosno vezano je za porod ili za abortus, tj. prekid trudnoće. Četvrta faza istraživanja obuhvatila je period od 45 dana nakon završetka trudnoće.

Nakon prikupljenih podataka obavljene su sljedeće laboratorijske analize:

- 1. Koagulacija**, na aparatu Poluautomatski koagulometar Stago start 4, detekcija ugruška metoda (Cloth detection).
- 2. Imunohemija** - automatozirani imunohemijski analizator (SNIBE 800), te metoda hemiluminiscencije/vitamin B12, folnu kiselinu i homocistein/.
- 3. Genetska analiza mutacije gena** (faktor V Leiden, F II protrombin, MTHFR, PAI1), Appliede biosystems 7500 Fast realtime PCR systems / PCR metoda.
- 4. Hematološki podaci** sa aparatom Mindray BC 3200/ automatizirani hematološki brojač;/ Metoda impendacije / PLt/, protočne citometrije / WBC, RBC/ i spektrofotometrijske metode / Hgb, Htc/.
- 5. Biohemijski laboratorijski podaci** sa automatiziranim biohemijskim analizatorom /Biotehnika instruments BT 3500 plus/i spektrofotometrijske metode.
- 6. Antifosfolipidna antitijela /IgG,IgM/**, automatizirani monoplex analizator/ORGENTEC ALEGRIA/Elisa metoda.

4.4. Statistička analiza podataka

Baza podataka je sastavljena u programu IBM SPSS Statistics v. 21.0 for Windows. Podaci su prezentovani u formi tabela i grafikona, pomoću klasičnih metoda deskriptivne statistike, a u zavisnosti od prirode podataka i skale mjerenja. Za opis uzorka u zavisnosti od prirode podataka koristile su se adekvatne metode klasične deskriptivne statistike:

- aritmetička sredina (A.S.)
- standardna devijacija (S.D.)
- medijan (Med.)
- interkvartilni opseg (25.Perc. i 75.Perc.)
- apsolutne učestalosti (N)

- relativne učestalosti (%).

Statistička analiza kategorijskih varijabli vršila se korištenjem χ^2 testa. Za ispitivanje linearne povezanosti omjernih i ordinalnih obilježja koristio se Pearson-ov koeficijent korelacije. Prag statističke značajnosti je postavljen na konvencionalni nivo $\alpha=0.05$.

5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

5.1. Opšte karakteristike ispitanica

U istraživanju je učestvovalo 180 ispitanica. Formirane su dvije grupe: grupa ispitanica i kontrolna grupa. Grupu ispitanica čini 120 (67%) trudnica kod kojih se na osnovu anamnestičkih podataka i akušerskog statusa postavila sumnja na postojanje trombofilije, a ista je potvrđena laboratorijskim dijagnostičkim procedurama. Kontrolnu grupu čini 60 (33%) ispitanica kod kojih je trombofilija dijagnostikovana nakanadno i koje su ranije imale jedan ili više spontanih pobačaja različite etiologije.

Tabela 1. Starosna dob ispitanica

Starosna dob ispitanica po grupama		Starosna dob			Ukupno
		20 - 25 godina	26 - 30 godina	31 - 40 godina	
Grupe	Grupa ispitanica	15	64	41	120
	Kontrolna grupa	2	38	20	60
Ukupno		17	102	61	180

U najmlađoj dobnoj grupi od 20 – 25 godina, 17 ispitanica je uključeno u istraživanje. Od toga 15 u grupi ispitanica i 2 u kontrolnoj grupi. U starosnoj grupi od 26 – 30 godina u istraživanje su uključene 102 ispitanice, od toga 64 u grupi ispitanica i 38 u kontrolnoj. U najstarijoj dobnoj grupi od 31 – 40 godina u istraživanju je učestvovala 61 ispitanica, od toga 41 u grupi ispitanica i 20 u kontrolnoj grupi. Nije utvrđena statistička značajnost u odnosu broja ispitanica u starosnom dobu između ispitivanih grupa ($p>0,05$) ($r=4,273$ $p=0,118$) što upućuje na homogenost grupa.

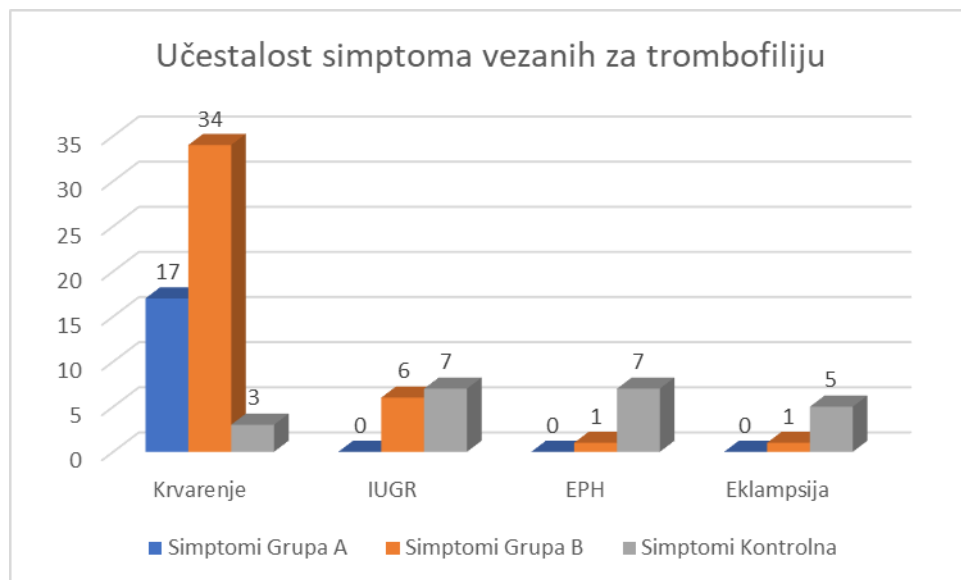
Tabela 2. Broj ispitanica sa trombofilijom i simptomima vezanim za trombofiliju

Simptomi	ISPITANICE n= 120			KONTROLNA
	Grupa A	Grupa B	Ukupno	GRUPA n=60
Krvarenje	17	34	51	3
IUGR	0	6	6	7
EPH	0	1	1	7
Eklampsija	0	1	1	5
Ukupno	17	42	59	22

Krvarenje je dominantan simptom kod ispitanica u grupi A, B i kontrolnoj grupi. U Grupi A je bilo prisutno kod 17 ispitanica, u grupi B kod 34, a u kontrolnoj grupi kod 3 ispitanice.

IUGR je prisutan u grupi B kod 6 i u kontrolnoj grupi kod 7 ispitanica. EPH gestoze prisutne u grupi B kod jedne i u kontrolnoj kod 7 ispitanica.

Eklampsija je utvrđena kod 1 ispitanice u grupi B i kod 5 ispitanica u kontrolnoj grupi.



Grafikon 1. Učestalost simptoma vezanih za trombofiliju

U grupi ispitanica su primigravide i sekundigravide. Kod primigravida uočen je jedan od simptoma koji upućuju na postojanje trombofilije, dok se kod se kod sekundigravida, osim u ovoj trudnoći radi i o simptomima trombofilije u prethodnoj trudnoći uključujući i nepovoljan ishod trudnoće.

Tabela 3. Bračni i radni status ispitanica po grupama

Bračni i radni status ispitanica				Grupe					
				Grupa		Kontrolna		Ukupno	
				ispitanica					
				N	%	N	%	N	%
Bračni status	Udata	Brak	Prvi	118	65.6	60	33.3	178	98.9
			Drugi	0	0.0	0	0.0	0	0.0
			Treći	2	1.1	0	0.0	2	1.1
Stručna sprema	Osnovna škola			1	0.6	0	0.0	1	0.6
	SSS			89	49.4	49	27.2	138	76.7
	VŠS			13	7.2	0	0.0	13	7.2
	VSS			17	9.4	11	6.1	28	15.6
Radni status	Nezaposlena			50	27.8	21	11.7	71	39.4
	Zaposlena			70	38.9	39	21.7	109	60.6

Ukupno 178 ispitanica je udata i u prvom braku, od toga 118 (65,6%) iz grupe ispitanica i 60 (33,3%) iz kontrolne grupe. Dvije (1,1%) iz grupe ispitanica su udate i u trećem braku.

Iz grupe ispitanica (0,6%) je završilo osnovnu školu. Srednju školu je završilo 138 (76,7%), od toga 89 (49,4%) iz grupe ispitanica i 49 (27,2%) iz kontrolne grupe. Višu školu je završilo 13 (7,2%) iz grupe ispitanica. Visoku školu je završilo 28 (15,6%) ispitanica, od toga 17 (9,4%) iz grupe ispitanica i 11 (6,1%) iz kontrolne grupe. Utvrđena je statistička značajnost u odnosu nivoa obrazovanja između grupa ($p < 0,05$) ($r = 7,73$ $p = 0,05$).

Ukupan broj nezaposlenih ispitanica je 71 (39,4%), od toga 50 (27,8%) iz grupe ispitanica i 21 (11,7%) iz kontrolne grupe. Zaposleno je 109 (60,6%), od toga 70 (38,9%) iz grupe ispitanica i 39 (21,7%) iz kontrolne grupe. Nije utvrđena statistička značajnost u odnosu radnog statusa i grupa ($p > 0,05$) ($r = 0,744$ $p = 0,388$).

Tabela 4. Konzumiranje cigareta po grupama

Konzumiranje cigareta		Grupe					
		Grupa ispitanica		Kontrolna grupa		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
Konzumiranje cigareta	Ne	98	54.4	60	33.3	158	87.8
	Da	22	12.2	0	0.0	22	12.2
	Ukupno	120	66.7	60	33.3	180	100.0

Ukupno 158 (87,8%) ispitanica ne konzumira cigareta, od toga 98 (54,5%) iz ekperimentalne i 60 (33,3%) iz kontrolne grupe. Cigarete konzumiraju 22 (12,2%) ispitanice iz ekperimentalne grupe. Na osnovu rezultata χ^2 testa utvrđena je statistička značajnost u odnosu konzumiranja cigareta po grupama ($p < 0,05$) ($r = 12,53$ $p = 0,0004$).

5.2. Predhodna trudnoća

U tabeli 5. dat je prikaz ranog gubitka trudnoće (abortus) u ispitivanoj i kontrolnoj grupi, a u tabeli 6. prijevremenog poroda. U tabeli 7. i tabeli 8. dat je prikaz komplikacija koje su nastale u toku prve trudnoće, te njihova korelacija sa pozitivnom ličnom i porodičnom anamnezom za trombofiliju.

Tabela 5. Broj abortusa po gestacijskoj dobi u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

Broj abortusa po gestacijskom dobu		6-12 nedjelja		13-20 nedjelja		21 - 28 nedjelja	
		Ispitanice	Kontrolna	Ispitanice	Kontrolna	Ispitanice	Kontrolna
Broj abortusa	Jedan	37	42	18	4	22	1
	Dva	3	9	3	1	4	0
	Tri	1	2	0	0	1	0
	Četiri i više	0	1	0	0	0	0
	Ukupno	41	54	21	5	27	1

U gestacijskom dobu ispitanica od 6 – 12 nedjelja u predhodnim trudnoćama ukupno je bilo 95 abortusa, od toga u grupi ispitanica 41, a u kontrolnoj 54, bez statistički značajne razlike ($r = 2,92$, $p = 0,403$).

U gestacijskoj dobi od 13 – 20 nedjelje, ukupno je bilo 26 abortusa, od toga u grupi ispitanica 21, a u kontrolnoj 5, bez statistički značajne razlike ($r=0,10$, $p=0,750$).

U gestacijskoj dobi od 21 - 28 nedjelja bilo je 28 abortusa, od toga u ispitivanoj grupi 27, a u kontrolnoj 1, bez statistički značajne razlike u broju abortusa ($r=0,225$, $p=0,893$).

Broj abortusa na području Zeničko-dobojskog Kantona u periodu 2017-2019. godine je 1024 (spontani i medicinski abortusi).

U tabeli 6. prikazan je ishod predhodne trudnoće u odnosu na termin porođaja, tj. prijevremeni porodi do 32. sedmice i prijevremeni porodi u periodu 33 – 36. sedmica.

Tabela 6. Porod u predhodnoj trudnoći u obje grupe

Porod u predhodnoj trudnoći		Grupe			
		Grupa ispitanica		Kontrolna grupa	
		N	%	N	%
Prijevremeni porod	Ne	119	66.1	52	28.9
	Da	1	0.6	8	4.4
	Ukupno	120	66.7	60	33.3
Porod u periodu 33-36 sedmice	Ne	118	65.6	59	32.8
	Da	2	1.1	1	0.6
	Ukupno	120	66.7	60	33.3

U predhodnoj trudnoći prijevremeni porod prije 33. NG je utvrđen kod 9 (5%) ispitanica i to u grupi ispitanica kod jedne (0,6%), a u kontrolnoj kod 8 (4,4%) ispitanica. Porod u periodu od 33 – 36 sedmice je utvrđen kod kod 2 ispitanice (1,1%), a u kontrolnoj kod 1 (0,6%).

Tabela 7. Komplikacije predhodne trudnoće

Komplikacije u predhodnoj trudnoći		Grupe					
		Grupa ispitanica		Kontrolna grupa		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
EPH gestoze	Ne	89	59	53	35	142	94
	Da	1	1	7	5	8	6
	Ukupno	90	60	60	40	150	100.0
Preeklampsija/Eklampsija	Ne	89	59	55	37	144	96
	Da	1	1	5	3	6	4
	Ukupno	90	60	60	40	150	100.0
Ablacija posteljice	Ne	88	59	55	37	143	96
	Da	2	1	5	3	7	4
	Ukupno	90	60	60	40	150	100.0
IUGR	Ne	84	56	53	35	137	91
	Da	6	4	7	5	13	9
	Ukupno	90	60	60	40	150	100,0

Iz tabele je vidljivo da su EPH gestoze registrovane kod jedne (1%) u grupi ispitanica i kod 7 (5%) iz kontrolne grupe. Eklampsija/preeklampsija je dijagnosticirana kod jedne (1%) u grupi ispitanica i kod 5 (3%) iz kontrolne grupe. Ablacija posteljice je dijagnosticirana kod 2 (1%) u grupi ispitanica i kod 5 (3%) u kontrolnoj grupi. IUGR je dijagnosticiran kod 6 (4%) u grupi ispitanica i kod 7 (3,9%) u kontrolnoj grupi. Na osnovu rezultata χ^2 testa možemo utvrditi da se razlika nije pokazala statistički značajnom u pojavi komplikacija predhodne trudnoće u odnosu na ispitanice i kontrolnu grupu ($r=3,29$ $p=0,34$).

Tabela 8. Pozitivna lična anamneza za trombofiliju u prethodnoj trudnoći

		Pearsonov test korelacija						
		Broj abortusa	Prijevremeni porod	Porod 33-36 sedmica	EPH gestoze	Preeklampsija/Eklampsija	Ablacija posteljice	IUGR
Pozitivna lična anamneza	Korelacija	0.118	0.113	0.064	-0.018	0.006	-0.007	0.236**
	Sig.	0.115	0.133	0.394	0.809	0.940	0.925	0.001
	N	179	180	180	180	180	180	180
Broj abortusa	Korelacija	1	-0.083	0.050	-0.078	-0.067	0.055	0.138
	Sig.		0.271	0.509	0.301	0.373	0.461	0.065
	N		179	179	179	179	179	179
Prijevremeni porod	Korelacija		1	0.169*	0.074	-0.043	0.349**	0.330**
	Sig.			0.023	0.322	0.570	0.0001	0.0001
	N			180	180	180	180	180
Porod od 33-36 sedmice	Korelacija			1	-0.028	-0.024	-0.026	0.131
	Sig.				0.708	0.747	0.727	0.079
	N				180	180	180	180
EPH gestoze	Korelacija				1	0.410**	0.236**	0.252**
	Sig.					0.0001	0.001	0.001
	N					180	180	180
Preeklampsija/Eklampsija	Korelacija					1	-0.037	0.187*
	Sig.						0.619	0.012
	N						180	180
Ablacija posteljice	Korelacija						1	0.055
	Sig.							0.464
	N							180

p=<0,05 (niska korelaciona veza)

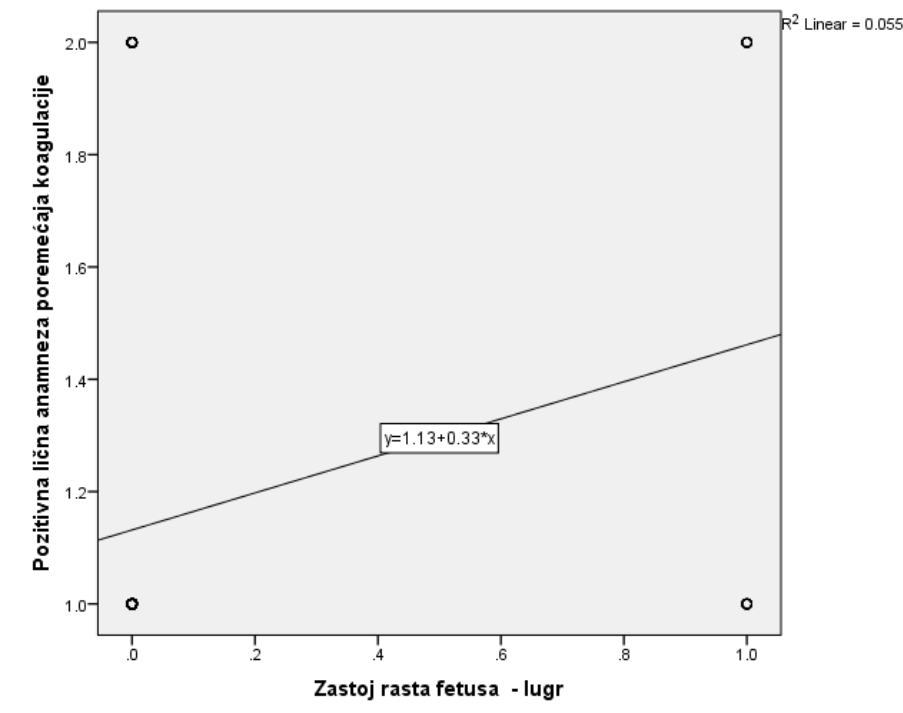
***p>0,05 (umjerena korelaciona veza)**

****p>0,01 (jaka korelaciona veza)**

Pearsonov koeficijent korelacija je pozitivan i statistički neznačajan u odnosu pozitivne lične anamneze poremećaja koagulacije i broja abortusa, prijevremenog poroda, poroda u periodu 33 – 36 sedmice i eklampsije, što znači da postoji niska pozitivna korelacija u odnosu pozitivne lične anamneze poremećaja koagulacije i broja abortusa, prijevremenih porođaja, poroda u periodu 33 – 36 sedmice i eklampsije.

Pearsonov koeficijent korelacije je pozitivan i statistički značajan u odnosu pozitivne lične anamneze poremećaja koagulacije i zastoja rasta fetusa (IUGR), što znači da je utvrđena jaka pozitivna korelaciona veza u odnosu poremećaja koagulacije i zastoja rasta fetusa.

Pearsonov koeficijent je negativan i statistički neznačajan u odnosu pozitivne lične anamneze poremećaja koagulacije i pojave EPH gestoza i ablacije, što znači da je utvrđena niska negativna korelacija u odnosu poremećaja koagulacije sa pojavom EPH gestoza i ablacija.



Grafikon 2. Odnos pozitivne lične anamneze poremećaja koagulacije i zastoja u rastu fetusa

Utvrđena je jaka pozitivna korelacija u odnosu pozitivne lične anamneze poremećaja koagulacije i zastoja u rastu fetusa ($r=0,236$ $p=0,001$)

Tabela 9. Pozitivna porodična anamneza za trombofiliju u predhodnoj trudnoći

Pearsonov test korelacije		Broj abortusa	Prijevremeni porod	Porod od 33-36 sedmica	EPH	Eklampsija	Ablacija	IUGR
Pozitivna porodična anamneza	Korelacija	0.146	-0.030	-0.017	-0.028	-0.024	-0.026	0.131
	Sig.	0.051	0.691	0.821	0.708	0.747	0.727	0.079
	N	179	180	180	180	180	180	180
Broj abortusa	Korelacija	1	-0.083	0.050	-0.078	-0.067	0.055	0.138
	Sig.		0.271	0.509	0.301	0.373	0.461	0.065
	N		179	179	179	179	179	179
Prijevremeni porod	Korelacija		1	0.169*	0.074	-0.043	0.349**	0.330**
	Sig.			0.023	0.322	0.570	0.0001	0.000,1
	N			180	180	180	180	180
Porod od 33-36 sedmica	Korelacija			1	-0.028	-0.024	-0.026	0.131
	Sig.				0.708	0.747	0.727	0.079
	N				180	180	180	180
EPH	Korelacija				1	0.410**	0.236**	0.252**
	Sig.					0.0001	0.001	.001
	N					180	180	180
Eklampsija	Korelacija					1	-0.037	0.187*
	Sig.						0.619	0.012
	N						180	180
Ablacija	Korelacija						1	0.055
	Sig.							0.464
	N							180

p=<0,05 (niska korelaciona veza)

***p>0,05 (umjerena korelaciona veza)**

****p>0,01 (jaka korelaciona veza)**

Pearsonov koeficijent korelacije je pozitivan i statistički neznačajna u odnosu pozitivne porodične anamneze sa brojem abortusa i zastojem rasta fetusa, što znači da je utvrđena niska pozitivna korelacija u odnosu poremećaja koagulacije sa brojem abortusa ($r=0,146$) i zastojem rasta fetusa ($r=0,131$).

Pearsonov koeficijent korelacije je negativan i statistički neznačajan u odnosu pozitivne porodične anamneze poremećaja koagulacije sa prijevremenim porodom, porodom od 33-36 sedmice, EPH gestozama, eklampsijom i ablacijom. Utvrđena je niska negativna korelacija u odnosu poremećaja koagulacije sa prijevremenim porodom, porodom od 33-36 sedmice, pojavom EPH gestoza, eklampsijom i ablacijom što znači da pozitivna porodična anamneza poremećaja koagulacije ne korelira sa prijevremenim porodom ($r=-0,030$), porodom od 33-36

sedmice ($r=-0,017$), pojavom EPH gestoza ($r=-0,028$), ekplampsijom ($r=-0,024$) i ablacijom ($r=-0,026$).

5.3. Korelacija homozigotnih mutacija odgovornih za trombofiliju sa komplikacijama i gubitkom trudnoće

U dijelu rezultata koji se odnose na povezanost homozigotnih mutacija odgovornih za trombofiliju prikazane su komplikacije aktuelne trudnoće, njihova povezanost sa homozigotnim mutacijama, te korelacione veze između homozigotnih mutacija sa ishodom trudnoće, komplikacijama i trombozom.

Tabela 10. Komplikacije aktuelne trudnoće

Komplikacije aktuelne trudnoće		Grupa			
		Grupa ispitanica		Kontrolna grupa	
		N	%	N	%
Krvarenje	Ne	69	38	57	22
	Da	51	28	3	2
	Ukupno	120	66	60	24
Bolovi	Ne	81	47	59	32
	Da	38	20	1	1
	Ukupno	119	67	60	33
Gestagenska terapija	Ne	68	38	57	32
	Da	51	28	3	2
	Ukupno	119	66	60	34

U grupi ispitanica krvarenje je utvrđeno kod 51 (28%), a u kontrolnoj kod 3 (2%). Bolovi su bili prisutni kod 38 (20%) u grupi ispitanica, a kod 1 (1%) iz kontrolne grupe., Ukupno 51 (28,5%) iz ispitanice.

Tabela 11. Učestalost pojedinačnih genskih mutacija ispitanica sa trombofilijom

Pojedinačne geneske mutacije		Grupa ispitanica				Kontrolna grupa	
		Podgrupe				Podgrupe	
		A1	A2	B1	B2	C1	C2
		%	%	%	%	%	%
FV	Normalan homozigot	16.7	16.7	10.0	9.4	16.7	8.3
	Heterozigot mutacije	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6
	Homozigot mutacije	0.0	0.0	6.1	7.2	0.0	7.8
	Total	16.7	16.7	16.7	16.7	16.7	16.7
FII	Normalan homozigot	14.4	16.7	7.2	5.0	16.7	7.2
	Heterozigot mutacije	2.2	0.0	2.2	4.4	0.0	2.8
	Homozigot mutacije	0.0	0.0	7.2	7.2	0.0	6.7
	Total	16.7	16.7	16.7	16.7	16.7	16.7
MTHFR	Normalan homozigot	8.3	1.1	5.0	4.4	2.2	6.7
	Heterozigot mutacija	8.3	15.0	11.1	12.2	14.4	10.0
	Homozigot mutacije	0.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.0
	Total	16.7	16.7	16.7	16.7	16.7	16.7
PA1	Normalan homozigot	12.2	15.0	8.9	5.6	14.4	5.6
	Heterozigot mutacija	4.4	1.7	7.8	11.1	2.2	11.1
	Homozigot mutacije	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Total	16.7	16.7	16.7	16.7	16.7	16.7

Heterozigotne mutacije faktora V su utvrđene kod po 0,6% ispitanica u podgrupama B1 i C2. Homozigotne mutacije faktora V su utvrđene kod 6,1% ispitanica u podgrupi B1, kod 7,2% ispitanica u podgrupi B2 i kod 7,8% ispitanica u podgrupi C1.

Heterozigot mutacije faktora II su utvrđene kod po 2,2% ispitanica u podgrupama A1 i B1, kod 4,4% ispitanica u podgrupi B2 i kod 2,8% i pacijentica u podgrupi C2.

Homozigotne mutacije faktora II su utvrđene kod po 7,2% ispitanica u podgrupama B1 i B2 i kod 6,7% pacijentica u podgrupi C2.

Heterozigotna mutacija enzima MTHFR je utvrđena kod 8,3% ispitanica podgrupe A1, 15% ispitanica podgrupe A2, 11,1% ispitanica podgrupe B1, 12,2% ispitanica podgrupe B2, 14,4% pacijentica podgrupe C1 i 10% pacijentica podgrupe C2.

Homozigotne mutacije enzima MTHFR su utvrđene kod po 0,6% ispitanica podgrupa A2 i B1.

Heterozigotne mutacije inhibitora aktivatora plazminogena (PA1) su utvrđene kod 4,4% ispitanica podgrupe A1, 1,7% podgrupe A2, 7,8% podgrupe B1, kod po 11,1% u podgrupama B2 i C2, te kod 2,2% pacijentica podgrupe C1.

Tabela 12. Statistička značajnost genskih mutacija u odnosu ispitanica i kontrolne grupe

ANOVA test	Zbir kvadrata u odnosu ispitanica i kontrolne grupe	df	F	Sig.
FV	34.400	5	13.952	0.0001
FII	44.828	5	20.553	0.00001
MTHFR	4.333	5	4.325	0.001
PA1	9.717	5	10.299	0.0001

Na osnovu urađene analize Anova testom, utvrđena je statistički značajna razlika u odnosu prisustva svih genski mutacija u odnosu grupe ispitanica i kontrolne grupe ($p < 0,05$).

Tabela 13. Korelacija komplikacija aktuelne trudnoće i genskih mutacija

Pearsonov test korelacije		FV	FII	MTHFR	PA1
Krvarenje	Korelacija	0.113	0.102	-0.042	0.157*
	Sig.	0.132	0.172	0.580	0.035
	N	180	180	180	180
FV	Korelacija	1	0.249**	-0.178*	0.141
	Sig.		0.001	0.017	0.059
	N		180	180	180
FII	Korelacija		1	-0.322**	0.123
	Sig.			0.0001	0.100
	N			180	180
MTHFR	Korelacija			1	-0.211**
	Sig.				0.005
	N				180

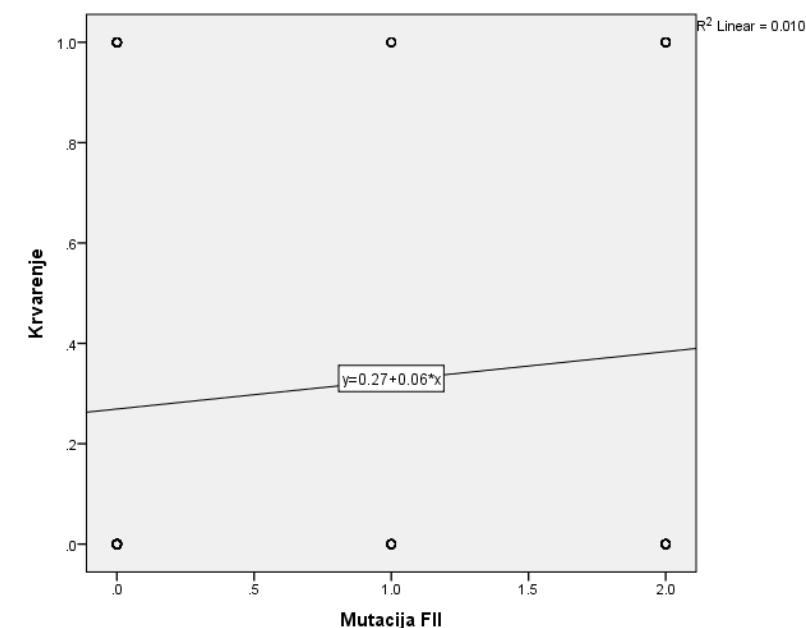
p=<0,05 (niska korelaciona veza)

***p>0,05 (umjerena korelaciona veza)**

****p>0,01 (jaka korelaciona veza)**

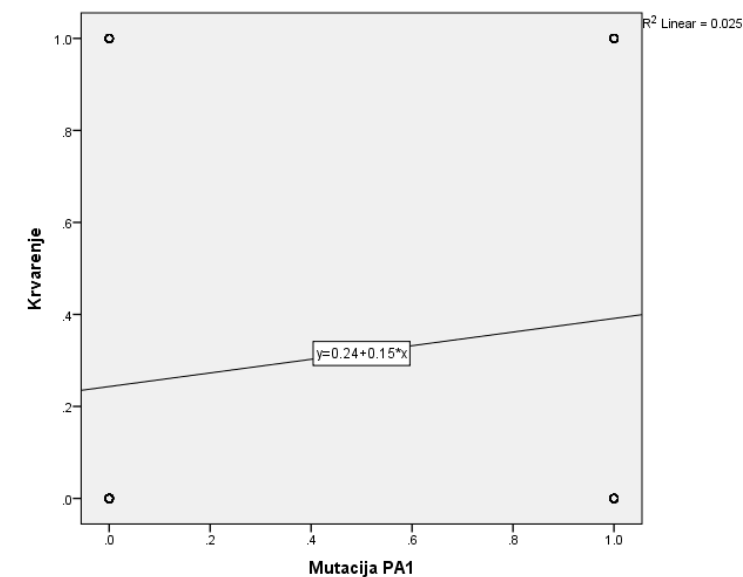
Pearsonov koeficijent korelacija je pozitivan i statistički značajan u odnosu krvarenja i mutacijom inhibitora aktivatora plazminogena (PA1).

Pearsonov koeficijent korelacije je pozitivan ali statistički neznačajan u odnosu krvarenja i mutacijom faktora V i faktora II, dok je negativan i statistički neznačajan u odnosu intrauterine smrti ploda i mutacije enzima MTHFR.



Grafikon 3a. Korelacija krvarenja i Faktora II

Utvrđena je niska pozitivna korelaciona veza između krvarenja i mutacija faktora II ($r=0,113$), što znači da je utvrđena niska veza kod pacijenata sa krvarenjem i prisutvom mutacije FII.



Grafikon 3b. Odnos krvarenja i mutacije inhibitora aktivatora plazminogena

Utvrđena je umjerena pozitivna korelaciona veza u odnosu krvarenja i mutacija PA1 ($r=0,157^*$), što znači da je utvrđena umjereno jaka veza kod pacijenata sa krvarenjem i prisutva mutacije PA1.

Tabela 14. Korelacija heterozigotnih genskih mutacija sa ishodom trudnoće i komplikacijama

Pearsonov test korelacije		FII	MTHF R	PA1	Ishod trudnoće	Komplikacij e	Tromboza
Faktor V	Korelacija	0.249*	-0.178*	0.141	0.256**	-0.037	-0.011
	Sig.	0.001	0.017	0.059	0.001	0.622	0.890
	N	180	180	180	153	179	173
Faktor II	Korelacija	1	-0.322**	0.123	0.236**	0.004	0.133
	Sig.		0.0001	0.100	0.003	0.959	0.081
	N		180	180	153	179	173
MTHFR	Korelacija		1	-0.211**	0.40	-0.049	0.028
	Sig.			0.005	0.621	0.515	0.712
	N			180	153	179	173
PA1	Korelacija			1	0.178*	0.001	0.0001
	Sig.				0.028	0.987	0.996
	N				153	179	173
Ishod trudnoće	Korelacija				1	0.732**	0.087
	Sig.					0.0001	0.283
	N					179	153
Komplikacije	Korelacija					1	0.049
	Sig.						0.760
	N						42

p=<0,05 (niska korelaciona veza)

***p>0,05 (umjerena korelaciona veza)**

****p>0,01 (jaka korelaciona veza)**

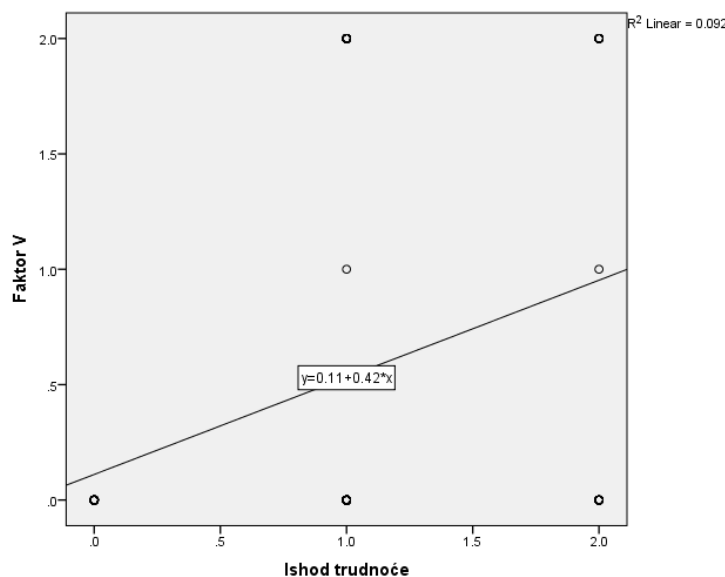
Faktor V. Pearssonov koeficijent je pozitivan i statistički značajan u odnosu heterozigotne mutacije faktora V i ishoda trudnoće, negativan i statistički neznačajan u odnosu mutacije faktora V i komplikacija, te negativan i statistički neznačajan u odnosu mutacija faktora V i pojave venske tromboze donjih ekstremiteta.

Faktor II. Pearsonov koeficijent korelacije je pozitivan i statistički značajan u odnosu mutacije faktora II i ishoda trudnoće, te pozitivan i statistički neznačajan u odnosu faktora II i pojave

venske tromboze donjih ekstremiteta, što znači da prisustvo ove mutacije ne utiče na pojavu venske tromboze.

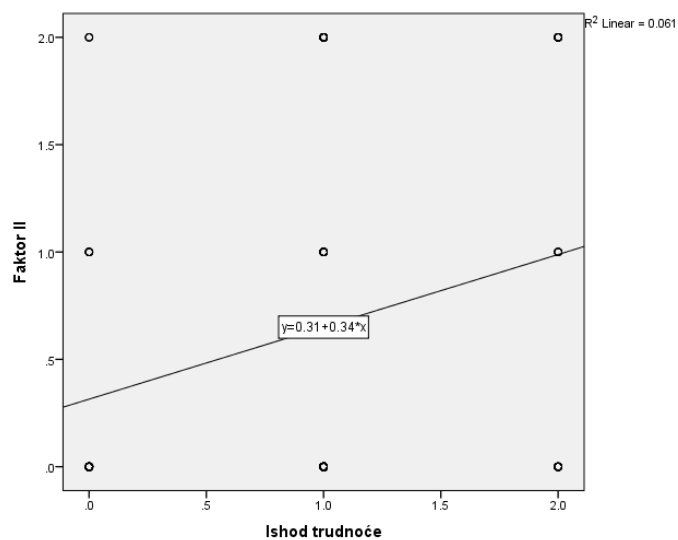
MTHFR. Pearsonov koeficijent korelacije je pozitivan i ali statistički nije značajan u odnosu mutacija enzima MTHFR sa ishodom trudnoće, negativan i statistički neznačajan u odnosu sa komplikacijama i pozitivan ali i statistički neznačajan u odnosu sa pojavom venske tromboze donjih ekstremiteta, što znači da mutacija MTHFR ne utiče na pojavu venske tromboze.

PAI 1. Pearsonov koeficijent korelacije je pozitivan i statistički značajan u odnosu mutacije inhibitora aktivatora plazminogena i ishoda trudnoće, pozitivan i statistički neznačajan u odnosu mutacijom inhibitora aktivatora plazminogena sa komplikacijama i pojavom venske tromboze donjih ekstremiteta, što znači da postoji umjerena pozitivna veza u odnosu mutacije PAI 1 i pojave venske tromboze.



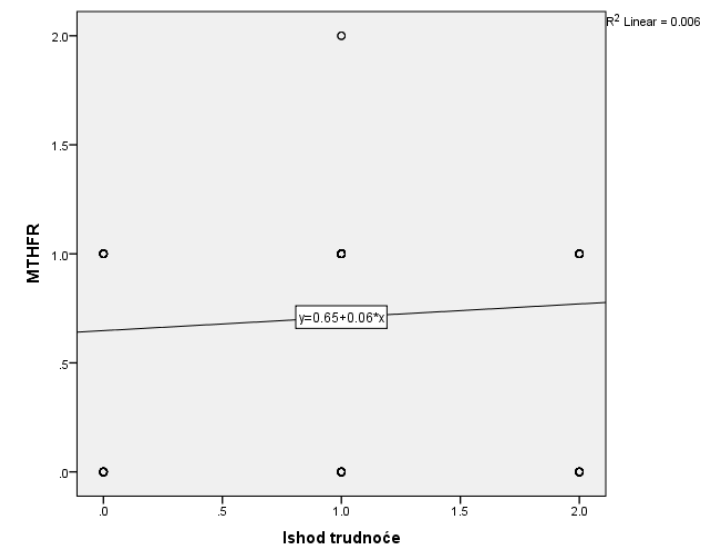
Grafikon 4a. Korelacija heterozigotne mutacije faktora V i ishoda trudnoće

Utvrđena je pozitivna korelacija u odnosu heterozigotne mutacije faktora V sa negativnim ishodom trudnoće ($r=0,256$).



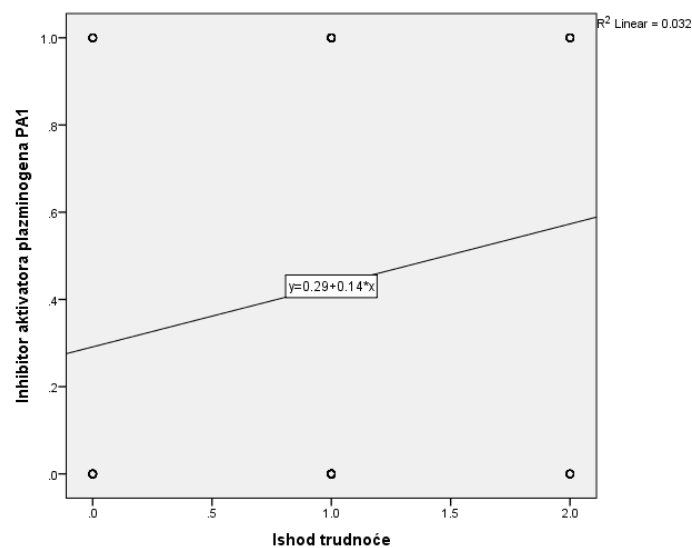
Grafikon 4b. Korelacija heterozigotne mutacije faktora II sa ishodom trudnoće

Utvrđena je pozitivna korelacija u odnosu heterozigotne mutacije faktora II sa negativnim ishodom trudnoće ($r=0,236$).



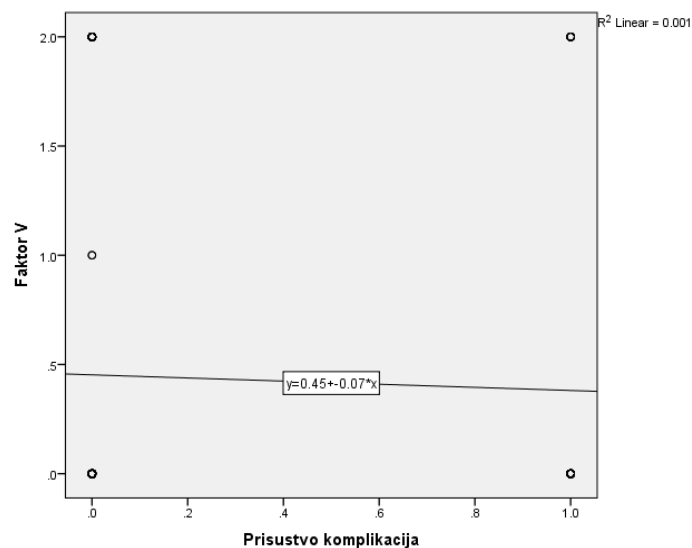
Grafikon 4c. Korelacija heterozigotne mutacije MTHFR sa ishodom trudnoće

Utvrđena je niska pozitivna korelacija bez statističke značajnosti u odnosu heterozigotne mutacije MTHFR sa negativnim ishodom trudnoće ($r=0,40$).



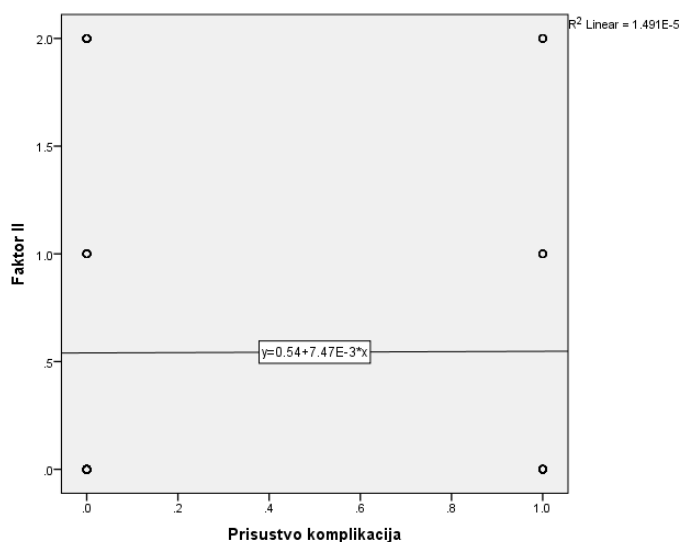
Grafikon 4d. Korelacija heterozigotne mutacije PAI1 sa ishodom trudnoće

Utvrđena je pozitivna korelacija u odnosu mutacije PAI1 sa negativnim ishodom trudnoće ($r=0,178$).



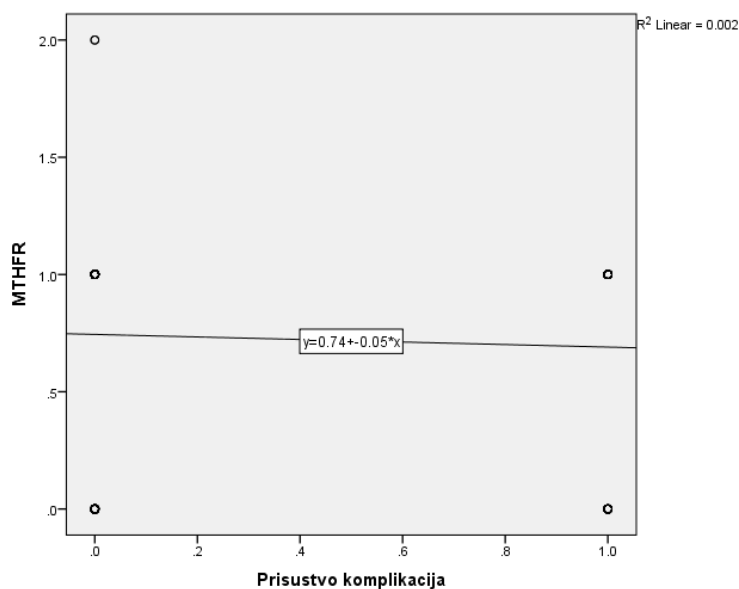
Grafikon 5a. Korelacija heterozigotne mutacija faktora V sa prisustvom komplikacija

Utvrđena je negativna korelacija u odnosu heterozigotne mutacijom faktora V i prisustva svih komplikacija ($r=-0,037$).



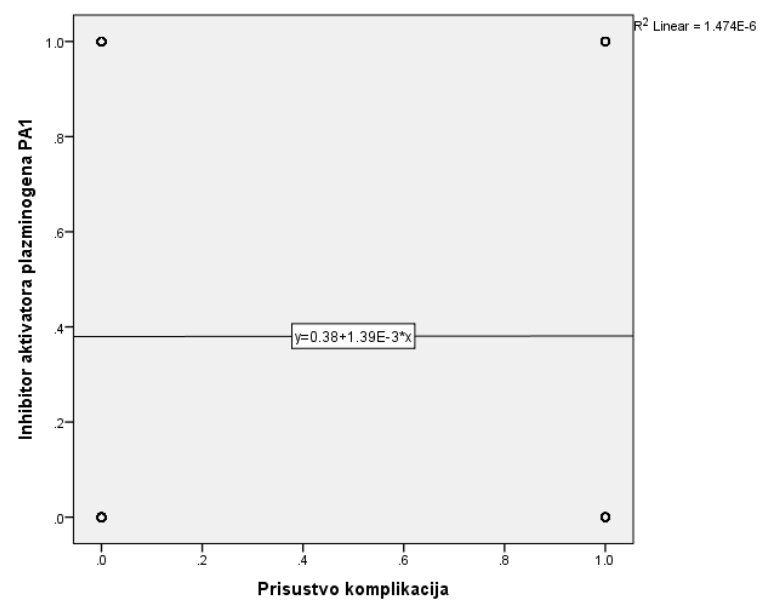
Grafikon 5b. Korelacija heterozigotne mutacije faktora II i prisustva komplikacija

Utvrđena je niska pozitivna korelacija bez statističke značajnosti u odnosu heterozigotne mutacije faktora II i prisustva svih komplikacija ($r=0,133$).



Grafikon 5c. Korelacija MTHFR mutacije i prisutva korelacija

Utvrđena je niska pozitivna korelacija bez statističke značajnosti u odnosu heterozigotne mutacije MTHFR sa prisustvom svih komplikacija ($r=0,028$).



Grafikon 5d. Odnos PAI1 mutacije i prisustva komplikacija

Utvrđena je niska pozitivna korelacija bez statističke značajnosti u odnosu heterozigotne mutacije PAI1 i prisustva svih komplikacija ($r=0,0001$).

Tabela 15. Korelacija Proteina S i C sa ishodom trudnoće i komplikacijama u trudnoći

Pearsonov test korelacije		Protein C	Ishod trudnoće	Prisustvo komplikacija	Tromboza
Protein S	Korelacija	0.969**	0.187*	-0.051	-0.048
	Sig.	0.0001	0.034	0.531	0.561
	N	155	128	154	148
Protein C	Korelacija	1	0.162	-0.033	-0.042
	Sig.		0.068	0.685	0.612
	N		128	154	148
Ishod trudnoće	Korelacija		1	-0.487**	0.078
	Sig.			0.0001	0.335
	N			153	153
Prisustvo komplikacija	Korelacija			1	0.002
	Sig.				0.978
	N				172

Pearsonov koeficijent korelacije je pozitivan i statistički značajna u odnosu vrijednosti proteina S i ishoda trudnoće, negativan i statistički neznačajan u odnosu vrijednosti proteina S i prisustva komplikacija i tromboze.

Pearsonov koeficijent korelacije je pozitivan i statistički neznačajna u odnosu vrijednosti proteina C i ishoda trudnoće, negativan i statistički neznačajan u odnosu vrijednosti proteina C i prisustva komplikacija i tromboze.

Utvrđena je jaka pozitivna korelacija u odnosu vrijednosti proteina S i umjerena pozitivna u odnosu vrijednosti proteina C i ishoda trudnoće, što znači da povećanje vrijednosti proteina S i C je u vezi sa pozitivnim ishodom trudnoće. Utvrđena je umjerena negativna korelacija u odnosu vrijednosti S i C proteina i komplikacija, što znači da povećanjem vrijednosti S i C proteina nije došlo do povećanja komplikacija. Utvrđena je umjerena negativna korelacija u odnosu vrijednosti S i C proteina i tromboze, što znači da nedostatak proteina S i C nije doveo do povećanja pojave tromboze.

Tabela 16. Vrijednosti homocisteina i folne kiseline kod ispitanica

		Homocistein			Folna kiselina		
		Snižen	Normalan	Povišen	Snižena	Normalna	Povišena
		%	%	%	%	%	%
Podgrupa	A1	7.8	11.7	0.0	9.1	10.4	0.0
	A2	8.4	11.0	0.0	8.4	11.0	0.0
	B1	0.6	18.8	0.0	0.6	18.8	0.0
	B2	0.0	2.6	0.0	0.0	2.6	0.0
	C1	1.3	18.2	0.0	1.9	17.5	0.0
	C2	0.0	19.5	0.0	0.0	19.5	0.0

Utvrđena je snižena vrijednost homocisteina kod 7,8% ispitanica u podgrupi A1, kod 8,4% ispitanica u podgrupi A2, kod 0,6% ispitanica u grupi B1, te kod 1,3% ispitanica u grupi C1. Ostale ispitanice su imale normalne vrijednosti homocisteina.

Utvrđena je snižena vrijednost folne kiseline kod 9,1% ispitanica iz podgrupe A1, kod 8,4% ispitanica iz podgrupe A2, kod 0,6% ispitanica iz podgrupe B1, te kod 1,9% ispitanica iz podgrupe C1. Ostale ispitanice su imale normalne vrijednosti folne kiseline.

Tabela 17. Korelacija homocisteina i folne kiseline sa MTHFR kod ispitanica

		Folna kiselina	MTHFR
Homocitein	Korelcija	0.897**	-0.023
	Sig.	0.000	0.781
	N	154	154
Folna kiselina	Korelacija	1	-0.050
	Sig.		0.540
	N		154

Na osnovu Pearsnovog koeficijenta korelacija utvrđena je negativna korelacija u odnosu homociteina i MTHFR ($r=-0,023$), i u odnosu folne kiseline i MTHFR ($r=-0,050$).

Tabela 18. Učestalost prisustva antifosfolipidnih antitijela kod ispitanica sa trombofilijom

Antifosfolipidna antitijela		Podgrupa					
		A1	A2	B1	B2	C1	C2
		%	%	%	%	%	%
Antikardiolipinska AT	Negativna	12.3	18.2	16.2	1.9	9.1	19.5
	Pozitivna	7.1	1.3	3.2	0.6	10.4	0.0
Beta 2 glikoproteinska AT	Negativna	13.6	18.2	15.6	1.3	9.1	19.5
	Pozitivna	5.8	1.3	3.9	1.3	10.4	0.0
Lupus antikoagulans 1	Negativna	13.0	19.5	14.3	2.6	9.1	19.5
	Pozitivna	6.5	0.0	5.2	0.0	10.4	0.0
Lupus antikoagulans 2	Negativna	12.3	19.5	14.3	2.6	9.1	19.5
	Pozitivna	7.1	0.0	5.2	0.0	10.4	0.0

Utvrđena su pozitivna antikardiolipinska antitijela kod 7,1% ispitanica u podgrupi A1, kod 1,3% ispitanica u podgrupi A2, kod 3,2% ispitanica u podgrupi B1, kod 0,6% ispitanica u podgrupi B2, te kod 10,4% ispitanica u podgrupi C1.

Utvrđena su pozitivna Beta 2 glikoproteinska antitijela kod 5,8% ispitanica u podgrupi A1, kod 1,3% ispitanica u podgrupama A2 i B2, kod 3,9% ispitanica u podgrupi B1, te kod 10,4% ispitanica u podgrupi C1.

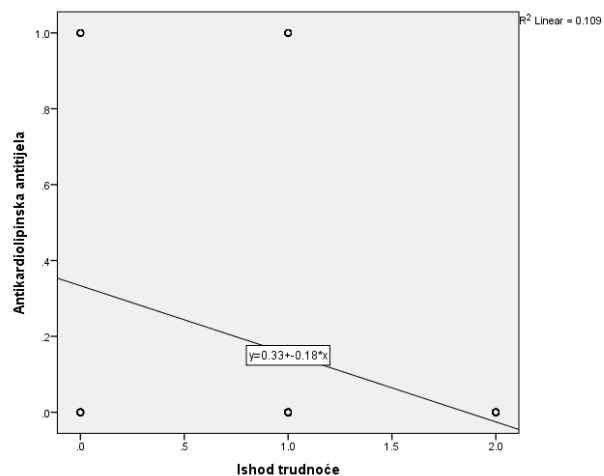
Utvrđena su pozitivna lupus antikoagulans 1 antitijela kod 6,5% ispitanica podgrupe A1, kod 5,2% ispitanica podgrupe B1, te kod 10,4% ispitanica podgrupe C1.

Utvrđena su pozitivna lupus antikoagulans antitijela kod 7,1% ispitanica podgrupe A1, kod 5,2% ispitanica podgrupe B1, te kod 10,4% ispitanica podgrupe C1.

Tabela 19. Korelacija antifosfolipidnih antitijela sa ishodom trudnoće, akušerskim komplikacijama i trombozom

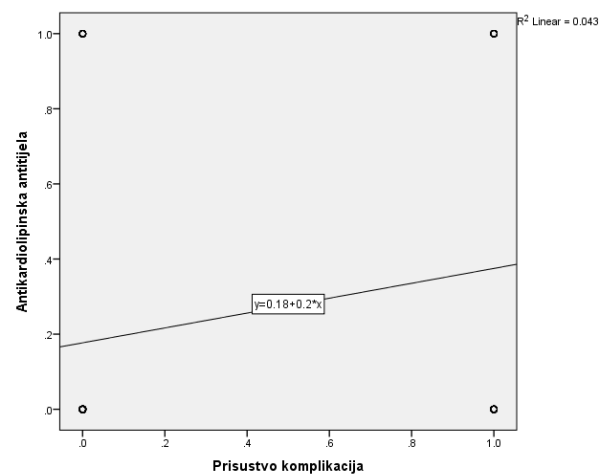
Pearsonov test korelacije		Ishod trudnoće	Prisustvo komplikacija	Tromboza
Antikardiolipinska AT	Korelacija	-0.331**	0.207*	-0.002
	Sig.	0.0001	0.010	0.982
	N	127	153	147
Beta 2 glikoproteinska AT	Korelacija	-0.269**	0.136	-0.002
	Sig.	0.002	0.093	0.982
	N	127	153	147
Lupus antikoagulans 1	Korelacija	-0.308**	0.183*	-0.093
	Sig.	0.0001	0.024	0.262
	N	127	153	147
Lupus antikoagulans 2	Korelacija	-0.331**	0.207*	-0.095
	Sig.	0.0001	0.010	0.252
	N	127	153	147

Pearsonov koeficijent korelacije je negativan i statistički značajan u odnosu vrijednosti antikardiolipinskih antitijela i ishoda trudnoće, pozitivan i statistički značajna u odnosu vrijednosti antikardiolipinskih antitijela i prisustva komplikacija, negativan i statistički neznačajan u odnosu vrijednosti antikardiolipinskih antitijela i prisustva tromboze. Pearsonov koeficijent korelacije je negativan i statistički značajan u odnosu vrijednosti Beta 2 glikoproteinskih antitijela i ishoda trudnoće, pozitivan i statistički neznačajan u odnosu vrijednosti Beta 2 glikoproteinskih antitijela i prisustva komplikacija, negativan i statistički neznačajan u odnosu vrijednosti odnosu vrijednosti Beta 2 glikoproteinskih antitijela i tromboze. Pearsonov koeficijent korelacije je negativan i statistički značajan u odnosu vrijednosti lupus antikoagulans 1 antitijela i ishoda trudnoće, pozitivan i statistički značajan u odnosu vrijednosti lupus antikoagulans 1 antitijela i prisustva komplikacija, negativan i statistički neznačajan u odnosu vrijednosti odnosu vrijednosti lupus antikoagulans 1 antitijela i tromboze. Pearsonov koeficijent korelacije je negativan i statistički značajan u odnosu vrijednosti lupus antikoagulans 2 antitijela i ishoda trudnoće, pozitivan i statistički značajan u odnosu vrijednosti lupus antikoagulans 2 antitijela i prisustva komplikacija, negativan i statistički neznačajan u odnosu vrijednosti odnosu vrijednosti lupus antikoagulans 2 antitijela i tromboze.



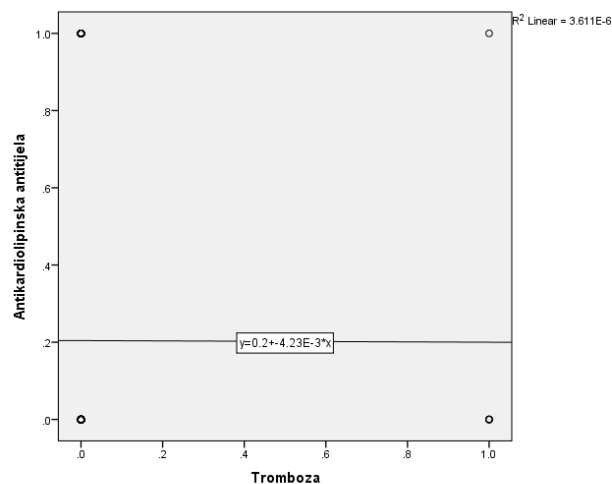
Grafikon 6a. Odnos antikardiolipinskih antitijela i ishoda trudnoće

Utvrđena je negativna korelacija u odnosu prisutstva antikardiolipinskih antitijela sa ishodom trudnoće ($r = -0,331$).



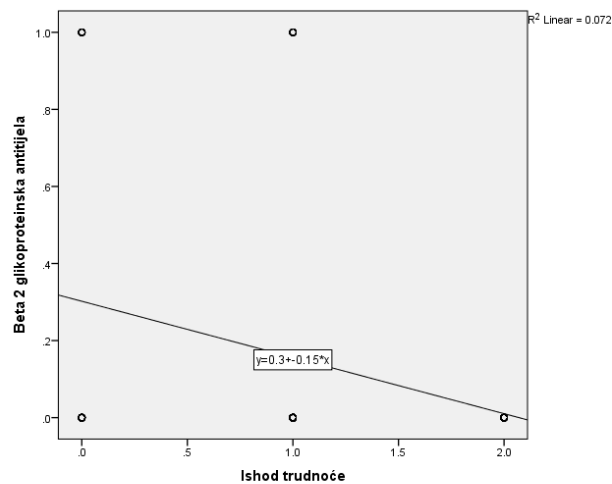
Grafikon 6b. Odnos prisustva antikardiolipinskih antitijela i komplikacija

Utvrđena je pozitivna korelacija u odnosu prisustva antikardiolipinskih antitijela i pojave komplikacija ($r = 0,207$).



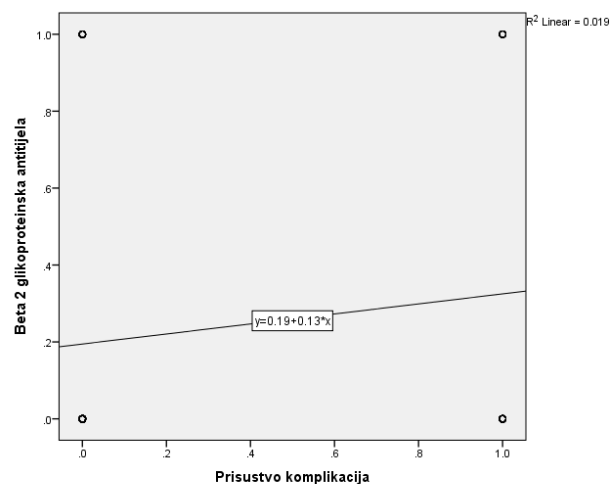
Grafikon 6c. Odnos antikardiolipinskih antitijela i i tromboze

Utvrđena je umjerena negativna korelacija u odnosu antikardiolipinskih antitijela i tromboze (-0,002).



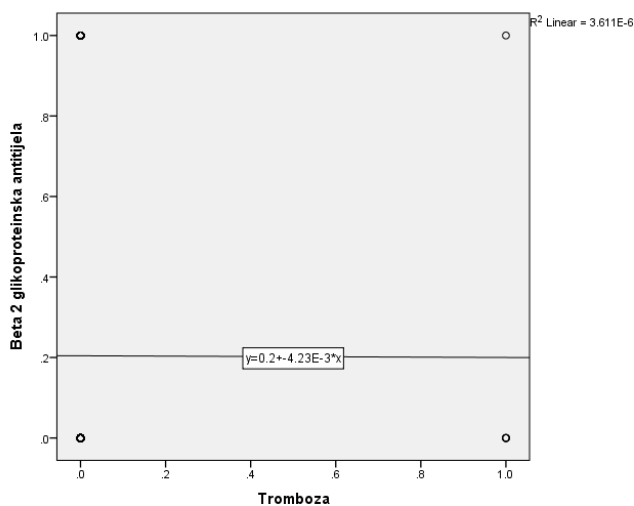
Grafikon 7a. Odnos prisustva beta2 glikoproteinskih antitijela sa ishodom trudnoće

Utvrđena negativna korelacija u odnosu prisustva beta2 glikoproteinskih antitijela sa ishodom trudnoće ($r = -0,269$)



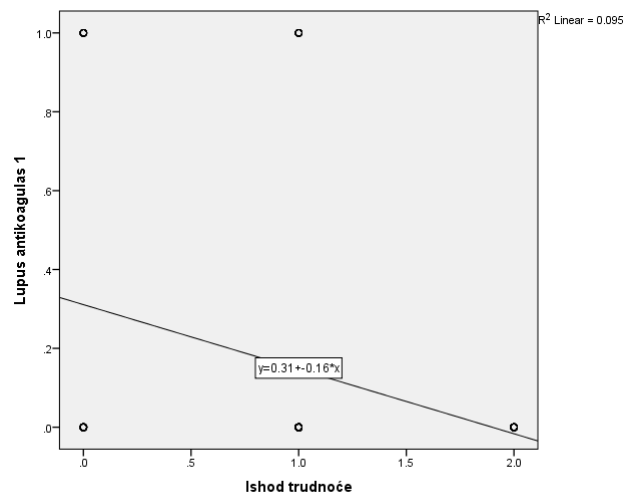
Grafikon 7b. Odnos prisustva beta2 glikoproteinskih antitijela i komplikacija

Utvrđena je pozitivna korelacija u odnosu prisustva beta2 glikoproteinskih antitijela i pojave komplikacija ($r=0,136$).



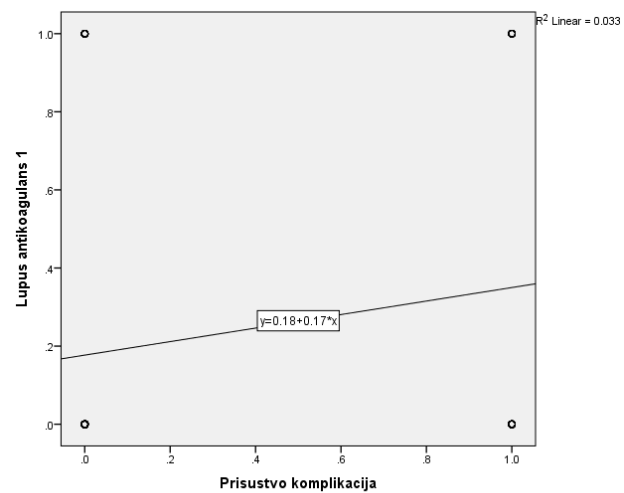
Grafikon 7c. Odnos beta 2 glikoproteinskih antitijela i tromboze

Utvrđena je umjerena negativna korelacija u odnosu beta 2 glikoproteinskih antitijela i pojave tromboze ($r=-0,002$).



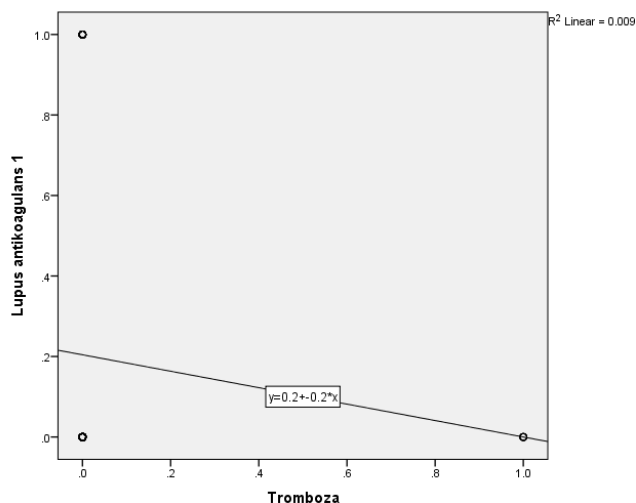
Grafikon 8a. Odnos prisustva LA1 sa ishodom trudnoće

Utvrđena je negativna korelacija u odnosu prisustva LA1 sa ishodom trudnoće ($r = -0,308$).



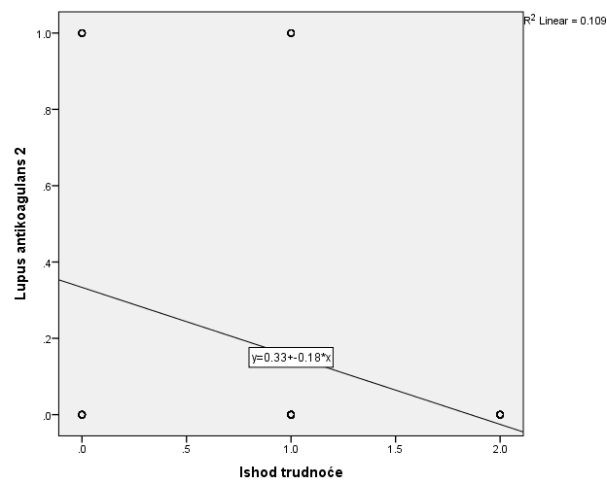
Grafikon 8b. Odnos prisustva LA1 sa komplikacijama

Utvrđena je pozitivna korelacija u odnosu prisustva LA1 i pojava komplikacija ($r = 0,183$).



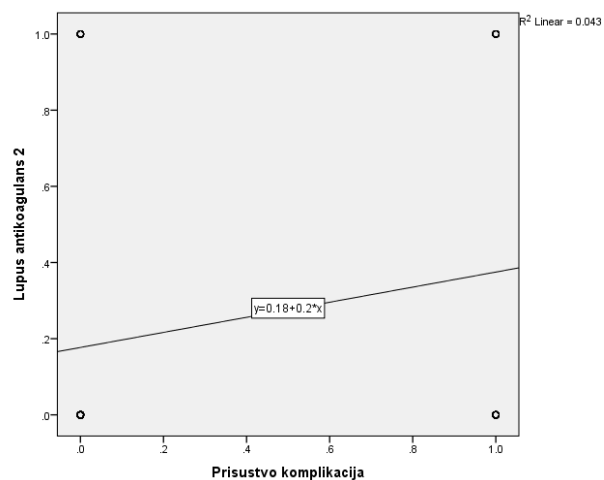
Grafikon 8c. Odnos lupus antikoagulans 1 antitijela i tromboze

Utvrđena je umjerena negativna korelacija u odnosu lupus antikoagulans 1 antitijela i tromboze ($r = -0,093$).



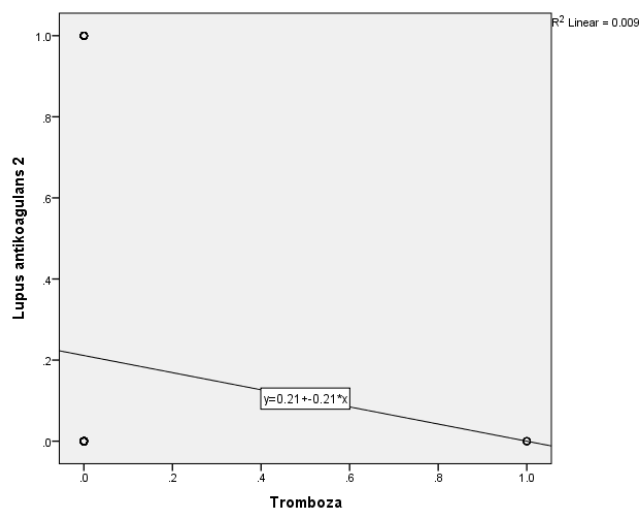
Grafikon 9a. Odnos prisustva LA2 sa ishodom trudnoće

Utvrđena je negativna korelacija u odnosu prisustva LA2 sa ishodom trudnoće ($r = -0,331$).



Grafikon 9b. Odnos prisustva LA2 sa pojavom komplikacija

Utvrđena je pozitivna korelacija u odnosu prisustva LA2 i pojave komplikacija ($r=0,207$).



Grafikon 9c. Odnos lupus antikoagulans 2 antitijela i tromboze

Utvrđena je niska negativna korelacija u odnosu lupus antikoagulans 2 antitijela i tromboze ($r=-0,095$).

Tabela 20. Vrijednost koagulograma pacijentica sa trombofilijom

Koagulogram		Podgrupe					
		A1	A2	B1	B2	C1	C2
		%	%	%	%	%	%
D dimer	Normalan	13.0	11.7	13.0	1.3	11.7	19.5
	Povišen	6.5	7.8	6.5	1.3	7.8	0.0
Fibrinogen	Normalan	0.6	0.0	14.3	2.6	12.3	19.5
	Povišen	18.8	19.5	5.2	0.0	7.1	0.0

Utvrđene su povišene vrijednosti D dimera kod 6,5% ispitanica podgrupe A1, kod 7,8% ispitanica podgrupe A2, kod 6,5% ispitanica podgrupe B1, kod 1,3% ispitanica podgrupe B2, te kod 7,8% ispitanica podgrupe C1.

Utvrđene su povišene vrijednosti fibrinogena kod 18,8% ispitanica iz podgrupe A1, kod 19,5% ispitanica podgrupe A2, kod 5,2% ispitanica podgrupe B1, te kod 7,1% ispitanica podgrupe C1.

Tabela 21. Statistička značajnost koagulograma u odnosu na grupe

Anova test	Zbir kvadrata među grupama	Df	F	Sig.
D dimer	3.526	5	3.633	0.004
Fibrinogen	24.694	5	52.966	0.00001

Utvrđena je statistički značajna razlika u odnosu vrijednosti koagulograma u grupi ispitanica i kontrolnoj grupi ($p < 0,05$).

5.4. Efekti antikoagulantne i antiagregacijske terapije

Efekti antikoagulantne i antiagregacijske terapije su prikazana kroz korelacione veze sa učinkom na ishod trudnoće, komplikacije i tromboze.

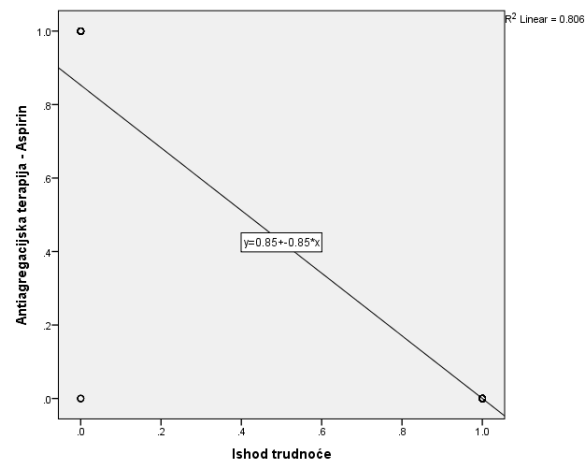
Tabela 22. Korelacija antiagregacijske terapije sa komplikacijama i ishodom trudnoće

Pearsonov test korelacije		Ishod trudnoće	Prisustvo komplikacija	Tromboza
Aspirin	Korelacija	-0.898**	0.450**	-0.074
	Sig.	0.0001	0.0001	0.422
	N	119	32	119
Ishod trudnoće	Korelacija	1	-0.487**	0.087
	Sig.		0.0001	0.283
	N		153	153
Komplikacije	Korelacija		1	0.049
	Sig.			0.760
	N			42

* $p > 0,05$

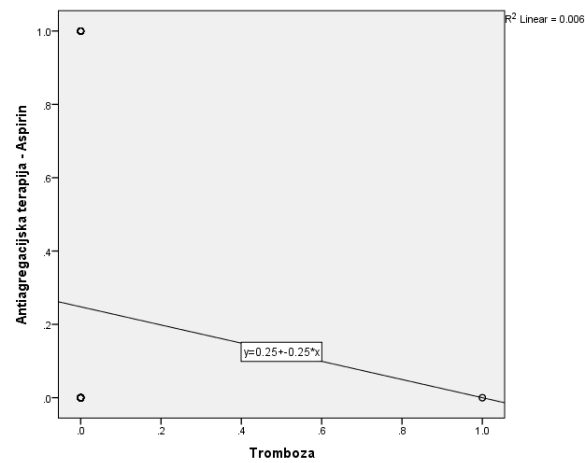
** $p > 0,01$

Pearsonov koeficijent korelacije je negativan i statistički značajan u odnosu primjene aspirina i ishoda trudnoće, pojave komplikacija, te negativan i statistički neznačajan u odnosu primjene aspirina i prisustva tromboze.



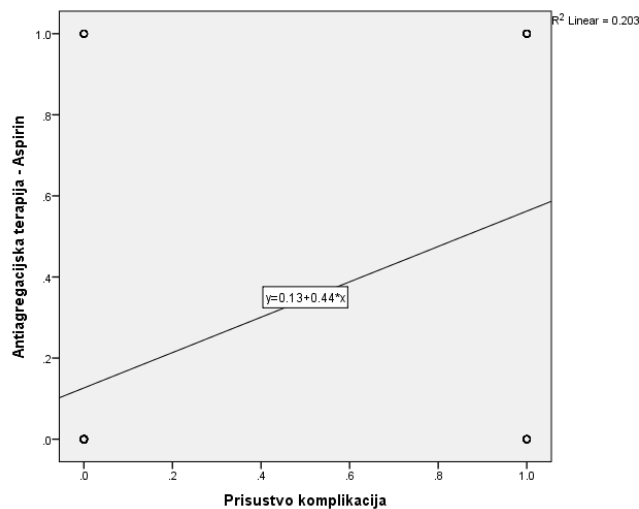
Grafikon 10a. Odnos primjene aspirina sa ishodom trudnoće

Utvrđena je jaka negativna korelacija u primjeni aspirina sa pozitivnim ishodom trudnoće ($r = -0.898$), što znači da primjena aspirina nije dala pozitivne rezultate sa ishodom trudnoće.



Grafikon 10b. Odnos primjene aspirina sa pojavom duboke venske tromboze

Utvrđena je niska negativna korelacija u odnosu primjene aspirina i pojave duboke venske tromboze ($r = -0.074$), što znači da primjena aspirina nije uticala na smanjenje duboke venske tromboze.



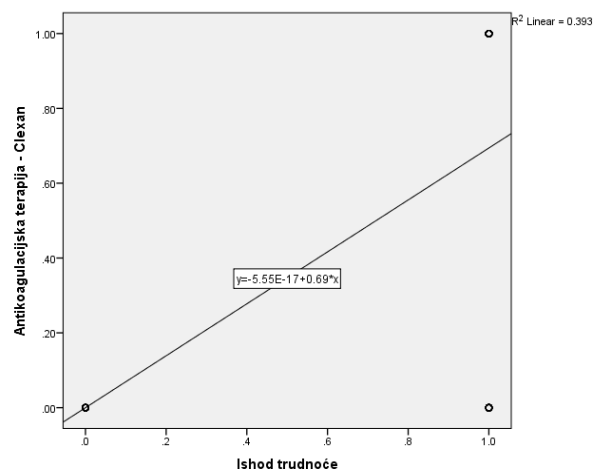
Grafikon 10c. Odnos antiagregacijske terapije i prisustva komplikacija

Utvrđena je jaka pozitivna korelacija u odnosu primjene aspirina i prisustva komplikacija ($r=0,450$), što znači da kod pacijenata sa terapijom aspirina nije došlo da smanjenja broja akušerskih komplikacija.

Tabela 23. Korelacija antikoagulacijske terapije sa komplikacijama i ishodom trudnoće

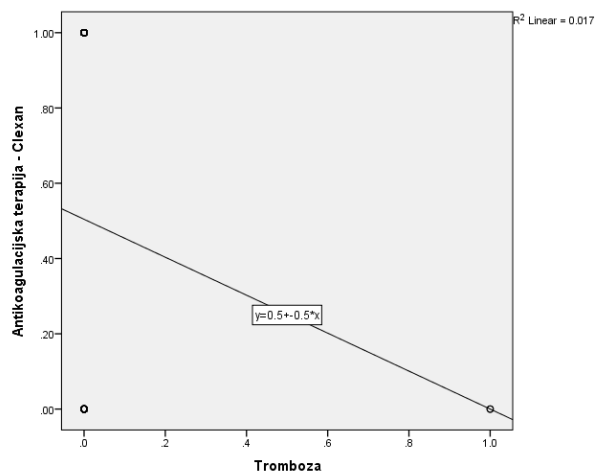
Pearsonov koeficijent korelacije		Ishod trudnoće	Prisustvo komplikacija	Tromboza
Clexan	Korelacija	0.439**	-0.276**	-0.111
	Sig.	0.0001	0.001	0.145
	N	153	179	172
Ishod trudnoće	Korelacija	1	0.487**	0.078
	Sig.		0.0001	0.335
	N		153	172
Komplikacije	Korelacija		1	0.002
	Sig.			0.978
	N			172

Pearsonov koeficijent korelacije je pozitivan i statistički značajan u odnosu terapijske primjene clexana i ishoda trudnoće, negativan i statistički značajan u odnosu terapijske primjene clexana i prisustva komplikacija, negativan i statistički neznačajan u odnosu terapijske primjene clexana i pojave tromboze.



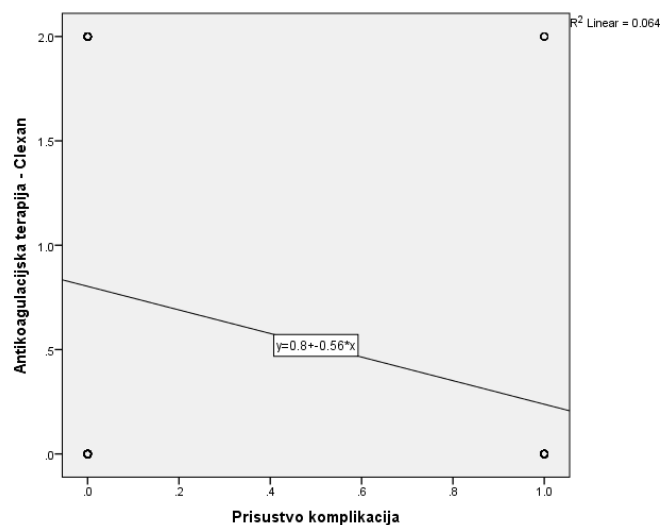
Grafikon 11a. Korelacija primjene clexana sa ishodom trudnoće

Utvrđena je jaka pozitivna korelacija u odnosu primjene clexana sa ishodom trudnoće ($r=0,439$), što znači da kod pacijentica sa primjenom clexana je postignut pozitivan ishod trudnoće.



Grafikon 11b. Korelacija primjene clexana i pojave tromboze

Utvrđena je niska negativna korelacija u odnosu primjene clexana i pojave duboke venske tromboze ($r=-0,111$), što znači da primjena clexana je spriječila pojavu duboka venske tromboze.



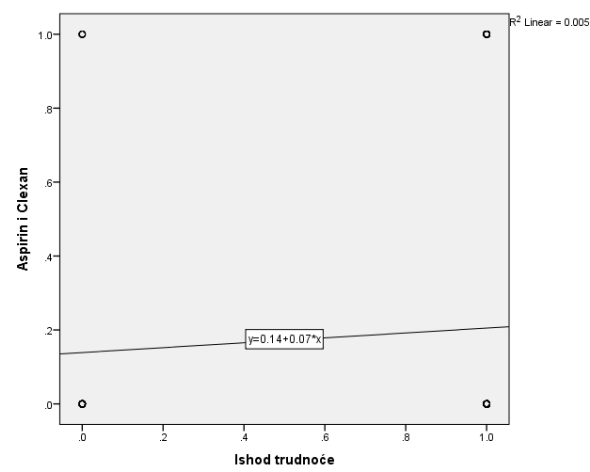
Grafikon 11c. Korelacija primjene clexana i prisustva akušerskih komplikacija

Utvrđena je negativna korelacija u odnosu terapijske primjene clexana i prisustva akušerskih komplikacija ($r=-0,276$), što znači da primjena clexana utiče na rjeđu pojavu i prisustvo akušerskih komplikacija.

Tabela 24. Korelacija kombinovane antikoagulantne i antiagregacijske terapije sa komplikacijama i ishodom trudnoće

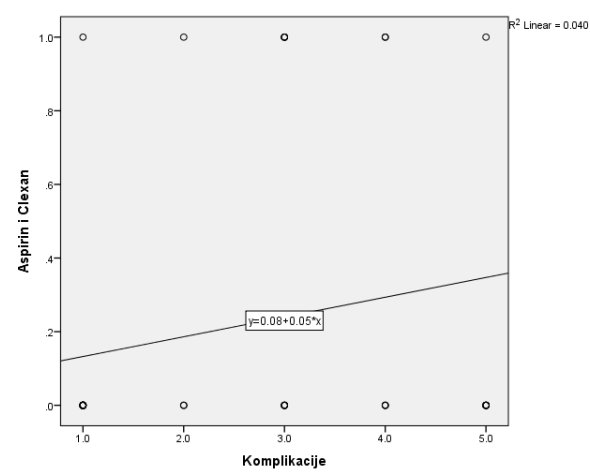
Pearsonov test korelacije		Ishod trudnoće	Prisustvo komplikacij	Tromboza
			a	
Kombinovana terapija	Korelacija	0.142	0.345	0.230*
	Sig.	0.122	0.053	0.012
	N	119	32	119
Ishod trudnoće	Korelacija	1	0.732**	0.087
	Sig.		0.0001	0.283
	N		42	153
Komplikacije	Korelacija		1	0.049
	Sig.			0.760
	N			42

Pearsonov koeficijent korelacije je pozitivan i statistički značajan u odnosu primjene kombinovane antikoagulantne i antiagregacijske terapije i pojave tromboze, pozitivan i statistički neznačajan u odnosu primjene kombinovane terapije i ishoda trudnoće i komplikacija.



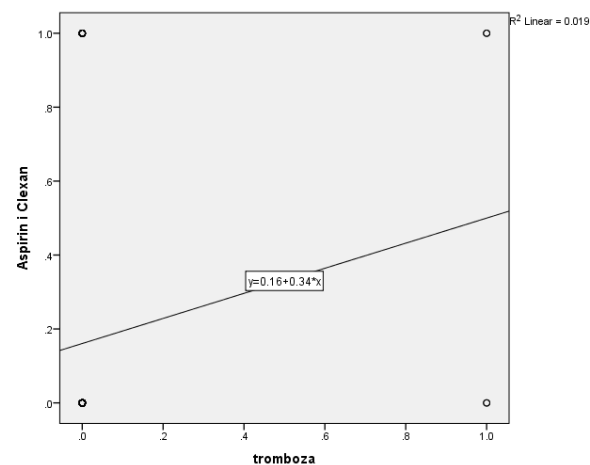
Grafikon 12a. Korelacija primjene kombinovane terapije i ishoda trudnoće

Utvrđena je pozitivna korelacija u odnosu primjene kombinovane terapije sa ishodom trudnoće ($r=0,142$).



Grafikon 12b. Korelacija kombinovane terapije sa razvojem akušerskih komplikacija

Utvrđena je pozitivna korelacija u odnosu primjene kombinovane terapije sa razvojem akušerskih komplikacija ($r=0,345$).



Grafikon 12c. Korelacija primjene kombinovane terapije i pojave duboke venske tromboze

Utvrđena pozitivna korelacija u odnosu primjene kombinovane terapije sa pojavom duboke venske tromboze ($r=0,230$).

6. DISKUSIJA

Trombofilija predstavlja nasljedno ili stečeno stanje koje povećava rizik arterijske ili venske tromboze u oboljele osobe. Trombofilije se dijele na nasljedne i stečene. Nasljedne trombofilije podrazumijevaju genetsku mutaciju nekog od faktora koagulacijskog sistema rezultirajući promjenom funkcije ili količine nastalog proteina. Dobitak funkcije karakteristika je mutacije faktor V Leiden gena i mutacije G20210A gena za protrombin,⁽⁸⁹⁾ dok je gubitak funkcije karakteristika mutacije gena za antitrombin, protein C i protein S.⁽⁹⁰⁾ Mutacija MTHFR C677T gena koja rezultira povišenim nivoem homocisteina također je nasljedna trombofilija. Od stečenih trombofilija najpoznatiji je antifosfolipidni sindrom, a ostale stečene trombofilije su stečena rezistencija na aktivirani protein C (APCR), stečena hiperhomocisteinemija.

U literaturi nalazimo podatke prema kojima je u 49% do 65% žena s komplikacijama u trudnoći utvrđena trombofilija, dok je u populaciji trudnica bez komplikacija taj postotak niži, i iznosi 18% do 22%.⁽⁹¹⁾ Naši podaci koreliraju sa onima iz literature. Analiziranjem podataka testiranja populacije u Zeničko dobojskom kanotonu gdje od 358 uzoraka testiranja žena, trombofilija utvrđena u 17%, dok je od 231 trudnice sa nekom od akušerskih komplikacija 145 (62%) imalo neku od genskih mutacija.

Trombofilija povećava rizik ponavljajućeg pobačaja i drugih ozbiljnih opstetričkih komplikacija kao što su preeklampsija (patološko stanje u trudnoći koje uključuje povišen krvni pritisak trudnice, edeme i proteinuriju), abrupcija posteljice, fetalni zastoj u rastu (težina fetusa manja od 10.percentile za gestacijsku dob).⁽⁹²⁾ Navedene vaskularne komplikacije pogađaju 15% trudnoća, a rezultat su patoloških mikrotromboza posteljice i posljedične neadekvatne trofoblastne invazije, potom i placentarne perfuzije te hronične hipoksije.⁽⁹³⁾ Retrospektivne kohortne i kontrolne studije pokazale su da je 65% žena koje su imale navedene komplikacije u trudnoći imalo neku vrstu trombofilije.⁽⁹⁴⁾ Problemi s plodnošću, te neuspješne implantacije, također se povezuju s trombofilijom.⁽⁹⁵⁾ Naši rezultati su pokazali da 94% ispitanica i pacijentica kontrolne grupe koje su imale neku od komplikacija vezanih za trombofiliju su imale potvrđenu neku od genskih mutacija ili deficit prokoagulantnih faktora, što korelira sa podacima koje nalazimo u literaturi.

Navedene komplikacije, te plućna tromboembolija kao vodeći uzrok maternalne smrti nameću potrebu za jasnim smjernicama tromboprofilakse tokom trudnoće kod žena s trombofilijom ili pozitivnom porodičnom anamnezom, posebno kod žena s povećanim rizikom od tromboembolijskih epizoda.^(72,75,89,91)

U našem istraživanju je učestvovalo 180 pacijentica koje su podjeljene u dvije grupe: grupu ispitanica i kontrolnu grupu. Grupu ispitanica čini 120 (67%) trudnica kod kojih se na osnovu anamnestičkih podataka i akušerskog statusa postavila sumnja na postojanje trombofilije, a ista je potvrđena laboratorijskim dijagnostičkim procedurama. Kontrolnu grupu čini 60 (33%) pacijentica kod kojih je trombofilija dijagnostikovana nakanadno i koje su ranije imale jedan ili više spontanih pobačaja različite etiologije.

Grupu ispitanica čine dvije podgrupe. Prvu podgrupu čini 60 trudnica sa prvom trudnoćom, a koje su nosioci heterozigotne mutacije samo jednog od gena odgovornih za trombofiliju (FII, FV, MTHFR, PAI-a), koje imaju nedostatak endogenih antikoagulantnih proteina (C i S), te pozitivna fosfolipidna antitijela. Drugu podgrupu čini 60 trudnica sa predhodnim gubitkom trudnoće zbog akušerskih komplikacija vezanih za trombofiliju: jedan ili više spontanih pobačaja, preeklampsija, eklampsija, intrauterini zastoje u razvoju ploda, intrauterina smrt ploda. Ispitanice ove podgrupe su nosioci homozigotne mutacije jednog ili više gena odgovornih za trombofiliju (FII, FV, MTHFR, PAI-a) ili su nosioci heterozigotnih mutacija na više gena odgovornih za trombofiliju (FII, FV, MTHFR, PAI-a). Pri tome sve ispitanice ove podgrupe mogu imati i nedostatak endogenih antikoagulantnih proteina (S i C) i/ili pozitivna antifosfolipidna antitijela.

U najmlađoj dobnoj grupi od 20 – 25 godina, u istraživanju je uključeno 17 ispitanica, od toga 15 iz grupe ispitanica i 2 iz kontrolne grupe. U starosnoj grupi od 26 – 30 godina u istraživanje su uključene 102 ispitanice, od toga 64 iz grupe ispitanica i 38 iz kontrolne grupe. U najstarijoj dobnoj grupi od 31 – 40 godina u istraživanju je učestvovala 61 ispitanica, od toga 41 iz grupe ispitanica i 20 iz kontrolne grupe. Nije utvrđena statistička značajnost u odnosu broja ispitanica u starosnom dobu po grupama ($p>0,05$).

Lična anamneza poremećaja koagulacije je zabilježena kod 14 (7,8%) u grupi ispitanica dok je porodična zabilježena kod 3 (1,7%). Na predkonceptijskoj antiagregacijskoj terapiji je 7 (3,9%), a na antikoagulantnoj predkonceptijskoj 6 (3,3%) ispitanica.

Ukupno 73 ili 40,6% ispitanica je imalo jednu predhodnu trudnoću. Jedan raniji abortus je utvrđen kod 98 ili 54,7% ispitanica. U gestacijskom dobu od 6 – 12 nedjelja u predhodnim trudnoćama ukupno je bilo 95 (53,1%) abortusa u ispitivanoj i kontrolnoj grupi. U gestacijskoj dobi od 13 – 20 nedjelja, ukupno je bilo 26 (14,5%) abortusa, a od 21 -28 nedjelja 28 (15,6%) abortusa, u ispitivanoj i kontrolnoj grupi. Nije utvrđena statistička značajnost u odnosu broja abortusa po gestacijskog dobi među ispitivanim grupama ($p>0,05$).

U predhodnoj trudnoći prijevremeni porod je utvrđen kod 9 (5%) ispitanica i to u grupi ispitanica kod jedne (0,6%), a u kontrolnoj kod 8 (4,4%) pacijentica. Porod u periodu od 33 – 36 sedmice je utvrđen kod 3 (1,7%) ispitanice i to u ispitivanoj grupi kod 2 (1,1%), a u kontrolnoj kod 1 (0,6%) pacijentice.

Sumirajući broj komplikacija vidljivo je da su EPH gestoze prisutne kod jedne (0,6%) ispitanice u grupi ispitanica i kod 7 (3,9%) u kontrolnoj grupi. Eklampsija je bila prisutna kod jedne (0,6%) ispitanice u grupi ispitanica i kod 5 (2,8%) u kontrolnoj grupi. Ablacija je bila prisutna kod 2 (1,1%) ispitanice u grupi ispitanica i kod 5 (2,8%) u kontrolnoj grupi. Iugr je prisutan kod 6 (3,3%) ispitanica u grupi ispitanica i kod 7 (3,9%) u kontrolnoj grupi. Utvrđena je jaka pozitivna korelacija u odnosu pozitivne lične anamneze poremećaja koagulacije i zastoja u rastu fetusa, a umjerena negativna korelacija u odnosu pozitivne porodične anamneze poremećaja koagulacije sa prijevremenim porodom, porodom od 33-36 sedmice, pojavom EPH gestoza, eklampsijom i ablacijom.

U grupi ispitanica intrauterina smrt ploda je utvrđena kod 58 (32,2%) ispitanica, krvarenje kod 51 (28,3%), bolovi kod 38 (21,2%), a 51 (28,5%) ispitanica prima gestagensku terapiju.

U kontrolnoj grupi 3 (1,7%) ispitanice su imale intrauterinu smrt ploda, isto toliko krvarenje te isti broj je na gestagenskoj terapiji.

Heterozigotne mutacije faktora V su utvrđene kod po 0,6% ispitanica u podgrupama (B1 i C2). Homozigotne mutacije faktora V su utvrđene kod 6,1% ispitanica u podgrupi B1, kod 7,2% ispitanica u podgrupi B2 i kod 7,8% ispitanica u podgrupi C1. Slične podatke nalazimo I u literature, odnosno rezultatima drugih autora.⁽⁹²⁾

Heterozigot mutacije faktora II su utvrđene kod po 2,2% ispitanica u podgrupama (A1 i B1), kod 4,4% ispitanica u podgrupi B2 i kod 2,8% pacijentica u podgrupi C2.

Homozigotne mutacije faktora II su utvrđene kod po 7,2% ispitanica u podgrupama (B1 i B2) i kod 6,7% ispitanica u podgrupi C2. Roger M, sa saradnicima je iznio slične podatke u studiji koju je proveo.⁽⁴⁴⁾

Heterozigotna mutacija enzima MTHFR je utvrđena kod 8,3% ispitanica podgrupe A1, 15% ispitanica podgrupe A2, 11,1% ispitanica podgrupe B1, 12,2% ispitanica podgrupe B2, 14,4% ispitanica podgrupe C1 i 10% ispitanica podgrupe C2. Yang B. sa sradnici u svom istraživanju došao je do sličnih podataka kao u našoj studiji.⁽⁵³⁾

Homozigotne mutacije enzima MTHFR su utvrđene kod po 0,6% ispitanica podgrupa (A2 i B1). Heterozigotne mutacije inhibitora aktivatora plazminogena (PA1) su utvrđene kod 4,4% ispitanica podgrupe A1, 1,7% podgrupe A2, 7,8% podgrupe B1, kod po 11,1% u podgrupama (B2 i C2), te kod 2,2% ispitanica podgrupe C1. Rezultati su slični kao u ranije provedenim studijama.^(44,47)

Najčešća kongenitalna trombofilija u općoj populaciji je heterozigotna G1691A mutacija faktor V Leiden gena (40-50% kongenitalnih trombofilija) te G20210A mutacija gena za protrombin, dok su ostale kongenitalne trombofilije rjeđe (manjak antitrombina te nedostatak proteina C i proteina S).⁽⁹⁶⁾ U našoj studiji homozigotna mutacija Faktora V je dijagnostikovana u 13,3% slučajeva u grupi ispitanica i u 7,2% pacijentica u kontrolnoj grupi. Faktor V Leiden je zbog mutacije 10 puta sporije inaktiviran aktiviranim proteinom C onemogućujući proteinu C da veže faktore Va i VIIIa, što dovodi do povišenja koagulabilnosti krvi zbog povećane konverzije protrombina u trombin⁽⁹⁷⁾. Prevalencija heterozigotnog faktora V Leiden je 5-8% europske populacije i povećava rizik za trombozu 4 do 8 puta, dok se homozigotna mutacija nalazi u 1% nositelja mutacije i povećava rizik za trombozu 40 do 80 puta⁽⁹⁸⁾. Tri retrospektivne kohortne studije pokazale su da žene 5 nositeljice faktora V Leiden imaju dva puta veći rizik gubitka trudnoće⁽⁹⁹⁻¹⁰¹⁾, dok nositeljice homozigotne mutacije imaju dva puta veći rizik gubitka trudnoće od heterozigotnih nositeljica⁽⁹²⁾. Oko 40% žena koje imaju vensku tromboemboliju u trudnoći su uglavnom heterozigotne G1691A mutacije faktor V Leiden gena⁽¹⁰²⁾. G20210A mutacija gena za protrombin druga je najčešća nasljedna trombofilija, a rezultira povišenom koncentracijom protrombina u serumu: za 30% kod heterozigotnih i 70% kod homozigotnih nositelja⁽⁹⁸⁾. Prevalencija mutacije iznosi 1-3% u općoj populaciji⁽⁹⁸⁾, a nosi 3 do 8 puta povećani rizik od venske tromboze kod heterozigotnih nositelja te 18 do 80 puta veći rizik kod homozigotnih nositelja⁽¹⁰³⁾. Kod 17% žena s dubokom venskom trombozom u trudnoći pronađena je mutacija

gena za protrombin⁽¹⁰⁴⁾ te kod 4-9% žena s ponavljajućim pobačajima⁽⁹²⁾. Podaci iz nekoliko studija govore o povezanosti G20210A mutacije gena za protrombin i ponavljajućih pobačaja te preeklampsije i duboke venske tromboze⁽¹⁰⁵⁾. Nedostatak proteina C, proteina S i antitrombina javlja se rjeđe. Protein C i protein S su vitamin K ovisni faktori, a sintetizirani su u jetri. Mutacije gena za protein C i protein S nasljeđuju se autosomno dominantno te je za protein C otkriveno više od 160 mutacija⁽¹⁰⁶⁾, dok je za protein S otkriveno više od 130 mutacija⁽¹⁰⁷⁾. Protein C, kada je aktiviran trombinom, inaktivira faktore V i VIII što vodi do prevencije aktivacije faktora X, a protein S je važan kofaktor u funkciji proteina C⁽⁹⁸⁾. Ukupna prevalencija navedenih triju trombofilija iznosi 1-2% opće populacije, a studije su pokazale da žene s nekom od navedenih trombofilija imaju 2 puta veći rizik gubitka trudnoće⁽⁹²⁾. Antitrombin je glikoprotein sintetiziran u jetri te je najvažniji fiziološki inhibitor trombina i aktiviranih faktora IX, X, XI, XII, VIII, a pronađeno je više od 250 mutacija gena za protrombin koje se nasljeđuju autosomno dominantno⁽¹⁰⁶⁾. Iako je nedostatak antitrombina najrjeđa nasljedna trombofilija, najviše povećava rizik duboke venske tromboze od svih kongenitalnih trombofilija te je često potrebna dugotrajna antikoagulantna terapija. Rizik duboke venske tromboze tijekom života iznosi 70-90%, a posebno je visok nakon velikih operacija, u trudnoći i postpartalno⁽⁹⁸⁾. Do 60% žena s nedostatkom antitrombina tijekom trudnoće razvije duboku vensku trombozu, kao i 33% žena postpartalno⁽¹⁰⁴⁾. Podaci o utjecaju ove trombofilije na ishod trudnoće i komplikacije u trudnoći pokazuju da nedostatak antitrombina povišuje rizik fetalne smrti, ali nisu čvrsti i konzistentni. Također ima malo 6 podataka o povezanosti s preeklampsijom, fetalnim zastojem u rastu i abrupcijom posteljice, s obzirom na nisku prevalenciju ove trombofilije⁽⁹⁸⁾. Hiperhomocisteinemija također je rizični faktor za duboku vensku trombozu, a posljedica je mutacije MTHFR C677T gena koja rezultira povišenom razinom homocisteina. MTHFR jedan je od enzima uključenih u metabolizam folne kiseline koji u hepatocitima reducira 5,10-metilentetrahidrofolat u 5-metiltetrahidrofolat koji konvertira homocistein u metionin⁽¹⁰⁵⁾. Homozigotna mutacija MTHFR C677T gena najčešći je uzrok povišenja razine homocisteina⁽⁹⁸⁾, a prisutna je u 10-20% opće populacije⁽⁹²⁾. Homocisteinemija uzrokuje placentalnu vaskulopatiju koja vodi oštećenju razvoja embrija, a nađena je i povezanost mutacije MTHFR C677T gena s preeklampsijom⁽¹⁰⁸⁾, ponavljajućim pobačajima⁽¹⁰⁹⁾ te abrupcijom placente⁽¹¹⁰⁾. S obzirom na to da su nasljedne i stečene trombofilije te rizični faktori za trombozu česti u općoj populaciji, nije rijetkost da se u iste osobe nađe više rizičnih faktora za trombozu. Žene s kombiniranom

trombofilijom imaju 14 puta veći rizik gubitka trudnoće od žena s usamljenom trombofilijom⁽¹⁰⁰⁾.

U našoj studiji utvrđena je jaka pozitivna korelacija u odnosu genskih mutacija (FV, FII i PA1), a umjereno pozitivna u odnosu genskih mutacija sa ishodom trudnoće, što znači da prisustvo mutacija nije uticalo negativno na ishod trudnoće. Utvrđena je umjereno negativna korelacija u odnosu genskih mutacija FV, MTHFR sa prisustvom komplikacija, što znači da prisustvo homozigotnih i heterozigotnih mutacija ovog faktora i enzima ne utiče na povećanje komplikacija. Utvrđena je umjerena pozitivna korelacija u odnosu genskih mutacija FII i PA1 sa prisustvom komplikacija, što znači da se povećanjem heterozigotnih mutacija ovih faktora povećava broj komplikacija.

Utvrđena je snižena vrijednost S proteina kod 9,7% ispitanica podgrupe A1, kod 7,7% ispitanica u podgrupi A2, kod 2,6% ispitanica u podgrupi B1, kod 0,6% ispitanica u grupi B2, te kod 7,7% ispitanica u grupi C1. Ostale ispitanice u navedenim podgrupama su imale normalne vrijednosti proteina S. Podaci koreliraju sa literaturnim podacima drugih studija.^(102,106)

Utvrđena je snižena vrijednost C proteina kod 9,7% ispitanica podgrupe A1, kod 7,7% ispitanica u podgrupi A2, kod 3,9% ispitanica u grupi B1, kod 0,6% ispitanica u grupi B2, te kod 7,7% ispitanica u grupi C1. Ostale ispitanice u navedenim podgrupama su imale normalne vrijednosti proteina C. I ovi podaci koreliraju sa podacima drugih autora.^(103,105)

Utvrđena su pozitivna antikardiolipinska antitijela kod 7,1% ispitanica u podgrupi A1, kod 1,3% ispitanica u podgrupi A2, kod 3,2% ispitanica u podgrupi B1, kod 0,6% ispitanica u podgrupi B2, te kod 10,4% ispitanica u podgrupi C1. Utvrđena su pozitivna Beta2 glikoproteinska antitijela kod 5,8% ispitanica u podgrupi A1, kod 1,3% ispitanica u podgrupama A2 i B2, kod 3,9% ispitanica u podgrupi B1, te kod 10,4% ispitanica u podgrupi C1. Slični rezultati potvrđeni u literaturnim navodima drugih autora.⁽⁶²⁾

Utvrđena su pozitivna lupus antikoagulans 1 antitijela kod 6,5% ispitanica podgrupe A1, kod 5,2% ispitanica podgrupe B1, te kod 10,4% ispitanica podgrupe C1. Utvrđena su pozitivna lupus antikoagulans antitijela kod 7,1% ispitanica podgrupe A1, kod 5,2% ispitanica podgrupe B1, te kod 10,4% ispitanica podgrupe C1. Rezultati se razlikuju sa rezultatima u literaturi.⁽⁶⁴⁾

Utvrđena je jaka negativna korelacija u odnosu antikardiolipinskih antitijela i ishoda trudnoće, što znači da povećane vrijednosti antikardiolipinskih antitijela utiču na smanjenje pozitivnog ishoda trudnoće. Utvrđena je jaka pozitivna korelacija u odnosu antikardiolipinskih antitijela i prisustva komplikacija, što znači da povećane vrijednosti antikardiolipinskih antitijela utiču na povećanje broja prisutnih komplikacija. Utvrđena je umjerena negativna korelacija u odnosu antikardiolipinskih antitijela i tromboze, što znači da povećane vrijednosti antikardiolipinskih antitijela umjereno utiču na smanjenje prisustva tromboze. Rezultati koreliraju sa rezultatima drugih autora.^(63,64,65)

Utvrđena je jaka negativna korelacija u odnosu beta 2 glikoproteinskih antitijela i ishoda trudnoće, što znači da povećane vrijednosti beta 2 glikoproteinskih antitijela utiču na smanjenje pozitivnog ishoda trudnoće. Utvrđena je umjerena pozitivna korelacija u odnosu beta 2 glikoproteinskih antitijela i prisustva komplikacija, što znači da povećane vrijednosti beta 2 glikoproteinskih antitijela utiču na povećanje broja prisutnih komplikacija. Utvrđena je umjerena negativna korelacija u odnosu beta 2 glikoproteinskih antitijela i tromboze, što znači da povećane vrijednosti beta 2 glikoproteinskih antitijela umjereno utiču na smanjenje prisustva tromboze. Slične rezultate smo pronašli u drugim studijama

Utvrđena je jaka negativna korelacija u odnosu lupus antikoagulans 1 antitijela i ishoda trudnoće, što znači da povećane vrijednosti lupus antikoagulans 1 antitijela utiču na smanjenje pozitivnog ishoda trudnoće. Utvrđena je jaka pozitivna korelacija u odnosu lupus antikoagulans 1 antitijela i prisustva komplikacija, što znači da povećane vrijednosti lupus antikoagulans 1 antitijela utiču na povećanje broja prisutnih komplikacija. Utvrđena je umjerena negativna korelacija u odnosu lupus antikoagulans 1 antitijela i tromboze, što znači da povećane vrijednosti lupus antikoagulans 1 antitijela umjereno utiču na smanjenje prisustva tromboze. Rezultati korelaciraju sa rezultatima drugog istraživača.⁽⁶⁴⁾

Utvrđena je jaka negativna korelacija u odnosu lupus antikoagulans 2 antitijela i ishoda trudnoće, što znači da povećane vrijednosti lupus antikoagulans 2 antitijela utiču na smanjenje pozitivnog ishoda trudnoće. Utvrđena je jaka pozitivna korelacija u odnosu lupus antikoagulans 2 antitijela i prisustva komplikacija, što znači da povećane vrijednosti lupus antikoagulans 2 antitijela utiču na povećanje broja prisutnih komplikacija. Utvrđena je umjerena negativna korelacija u odnosu lupus antikoagulans 2 antitijela i tromboze, što znači da povećane vrijednosti lupus

antikoagulans 2 antitijela umjereno utiču na smanjenje prisustva tromboze. Rezultati korelaciju sa literaturnim navodima.⁽⁶⁵⁾

Utvrđena je jaka negativna korelacija u odnosu primjene ASA i ishoda trudnoće, što znači da aspirin ne daje pozitivan terapijski učinak, jer njegovom primjenom nije povećan broj pozitivnih ishoda trudnoće. Ovaj podatak do kojeg smo došli u istraživanju se studijom koja je provedena na malom uzorku, koja je dovela do sličnog zaključka.⁽⁷⁴⁾

Utvrđena je jaka pozitivna korelacija u odnosu primjene ASA i prisustva komplikacija, što znači u grupi gdje je terapijski primjenjivan aspirin bio je veći broj komplikacija, podatak korelira sa literaturnim navodom.⁽⁷⁴⁾ Utvrđena je umjereno negativna korelacija u odnosu terapijske primjene ASA i pojave tromboze, što znači da terapijska primjena aspirina dovodi do manjeg broja tromboza. Podatak također korelira sa literaturnim navodom.⁽⁷⁴⁾

Utvrđena je jaka pozitivna korelacija u odnosu terapijske primjene LMWH i ishoda trudnoće, što znači da terapijska primjena clexana utiče na pozitivan ishod trudnoće.

Utvrđena je jaka negativna korelacija u odnosu terapijske primjene clexana i pojave komplikacija, što znači da u grupi gdje je terapijski primjenjivan LMWH manji je broj komplikacija. Ovaj podatak korelira sa više studija novijeg datuma provedenih u svijetu.^(79,81,82,87)

Utvrđena je slaba negativna korelacija u odnosu terapijske primjene LMWH i pojave tromboze, što znači da njegova terapijska primjena dovodi do rjeđe pojave tromboze. Podatak također korelira sa literaturnim podacima.^(81,82)

Na osnovu naših rezultata, primjena terapijskih doza antikoagulacijske terapije smanjuje učestalost i težinu akušerskih komplikacija trombofilije.

Utvrđena je umjerena pozitivna korelacija u odnosu terapijske primjene kombinovane terapije sa ishodom trudnoće, što znači da primjena kombinovane terapije povećava pozitivan ishod trudnoće. Utvrđena je umjerena korelacija u odnosu primjene kombinovane terapije sa komplikacijama, što znači da primjena kombinovane terapije umjereno povećava pojavu komplikacija. Utvrđena je jaka korelacija između primjene kombinovane terapije sa trombozom, što znači da primjena kombinovane terapije kod ispitanica ne smanjuje trombozu.

U podgrupi u kojoj je u terapijske svrhe primjenjena ASA, postignuto je pozitivno dejstvo smanjenja tromboze, a u podgrupi u kojoj je u terapijske svrhe dat clexan postignuto je pozitivno dejstvo smanjenja komplikacija i tromboze. Kombinovana terapija data u podgrupi je dala pozitivne efekte na smanjenje komplikacija i tromboze, uz značajniju vrijednost LMWH u odnosu na ASA.

Meta-analiza koja je obuhvatila šest ispitivanja i nije bila specifično ograničena na žene sa trombofilijom, već je uključivala i trudnice koje su imale prethodne komplikacije trudnoće uključujući preeklampsiju, abrupciju placente, malu težinu ploda za gestacijsko doba, gubitak trudnoće u drugom i trećem tromesečju. U ovoj studiji značajno smanjenje neželjenih ishoda trudnoće zabilježeno je kod žena koje su bile na terapiji (18,7% u LMWH grupi, naspram 42,9% u kontrolnoj grupi - smanjenje relativnog rizika 0,52; 95% CI 0,32-0,86). Ovo pokazuje potencijal LMWH u smislu koristi za žene sa prethodnim komplikacijama trudnoće usljed insuficijencije placente, ali zahtjeva potkrepljivanje visoko-kvalitetnih multicentričnih studija.⁽¹¹⁾

Benefite primjene terapije utvrđeno je u studiji koja je provedena 2017. godine.⁽⁸¹⁾ Gubitak više od dvije trudnoće definisan je kao rekurentni - ponovljeni gubitak trudnoće (RPL). Studija je analizirala 108 slučajeva pacijentica koje su imale RPL, kod njih 98 dat je ASA u kombinaciji sa LMWH, dok kod pacijentica gdje uzrok nije pronađen, terapija nije primenjivana. Kod pacijentica gdje je postojala trombofilija, uspješnost rađanja žive djece je bila 83% broj spontanih pobačaja je smanjen u odnosu na kontrolnu grupu (13% vs 28%). Preeklampsija je bila znatno češća kod pacijentica gdje je utvrđena trombofilija (15%). Broj prijevremeno rođene djece bio je statistički značajno veći u grupi pacijentica sa trombofilijom, u odnosu na kontrolnu grupu (23%) vs (10%), uz statistički utvrđenu značajnu razliku. Kod pacijentica gdje je dokazana hereditarna trombofilija vrijeme sprovođenja porođaja je prosječno bilo u 35. nedelji gestacije, dok je u kontrolnoj grupi prosječno vrijeme bilo oko 38. nedelje gestacije uz utvrđenu statistički dokazanu značajnost. Autori studije zaključuju da kod hereditarnih trombofilija, ukoliko su primjenjivali ASA u kombinaciji sa LMWH, u aktuelnoj trudnoći imaju manji broj spontanih pobačaja i veći broj živorođene djece. Ipak, nema objašnjenja još uvijek velikoj zastupljenosti preeklampsije među njihovim ispitanicama.⁽¹¹²⁾ Rezultati studije su slični rezultatima našeg istraživanja. U randomiziranim studijama, kao i opservacijskim studijama, dokazani su određeni benefiti primjene LMWH kod stanja hereditarnih trombofilija u graviditetu. Međutim, ovo je

suprotno podacima iz nedavnih randomizovanih ispitivanja. TIPPS (Thrombophilia in Pregnancy Prophylaxis Study) ispitivanje je proučavalo žene sa trombofilijom i prethodnim komplikacijama trudnoće posredovanim placentom ili VTE u randomizovanoj studiji koja je uključila 146 žena kojima je prije porođaja dat LMWH, kao i 143 žene koje nisu dobile navedeni tretman. Postojala je veća proporcija upotrebe LDA u kontrolnoj grupi (40% naspram 30%). S obzirom na činjenicu da prethodno nije pokazano da LDA ima koristi kod takvih žena, razlika u upotrebi LDA između ove dvije grupe ne bi trebalo da utiče na rezultate ispitivanja u smislu potencijalne pristrasnosti. Ispitivanje nije pokazalo značajno smanjenje negativnih ishoda trudnoće kod žena koje su bile na terapiji LMWH. U pogledu bezbjednosti, obilno krvarenje se nije razlikovalo u ove dve grupe, ali je manje krvarenje bilo češće u LMWH grupi (razlika rizika 10,4%, 95% CI 2,3-18,4; $p=0,01$) i ta razlika je bila statistički značajna.⁽¹¹³⁾

Dokazi o koristima antikoagulantne terapije su utvrđivani i kod nekih stečenih formi trombofilija, kao kod antifosfolipidnog sindroma. Kod žena sa rekurentnim pobačajima koji nastaju kao posljedica sindroma antifosfolipidnih antitijela, rezultati dobro dizajnirane randomizovane kontrolisane studije pokazali su apsolutno povećanje procenta živorođene djece sa 41% na 72% prilikom upotrebe kombinacije malih doza nefrakcionisanog heparina i aspirina, u poređenju samo sa primjenom ASA.⁽¹¹⁴⁾

Rezultati druge randomizovane studije bili su u suprotnosti sa prethodno navedenim, ističući da procenat živorođenosti iznosi 72%, odnosno 78% u odgovarajućim grupama⁽¹¹⁵⁾. Međutim, ova studija imala je metodološke nedostatke, kao što je neadekvatan uzorak⁽¹¹⁶⁾. Nedavna pilot studija u kojoj je nefrakcionisani heparin poređen direktno sa heparinom male molekularne težine je pokazala dobru prognozu za kasnije trudnoće u obje 62 terapijske grupe od 80% i 85%⁽¹¹⁷⁾. Skoro da ne postoji nijedna placebo kontrolisana studija koja procenjuje efikasnost samo aspirina kod žena sa sindromom antifosfolipidnih antitijela⁽¹¹⁸⁾.

Udruženje američkih ljekara *American college of chest physicians* u vodiču (ACCP) navode tretiranje žena sa sindromom antifosfolipidnih antitijela i rekurentnim pobačajima sa kombinacijom male doze aspirina i male doze ili nefrakcionisanog, ili heparina male molekularne težine⁽¹¹⁹⁾. Nivo preporuke 2B ovog vodiča (slaba preporuka, odnos rizik/korist nejasan) je potvrđena nedavnim vodičem koji je zasnovan na dokazima koji kategoriše ovu

strategiju kao „terapiju koja zahtjeva međunarodna kolaborativna nasumična kontrolisana ispitivanja prije sistemske upotrebe u rutinskoj kliničkoj praksi“(120).

Dvije prospektivne studije na ženama sa porodičnom trombofilijom su procjenjivale efekte profilakse tromboze na gubitak fetusa, što je zapravo i bila glavna indikacija za profilaksu tromboze. U prvoj studiji relativni rizik za komplikaciju u trudnoći je iznosio 1,1%, a u drugoj 0,7%^(121,122). Na osnovu rezultata ovih studija, odnosno relativnog rizika koji je izračunat, moglo bi se zaključiti da je rizik skoro jednak u grupi koja je dobila profilaksu i u onoj koja nije, pa se postavlja pitanje da li je profilaksa opravdana. Prognoza, ishod trudnoće kod žena koje su iskusile rekurentne pobačaje ili pojedinačne gubitke trudnoće, veoma se razlikuje u svakom pojedinačnom slučaju⁽¹²³⁾.

Studija koja je prijavila da je rizik od neke komplikacije u trudnoći 3,8 puta veći kod žena koje su Faktor V Leiden pozitivne, u odnosu na žene koje nemaju ovu mutaciju utvrdila je stopu živorođene djece kod FVL pozitivnih žena svega 11% naspram 49% kod žena sa normalnim genotipom. I u ovom slučaju rezultati između različitih studija su kontradiktorni. Populaciona studija koja je uključila više od 2000 trudnica pokazala je da je procenat živorođene djece 89% nakon rekurentnih pobačaja, 98% nakon pojedinačnog kasnog gubitka, dok su procenti preindeks trudnoća 28%, 49% i 30%⁽¹²⁴⁾.

Randomizovana studija (LIVE-ENOX) je poredila dvije doze Enoxaparina (40 i 80 mg) kod žena sa nasljednom trombofilijom i rekurentnim gubicima trudnoće. Nije bilo razlike među grupama u stopama živorođene djece (84% i 78%). Ova studija se može smatrati opservacijskom zbog nedostatka odgovarajuće kontrolne grupe bez terapije⁽¹²⁴⁻¹²⁶⁾. Dalje, nepoznati broj žena sa antifosfolipidnim antitjelima nije bio isključen i dobile su dodatni aspirin, nešto što nije opisano u radu.

Toal M. sa sradnicama zaključuje da trenutno se velikom broju žena propisuje heparin u profilaktičkim dozama prije porođaja u cilju poboljšanja perinatalnog ishoda. Heparin je namenjen ženama koje imaju dokazanu trombofiliju, a nemaju historiju venskog tromboembolizma, ali sa uvodi i trudnicama koje nemaju dokazanu trombofiliju, a u prethodnoj trudnoći su imale komplikaciju ili negativan ishod trudnoće. Za obje grupe, kada majka nema koristi od heparina, alternativna strategija procjene placentalne funkcije u ranim fazama kasnijih

trudnoća predstavlja alternativnu, neinvazivnu strategiju koja smanjuje upotrebu heparina, ukoliko se pokažu biohemijske i ultrazvučne karakteristike normalnog placentnog razvoja⁽¹²⁶⁾.

Franco sa saradnicima u prospektivnoj kohortnoj studiji koja je uključila 212 trudnica sa medicinskim ili akušerskim faktorima rizika (ili oba rizika) za negativni ishod trudnoće, većina njih (više od 65%) sa normalnim rezultatima testova placentne funkcije je imala osnovne rizike za negativne ishode u poređenju sa ženama sa niskim kliničkim rizikom⁽¹²⁶⁾. Suprotno tome, kada je nekoliko komponenti placentne funkcije normalno u ranoj trudnoći, heparin može imati ulogu u sprječavanju kasnijih placentnih oštećenja nakon 20. nedelje gestacije⁽¹²⁷⁾.

Studija koji je proveo Khalafallah u Australiji i Novom Zelandu preporučuju antikoagulatnu terapiju kako bi se spriječile APO. Veliki broj pacijenata je ispitivan u dužem vremenskom periodu, od 12 godina, ali je ispitivanje rađeno primjenom i antiagregacione i antikoagulacione terapije. Pojava komplikacija trudnoće je bila statistički značajna u grupi trombofilija u odnosu na kontrolu. Ipak komplikacije su bile manje kod žena koje su dobijale kompletnu dozu antikoagulatne terapije⁽¹²⁸⁾.

Aracic sa saradnicima je proveo studiju koja je pokazala da terapija heparinom male molekularne težine značajno poboljšava ishode trudnoće u smislu smanjenja stope pobačaja, bez obzira na tip trombofilije⁽¹²⁹⁾. Analiza uticaja primjene heparina male molekularne težine na incidenciju specifičnih komplikacija tokom trudnoća koje su se završile rođenjem pokazala je da je heparin male molekularne težine smanjio incidenciju intrauterine smrti ploda, kao i incidenciju restrikcije fetalnog rasta, intrauterine fetalne smrti i prevremenog porođaja⁽¹³⁰⁾. Doakazno je da tip trombofilije nije uticao na učestalost rođenja i spontanih pobačaja. Takođe, distribucija prekida trudnoće u prvom i srednjem trimestru nije se razlikovala u odnosu na tip trombofilije. Dvije grupe trombofilija su poređene kod žena koje su dobijale heparin i pokazano je da među njima nije bilo razlike u distribuciji rođenja i spontanih pobačaja⁽¹²⁹⁾.

Martinelli sa saradnicima je utvrdio da heparin male molekularne težine nije imao povoljan efekat kod žena sa bilo kojim oblikom preeklampsije (blaga ili teška)⁽¹³¹⁾, dok su Dehkordi, Gris i Rey u odvojenim studijama su dokazali imao pozitivan efekat u ispitivanjima koja su uključila žene samo sa ozbiljnim ili ranim preeklampsijama⁽¹³²⁻¹³⁴⁾.

U svom radu Dado CD sa saradnicima navodi da stratifikaciju rizika za venski tromboembolizam treba preduzeti prije razmatranja strategije prevencije; međutim, preporuke se uglavnom zasnivaju na mišljenju stručnjaka, a ne na visokokvalitetnim ispitivanjima. Mogući faktori rizika uključuju životno doba preko 35 godina, gojaznost, paritet veći od 3 godine, prethodni venski tromboembolizam, velike proširene vene, paraplegiju, medicinske komorbiditete i nasljedne trombofilije. Iako većina preporučuje tromboprolifaksiju s LMWH za homozigotni faktor V Leiden ili mutaciju gena protrombina, još uvijek se raspravlja se o preporukama za nedostatak proteina C, S ili antitrombina. Postporođajna farmakoprolifaksa se preporučuje za većinu pacijentica s nasljednom trombofilijom, uključujući one sa slabom trombofilijom i pozitivnom porodičnom anamnezom za venski tromboembolizam. Kraljevski koledž opstetričara i ginekologa također preporučuje tromboprolifaksu kod pacijentica sa gojaznošću klase 3 i bilo kojih žena sa najmanje 2 uporna riziko faktora nakon porođaja najmanje 10 dana⁽¹³⁵⁾.

Kadir RA, sa saradnicima tokom pandemije objavio je studiju povezanosti COVID-19 koagulopatije u trudnoći, gdje je naglasio specifične probleme s hemostatom tokom trudnoće, prikazujući razvoj preliminarnih preporuka za pomoć u njezi trudnica zaraženih COVID-19 sa koagulopatijom ili trombotičkim komplikacijama. Autori su naveli da je uspostavljen međunarodni registar za prikupljanje podataka za podršku liječenju COVID-19 i povezane koagulopatije u trudnoći⁽¹³⁶⁾.

Hamulyák EN, sa saradnicama u istraživanju učinkovitosti kombinacije heparina i aspirina tokom trudnoće je došao do zaključka da se povećava stopa živorođene djece kod žena sa perzistentnom aPL u poređenju sa samo liječenjem aspirinom. Međutim, potrebno je više istraživanja u ovoj oblasti kako bi se dalje procijenili potencijalni rizici i koristile ove strategije liječenja, posebno među ženama s aPL i ponavljajućim gubitkom trudnoće, kako bi se stekao konsenzus o idealnoj prevenciji ponavljano gubitka trudnoće, na osnovu profila rizika⁽¹³⁷⁾.

Ouchi N, sa saradnima proveo je studiju koja je ispitivala efekte trombofilije i antitrombolitičke terapije na hromosomske aberacije. U ovoj studiji broj predhondih pobačaja je bio veći u grupi koja je primal antitrombolitičku terapiju u odnosu na grupu bez terapije. Stopa hromozomskih aberacija je bila slična u grupi bez primjene i sa primjenom terapije, tako da u autori naglasili da se pobačaji dešavaju i da je njihova učestalost slična i kod primjene terapije i u grupi bez terapije, te da je potrebno tražiti detaljnije uzroke nastanka prijevremenog pobačaja⁽¹³⁸⁾.

Kod žena sa komplikacijama u trudnoći (npr gubitak trudnoće, gubitak fetusa, preeklampsija, HELLP sindrom i intrauterine zastoj rasta fetusa), postavlja se često pitanje da li aspirin ili heparin mogu biti korisni za smanjenje ponavljanja takvih komplikacija. Posebno kod žena gdje se aspirin i heparin se široko koriste. Za žene sa nasljednom trombofilijom i trudnoćom sa komplikacijama, nije poznato da li heparin koristi ishodima kao što su ponavljajući gubitak trudnoće i preeklampsija. Bez obzira to, ova terapija se kod pacijentica i dalje široko propisuje. Studija ALIFE2 (www.trialregister.nl, ntr3361) je uključila žene sa nasljednom trombofilijom i najmanje dva ranija gubitka trudnoće je završila regrutaciju a rezultati se očekuju do kraja ove, odnosno 2022. Ova velika studija trebala bi dati a značajnije rezultate vezane za terapijsku proceduru, Konačno, postoji dovoljno dokaza da aspirin i niskomolekularni heparin djeluju na poboljšavaju ishod trudnoće kod žena sa neobjašnjivim gubitak trudnoće ili komplikacija⁽¹³⁹⁾.

7.ZAKLJUČCI

Utvrđena je jaka pozitivna korelacija u odnosu intrauterine smrti ploda sa heterozigotnom mutacijom faktora II i heterozigotnom mutacijom inhibitora aktivatora plazminogena.

Utvrđena je jaka pozitivna korelacija u odnosu genskih mutacija (FV, FII i PA1), a umjereno pozitivna u odnosu sa ishodom trudnoće, što znači da prisustvo mutacija nije uticalo negativno na ishod trudnoće. Utvrđena je umjereno negativna korelacija u odnosu genskih mutacija (FV, MTHFR) sa prisustvom komplikacija, što znači da prisustvo homozigotnih i heterozigotnih mutacija ovog faktora i enzima ne utiče na povećanje komplikacija. Utvrđena je umjerena pozitivna korelacija u odnosu genskih mutacija (FII i PA1) sa prisustvom komplikacija, što znači da se povećanjem homozigotnih i heterozigotnih mutacija ovih faktora povećava broj komplikacija.

Utvrđena je jaka negativna korelacija u odnosu antikardiolipinskih antitijela, beta2 glikoproteinskih antitijela, L1 i L2 antitijela i ishoda trudnoće, što znači da povećane vrijednosti ovih antitijela utiču na smanjenje pozitivnog ishoda trudnoće. Utvrđena je jaka pozitivna korelacija u odnosu antikardiolipinskih antitijela, beta2 glikoproteinskih antitijela, L1 i L2 antitijela i prisustva komplikacija, što znači da povećane vrijednosti antitijela utiču na povećanje broja prisutnih komplikacija. Utvrđena je umjerena negativna korelacija u odnosu antikardiolipinskih antitijela, beta2 glikoproteinskih antitijela, L1 i L2 antitijela i tromboze, što znači da povećane vrijednosti ovih antitijela umjereno utiču na smanjenje prisustva tromboze.

Primjena antikoagulantne terapije u profilaktičkoj i u terapijskoj dozi je imala učinak na smanjivanje učestalosti javljanja i težine komplikacija, pozitivan efekat u postizanju terminske trudnoće i pozitivan efekat profilakse tromboembolijske bolesti.

Primjenom antiagregacijske terapije postignuto je pozitivno dejstvo profilakse tromboze ali ne i smanjenja broja komplikacija.

Primjena antiagregacijske terapije imala je pozitivan učinak na prevenciji ranog gubitka trudnoće.

Kombinovana terapija nije dala očekivane pozitivne efekte u smanjenju broja komplikacija, ali je imala pozitivan učinak na težinu kliničke slike komplikacija.

Obzirom na pozitivne učinke profilaktičke terapije, antenatalno otkrivanje trombofilije je od izuzetnog značaja. Kriterij za skrining pacijentica podrazumjeva prisustvo pozitivne lične i porodične anamneze venskog tromboembolizma, visokorizične nasljednje trombofilije kod

rodbine prvog stepena, ponavljani rani gubitak trudnoće, postojanje akušerskih komplikacija tokom prethodnih trudnoća (preklampsija, IUGR, prematuritet neobjašnjene etiologije, abrupcija posteljice, intrauterina smrt ploda)

Panel skrininga uključuje:

Faktor V Leiden patogena varijanta,

Patogena varijanta Prothrombin G20210A

Nedostatak antitrombina (aktivnost <60%)

Nedostatak proteina S (funkcionalni test)

Nedostatak proteina C (aktivnost)

Antifosfolipidna antitijela (stečena trombofilija).

8. LITERATURA

1. Lykke J, et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: Results from the Danish National Birth Cohort. *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10: 1320–1325.
2. Sanson B, Friederich P, Simioni P, et al. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women. *Thromb Haemost.* 1996; 75: 387-3.
3. Malavasi AL, Moreira DA. Acquired thrombophilia in pregnancy. *Perinatology.* 2022; 427-435.
4. Rodger MA, Walker MC, Smith GN. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J Thromb Haemost.* 2014; 12: 469-478.
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. Couto E, Junio RP. Prophylaxis for deep venous thrombosis during pregnancy, delivery, and postpartum. 2022; 513-536.
8. Ivanišević M. Habitualni pobačaji. U: Kurjak A i sur. *Ginekologija i perinatologija.* Varaždinske Toplice: Tonimir, 2003:275-84.
9. Edmonds DK, Lindsay KI, Miller JF. Early embryonic mortality in women. *Fertil Steril* 1982;38:447-53.
10. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF i sur. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988;319:189–94.
11. Bricker L, Farquharson RG. Types of pregnancy loss in recurrent miscarriage: implications for research and clinical practice. *Hum Reprod* 2002;17(5):1345-50.
12. Jurkovic D, Overton C, Bender-Atik R. Diagnosis and management of first trimester miscarriage. *British Medical Journal.* 2013; 346:3676.

13. Lorber Rolnik D, Henrique Burlacchini de Carvalho M, Pereira Monteiro Catelani AM, Almeida Rocha Pinto AP, na Branco Gonçalves Lira J, Kiyomi Kusagari N, Belline P, de Lourdes Chauffai Ile M. Cytogenetic analysis of miscarriage material. *Revista Da Associacao Medica Brasileira*. 2010; 56(6): 681-3.
14. Gersen SL, Keagle MB. *The principles of clinical cytogenetics*. 2005. Springer-Verlag New York.
15. Kos M, Leniček T. *Osnove patologije posteljice*. Zagreb: Medicinska Naklada; 2011. str. 22-33.
16. Gersell DJ, Kraus FT. *Diseases of the placenta*. U: Kurman RJ, ur: Blaustein's Pathology of the female genital tract. 4. izdanje. New York-Berlin: Springer-Verlag; 1994.
17. Fox H, Sabire NJ. *Pathology of the Placenta. Major problems in pathology*. 3. izdanje. Philadelphia: Saunders Elsevier; 1997.
18. Saftlas AF, Olson DR, Franks AL, Atrash HK, Pokras R. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(2):460-465.
19. Delmiš J. Hipertenzija i trudnoća. *Liječ Vjesn*. 2006;128:357–368. 26 Cunningham FG, Lindeheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 1992;362(14):927-932.
20. Towers CV, Pircon RA, Nageotte MP, Porto M, Garite TJ. Cocaine intoxication presenting as preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol*. 1993;81(4):545-547.
21. Broekhuizen FF, Elejalde R, Hamilton PR. Early-onset preeclampsia, triploidy and fetal hydrops. *J Reprod Med*. 1983;28(3):223-226.
22. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(6):1520-1526.
23. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systemic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330(7491):565.
24. Van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early onset preeclampsia. *Am J Obst Gynecol*. 2006;195(3):723-728.

25. Campbell DM, MacGillivray I, Carr-Hill. Pre-eclampsia in second pregnancy. *Br J Obstet Gynecol.* 1985;92(2):131-140.
26. Xiong X, Fraser WD, Demianczuk NN. History of abortion, preterm, term birth, and risk of preeclampsia: a population based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(4):1013-1018.
27. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Tromb. Res.* 2004; 114: 409–414
28. Szecsi PB, et al. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Tromb. Haemost.* 2010; 103: 718–727.
29. Hansen AT, Andreassen BH, Salvig JD, Hvas AM. Changes in fibrin D-dimer, fibrinogen, and protein S during pregnancy. *Scand. J. Clin. Lab Invest.* 2011; 71: 173–176.
30. Choi JW, Pai SH. Tissue plasminogen activator levels change with plasma fibrinogen concentrations during pregnancy. *Ann. Hematol.* 2002; 81: 611–615.
31. Bokarewa MI, Wramsby M, Bremme K. Reactivity against phospholipids during pregnancy. *Hum. Reprod.* 1998; 13: 2633–2635.
32. James AH, Brancizio LR, Ortel TL. Thrombosis, thrombophilia, and thromboprophylaxis in pregnancy. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2005; 3: 187–197.
33. Ebina Y, et al. Low levels of plasma protein S, protein C and coagulation factor XII during early pregnancy and adverse pregnancy outcome. *Tromb. Haemost.* 2015; 114: 65–69.
34. Lockshin MD, et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 2311–2318.
35. Katayev A, Balciza C, Seccombe DW. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results: is there a better way?. *Am. J. Clin. Pathol.* 2010; 133: 180–186.
36. Lockwood CJ. Inherited thrombophilia in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol* 2002; 99:333–41.
37. Dobbenga-Rhodes Y. Shedding light on inherited thrombophilias: the impact on pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2016.;30(1):36-44

38. Tranquilli AL, editor. Thrombophilia. InTech; 2011. 226.
39. Duffett L, Rodger M. LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications: an update. *Br J Haematol*. 2015;168(5):619-638.
40. Louis-Jacques A, Maggio L, Romero S. Prenatal screening for thrombophilias: indications and controversies, an update. *Clin Lab Med*. 2016;36(2):421-434.
41. Pritchard AM, Hendrix PW, Paidas MJ. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(3):487-497.
42. Simcox L, Ormesher L, Tower C, et al. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *Int J Mol Sci*. 2015;16(12):28418-28428.
43. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2006;132(2):171-196.
44. Rodger M, Betancourt M, Clark P, et al. The association of factor V leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med*. 2010;7(6)
45. Davenport WB, Kutteh WH. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a review of screening patterns and recommendations. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014;41(1):133-144.
46. Hemsworth EM, O'Reilly AM, Allen VM, et al. Association between factor v leiden mutation, small for gestational age, and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2016;38(10):897-908.
47. Kozma K, Jurca C, Bembea M. Factorii genetici ai trombofiliilor ereditare și implicarea lor în avortul spontan [The genetic factors of hereditary thrombophilia and their implication in spontaneous abortion]. *Rom J Med Pract*. 2015;10(2):94-101.
48. Liatsikos S, Tsikouras P, Manav B, et al. Inherited thrombophilia and reproductive disorders. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2016;17(1):45-50.
49. Ducker GS, Rabinowitz JD. One-Carbon Metabolism in Health and Disease. *Cell Metabolism*, 2017, 25, 27-42.

50. Selhub. Homocysteine Metabolism. *Annual Review of Nutrition*, 1999, 19, 217–546.
51. Cao Y, Xu J, Zhang Z, et al. Association study between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Gene*. 2013;514(2):105-111.
52. Wu X, Zhao L, Zhu H, et al. Association between the MTHFR C677T polymorphism and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012;16(7):806-811.
53. Yang B, Fan S, Zhi X, et al. Associations of MTHFR gene polymorphisms with hypertension and hypertension in pregnancy: a metaanalysis from 114 studies with 15411 cases and 21970 controls. *PLoS One*. 2014;9(2):e87497.
54. Wu X, Yang K, Tang X, et al. Folate metabolism gene polymorphisms MTHFR C677T and A1298C and risk for preeclampsia: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(5):797-805.
55. Nurk E, Tell G, Refsum H, et al. Associations between maternal methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and adverse outcomes of pregnancy: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Med*. 2004;117(1):26-31.
56. Jeddi-Tehrani M, Torabi R, Zarnani A, et al. Analysis of plasminogen activator inhibitor-1, integrin beta3, beta fibrinogen, and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in Iranian women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2011;66(2):149-156.
57. Torabi R, Zarei S, Zeraati H, et al. Combination of thrombophilic gene polymorphisms as a cause of increased risk of recurrent pregnancy loss. *J Reprod Infertil*. 2012;13(2):89-94.
58. Li J, Wu H, Chen Y, et al. Genetic association between FXIII and β -fibrinogen genes and women with recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(5):817-825.
59. Wang J, Wang C, Chen N, et al. Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of venous thromboembolism: a meta-analysis. *Thromb Res*. 2014;134(6):1241.

60. Chen H, Nie S, Lu M. Association between plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol.* 2015;73(4):292-300.
61. 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.* 2011;114:512–28.
62. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the Antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:1033-1044.
63. De Jesus GR, Agmon –Levin N, Andrade CA, Andreoli LA, Chighizola CB, Porter TF, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid antibodies Task Force on Obstetric Antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2014;13:795-813.
64. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, Amigo MC, Tektonidou M, Pacheco MS, et al. The relevance of 'non criteria' clinical manifestations of Antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid antibodies Task Force on Antiphospholipid syndrome Clinical Features. *Autoimmun Rev.* 2015;14:401-414.
65. Tomasello R, Giordano G, Romano F, Vaccarino F, Siragusa S, Lucchesi A, et al. Immune thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome: is it primary or secondary? *Biomedicines.* 2021;9:1170.
66. Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev.* 2017;31:406-17.
67. Brusch A. The significance of anti-beta-2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome. *Antibodies (Basel).* 2016;5(2):16.
68. Simcox LE, Ormesher L, Tower C, Greer IA. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *Int J Mol Sci.* 2015;16(12):28418-28428.
69. Miyakis S, Lockshin M D, Atsumi T. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.
70. Cervera R, Piette J C, Font J. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1019-1027.

71. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:476-485.
72. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood*. 2014;123:404-413.
73. Crowther M, Legault KJ, Garcia DA, Tektonidou MG, Ugarte A, Bruce JN, et al. Prevention and treatment of thrombotic Antiphospholipid syndrome. *Antiphospholipid syndrome Current research highlights*, Clinical Insights 2016 ;Springer International Publishing ,223-233.
74. Erkan D., Harrison MJ, Levy R, Peterson MG, Petri M, Sammaritano L, Lockshin MD, 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.
75. Bala MM, Paszek E, Lesniak W, Wloch-Kopec D, Jasinska K, Undas A. Anti platelets and anticoagulant agents for primary prevention of thrombosis in individuals with Antiphospholipid antibodies. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;7:CD012534.
76. Dasari P, Suganya G. Outcome of Index Pregnancy in Women with Recurrent Pregnancy Loss (RPL). *J Obstet Gynecol India*. 2022.
77. Hartl DL, Ruvo M. Genetics: analysis of genes and genomes. Jones & Bartlett Learning Burlington 2012;
78. Espinoza J, Romero R, Mee Kim Y, Kusanovic JP, Hassan S, Erez O, et al. Normal and abnormal transformation of the spiral arteries during pregnancy. *J Perinat Med*. 2006;34(6):447–45.
79. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguère 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 metaanalysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009;31(9):818–826.
80. 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(1):38-46.

81. Gris JC, Mercier E, Quéré I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, 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.
82. 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(1):27-30
83. 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.
84. Grandone E, Brancaccio V, Colaizzo BS. Preventing adverse obstetric outcomes in women with genetic thrombophilia. *Fertil Steril.* 2002;78: 371-375.
85. Middeldorp S. Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy complications—no. *J Thromb Haemost.* 2003;1: 2073-2074
86. Gris JC, Mercier E, Quéré I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood.* 2004;103:10
87. Kaandorp SP, Goddijn M, Van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyak K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med.* 2010;362:1586–96.
88. ACOG, 2018. Dostupno na: <https://www.obgproject.com/2018/07/18/acog-guidance-on-thrombophilia-in-pregnancy/>
89. Dahlbäck B, Hildebrand B. Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(4):1396-1400.
90. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med.* 1984;311:1525-1528.
91. Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. *Thromb Haemost.* 1999;82:634- 40.
92. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:412-24.
93. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med.* 1988; 319: 189–194.

94. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, i sur. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med.* 1999; 240: 9–13.
95. Nelson SM and Greer IA. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum Reprod Update.* 2008; 14(6): 623–645.
96. Duffett L, Rodger M. LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications:an update. *Br J Haematol.* 2015;168:619-638.
97. Davenport WB, Kutteh WH. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol Clin N Am* 41. 2014;133-144.
98. Tranquilli AL. Thrombophilia. *InTech*; 2011.p.226.
99. Tormene D, Simioni P, Prandoni P, Luni S, Innella B, Sabbion P, i sur. The risk of fetal loss in family members of probands with factor V Leiden mutation. *Thromb Haemost.* 1999;82:1237-9.
100. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntorp E, Conard J, i sur. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet.* 1996;348:913-6.
101. Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyak K, i sur. Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden mutation. *Ann Intern Med.* 1999;130:736-9.
102. Dobbenga-Rhodes Y. Shedding Light on Inherited Thrombophilias: The impact on Pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2016;30:36-44.
103. Kozma K, Jurca C, Bembea M. Genetic factors of hereditary thrombophilias and their role in spontaneous abortion. *Practica Medicala.* 2015;10:94-101.
104. Louis-Jacques AF, Maggio L, Romero ST. Prenatal screening for Thrombophilias: Indications and Controversies, an Update. *Clin Lab Med.* 2016;36:421-434.
105. Mitriuc D, Popusoi O, Catrinici R, Friptu V. The obstetric complications in women with hereditary thrombophilia. *Med Pharm Rep.* 2019;92(2):106-110.

106. Pritchard AM, Hendrix PW, Paidas MJ. Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59:487-497.
107. Brenner B. Inherited thrombophilia and fetal loss. *Curr Opin Hematol*. 2000;7:290-5.
108. Simcox LE, Ormsher L, Tower C, Greer IA. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *Int J Mol Sci*. 2015;16:28418-28428.
109. Ren A, Wang J. Methylentetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2006;86:1716-1722.
110. Nurk E, Tell GS, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Associations between maternal methylentetrahydrofolate reductase polymorphisms and adverse outcomes of pregnancy: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Med*. 2004;117:26-31.
111. Gris JC, Chauleur C, Molinari N, Mares P, Fabbro-Peray P, Quere I, et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe preeclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thromb Haemost*. 2011; 106:1053–1061.
112. 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(1):216-22.
113. Rodger MA, Walker MC, Smith GN, Wells PS, Ramsay T, Langlois NJ, et al. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J Thromb. Haemost*. 2014; 12:469–478.
114. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 2006; 368:601–611.
115. Fatini C, Gensini F, Battaglini B, Prisco D, Cellai AP, Fedi S, et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype, angiotensin type 1 receptor CC genotype, and hyperhomocysteinemia increase first-trimester fetal-loss susceptibility. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2000; 11:657-66.
116. Ramsey EM, Donner NW. Placental Vasculature and Circulation in Primates. *Placental Vascularization and Blood Flow*. 1980; pp. 217-233.

117. Nordenvall M, Ullberg U, Laurin J, Lingman G, Sandstedt B, Ulmsten U. Placental morphology in relation to umbilical artery blood velocity waveforms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991; 40:179–190.
118. Eshkoli T, Weintraub AY, Sergienko R, Sheiner E. Placenta accreta: risk factors, perinatal outcomes, and consequences for subsequent births. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208:219.e1- 7.
119. Bates S, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest.* 2004; 126: 627S–644S.
120. Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, Burton GJ. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies. *Am J Pathol.* 2003; 162:115–125.
121. Fox H. Pathology of the placenta. In: Bennington JL, editor. *Major Problems in Pathology.* London: Saunders; 1978; pp. 101–128.
122. Walker MC, Finkelstein SA, Rennicks WR, Shachkina S, Smith GN, Wen SW, et al. The Ottawa and Kingston (OaK) Birth Cohort: development and achievements. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011; 33:1124–1133.
123. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ.* 1997; 314(7076):253-257.
124. Lindqvist PG, Procha'zka M, Laurini R, Mars'ál K. Umbilical artery Doppler in relation to placental pathology and FV Leiden in pregnant women and their offspring. *J Matern Fetal Neonatal Med,* 2013; 26(14): 1394–1398.
125. Dizon-Townson DS, Meline L, Nelson LM, Varner M, Ward K. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177:402–405.
126. Toal M, Chan C, Fallah S, Alkazaleh F, Chaddha V, Windrim RC, et al. Usefulness of a placental profile in high-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196:363e1–7

127. Franco C, Walker M, Robertson J, Fitzgerald B, Keating S, McLeod A, et al. Placental infarction and thrombophilia. *Obstet Gynecol.* 2011; 117: 929–934.
128. Khalafallah AA, Ibraheem AR, Teo QY, AlBarzan AM, Parameswaran R, Hooper E, Pavlov T, Dennis AE, Hannan T. Clinical Study Review of Management and Outcomes in Women with Thrombophilia Risk during Pregnancy at a Single Institution. *ISRN Obstet Gynecol.* 2014; 2104:381826.
129. Aracic N, Roje D, Alujevic Jakus I, Bakotin M, Stefanovic V. The Impact of Inherited Thrombophilia Types and Low Molecular Weight Heparin Treatment on Pregnancy Complications in Women with Previous Adverse Outcome. *Yonsei Med J.* 2016; 57(5):1230-1235.
130. Aracic N, Roje D, Drmic Hofman I, Capkun V, Stefanovic V. Low molecular weight heparin treatment and impact of inherited thrombophilia type in pregnancies with previous adverse outcome. *Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28(3):306-310.
131. Martinelli I, Ruggerenti P, Pardi G, Vergani P, Acaia B, Facchinetti F, et al; HAPPY Study Group. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood.* 2012; 119(14):3269-3275.
132. Dehkordi MA, Soleimani A, Haji-Gholami A, Vardanjani AK, Dehkordi SA. Association of Deficiency of Coagulation Factors (Prs, Prc, ATIII) and FVL Positivity with Preeclampsia and/or Eclampsia in Pregnant Women. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2014; 8(4):5-11.
133. Gris JC, Chauleur C, Molinari N, Mares P, Fabbro-Peray P, Quere I, et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe preeclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thromb Haemost.* 2011; 106:1053–1061.
134. Rey E, Garneau P, David M, Gauthier R, Leduc L, Michon N, et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(1):58-64.
135. Dado CD, Levinson AT, Bourjeily G. Pregnancy and Pulmonary Embolism. *Clin Chest Med.* 2018;39(3):525-537.

136. Kadir RA, Kobayashi T, Iba T, et al. COVID-19 coagulopathy in pregnancy: Critical review, preliminary recommendations, and ISTH registry-Communication from the ISTH SSC for Women's Health. *J Thromb Haemost*. 2020;18(11):3086-3098.
137. Hamulyák EN, Scheres LJ, Marijnen MC, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):CD012852. Published 2020 May 2. doi:10.1002/14651858.CD012852.pub2
138. Ouchi N, Takeshita T, Kasano S, Yokote R, Yonezawa M, Kurashina R, Ichikawa T, Kawabata I, Kuwabara Y. Effects of Thrombophilia and Antithrombotic Therapy on Embryonic Chromosomal Aberration Rates in Patients with Recurrent Pregnancy Loss. *J Nippon Med Sch*. 2022 Mar 11;89(1):40-46.
139. Middeldorp S, Naue C, Köhler C. Thrombophilia, Thrombosis and Thromboprophylaxis in Pregnancy: For What and in Whom? *Hamostaseologie* 2022;42:54–64.

Biografija doktoranta

Larisa (Rahim) Mešić Đogić

Rođena 21.07.1978. godine u Doboju, RBiH

Završila postdiplomski studiji na Univerzitetu u Sarajevu na Medicinskom fakultetu, studijski program Opća medicina, doktor medicine

Magistarski rad na temu: „Korelacija infekcije cervikalnog kanala i prisustvo vezujućeg proteina -1 inzulinu sličnog faktora rasta /IGFBP-1/ u cervikalnoj sluznici prijevremenog porođaja“ odbranila 2014. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Sarajevu i time stekla zvanje magistar medicinskih nauka

Uža naučna oblast magistarskog rada je Ginekologija i opstreticija. Kandidatkinja doktorski studij upisuje na Univerzitetu u Banja Luci, 2017. godine.

Izjava 3

Izjava o identičnosti štampane i elektronske verzije doktorske disertacije

Ime i prezime autora Larisa Mešić Đogić

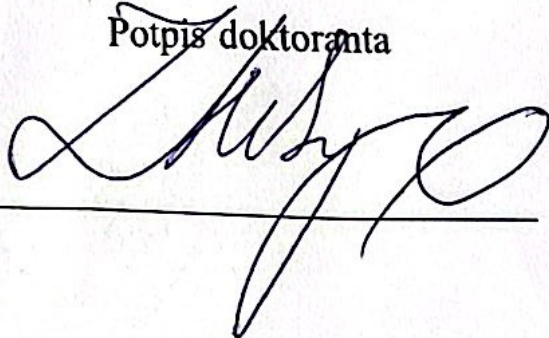
Naslov rada Antiagregacijska i antikoagulacijska terapija trombofilije u trudnoći

Mentor Prof. dr Feđa Omeragić

Izjavljujem da je štampana verzija moje doktorske disertacije identična elektronskoj verziji koju sam predala za digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci.

U Banjoj Luci, juni 2022. godine

Potpis doktoranta

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Larisa Mešić Đogić', written over a horizontal line.

Izjava 2

Izjava kojom se ovlašćuje Univerzitet u Banjoj Luci da doktorsku disertaciju učini javno dostupnom

Ovlašćujem Univerzitet u Banjoj Luci da moju doktorsku disertaciju pod naslovom
"Antiagregacijska i antikoagulacijska terapija trombofilije u trudnoći"

koja je moje autorsko djelo, učini javno dostupnom.

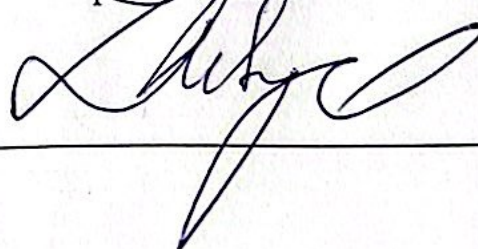
Doktorsku disertaciju sa svim prilogima predala sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučila.

1. Autorstvo
2. Autorstvo-nekomercijalno
3. Autorstvo - nekomercijalno - bez prerade
- 4. Autorstvo - nekomercijalno - dijeliti pod istim uslovima**
5. Autorstvo - bez prerade
6. Autorstvo - dijeliti pod istim uslovima

U Banjoj Luci, juni 2022.

Potpis doktoranta



Izjava 1

IZJAVA O AUTORSTVU

**Izjavljujem
da je doktorska disertacija**

"Antiagregacijska i antikoagulacijska terapija trombofilije u trudnoći"

"Antiagregation and anticoagulation treatment thrombophilia in pregnancy"

- Rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da doktorska disertacija, u cjelini ili u dijelovima, nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršila autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica.

U Banjoj Luci, juni 2022.

Potpis doktoranta

