

Trombofilije u trudnoći: dijagnostika, liječenje i kliničke smjernice

Lukanović, Ana - Maria

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:187272>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA
PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ PRIMALJSTVA

Ana-Maria Lukanović

TROMBOFILIJE U TRUDNOĆI: DIJAGNOSTIKA, LIJEČENJE I KLINIČKE
SMJERNICE

Završni rad

Rijeka, 2022.

UNIVERSITY OF RIJEKA
FACULTY OF HEALTH STUDIES
UNDERGRADUATE PROFESSIONAL STUDY OF MIDWIFERY

Ana-Maria Lukanović

THROMBOPHILIAS IN PREGNANCY: DIAGNOSIS, TREATMENT AND CLINICAL
GUIDELINES

Bachelor thesis

Rijeka, 2022.

Izješće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada

Opći podatci o studentu:

Sastavnica	
Studij	Primaljstvo
Vrsta studentskog rada	Pregledni rad
Ime i prezime studenta	Ana-Maria Lukanović
JMBAG	0351008723

Podatci o radu studenta:

Naslov rada	
Ime i prezime mentora	Natalija Vuletić
Datum predaje rada	17.08.2022.
Identifikacijski br. podneska	1886412286
Datum provjere rada	24.08.2022.
Ime datoteke	trombofilije_u_trudnici.docx
Veličina datoteke	630.25K
Broj znakova	9418
Broj riječi	13666
Broj stranica	62

Podudarnost studentskog rada:

Podudarnost (%)	
	8%

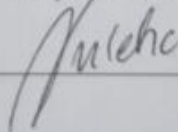
Izjava mentora o izvornosti studentskog rada

Mišljenje mentora	
Datum izdavanja mišljenja	29.08.2022.
Rad zadovoljava uvjete izvornosti	<input checked="" type="checkbox"/>
Rad ne zadovoljava uvjete izvornosti	<input type="checkbox"/>
Obrazloženje mentora (po potrebi dodati zasebno)	

Datum

29.08.2022.

Potpis mentora



Rijeka, 01.04.2022.

Odobrenje nacrt završnog rada

Povjerenstvo za završne i diplomske radove Fakulteta zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci
odobrava nacrt završnog rada:

TROMBOFILJE U TRUDNOĆI: DIJAGNOSTIKA, LJEČENJE I KLINIČKE SMJERNICE:
pregledni rad

Thrombophilias in pregnancy: diagnosis, treatment and clinical guidelines: review

Student: Ana-Maria Lukanović
Mentor: Natalija Vuletić, dr.med.

Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija
Prediplomski stručni Primaljstvo

Povjerenstvo za završne i diplomske radove

Predsjednik Povjerenstva



Pred. Helena Štrucelj, dipl. psiholog – prof.

SADRŽAJ

Popis kratica.....	5
SAŽETAK.....	6
1.UVOD.....	8
2.CILJI I HIPOTEZE.....	9
3.METODE.....	9
4.HEMOSTATSKE PROMJENE U TRUDNOĆI.....	10
5. TROMBOFILIJE U TRUDNOĆI I TROMBOEMBOLIZAM.....	11
5.1 Nasljedne trombofilije.....	12
5.1.1 Manjak antitrombina.....	12
5.1.2 Manjak proteina C.....	13
5.1.3 Manjak proteina S.....	13
5.1.4 Mutacija faktor V Leiden.....	13
5.1.5 Mutacija protrombina G20210A.....	13
5.1.6 Hiperhomocisteinemija.....	14
5.1.7 Ostale trombofilijske mutacija.....	14
5.2 Stečene trombofilije.....	14
5.2.1 Antifosfolipidni sindrom.....	14
5.3 Trombofilija i komplikacije u trudnoći.....	15
5.4 Duboka venska tromboza.....	18
5.5 Plućna embolija.....	19
5.6 Površni venski tromboflebitis.....	19
6. DIJAGNOSTIKA.....	20
6.1 Trombofilije.....	20

6.2 Venski tromboembolizam.....	23
6.3 Duboka venska tromboza.....	24
6.4 Plućna embolija.....	26
7. LIJEČENJE.....	29
7.1 Nefrakcionirani heparin.....	29
7.2 Niskomolekularni heparin.....	30
7.3 Derivati varifarina.....	31
7.4 Komplikacije antikoagulacije.....	31
7.5 Elastične čarape i filteri donje šuplje vene.....	32
8. KLINIČKE SMJERNICE.....	33
8.1 American College of Obstetricians and Gynaecologists.....	36
8.2 Royal College of Obstetricians and Gyneacologists.....	40
8.3 Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada.....	46
8.4 Zajednica maternalne, neonatalne i ginekološke prakse Južne Australije.....	48
8.5 The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists....	50
9. ZAKLJUČAK.....	54
LITERATURA.....	55
PRIVITCI.....	61
ŽIVOTOPIS.....	62

POPIS KRATICA

ACOG – American College of Obstetricians and Gynaecologists

APS – antifosfolipidni sindrom

CTPA - kompjutezirana tomografija plućni angiogram

CUS -kompresijska ultrasonografija

DVT – duboka venska tromboza

HDGO – Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju

IUGR – Intrauterini zastoj rasta ploda

MRI – Magnetska rezonancija

NICE – National Institute for Care Excellence

PE – plućna embolija

RANZCOG - The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists

RCOG – Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

SOGC - Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

VTE – venski tromboembolizam

SAŽETAK

Trudnoća je obilježena brojnim fiziološkim promjenama u tijelu uključujući i promjenama u krvnom sustavu. To uključuje i povećanje zgrušavanje što može pogoršati postojeća stanja kao što je trombofilija, Trombofilija je poremećaj zgrušavanja krvi koji je povezan sa nastankom arterijskih i venskih tromboza. Najčešći oblik je venski tromboembolizam (VTE) koji se može pojaviti u dubokim venama ekstremiteta (duboka venska tromboza) ili taj tromb može doći do pluća i uzrokovati plućnu emboliju (1). Trombofilije se dijele na nasljedne i stečene (3). Trombofilije su povezane sa brojnim komplikacijama u trudnoći kao što su: preeklampsija, IUGR, abrupcija posteljice i gubitak trudnoće (18,19). Međutim nema dovoljno jakih dokaza koliko sama trombofilija uzrokuje ta stanja.

Izbor dijagnostike za DVT je kompresivna ultrasonografija, a za PE ventilacijsko perfuzijska scintigrafija i CTPA (34,37). Mjerenje razine D-dimera se ne preporučuje za dokazivanje VTE radi fiziološkog rasta D-dimera u trudnoći (32).

Kao izbor liječenja preporučuje se primjena niskomolekularnog heparine, nefrakcionirani heparin se koristi jedino kod rizika od krvarenja i tijekom poroda. Varifarin je kontraindiciran tijekom trudnoće (3).

Kliničke smjernice svjetskih društava preporučuju probir na trombofilije jedino ako postoje određeni rizik za nastanak VTE. RCOG ima najstroži režim, oni preporučuju dokumentiranu procjenu rizika za sve trudnice koja se mora ponoviti kod svake hospitalizacije i testiranje na trombofilije ovisno o situaciji (46). Ostala perinatološka društva preporučuju procjenu rizika tijekom uzimanja anamneze. ANZRCOG smatra da nasljedne trombofilije ne nose značajan rizik za nastanak VTE stoga rutinski probir se ne preporuča (51). Oni dijele trombofilije na značajne i slabe i prema tome preporučuju menadžment (52). Sva društva preporučuju primjenu niskomolekularnog heparina, a ACOG niskomolekularni heparin i nefrakcionirani heparin (45). Za DVT se preporuča dijagnostika kompresivnim ultrazvukom, a kod negativnog nalaza i očitih simptoma venografijom. Za PE izbor dijagnostike je prvenstveno ventilacijsko perfuzijska scintigrafija.

Ključni pojmovi: trombofilije, trudnoća, tromboza, venski tromboembolizam, duboka venska tromboza, smjernice

SUMMARY

Pregnancy is associated with many physiological changes in body, that includes blood system. That includes hypercoagulability that can worsen existen conditions as thrombophilia.

Thrombophilia is coagulability disorder associated with arterial and venous thrombosis. Most common for is venous thromboembolism (VTE) that can be in deep veins of extremities (deep vein thrombosis) or throm can come to lungs and that is pulmonary embolism (PE) (1).

Thrombophilias are divided in two groups: inherited and aquired (3). Thrombophilias are associated with many pregnancy complications as: IUGR, abruption of placenta, preeclampsia, fetal loss (18,19). But there are not many strong evidences how thrombophilia itself causes this pregnancy complications.

Diagnostic method of choice for DVT is compressive ultrasonography, for PE ventilation perfusion scintigraphy and CTPA (34,37). Measuring D-dimers to diagnose VTE is not reccomended, because levels of D-dimers are physiologically higher in pregnancy (32).

Therapy of choice in pregnancy is low molecular weight heparin. If there is high risk od hemmorrhage ori f therapy is needed during labor, therapy of choice is unfractioned heparin. Warfarin is contraindicated during pregnancy (3).

Clinical guidelines of all perinatology associatons reccomend thrombophilia screening only if there is a risk of VTE. The strictest regime has RCOG, they reccomend documented risk assesment for all pregnant women, risk assesment has to be repeated at every hospitalization (46). Other associatons reccomend risk assesment during taking anamnesis, and testing according to other risk factors. ANZROCG doent find inherited thrombofilias as important risk factor for VTE, so routine screening is not reccomended (51,52). All asociations reccomend for therapy low molecular weight heparin, ACOG reccomends low molecular heparin and unfractioned heparin (45). For diagnosis of DVT all associations reccomend compression ultrasonography, if visualisation is negative then testing with other methods is reccomended (venography) and for diagnosis of PE ventalation perfusion scintigraphy.

Key words: thrombophilias, pregnancy, thrombosis, vein thromboembolism, deep vein thrombosis, guidelines

1. UVOD

Trudnoća je razdoblje kojem se događa niz fizioloških promjena u svim organskim sustavima. Međutim te promjene mogu predstavljati rizik za nastanak i pogoršanje patoloških stanja kao što su trombofilije.

Trombofilija uključuje niz nasljednih ili stečenih poremećaja zgrušavanja krvi povezanih sa venskim i arterijskim trombozama. Tromboza označava stvaranje ugruška u krvnim žilama. Najčešći oblik poremećenog zgrušavanja krvi je venski tromboembolizam (VTE). U trudnoći većina venskih tromboza je ograničeno na područje dubokih vena donjih ekstremiteta i to se naziva dubokom venskom trombozom (DVT). Trombofilije mogu uzrokovati niz komplikacija u trudnoći i dovesti do maternalnog i fetalnog morbiditeta i mortaliteta stoga je važan pravovremeni probir i individualno liječenje takvih trudnica (1).

Rudolf Virchow je 1856. promatrajući smrtne ishode plućne embolije uočio trijas uzroka VTE: usporena venska cirkulacija (venska staza), hiperkoagulabilnost i oštećenje endotela krvne žile (2). Tijekom fiziološke trudnoće rizik za sve ove stavke je veći nego u žena koje nisu trudne. Venski sustav donjih ekstremiteta je posebno podložan venskoj stazi radi rasta maternice tijekom trudnoće (3).

U ovom radu će se prikazati vrste trombofilija u trudnoći i njihova obilježja. Budući da još uvijek postoje nesuglasice oko dijagnosticiranja, probira, profilakse i liječenja trombofilija u ovom će se radu također sustavno prikazati kliničke smjernice svjetskih perinatoloških društava jer službene kliničke smjernice od strane HDGO još uvijek ne postoje.

Trombofilija udružena sa fiziološkim stanjem hiperkoagulabilnosti u trudnoći osim komplikacija u trudnoći može dovesti do nastanka plućne embolije i smrti majke. Unatoč napretku u poznavanju, prevenciji i liječenju tromboembolizam je vodeći uzrok maternalnog morbiditeta i mortaliteta.

2. CILJI I HIPOTEZE

Cilj ovog rada je prikazati koje trudnice zahtijevaju probir na trombofilije i na koji način će se identificirati. Drugi cilj ovog rada je prikazati kliničke smjernice načina liječenja trombofilija u trudnoći.

H1: Pažljivim prekonceptijskim i antenatalnim propirom svake pacijentice/trudnice možemo identificirati one sa potencijalnim rizikom za razvoj komplikacija povezanih sa trombofilijom.

H2: U trudnica sa umjerenim i povišenim rizikom za razvoj komplikacija povezanih sa trombofilijom preporuča se uporaba nisko molekularnog heparina.

3. METODE

Za izradu ovog rada koristile su se kliničke smjernice svjetskih i preporuke domaćeg perinatoloških društava. Pretraživale su se službene web stranice te baze podataka: PubMed, Hrčak, Scopus i Google Scholar. Ključne riječi pretraživanja su bile: thrombophilia, pregnancy, venous thromboembolism, guidelines. Vremenska odrednica je bila 2012.-2022..

Izvor se uključio u izradu ovog rada ukoliko je bio od strane perinatološkog društva, unutar vremenske odrednice te na hrvatskom ili engleskom jeziku. Izvor nije bio uključen u izradu ovog rada ukoliko je bio na drugom jeziku osim hrvatskog ili engleskog, stariji od vremenske odrednice te izdan od medicinskog društva iz drugog područja.

4. HEMOSTATSKE PROMJENE U TRUDNOĆI

Dobrobit fetusa ovisi o svojstvu protoka i opskrbe uteroplacentarnog sustava. Promjene u svim stavkama hemostaze su karakteristične za fiziološku trudnoću. To uključuje porast u koncentraciji većinu faktora zgrušavanja, pad koncentracije nekih antikoagulansa i smanjenu fibrinolitičku aktivnost. Ove promjene služe kako bi se održala placentarna funkcija i kako bi pripremile tijelo na porod (4).

Veliki porast koncentracije faktora zgrušavanja V, VII, VIII, IX, X, XI i von Willebrandovog faktora je karakterističan tijekom trudnoće. Von Willebrandov faktor i faktor VIII se povisuju u kasnoj trudnoći. Koncentracija faktora VII se može povećati deseterostruko (4).

Trombocitopenija je najčešća koagulacijska abnormalnost u trudnoći. Do progresivnog uništenja trombocita dolazi u trećem tromjesečju. Uništavanje trombocita je nadomješteno povećanim stvaranjem trombocita (5). Benigna gestacijska trombocitopenija ne utječe na ishod trudnoće (6).

Razine antitrombina su nepromijenjene tijekom trudnoće, protein C je nepromijenjen ili malo povećan, protein C inhibitor se smanjuje, razina slobodnog proteina S izrazito pada, ukupni protein S također pada ali u manjoj mjeri. Trombomodulin je odgovoran za aktivaciju proteina C, i on tijekom trudnoće raste (6).

Formiranje fibrina je ograničeno aktiviranjem fibrinolitičkog sustava, koji poboljšava i obnavlja protok u začepjenim žilama. Kako je fibrinoliza smanjena tijekom trudnoće, nusprodukti fibrina kao što su D-dimeri neće utjecati na količinu lokalne intravenske koagulacije. Fibrinolitička aktivnost tijekom trudnoće se vrati na normalu (5).

Fiziološka trudnoća je udružena sa dramatičnim promjenama u koagulacijskom i fibrinolitičkom sustavu. Supresija fibrinolize dovodi do dispozicije fibrina u posteljici, uključujući i spinalne arterije. Povećanje lumena dozvoljava povećani protok krvi i smanjuje vaskularni otpor posteljice (5).

5. TROMBOFILIJE U TRUDNOĆI I TROMBOEMBOLIZAM

Stoljećima se zna da trudnoća za ženu predstavlja visok rizik za nastanak tromboembolizma. Godine 1878. je Agnus MacDonald opisao čestu plućnu emboliju na autopsijama žena umrlih za vrijeme trudnoća i nakon poroda (7).

Tijekom koagulacijske kaskade postoje važni proteini koji imaju ulogu inhibitora. Nasljedni ili stečeni manjak inhibitornih proteina se zajednički spominju kao trombofilije. Takvo stanje može dovesti do hiperkoagulabilnosti i ponavljajuće VTE. Takvi poremećaji su prisutni u 15% populacije bijele rase u Europi, međutim njih 50% uzrokuje tromboembolijske događaje tijekom trudnoće (3). Trombofilija obuhvaća široki spektar prirodnih i stečenih poremećaja krvi povezanih za arterijskim i venskim trombozama (1).

Trudnoća mijenja hemostatski sustav u hiperkoagulabilno stanje, koje se pojačava tijekom trudnoće i na najvećoj razini je u terminu poroda. Takve promjene služe kao zaštita tijekom peripartalnog razdoblja, ali isto tako povećava rizik od maternalnih i fetalnih komplikacija u trudnoći (4). VTE je najčešći odraz poremećenog zgrušavanja krvi.

Venska staza, hiperkoagulabilnost i oštećenje endotela krvne žile (Virchowljev trijas) predstavljaju rizični faktor za nastanak VTE u trudnoći. Tijekom trudnoće zahvaljujući djelovanju progesterona dolazi do dilatacije bubrežnih vena što uzrokuje veći protok krvi i veću brzinu glomerulske filtracije. Povećani volumen krvi uz uzročnu distenziju žila dovodi do venske staze i edema donjih ekstremiteta. U trudnoći fiziološki dolazi do cirkulacije citokina i faktora rasta koji mogu utjecati na raspad endotela koji dovodi do vaskularne disfunkcije i oštećenja. Oštećenje endotela se također može dogoditi i tijekom poroda i kirurškog završetka trudnoće. Krv postaje tijekom trudnoće hiperkoagulabilna sa povišenim razinama faktora zgrušavanja V, VII, VIII, IX, X, XII i von Willebrand faktora (5).

VTE može značajno utjecati na morbiditet i mortalitet trudnica. Samo fiziološko hiperkoagulabilno stanje uz nasljednu ili stečenu trombofiliju ne predstavljaju samo rizik za nastanak VTE, nego i za nastanak komplikacija u trudnoći kao što su: IUGR, preeklampsija i intrauterina smrt ploda (7).

Nijedno razdoblje u trudnoći nije bez rizika za nastanak tromboembolizma. Najniži rizik je za vrijeme prvog tromjesečja, za vrijeme ostatka trudnoće je povišen rizik, a najveći nakon poroda. Za vrijeme trudnoće češća je DVT bez PE ili PE bez dokazane DVT. Za vrijeme

poroda i u puerperiju DVT je češća i pojavljuje se bez simptomatske DVT. DVT je najčešća u trudnoći u dobnoj skupini 15-19 godina i >40 godina. Kod žena starijih od 35 godina incidencija PE je veća od DVT (10).

Rizični faktori za nastanak VTE u trudnoći uključuju one koji se javljaju u općoj populaciji i one koje su specifični za trudnice, a to su: dob starija od 35, pretilost, varikozne vene, paraplegija, bolest srpastih stanica, srčane bolesti, nefrotski sindrom, sistemski lupus. Rizični faktori povezani isključivo sa antepartalnim razdobljem su: nepokretnost, medicinski potpomognuta oplodnja, pušenje, pretilost i antepartalna hemoragija (9).

Glavna podjela trombofilija prema nastanku je na nasljedne i stečene trombofilije.

5.1. Nasljedne trombofilije

Nasljedne trombofilije nastaju kada nasljedna genska mutacija utječe na količinu ili funkciju proteina uključenih u sustav koagulacije. Posljedica je toga veća sklonost stvaranja venskih i arterijskih tromboza (11).

Nasljedne trombofilije su često nađene kod pacijentica sa trombozom u obiteljskoj anamnezi, iznenadnom smrću člana obitelji od plućne embolije i dugotrajnom antikoagulacijskom terapijom kod više članova obitelji radi ponavljajuće tromboze (3).

Uzroci nasljednih trombofilija su: manjak antitrombina, proteina C, proteina S; mutacija faktora V Leiden i protrombina G20210A, hiperhomocisteinemija te ostale trombofilijske mutacije. Najčešće nasljedne trombofilije su mutacija faktora V Leiden i protrombina G20210A koje obuhvaćaju 3-11% populacije dok ostale nasljedne trombofilije obuhvaćaju <1% populacije (12).

5.1.1. Manjak antitrombina

Tek 1963. godine je dokazana prisutnost antitrombina u plazmi, a nedugo zatim je primijećen deficit antitrombina u obitelji u kojoj je više članova bolovalo od venske tromboze (11).

Antitrombin je najvažniji inhibitor trombina koji također i inaktivira trombin i faktor Xa (enzimi koji sudjeluje u fiziološkom zgrušavanju krvi), kao takav se sintetizira u jetri. Manjak antitrombina nastaje radi stotina različitih mutacija koje su uvijek autosomno dominantne. Postoje dva oblika manjka antitrombina: tip I. i tip II.. Kod tipa I. (kvantitativan manjak

antitrombina) manjak antitrombina nastaje radi smanjene sinteze biološkog normalnog antitrombina, dok kod tipa II. (kvalitativan manjak antitrombina) razine antitrombina su normalne, ali sa smanjenom funkcionalnom aktivnošću. Incidencija manjka antitrombina u populaciji je 1:500-5000 pojedinaca. Nema rasne ili etičke sklonosti nasljeđivanju. Povezana je sa šesterostrukim većim rizikom od tromboembolijskih komplikacija u trudnoći (3).

5.1.2. Manjak proteina C

Protein C je prirodni antikoagulans koji u prisustvu proteina S koji djelomično kontrolira stvaranje trombina inaktivacijom faktora Va i VIIIa. Razina proteina C raste tijekom prve polovice trudnoće radi očuvanje trudnoće kroz antikoagulantne i upalne regulacijske puteve. Manjak proteina C nastaje radi autosomno dominantne nasljedne mutacije. Prevalencija u populaciji je 2-3:1000 (3). Pacijentice sa heterozigotnim nedostatkom proteina C mogu razviti trombozu u trudnoći (11).

5.1.3. Manjak proteina S

Protein S je aktiviran prisustvom proteina C koji povećava njegov kapacitet za inaktivaciju faktora Va i VIIIa. Ovisan je o vitaminu K. Postoje tri tipa manjka proteina S. Manjak proteina S nastaje radi mogućih više od 130 mutacija i prevalencija u populaciji je 0,3-1,3:1000 pojedinaca (3,12).

5.1.4. Mutacija faktora V Leiden

Mutacija faktora V Leiden je najčešći uzrok nasljednih trombofilija. Uzrokuje rezistenciju plazme na antikoagulantna svojstva aktiviranog proteina C. Heterozigotno nasljeđivanje faktora V Leiden je prisutno u 3-15% europske populacije. Žene koje su heterozigoti za faktor V Leiden imaju otprilike 40% šanse za nastanak VTE tijekom trudnoće. Dijagnosticira se DNK analizom za mutirani faktor V Leiden (3).

5.1.5. Mutacija protrombina G20210A

Ova mutacija protrombinskog gena dovodi do pretjerane akumulacije protrombina, koji se može pretvoriti u trombin. Protrombin je protein u plazmi koji služi za normalno formiranje fibrina. Manjak protrombina dovodi do krvarenja dok se akumulacija protrombina povezuje sa sklonosti trombozama. Homozigotni pacijenti ili oni koji nasljeđe ovu mutaciju imaju veći rizik za tromboemboliju od onih koji su heterozigoti. Rizik za DVT je veći kod ovog oblika nasljedne trombofilije (3,12).

5.1.6. Hiperhomocisteinemija

Najčešći uzrok hiperhomocisteinemije je C667T termolabilna mutacija 5,10-metilen-tetrahidrofolat-reduktaze. Nasljeđuje se autosomno recesivno. Može nastati i radi manjka enzima odgovornih za metabolizam metionina i nutritivnog manjka folne kiseline, vitamina B3 ili B12. Tijekom normalne trudnoće razina homocisteinima se smanjuje.

5.1.7. Ostale trombofilijske mutacije

Svakim danom se otkrivaju nove mutacije vezane uz nastanak trombofilija u trudnoći, međutim njihova prognostička važnost je ograničena. Primjeri takvih novih otkrivenih mutacija su manjak proteina Z i mutacije na plazminogenu aktivator inhibitor tipa I. (PAI-1). Isto tako neka istraživanja su pretpostavila da paternalna trombofilija povećava rizik za maternalni tromboembolizam (3).

5.2. Stečene trombofilije

Primjeri stečenih hiperkoagulabilnih stanja su: antifosfolipidni sindrom, trombocitopenija uzrokovana heparinom i karcinom.

5.2.1 Antifosfolipidni sindrom

Iako se APS smatra novijim poremećajem, njegovo podrijetlo datira od početka 20. stoljeća otkrićem Wassermanovih antitijela koji povezuje fosfolipidni kardiolipin i služio je za detekciju prisutnosti *Treponeme Pallidum*. Lažni pozitivni testovi na sifilis su otkrili kako postoji povezanost između prisutnosti lupus antikoagulansa (antifosfolipidno antitijelo) i gubitkom trudnoće. Povezanost tromboemboličkih komplikacija i spontanih pobačajima povezanih sa antikardiolipin antitijelom prvo je primjećena kod trudnica sa SLE (sistemski eritemski lupus), nakon i kod trudnica bez SLE. Nakon čega je APS dobilo vlastiti entitet. (13,14).

Antifosfolipidni sindrom je autoimuna bolest obilježena karakterističnim kliničkim obilježjima i određenim razinama cirkulirajućih antifosfolipidnih antitijela. Budući da 70% oboljelih čine žene, ovaj sindrom je raširen među ženama u reproduktivnoj dobi.

Antifosfolipidna antitijela koja doprinose uspostavljanju dijagnoze APS su: lupus antikoagulant, antikardiolipin, anti- β 2-gliko-protein I. Pacijentice mogu biti pozitivne na jedan, dva ili sva tri antifosfolipidna antitijela. APS uzrokuje nastanak venskih i arterijskih tromboza te je povezan sa fetalnom smrću i opstetričkim komplikacijama kao što su: preeklampsija, zastoj rasta fetusa, placentarna insuficijencija i prijevremeni porod (8,15).

Ovaj sindrom utječe na venski i arterijski krvotok. Najčešće zahvaća duboke vene donjih ekstremiteta i cerebralni arterijski krvotok i uzrokuje stvaranje tromboza na tim mjestima. Antifosfolipidna antitijela imaju sposobnost da potaknu stvaranje ugrušaka u venama, arterijama i mikrocirkulaciji, međutim točan mehanizam još uvijek nije objašnjen. Antifosfolipidna antitijela također imaju sposobnost aktivirati druge vrste stanica uključenih u hemostazu kao što su endotelialne stanice, trombociti i imunološke stanice tj. monocite. Najčešća manifestacija APS u arterijama je neurološka manifestacija kao što je moždani udar ili prolazni ishemijski napad (TIA). Najčešća venska tromboembolijska manifestacija uključuje DVT i PE. (8,15)

Najozbiljnija klinička manifestacija APS je katastrofični APS (CAPS). Iako je rijetko ovo je životno ugrožavajuće stanje i trudnoća može biti okidač za njegovo pojavljivanje. Ovo stanje se definira kao prisutnost više tromboza koje uključuje male žile što rezultira zatajenjem više organa (16).

Na antifosfolipidni sindrom kod trudnice se može posumnjati ukoliko u anamnezi postoji: jedan ili više spontani pobačaj iza 10. tjedna, prijevremeni porod prije 34. tjedna radi preeklampsije, eklampsije ili placentarne isuficijencije, tri uzastopna spontana pobačaja prije desetog tjedna. Žene sa antifosfolipidnim sindromom imaju 5-12% veći rizik za nastanak tromboza tijekom trudnoće i puerperija (3).

5.3. Trombofilije i komplikacije u trudnoći

Tijekom rane trudnoće komplikacije vezane uz trombofilije u trudnoći se koncentriraju na povezanost antifosfolipidnog sindroma i ponavljajućih spontanih pobačaja. Pretpostavlja se da uzrok tome je pretjerani hemostatski odgovor u trudnoći, to je dokazano u slučajevima gubitka trudnoća u žena sa antifosfolipidnim sindromom. Trudnice sa antifosfolipidnim sindromom također imaju rizik za nastanak komplikacija u kasnijoj trudnoći radi oštećenja

placentarnih žila. Uz to imaju veći rizik za nastanak hipertenzije u trudnoći, zastoj rasta fetusa, krvarenjem prije poroda i prijevremenim porodom (9).

Naljedni uzročnici trombofilija povezani su sa većim rizikom za nastanak teške preeklampsije, prijevremenim porodom i zastojem rasta ploda (9).

Rani gubitak trudnoće je najčešća komplikacija u trudnoći. Oko 15% trudnoća završi gubitkom, a 1% žena iskuse ponavljajuće spontane pobačaje. I nasljedne i stečene trombofilije su povezane sa gubitkom trudnoće. APS je jedina vrsta trombofilije za koju se zna da ima izravni štetan učinak na trudnoću. Ponavljajući spontani pobačaji su heterogenetskog uzroka (17).

Preeklampsija se javlja u 3-7% trudnoća i vodeći je uzrok maternalnih i fetalnih životno ugrožavajućih komplikacija. Povezanost preeklampsije i trombofilije je kontroverzna. Neka istraživanja su pokazala povezanost nastanka preeklampsije i trombofilije dok su druge negirale postojanje povezanosti. HELLP sindrom je najteža manifestacija preeklampsije koja se očituje smanjenim trombocitima i povećanim jetrenim probama. Ovaj sindrom je povezan sa trombofilijom, pogotovo faktor V Leiden mutacijom. Studija napravljena na 808 talijanskih žena je pokazala jaku povezanost između maternalne trombofilije i ozbiljne preeklampsije u žena bijele rase. Trombofilija isto tako povećava rizik za životnougrožavajuće maternalne komplikacije i štetne perinatalne ishode u pacijentica sa preeklampsijom (18).

Rizični faktori za IUGR mogu biti maternalnog, fetalnog ili placentarnog podrijetla. Od maternalnih uzroka to su kronične vaskularne bolesti te nasljedne i stečene trombofilije. Trombofilični poremećaji su pronađeni u 60-70% žena sa povijesti IUGR za razliku od 13-18% onih sa normalnim trudnoćama (18,19).

Iako su provedena brojna istraživanja teško je zaključiti koliko navedeni oblici trombofilije zapravo utječu na nastanak komplikacija u trudnoći. Na rezultate studija utječe i etnicitet, različita perinatalna mjerenja i etiologija same trombofilije. Trudnica ukoliko ima trombofiliju svejedno može imati normalnu trudnoću. Ukoliko je žena u prijašnjim trudnoćama imala opstetričke komplikacije, veća je šansa da će ih opet imati nego od same trombofilije (1). Unatoč takvim preprekama povezanost između trombofilija i komplikacija u trudnoći koje uveliko utječu na maternalni i fetalni morbiditet je dokazana, međutim radi same širine i kompleksnosti same bolesti teško je definirati probir i liječenje takvih trudnica.

Tablica 1. Povezanost trombofilija i komplikacija u trudnoći

Trombofilija	Učestalost	Rani gubitak trudnoće	Kani gubitak	Preeklampsija	Abrupcija posteljice	IUGR
Faktor V Leiden (homozigoti)	0,06	2,71 (1,32–5,58)	1,98 (0,40–9,69)	1,87 (0,44–7,88)	8,43 (0,41–171,20)	4,64 (0,19–115,68)
Faktor V Leiden (heterozigoti)	4	1,68 (1,09–2,58)	2,06 (1,1–3,86)	2,19 (1,46–3,27)	4,7 (1,13–19,59)	2,68 (0,59–12,13)
Protrombin gen varijanta (heterozigoti)	2	2,49 (1,24–5)	2,66 (1,28–5,53)	2,54 (1,52–4,23)	7,71 (3,01–19,76)	2,92 (0,62–13,70)
MTHFR C677T (homozigoti)	5-25	1,40 (0,77–2,55)	1,31 (0,89–1,91)	1,37 (1,07–1,76)	1,47 (0,4–5,35)	1,24 (0,84–1,82)
Manjak antitrombina	0,07	0,88 (0,17–4,48)	7,63 (0,3–196,36)	3,89 (0,16–97,19)	1,08 (0,06–18,12)	NA
Protein C manjak	0,3	2,29 (0,2–26,43)	3,05 (0,24–38,51)	5,15 (0,26–102,22)	5,93 (0,23–151,58)	NA
Protein S manjak	0,2	3,55 (0,35–35,72)	20,09 (3,7–109,15)	2,83 (0,76–10,57)	2,11 (0,47–9,34)	NA
Lupus antikoagulans	2	NA	2,4 (0,8–7)	1,5 (0,5–4,6)	NA	NA
Antikardiolipin antitijela		3,4 (1,3–8,7)	3,3 (1,6–6,7)	2,7 (1,7–4,5)	1,42 (0,42–4,77)	6,9 (2,7–17,7)

NA-not available (nedostupno)

Izvor: Simcox L, Ormsher L i sur.. Thrombophilia and Pregnancy Complications. Int J Mol Sci. 2015;16(12);28418-28. doi:10.3390/ijms161226104

5.4. Duboka venska tromboza

Duboka venska tromboza (DVT) je zgrušavanje krvi u dubokim venama udova ili zdjelice. Glavni uzrok je plućne embolije, koja nerijetko može biti smrtonosna.

Za razliku od varikoznih vena, edema donjih ekstremiteta i nožnih ulcera koji su opisani i prikazani još u antičkoj literaturi i umjetnosti, prvi prikazi slučajeva kompatibilnih sa DVT se pojavljuju tek u srednjem vijeku. Tijekom renesanse su stvorene hipoteze o DVT uzrokovanom trudnoćom, za koju se smatralo da nastaje kao posljedica retencije „zlih raspoloženja“. Isto tako se smatralo da je postpartalna DVT uzrokovana retencijom neiskorištenog mlijeka u nogama („mliječna noga“) stoga se u kasnim 1700-im se poticalo dojenje kao prevencija DVT. Najčešća i najpopularnija metoda koju su liječnici koristili kako bi oslobodili „zlo raspoloženje“ tijekom 17. stoljeća je bilo puštanje krvi. Ova tehnika se koristila za liječenje DVT i drugih bolesti do kraja 19. stoljeća (20).

Više faktora je bitno da bi se razvila DVT u trudnoći. Venska staza povećava šansu za nastanak DVT. Povećana venska rastezljivost i kapacitet, koji rezultira smanjenim protokom krvi u donjim udovima se mogu dokazati već od prvog tromjesečja trudnoće. Ove promjene se udružene sa još 20-25%-tnim povećanjem sveukupne cirkulacije u trudnoći. Opstrukcija donje šuplje vene radi rasteće maternice mogu istu rezultirati smanjenim protokom venske krvi. Smanjenje u brzini protoka krvi je najizraženija u lijevoj nozi kada je trudnica u ležećem položaju jer vjerojatno pretjerani pritisak lijeve zajedničke ilijačne vene desnom zajedničkom ilijačnom arterijom dok se križaju dovodi do povećane venske staze lijeve noge. To može objasniti dominantnost prevalencije DVT u lijevoj nozi tijekom trudnoće (21).

Tijekom trudnoće većina venskih tromboza je ograničena na područje donjih ekstremiteta. Otprilike 70% dubokih venskih tromboza u trudnoće se nalazi u iliofemoralnim venama za razliku od opće populacije gdje kod većine slučajeva DVT se nalazi u venama lista (3).

Znakovi i simptomi ovise o stupnju okluzije i intenzitetu upalnog odgovora. Na zahvaćenom ekstremitetu prisutna je bol i otečenost. Ponekad arterijski refleksni spazam može uzrokovati bljedilo, hladnoću ekstremiteta sa smanjenom pulsacijom. Isto tako može postojati značajan ugrušak, ali sa smanjenom boli, crvenilom i otečenosti (3). Najčešći simptomi na koje se trudnice žale su nelagoda u donjim ekstremitetima (80-95%) i edem donjih ekstremiteta (80-88%). Simptomi su češće izraženi na lijevoj strani. Prisutnost izolirane boli u području donjeg abdomena i zdjelice mogu rijetko biti simptomi zdjelice DVT (22).

5.5 Plućna embolija

Plućna embolija (PE) nastaje kada krvni ugrušak se oslobodi te putuje krvnom strujom i začepi plućnu arteriju. Najčešći tip plućnog embolusa je krvni ugrušak, koji nastaje radi venske staze i nedovoljnog protoka krvi. Ako tijelo uspije razgraditi ugruške, oštećenja su manja. Međutim velikim ugrušcima je potrebno više vremena za razgradnju, time je oštećenje veće i može doći do smrti.

Plućna embolija pogađa 1 u 1000-3000 žena u trudnoći ili puerperiju. Najozbiljnija manifestacija, masivna PE uzrokuje hemodinamsku nestabilnost kroz akutnu opsežnu opstrukciju plućne arterije i povezana je sa 15-50% uzroka hospitalnog morbiditeta. Tijekom trudnoće do 7% PE se može manifestirati u masivnu PE i odgovorna je za 10-15% maternalnog morbiditeta u Europi i Sjevernoj Americi (23).

Klinička prezentacija PE u trudnoći je ekstremno varijabilna. Dok tipični znakovi i simptomi mogu biti prisutni, kod PE mogu biti prisutni atipični i blage kliničke prezentacije zbog kojih dolazi do odgađanja pravovremenog postavljanja dijagnoze. Znakovi i simptomi suspektne DVT i PE se često preklapaju sa klasičnom dispnejom i edemima koji su prisutni kod fizioloških trudnoća (24). Studije su pokazale da manje od 10% trudnica koje su imale znakove i simptome koji su sugerirali na PE su bile dijagnostički obrađene na PE. Stoga je bitno da ima visoku razinu sumnje kod trudnica sa simptomima koji mogu sugerirati na postojanje PE (25).

Većina trudnica kod kojih je uočena plućna embolija također ima i uočljive kliničke znakove DVT. Simptomi su: dispneja, tahipneja, kašalj, hemoptiza, nesvjestica, tahikardija, strah. Najčešći simptomi koji mogu sugerirati na PE su: dispneja (62%), bol u prsištu (55%), kašalj (24%) i znojenje (18%) (25.26).

5.6 Površni venski tromboflebitis

Površni venski tromboflebitis (SVT) je lokalizirana upalna reakcija vena koje se nalaze ispod kože. Površna manifestacija uključuje: bol, eritem i napetost na mjestu upale. Stanje kao takvo je samoograničavajuće i nije ozbiljno i fatalno. Međutim može ograničavati pokret i može se razviti u DVT i PE (27).

Ovo stanje je potaknuto samom trudnoćom. Liječi se simptomatski, liječenje uključuje kompresiju i analgeziju (28).

6. DIJAGNOSTIKA

6.1 Trombofilije

Trombofilija se utvrđuje pretragama krvi. Testiranje ima smisla ako će rezultati imati utjecaj na nadzor pacijenata sa VTE u smislu intenziteta i trajanja terapije, implementacije preventivnih mjera ili izbjegavanja izlaganja rizičnim faktorima koji se mogu izbjeći. Kako bi se izbjegla pogrešna interpretacija, sekundarni razlozi patološko pozitivnog laboratorijskog testa se treba uzeti u obzir. Osim direktnog DNK testa, obavezno je ponoviti testiranje kako bi se uspostavila dijagnoza trombofilije (29).

Faktor V Leiden trombofilija se dijagnosticira pomoću APC (aktivirani protein C) test otpora (abnormalni rezultati se potvrđuju pomoću DNK metoda) ili samo sa testiranjem DNK da bi se potvrdila prisutnost gena G1691A. Test otpora APC se temelji na sposobnosti APC da produži aPTT (aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme) kroz inaktivaciju faktora Va i VIIa. Rezultat se izražava kao omjer između vremena zgrušavanja određen prisutnošću ili odsutstvu APC (APC omjer osjetljivosti – APCsr). Mane prve generacije ovog testa je što ne može razlikovati da li se radi o homozigotnoj ili heterozigotnoj faktor V Leiden mutaciji. Druga generacija ovog testa može skoro pa 100% diferencirati prisutnost faktor V Leiden mutaciju jer se plazma ispitanika dilatira sa ljudskom plazmom u kojoj je manjak faktora V Leiden uz dodatak heparin neutralizatora. Za testiranje ove trombofilije preporučuje se druga generacija APC test otpora ili direktno DNK testiranje. APC test otpora je isplativ što se tiče omjera troška i efektivnosti jer može otkriti druge razloge otpornosti APC i točan je kao i DNK test. Trudnice se testiraju na faktor V Leiden mutaciju ukoliko su imale idiopatsku VTE i jaku obiteljsku predispoziciju za nastanak VTE, ponavljajuće VTE, neobjašnjeni gubitak trudnoće, VTE u trudnoći, puerperiju i tijekom uzimanja hormonske terapije te ako imaju asimptomatskog člana obitelji sa dijagnosticiranom faktor V Leiden mutacijom (30).

Protrombin G20210A mutacija je druga najčešća nasljedna trombofilija. Ova mutacija je češća u južnim dijelovima Europe od sjeverne Europe. Ova mutacije se detektira DNK genotipizacijom koristeći PCR (polimeraza reakcija lanca) testove (29).

Manjak antitrombina je rijetka nasljedna trombofilija sa incidencijom u općoj populaciji 0,02%. Antitrombin je serinski inhibitor proteaze koji svoj antikoagulacijski učinak vrši inaktivacijom trombina i faktora Xa. Dva tipa manjka antitrombina se diferenciraju pomoću antigenskih analiza i analiza aktivnosti. Antigenske analize mjere količinu antitrombina bez obzira na njihovu funkciju. Funkcijske analize su pretežito kromogenske analize koje su

trombin ili faktor Xa bazirane. DNK analiza se može uzeti u obzir kako bi se otkrila vrsta ove trombofilije (29).

Manjak proteina C je nasljedna trombofilija rijetka u općoj populaciji. Postoje dva tipa ove trombofilije. Tip 1 manjka proteina C je karakteriziran smanjenom razinom antigena i aktivnosti, dok su kod tipa 2 antigenske razine proteina C normalne a razine aktivnosti proteina C su smanjene. Kod pacijenata sa VTE prvi tip je češći (75-80%). Dijagnosticira se antigenim i funkcijskim analizama (29).

Prevalencija manjka proteina S u općoj populaciji je 0,1-0,7%. Klinička prezentacija je dosta slična manjku proteina C. Razine proteina S je teško odrediti uzeći u obzir da je kofaktor za put APC. Funkcijske analize su najčešće aPTT bazirane. Funkcijske analize mogu odrediti kvantitativni i kvalitativni manjak proteina S. Kod prvog testiranja su mogući lažno pozitivni testovi, jer iz još neobjašnjelog razloga kod zdravih osoba je mogući 10-15% prikazan manjak proteina S, a nakon drugog testiranja te razine budu normalne. Antigenim analizama se mjeri ukupni protein S bez obzira na funkciju (29).

Manjak prirodnih koagulacijskih inhibitora je rijedak u općoj populaciji stoga je velika šansa za pogrešnu dijagnozu manjka antitrombina, proteina C i proteina S za razliku od drugih nasljednih trombofilija. Kako bi se potvrdila točnost testiranja potrebno je ponoviti testiranje ukoliko pacijent nije na antikoagulacijskoj terapiji. Tijekom trudnoće, puerperija i uzimanje hormonske terapije se ne bi trebalo provoditi testiranje proteina S jer razina estrogena u plazmi smanjuje razinu proteina S. Razine antitrombina također mogu biti smanjene radi trudnoće. Dok razine proteina C mogu narasti radi trudnoće i time dati lažno negativan nalaz (29).

Antifosfolipidni sindrom (APS) je navažnija stečena trombofilija. Za dijagnozu APS je potrebna kombinacija barem jednog kliničkog i jednog laboratorijskog kriterija koji prikazuje ustrajnost prisutnosti antifosfolipidnih antitijela najmanje 12 tjedana (tablica 2). Samo tri klasična antifosfolipidna antitijela su potrebna za dijagnozu APS. Nije svaki test klinički relevantan. Trostruko pozitivni test uz tromboembolijski događaj i komplikaciju u trudnoći najvjernije prikazuje prisutnost APS (29).

Tablica 2. Definicija APS prema Sapporo klasifikacijskim kriterijima

Klinički kriteriji	
Vaskularna tromboza	Jedna ili više epizoda tromboze arterije, vene ili male žile bilo kojeg tkiva ili organa. Tromboza mora biti potvrđena objektivnim kriterijima. Za histopatološku potvrdu tromboza mora biti prisutna bez znakova upale stijenke žile.
Morbiditet u trudnoći	<ul style="list-style-type: none"> • Jedna ili više neobjašnjiva smrt morfološki zdravog fetusa iznad 10.tj gestacije • Jedan ili više prijevremeni porod normalnog nedonoščeta prije 34 tj. zbog eklampsije, ozbiljne preeklampsije, prepoznate placentalne insuficijencije • Tri ili više neobjašnjivi uzastopni pobačaji prije 10.tj gestacije sa maternalnim anatomskim i hormonalnim poremećajima (kromosomski razlozi su isključeni)
Laboratorijski kriteriji	
Lupus antikoagulans	Prisutan u plazmi 2-3 puta u barem 12 tjedana razlike detektiran prolongacijom fosfolipidno ovisnog vremena zgrušavanja koristeći različite metode testiranja
Antikardiolipin	Antitijela ACL IgG ili IgM izotipa u serumu ili plazmi prisutni u srednjem ili visokom titru, dva ili više puta u 12 tjedana. Mjeren ELISA analizom
Anti-b2GP	Anti-b2GP antitijela IgG ili IgM izotipa u serumu ili plazmi, titar veći od 99. percentile barem dva ili više puta u 12 tjedana. Mjeren Elisa analizom.

Izvor: . Hart C, Linnemann B. Laboratory Diagnostics in Thrombophilia. Hämostaseologie. 2019;39(1);49-61. doi: 10.1055/s-0039-1677840

Testiranje svih trudnica na trombofiliju se ne isplati. Jer VTE može dobiti ona sa genetski nasljeđenom trombofilijom i one bez nje. Tijekom odluke za testiranje na trombofiliju trebaju se uzeti mnoge stavke u obzir, ograničenost samih testova i stanja pacijenata. Uz to treba znati kako protumačiti same rezultate kako bi se pružila najbolja moguća skrb za pacijenticu sa VTE (31).

6.2 Venski tromboembolizam (VTE)

Dijagnoza VTE u trudnoći je izazov radi fizioloških promjena u trudnoći koje se mogu preklapati sa znakovima i simptomima DVT i PE. Zbog velikog opreza da pogrešna dijagnoza VTE može uzrokovati velike posljedice za majku, prag za testiranje VTE u trudnoći je nizak. To dovodi do niske prevalencije potvrđene VTE u trudnica, 2-7% trudnica u odnosu na 15-20% populacije koja nije trudna (32).

Razina D-dimera u plazmi je neinvazivna, jednostavna i jeftina krvna pretraga koja se naširoko koristi kako bi se isključila dijagnoza VTE u populaciji koja nije trudna (32).

D-dimer molekule su izazvane kroz uništavanje umreženog fibrina tijekom fibrinolize. Generacija D-dimera zahtijeva aktivnost tri enzima: trombin, aktivirani faktor XIII (faktor XIIIa) i plazmin. Proces započinje kada trombin izazvan koagulacijskim sustavom pretvori topivi fibrinogen u monomere fibrina. Ovi monomeri onda formiraju fibrin polimere kroz nekovalentne interakcije temeljene na alosteričkim promjenama u proteinu kao rezultat rascjepa trombina na fibrinopeptide. Fibrin je ojačan kroz interakciju sa faktorom XIII, koji nakon što je aktiviran od strane trombina, umrežuje se sa D domenom susjednog monomera fibrina. Metabolizam plazmina fibrinskog ugruška rezultira nastankom D-dimer molekule (33).

Obzirom da trudnoća sama po sebi fiziološki uzrokuje porast D-dimera postoje nesuglasice o primjerenosti mjerenja razine D-dimera u trudnoći za dijagnozu VTE. Trenutno mjerenje D-dimera u trudnica kako bi se isključilo postojanje PE preporučuju u svojim kliničkim smjernicama samo Europsko društvo kardiologa (ESC) i Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis. Dok sva ostala udruženja uključujući i ona perinatološka (navedena u ovom radu) u svojim kliničkim smjernicama ne preporučuju mjerenje D-dimera kao metodu dijagnostike. D-dimeri mogu biti sigurna opcija za dijagnostiku VTE u trudnoći, međutim problem je što su istraživanja ograničena što se tiče samih trudnica stoga uz dovoljno provedenih istraživanja D-dimeri postanu potvrđena dijagnostička metoda za dijagnosticiranje VTE u trudnoći (32).

6.3 Duboka venska tromboza

Nedavne studije su pokazale kako korištenje tradicionalnih dijagnostičkih metoda za potvrđivanje DVT bazirane na pretestnoj kompatibilnost, D-dimeru i kompresijskom ultrazvuku nisu validne i potreban je pristup specifičan za trudničku populaciju (34).

Korištenjem podataka iz jedna studije, Chan i suradnici su zaključili tri varijabilna prediktorna klinička pravila, „LEFt" pravilo. Svako varijabli se dodaje 1 bod, a varijable su: lijeva noga, razlika u opsegu jednog lista veća od 2 cm i prvo tromjesečje. Istraživanja su pokazala da mnoge trudnice kojima je dijagnosticirana DVT su imale barem jednu od ovih varijabli. Ova opcija se pokazala mnogo boljom za utvrđivanje pretestne kompatibilnosti za DVT za razliku od Wells pravila koja se koristi za populaciju koja nije trudna (34,35).

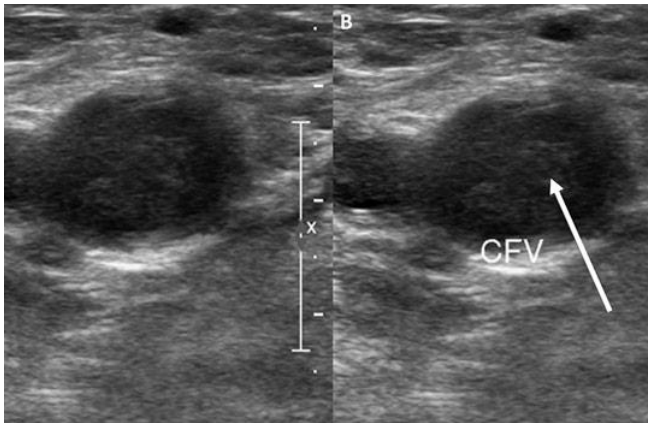
Kao što je navedeno u prethodnom poglavlju, razine D-dimera se fiziološki mijenjaju samim stanjem trudnoće. Chan i suradnici su predložili da se razine D-dimera u trudnoći istraže tako da se mjere svako tromjesečje i da se tako postave referentne vrijednosti. Međutim otežavajuće okolnosti su relativno niska prevalencija DVT i različite D-dimer analize i laboratorijski instrumenti. Stoga mjerenje D-dimera nije pouzdano i utvrđena dijagnostička metoda za utvrđivanje DVT u trudnoći (34).

Kompresijski ultrazvuk noge kao takav je siguran za vrijeme trudnoće. Problem leži u tome što je u trudnoći češća iliofemoralna bolest (uključujući vene zdjelice) za razliku od venskih tromboza u području lista koje su rjeđe u trudnoći. Procjena vena zdjelice ultrazvukom je sputana rastućom maternicom i fetusom koji zamračuju prikaz tih žila. Stoga strategije dijagnostike kompresijskim ultrazvukom moraju biti prilagođene ovim otežavajućim faktorima (34).

Chan i suradnici u svojem istraživanju su istaknuli važnost vizualizaciju ilijačnih vena u simptomatskih trudnica. Uzastopna ultrazvučna vizualizacija ilijačnih vena tijekom sedam dana može isključiti DVT u simptomatskih trudnica (36).

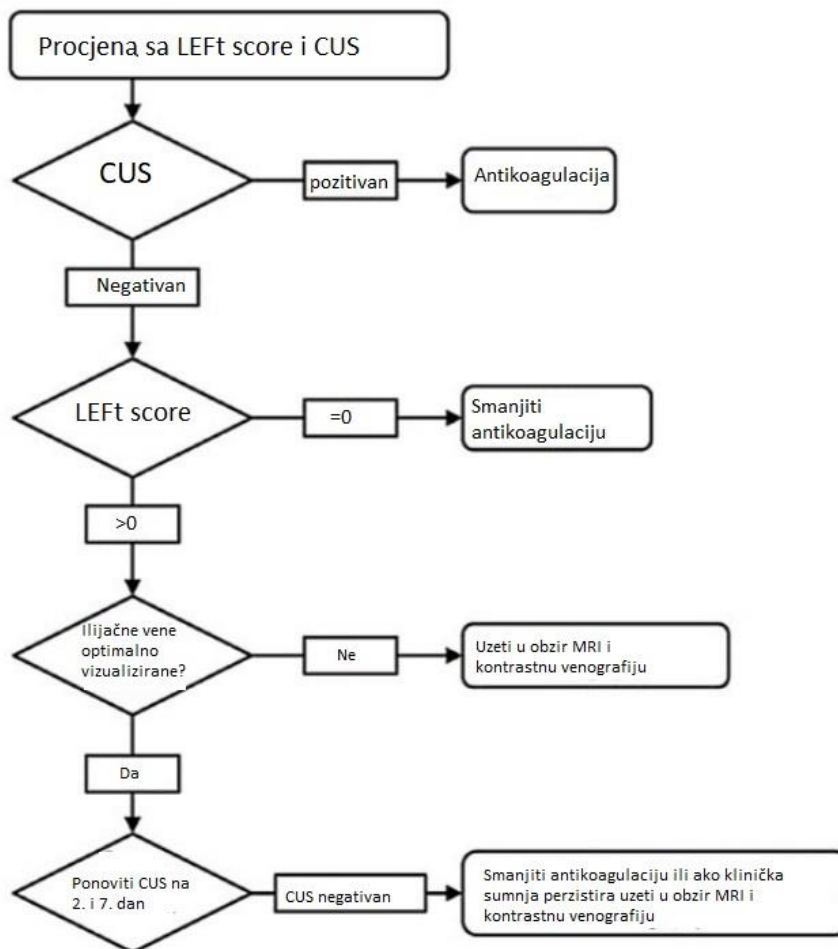
Na slici (slika 1) je prikazan ultrazvučni prikaz DVT. Ultrazvučna snimka prikazuje presječni pogled femoralne arterije i zajedničke femoralne vene bez pritiska (slika lijevo) i sa pritiskom (slika desno). Strijelica ukazuje na ne stlačiv ugrušak u zajedničkoj femoralnoj veni.

Slika 1. Ultrazvučni prikaz DVT



Izvor: . Khan F, Vaillancourt C, Bourjeily G. Diagnosis and management of deep vein thrombosis in pregnancy. *BMJ*. 2017;357. doi: 10.1136/bmj.j2344

Slika 2. Preporučeni algoritam za dijagnostički pristup kod trudnica sa suspektnom DVT



Izvor: . Chunilal S, Bennett A. Diagnosis and Management of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Pregnancy. *Seminars in Thrombosis & Hemostasis*. 2016;42(7):760-773. doi: 10.1055/s-0036-1587684

Ukoliko je ultrazvučni prikaz negativan, a postoji sumnja na ilijačnu DVT (prisutna bol u leđima i stražnjici) u obzir se može uzeti magnetska rezonanca i kontrastna venografija. Međutim u većini slučajeva DVT se dokazuje kompresijskom ultrasonografijom (22).

6.4 Plućna embolija (PE)

PE je povezana sa značajnim mortalitetom u trudničkoj populaciji. Ostaje vodeći uzrok maternalnog mortaliteta u razvijenim zemljama unatoč brojnim istraživanjima vezanim uz dijagnostiku i liječenje. Klinička ispitivanja su neprevodiva radi teškog pronalaženja ispitanika i jer se tradicionalna ispitivanja vezana uz dijagnostiku PE ne provode na trudnicama. Kliničke smjernice se uglavnom temelje na rezultatima istraživanja koja su provedena na populaciji koja nije trudna i na nekoliko postojećih observacijskih studija provedenih na trudnicama (37).

Pravilo kliničkog predviđanja određuje pretestnu vjerojatnost PE, dobro uspostavljena u ne trudničkoj populaciji, izvedeno je iz studija koje nisu uključivale trudničku populaciju. Pravilo kliničkog predviđanja nije potvrđeno u trudnoći. Neke stavke u tim pravilima su irelevantne za trudničku populaciju kao što je dob iznad 65 i akutni malignitet. RCOG i SOGC su protiv korištenja pravila kliničkog predviđanja dok druge kliničke smjernice ih uopće ne spominju (37).

Kompresijski ultrazvuk u kombinaciji sa direktnim prikazom i Doppler evaluacijom ilijačnih vena je izbor testa za dijagnozu DVT donjih udova u trudnica. Izvođenjem prikaza nožnih vena u trudnica sa suspektnom PE koja će potvrditi postojanje DVT će dovesti do iste terapije antikoagulacijom kao i za PE ali bez radioaktivne izloženosti. Ultrazvuk ne nosi rizik od radijacije kao CTPA i ventilacijsko perfuzijska scintigrafija. Working Group in Women's Health the Society of Thrombosis and Haemostasis i Europsko društvo kardiologa preporučuju bilateralni ultrazvuk donjih udova kod svih trudnica sa suspektnom PE bez obzora da li imaju simptome DVT dok RCOG i American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology preporučuju ultrazvuk jedino ako su prisutni simptomi DVT. Učinak ultrazvuka u dijagnostici PE bez znakova DVT racionalno je dosta nizak i može samo

odgoditi pravovremeno dijagnosticiranje PE. Cooper u svojoj retrospektivnoj studiji na 158 trudnica sa suspektnom PE koje su imale bilateralni ultrazvuk donjih udova je uočio da kod onih bez znakova DVT, DVT nije uočena. Stoga rutinski ultrazvuk se čini ekonomski neisplativim, ali to još nije moguće dovoljno dokazati dok nije dovoljno podataka o stopi abnormalnih ultrazvuka u trudničkoj populaciji (37).

Rendgen snimka prsišta nije dovoljno specifična i osjetljiva za detektiranje PE. Međutim bitna je u evaluaciji PE jer može detektirati druge patologije koje mogu objasniti pacijentičine simptome. Rendgen snimka je bitna kako bi se objasnio abnormalni nalaz ventilacijsko perfuzijske scintigrafije. Fetalna izloženost radijaciji od jedne rendgen snimke prsišta je neznatna i još minimizirana olovnom zaštitom. Mnoge kliničke smjernice medicinskih društava uključuju u svoje algoritme za dijagnostiku PE rendgen snimku prsišta (37).

CTPA je trenutni standard u dijagnostici PE radi njegove točnosti, dostupnosti i dobre rezolucije. Izvodi se pomoću CT skenera sa više detektora nakon postavljanja intravenoznog kontrasta. Prije pretrage potrebno je dati upute za disanje i tijekom pretrage ruke trebaju biti postavljene iznad glave (38).

Slika 3. CTPA prikaz bilateralne PE u trudnice (28. tjedan gestacije)



Izvor: <https://www.siemens-healthineers.com/sk/news/mso-pe-in-pregnant-women.html>

Ventilacijsko perfuzijska scintigrafija (V/Q scan) je dijagnostička metoda sastavljena od dva slikovna prikaza koji služe za dijagnosticiranje problema u području pluća. Sastoji se od ventilacijske scintigrafije kojom se mjeri količina udahnutog i izdahnutog zraka i perfuzijske scintigrafije kojom se mjeri cirkulacija. Tijekom pretrage se koristi kontrast za prikaz ugruška (39).

CTPA je uveliko zamjenio ventilacijsko perfuzijsku scintigrafiju kao izbor dijagnostike za PE u općoj populaciji, međutim za dijagnostiku trudničke populacije još uvijek postoje dileme.

Većina kliničkih smjernica preporučuje ventilacijsko perfuzijsku scintigrafiju kako bi se smanjila izloženost radijaciji bez obzira na bolji prikaz i veću točnost koju pruža CTPA. Tijekom izvođenja ventilacijsko perfuzijske scintigrafije doze intravenoznog kontrasta su manje od onih dane općoj populaciji (37).

7. LIJEČENJE

Optimalni menadžment VTE u trudnoći nije podvrgnut velikim kliničkim studijama da se osiguraju prakse temeljene na dokazima. Odluka o načinu liječenja je izazovna jer se treba uzeti u obzir dobrobit majke i djeteta. Trenutne preporuke su osnovane na observacijskim studijama ili dokazima skupljenih iz studija na općoj populaciji (3,40).

Antikoagulacija je uglavnom inicirana nefrakcioniranim heparinom ili niskomolekularnim heparinom. Međutim većinu kliničkih smjernica preporučuje niskomolekularni heparin radi bolje biodostupnosti, predvidljive reakcije na dozu, smanjenog rizika od osteoporoze i trombocitopenije i manje učestalosti primjene.

7.1 Nefrakcionirani heparin (UFH)

Nefrakcionirani heparin je brzo djelujući prorjeđivač krvi koji djeluje zajedno sa antitrombinom kako bi zaustavio nastanak ugruška. Spaja se na antitrombin i pojačava njegovu sposobnost da koči dva najjača faktora zgrušavanja, faktor Xa i IIa, uglavnom unutar nekoliko minuta. Prednosti nefrakcioniranog heparina su: brzi ulazak u cirkulaciju i brzo sprječavanje nastanka ugruška, brza eliminacija nakon prestanka uzimanja, u slučaju nuspojava brzo spriječen sa antidotom, jeftin u odnosu na druge heparine. Potencijalne nuspojave su: nekontrolirano krvarenje, gubitak snage u kostima, povišeni jetreni enzimi, heparin inducirana trombocitopenija (41).

Nefrakcionirani heparin se preporučuje za početno liječenje tromboembolizma u situacijama gdje porod, operacija i tromboliza su neophodne. Primjenjuje se na dva načina: inicijalna intravenska terapija praćena prilagođenom dozom subkutano nefrakcioniranog heparina svakih 12 sati ili dva puta dnevno subkutanom primjenom. Doze su prikazane u tablici 3.

Tablica 3. Doziranje nefrakcioniranog heparina

Antikoagulacijski režim	Doze
Minidoza profilaksa	5000 IU sc svakih 12 sati
Profilaksa	5000-10000 IU sc svakih 12 sati 5000-7500 IU sc svakih 12 sati u prvom tromjesečju 7500-10000 IU sc svakih 12 sati u drugom

	tromjesečju 10000 IU sc svakih 12 sati u trećem tromjesečju, osim ako je aPTT povišen
Terapijska doza	10000 IU ili više sc svakih 12 sati do željene razine aPTT

Izvor: . Cunningham F, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY. Williams Obstetrics, 25. izd. New York (SAD): McGraw-Hill Education; 2018. str. 1004-1022.

7.2 Niskomolekularni heparin (LMWF)

Niskomolekularni heparin je izveden iz nefrakcioniranog heparina depolimerizacijom dugih lanaca heparina u kratke lance. To omogućuje dulje djelovanje i predvidljiviji učinak u tijelu. Djeluje na sličan način kao i nefrakcionirani heparin kako bi zaustavio stvaranje ugrušaka u krvi (42). Niskomolekularni heparin kao i nefrakcionirani heparin ne prolazi kroz placentarnu barijeru stoga je siguran za fetus.

Niskomolekularni heparin je preferiraniji izbor antikoagulacije od nefrakcioniranog heparina za zbrinjavanje VTE u trudnoći radi veće sigurnosti i manjeg rizika od krvarenje i heparin inducirane trombocitopenije. Eliminira se iz tijela urinom stoga se ne preporučuje kod trudnice sa bubrežnim oštećenjima. Kod takvih trudnica izbor terapije je nefrakcionirani heparin. Niskomolekularni heparini koji su prigodni za trudnice su: enoksaparin, tinzaparin i dalteparin (3,40). Doziranje je prikazano u tablici 4.

Tablica 4. Doziranje niskomolekularnog heparina

Antikoagulacijski režim	Doze
Profilaksa	Enoksaparin, 40 mg sc jedanput dnevno Dalteparin, 5000 IU sc jedanput dnevno Tinzaparin, 4500 IU sc jedanput dnevno
Terapijska doza	Enoksaparin, 1 mg/kg svakih 12 sati Dalteparin, 200 IU/kg jedanput dnevno Tinzaparin, 175 IU/kg jedanput dnevno Dalteparin, 100 IU/kg svakih 12 sati

Izvor: . Cunningham F, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY. Williams Obstetrics, 25. izd. New York (SAD): McGraw-Hill Education; 2018

Ranije recenzije su utvrdile da je niskomolekularni heparin siguran i učinkovit. Međutim 2002. godine proizvođač Lovenoxa je upozorio da uporaba tijekom trudnoće je povezana sa kongenitalnim abnormalnostima i većim rizikom od krvarenja. Nakon svoje opsežne recenzije ACOG je zaključio da su ovi rizici iznimno rijetki, da njihova pojavnost nije viša od očekivane i da ne postoji uzročno-posljedična veza. Zaključili su da su enoksaparin i dalteparin sigurni za primjenu tijekom trudnoća. Istraživanja koja su nakon toga provedena su također potvrdile tu činjenicu (3).

7.3 Derivati varifarina

Antagonista vitamina K su kontradicioni u trudnoći jer prolaze placentarnu barijeru i mogu uzrokovati fetalnu smrt i malformacije. Prestanak uzimanja antagonista vitamina K prije šestog tjedna gestacije uklanja rizik od varifarin uzrokovanim embriopatijama. Varifarin se može primjenjivati postpartalno (3,40).

7.4 Komplikacije antikoagulacije

Tri najvažnije komplikacije povezane sa antikoagulacijskom terapijom su: krvarenje, trombocitopenija i osteoporozna. Rizik za zadnje dvije se mogu smanjiti korištenjem niskomolekularnog heparina. Najozbiljnija komplikacija je krvarenje koja se može pojaviti ukoliko je bila nedavna operacija ili laceracija. Isto tako uzrok problematičnog krvarenja može biti pretjerana doza heparina (3).

Postoje dva tipa heparin inducirane trombocitopenije. Prvi tip je najčešći, benigna, neimuna reverzibilna trombocitopenija koja se pojavi u prvim danima dobivanja terapije i riješi se otprilike 5 dana nakon prestanka terapije. Drugi tip je ozbiljan oblik heparin inducirane trombocitopenije koji nastaje radi imunološke reakcije koja uključuje IgG antitijela. Dijagnosticira se na temelju nalaza količine trombocita, čiji broj padne za najmanje 50% nakon uzimanje antikoagulacijske terapije (3).

7.5 Elastične čarape i filteri donje šuplje vene

Iako neke smjernice preporučuju uporabu kompresivnih čarapa kako bi se smanjili simptomi DVT kao što su edemi i bol, meta analiza šest randomiziranih kontroliranih ispitivanja na 1462 ispitanika koji nisu trudni je utvrdila da uporaba kompresivnih čarapa nije povezana sa prevencijom post-trombotskog sindroma u usporedbi sa kontrolnom skupinom. Međutim autori su utvrdili da su trenutni dokazi ograničeni i da su potrebna daljnja ispitivanja (23).

Filter donje šuplje vene je mali uređaj koji može spriječiti dolazak ugruška u pluća. U trudnoći trebaju se postavljati samo na privremeno u sljedećim situacijama: akutna VTE kod koje je antikoagulacija kontraindicirana, nastanak DVT blizu termina poroda, povratak VTE unatoč adekvatnoj antikoagulaciji (23).

8. KLINIČKE SMJERNICE

Tablica 5. Sažeti prikaz kliničkih smjernica za trombofilije u trudnoći

	Probir	Dijagnoza	Liječenje
ACOG	<p>Svaku trudnicu pitati o osobnoj i obiteljskoj povijesti VTE</p> <p>Testiranje na nasljedne trombofilije kod VTE u osobnoj i obiteljskoj povijesti</p> <p>Testiranje na antifosfolipidna antitijela ukoliko postoje klinički kriteriji (str. 36)</p>	<p>Osobna povijest VTE:</p> <p>Testiranje na nasljedne trombofilije</p> <p>Testiranje za APS uključuje: lupus antikouglans, antikardiolipin antitijela (IgG i IgM), anti-β2-gliko-protein I (IgG i IgM) – pozitivni test se potvrđuje nakon ponovljenog testa nakon 12 i više tjedana</p>	<p>Profilaktična doza niskomolekularnog heparina ili nefrakcioniranog heparina.</p> <p>Kod APS klinički nadzor ili profilaktična doza niskomolekularnog heparina ili nefrakcioniranog heparina.</p>
RCOG	<p>Dokumentirana procjena rizika za sve trudnice</p> <p>Testiranje na trombofiliju ako postoji prijašnja VTE i obiteljska predispozicija</p>	<p>Obiteljska povijest VTE i/ili manjka antitrombina, specifična trombofilija nije detektirana:</p> <p>Pretraga krvi na manjak antitrombina</p> <p>Neprovocirana VTE:</p> <p>Prisutnost antifosfolipidnih antitijela</p>	<p>Uzeti u obzir profilaaktičnu dozu niskomolekularnog heparina. Kod APS ako su prisutni 3 ili više rizičnih faktora profilaksa. 2 rizična faktora profilaksa od 28.</p>

			tjedna.
SOGC	Individualna procjena rizika za sve trudnice Rutinski probir na nasljedne trombofilije kod prve epizode VTE u trudnoći se ne preporuča Probir na APS jedino ako utječe na duljinu antikoagulantne terapije	Testiranje na prisutnost proteina S, proteina C, manjak antitrombina i antifosfolipidna antitijela	Profilaksa niskomolekularnim heparinom. Kod APS srednja ili terapijska doza niskomolekularnog heparina
Zajednica maternalne, neonatalne i ginekološke prakse Južne Australije	Procjena rizika za sve trudnice Probir na trombofilije ukoliko postoji jedan od rizičnih faktora (str.49)	Testiranje na: lupus antikoagulans, protein C i S, otpor aktiviranog proteina C, faktor V Leiden, protrombinski gen, homocistein, antitijela antikardiolipina. antifosfolipidna antitijeka	Homozigoti faktor V Leiden i protrombin mutacija klinički nadzor i profilaksa niskomolekularnim heparinom, obiteljska povijest: srednja i terapijska doza. Ostale trombofilije: klinički nadzor.
RANZCOG	Ne preporučuje se rutinski probir na trombofilije		Profilaksa niskomolekularnim heparinom kod

		Nije navedeno	značajne trombofilije i obiteljske povijesti. Kod mutacije antitrombina srednja i terapijska doza. Slabe trombofilije: klinički nadzor
--	--	---------------	--

Tablica 6. Sažeti prikaz prevencije i liječenja VTE u trudnoći

	ACOG	RCOG	SCOG	Australija	RANZCOG
Antikoagulacija	Niskomolekularni i nefrakcionirani heparin	Niskomolekularni heparin	Niskomolekularni heparin	Niskomolekularni heparin	Niskomolekularni heparin
Trajanje	3-6 mjeseci	6 tjedana-3 mjeseci	Min. 3 mjeseci	3-6 mjeseci	6-8 mjeseci
Mehanička profilaksa	/	Elastične čarape	Elastične čarape	Elastične čarape kao profilaksa za hospitalizirane trudnice	Elastične čarape do dvije godine
Vena cava filteri	/	U peripartalnom razdoblju kod VTE u ilijačnoj veni ili PE unatoč adekvatnoj antikoagulaciji	Akutna PE DVT i kontraindikacija za antikoagulaciju	/	Akutna DVT sa kontraindikacijom za antikoagulaciju
Porod	Nefrakcionirani	Prekid	Prkid	Nefrakcionira	Profilaksa

	heparin blizu termina poroda. Profilaktična doza niskomolekularnog heparina: prekid terapije 12 sati prije planiranog poroda ili carskog reza Prilagođena doza niskomolekularnog heparina: prekid terapije 24 sata prije poroda	niskomolekularnog heparina 24 sata prije poroda Intravenska primjena nefrakcioniranog heparina kod visokog rizika od krvarenja	heparinske terapije 24 sata prije poroda	ni heparin 24-36 sati prije poroda	niskomolekularnim heparin prekid 12 sati prije neuroaksijalne anestezije Terapijska doza prekid 24 sata prije
--	--	---	--	------------------------------------	--

8.1 American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG)

ACOG preporučuje da se svaku pacijenticu prilikom uzimanja anamneze pita o osobnoj i obiteljskoj povijesti tromboembolizma. Uzeći u obzir visoku incidenciju trombofilija u populaciji te nisku incidenciju VTE, probir za sve trudnice nije isplativ. Stoga ACOG preporučuje probir trudnica na trombofilije ukoliko postoji osobna povijest VTE povezana sa ne ponavljajućim rizičnim faktorima (frakture, operacije, produljena imobilizacija) te ako postoji povijest visoko rizične trombofilije i VTE u člana obitelji u prvom koljenu prije 50. godine. Testiranje na nasljedne trombofilije se ne preporučuje kod žena koje u ginekološkoj anamnezi imaju fetalnu smrt, abrupciju posteljice, preeklampsiju ili zastoj rasta fetusa radi nedovoljnih kliničkih dokaza da antepartalna profilaksa nefrakcioniranim ili niskomolekularnim heparinom prevenira recidiv kod takvih pacijentica (43,44). Probir na APS se provodi kod trudnica koje su imale neobjašnjivi VTE ili arterijski tromboembolizam, novi arterijski ili venski tromboembolizam tijekom trudnoće, povijest VTE koja se nije testirala prije. Opstetričke indikacije za probir na APS su: jedna ili više neobjašnjiva fetalna smrt prije 10. tjedna, jedan ili više prijevremeni porod prije 34. tjedna, tri ili više neobjašnjiva spontana pobačaja za redom prije 10. tjedna (3). Trudnice koje su imale povijest tromboza, a

nisu imale kompletnu evaluaciju mogućeg uzročnika, trebaju se testirati na antifosfolipidna antitijela i na nasljedne trombofilije (45).

Kao dva najočitija simptoma DVT ACOG ističe bol i otečenost ekstremiteta. Kod takvih simptoma za postavljanje dijagnoze DVT kao inicijalni dijagnostički test preporučuje se kompresivna ultrasonografija proksimalnih vena. Ukoliko su rezultati negativni ili dvosmisleni te se sumnja na trombozu ilijačne vene (otečenost cijele noge sa ili bez boli u slabinama, stražnjici i leđima) preporučuje se dodatna Doppler ultrasonografija ilijačne vene, venografija ili magnetna rezonanca (45).

Dijagnoza novo nastale PE se ne razlikuje od dijagnostike PE u običnoj populaciji. Za inicijalnu evaluaciju preporučuje se rendgen snimka prsišta, ukoliko je snimka normalna onda ventilacijsko perfuzijska scintigrafija te ukoliko je snimka abnormalna onda kompjuterizirana tomografija (CT) (45).

Kod žena sa povijesti VTE preporučuje se testiranje na nasljedne trombofilije koje se dokazuje pretragom krvi iz koje se očitava: mutacija Faktora V Leiden, mutacija protrombina G20210A i deficijencija antitrombina, proteina S i proteina C (45). APS se dijagnosticira pretragom krvi iz koje se očitava razina: lupus antikoagulant, antikardiolipin antitijela i anti- β 2-gliko-protein I (3).

Prilagođena doza antikoagulacijske terapije preporučuje se za sve trudnice sa akutnom VTE to uključuje i trudnice sa trombozama u anamnezi i trudnice koje imaju povećan rizik za nastanak VTE. Odluka o vrsti, dozi i načinu liječenja temelji se na ostalim rizičnim faktorima, kao što su: carski rez, prolongirana imobilizacija, pretilost, opstetričke komplikacije i osobna i obiteljska povijest trombofilija i VTE. Preporučeni oblik antikoagulansa su derivati heparina. Zbog veće pouzdanosti preporučuje se niskomolekularni heparin od nefrakcioniranog heparina za prevenciju i liječenje VTE u trudnoći i van nje. U slučaju alergije na heparin i heparin uzrokovane trombocitopenije potrebno se je konzultirati sa hematologom, te kao izbor liječenja preporučuje se Fondaparinux (sintetski pentasaharid). Oralni direktni inhibitori trombina (dabigatran) i anti-Xa inhibitori se ne preporučuju tijekom trudnoće i dojenja. Nisko molekularni heparin se primjenjuje jedanput ili dvaput dnevno subkutano, a nefrakcionirani heparin svakih 12 sati. Doze se prilagođuju obzirom na tjelesnu težinu i stadiju trudnoće. Trudnice koje profilaktički koriste nisko molekularni heparin trebaju ga prestati koristiti barem 12 sati prije planirane indukcije poroda ili carskog reza. Korištenje heparina preporučuje se tijekom puerperija (6 tjedana). Varifarin, nefrakcionirani heparin i

niskomolekularni heparin ne akumuliraju se u majčinom mlijeku i kompatibilni su tijekom dojenja (44,45). Uz profilaktične uporabe heparina tijekom trudnoće i 6 tjedana postpartalno, kod žena sa APS preporučuje se ultrasonografska procjena i antepartalno testiranje u trećem tromjesečju (3).

Tablica 7. Preporučena farmaceutska tromboprofilaksa u trudnoći i u puerperiju (ACOG)

Klinički scenarij	Antepartalni menadžment	Postpartalni menadžment
Bez povijesti VTE, bez trombofilije	Nadzor bez antikoagulacijske terapije	Nadzor bez antikoagulacijske terapije, profilaksa kod više rizičnih faktora (pretilost, carski rez, imobilnost)
VTE dijagnosticiran u trudnoći	Prilagođene doze heparina	Heparin min. 6 tjedana nakon poroda. Produljenje terapije ovisno o vremenu nastanka VTE, prijašnjim VTE, trombofiliji.
Jedna epizoda VTE uzrokovana traumom, operacijom, imobilnošću neuzrokovana trudnoćom, bez trombofilije	Nadzor bez terapije	Nadzor bez antikoagulacijske terapije, profilaksa kod više rizičnih faktora (pretilost, carski rez, imobilnost)
Povijest VTE nepoznata uzroka, nije na dugotrajnoj antikoagulacijskoj terapiji	Profilaktična, srednja ili prilagođena doza heparina	Profilaktična, srednja ili prilagođena doza heparina postpartalno
Nisko rizična trombofilija bez prijašnje VTE	Nadzor bez terapije	Nadzor bez antikoagulacijske terapije, profilaksa kod više rizičnih faktora (pretilost, carski rez, imobilnost)
Nisko rizična trombofilija sa VTE u obiteljskoj anamnezi (prvo koljeno)	Nadzor bez terapije ili profilaksa heparinom	Postpartalna profilaksa antikoagulacijskom terapijom ili srednja doza

		heparina
Nisko rizična trombofilija sa jednom epizodom VTE, bez dugotrajne antikoagulacijske terapije	Profilaktična ili srednja doza heparina	Postpartalna profilaksa antikoagulacijskom terapijom ili srednja doza heparina
Visoko rizična trombofilija, bez prijašnje VTE	Profilaktična ili srednja doza heparina	Postpartalna profilaksa antikoagulacijskom terapijom ili srednja doza heparina
Visoko rizična trombofilija sa jednom prijašnjom epizodom VTE	Profilaktična, srednja ili prilagođena doza heparina	Postpartalna antikoagulacijska terapije, srednja ili prilagođena doza heparina tijekom 6 tjedana (doza jednaka tijekom antepartalnog razdoblja)
Dvije ili više epizode VTE, bez dugotrajne antikoagulantne terapije	Srednja ili prilagođena doza heparina	Postpartalna antikoagulacijska terapije, srednja ili prilagođena doza heparina tijekom 6 tjedana (doza jednaka tijekom antepartalnog razdoblja)
Dvije ili više epizode VTE, dugotrajna antikoagulacijska terapija	Prilagođene doze heparina	Nastavak antikoagulacijske terapije. Oralni antikoagulansi ovisno o planiranom trajanju terapije, dojenju i željama pacijentice

Izvor: . American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018 Jul;132(1):e1-e17. doi: 10.1097/AOG.0000000000002706

8.2 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)

Kliničke smjernice izdane od RCOG su akreditirane od strane NICE. Prema RCOG sve žene bi trebale proći dokumentiranu procjenu rizika za VTE u ranoj trudnoći i prije trudnoće.

Procjena rizik se treba ponoviti ukoliko je žena hospitalizirana iz bilo kojeg razloga, ponovno se procjenjuje tijekom poroda i odmah nakon poroda.

Svaka trudnica koja ima četiri ili više rizična faktora (prikazano u tablici 8.) treba profilaktično primiti niskomolekularni heparin tijekom trudnoće i šest tjedana nakon trudnoće uz ponovnu procjenu rizika. Trudnica koja ima tri rizična faktora (tablica 8.) treba profilaktično primiti nisko molekularni heparin od 28. tjedna trudnoće i šest tjedana nakon poroda uz ponovnu procjenu rizika. Trudnice koje imaju dva rizična faktora (tablica 8., osim prijašnje VTE i trombofilije) trebaju profilaksu niskomolekularnim heparinom barem 10 dana nakon poroda. Trudnice koje su hospitalizirane trebaju primiti tromboprofilaksu nisko molekularnim heparin osim ako postoji specifična kontraindikacija kao što je rizik od poroda ili aktivnog krvarenja (46).

Tablica 8. Opstetrička tromboprofilaksa, procjena rizika i menadžment

Rizični faktori	Razina rizika	Menadžment
Bilo koja prijašnja VTE osim jednog događaja povezanim sa velikom operacijom	Visoki rizik	Antenatalna profilaksa sa niskomolekularnim heparinom Konzultacija sa stručnjakom/stručnim timom za tromboze u trudnoći
Hospitalizacija Jedna prijašnja VTE povezana sa velikim operativnim zahvatom Visoko rizična trombofilija bez VTE Komorbiteti (rak, zatajenje srca, aktivni SLE, nefrotski sindrom, tip I. DM sa nefropatijom, bolest srpastih stanica) Bilo koji kirurški zahvat (npr. apendektomija)	Srednji rizik	Antenatalna profilaksa niskomolekularnim heparinom

Sindrom hiperstimulacije jajnika (samo prvo tromjesječje)		
Pretilost (BMI>30) Dob>35 Paritet ≥ 3 Pušenje Velike varikozne vene Trenutna preeklampsija Nepokretnost Obiteljska povijest neporovociranih ili estrogen uzrokovanih VTE (prvo koljno) Nisko rizična trombofilija Višeploidna trudnoća IVF	Četiri ili više rizična faktora: profilaksa od prvog tromjesječja Tri rizična faktora: profilaksa od 28. tjedna	
Manje od tri rizična faktora (navedenih u retku iznad)	Niski rizik	Mobilizacija i prevencija dehidracije

Izvor: . Thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium, reducing the risk (green-top guideline no. 37A) [Internet]. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2015 [Pristupljeno 12.5.2022.]. Dostupno na: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37a/>

Trudnice koje su imale epizodu VTE povezanu sa manjkom antitrombina (nasljedne trombofilije) trebaju profilaksu većom dozom niskomolekularnog heparina (50% ili 75% pune doze) antenatalno i šest tjedana nakon poroda ili nakon povratka oralnoj antikoagulantnoj terapiji nakon poroda. Kod skrbi takvih trudnica potrebna je konzultacija sa hematologom koji je stručnjak za tromboze u trudnoći, također treba uzeti u obzir antenatalni anti-Xa monitoring i potencijalnu zamjenu antitrombina tijekom početka poroda ili prije carskog reza. Ostali oblici nasljednih trombofilija su manje rizični i mogu se kontrolirati standardnim dozama tromboprofilakse. Trudnice koje imaju APS i ponavljajuće VTE trebaju primati veće doze tromboprofilakse niskomolekularnim heparinom (50% do 75% pune doze). Također je potrebna konzultacija sa hematologom koji je stručan o ovom području. Žene koje imaju dugotrajnu terapiju varifarinom ili drugim oralnim antikoagulansom, trebaju zamijeniti

terapiju niskomolekularnim heparinom čim saznaju za trudnoću radi štetnosti tih lijekova na fetus, idealno unutar dva tjedna od zadnje menstruacije do šestog tjedna trudnoće.

Žene sa obiteljskom povijesti VTE, manjka antitrombina ili ne detektiranom specifičnom trombofilijom trebaju se testirati na deficijenciju antitrombina. Ukoliko je žena imala VTE koje su ničim izazvane potrebno je testiranje antifosfolipidna antitijela.

Trudnice koje imaju hiperemezu trebaju tromboprofilaksu niskomolekularnim heparinom sve dok se taj problem ne riješi. Kod sindroma hiperstimulacije jajnika tromboprofilaksa niskomolekularnim heparinom je potrebna u prvom tromjesečju. Trudnice koje su začele IVF-om i imaju tri rizična faktora trebaju tromboprofilaksu niskomolekularnim heparinom počevši od prvog tromjesečja.

Trudnice koje uzimaju niskomolekularni heparin treba educirati da prestanu sa uzimanjem terapije ukoliko imaju vaginalno krvarenje ili ako je započeo porod. Regionalne metode analgezije bi se trebale provoditi barem 12 sati nakon zadnje uzete profilaktične doze niskomolekularnog heparina, kod pune doze potrebno je čekati 24 sata. Tromboprofilaksa se treba nastaviti odmah nakon poroda ukoliko nije došlo do obilnijeg krvarenja i ako nije korištena regionalna analgezija.

Kao izbor tromboprofilakse preporučuje se niskomolekularni heparin, čija se doza određuje na temelju tjelesne težine. Ukoliko trudnica ima visoki rizik od tromboze, krvarenja i ako se koristi regionalna metoda analgezije izbor terapije je ne frakcionirani heparin. Danaparoid i Fondaparinux je izbor liječenja kod trudnica koje su netolerantne na heparin. Niske doze aspirina, varifarin, dextran, oralni trombin i Xa inhibitori se ne preporučuju tijekom trudnoće. Kompresivne čarape se preporučuju u trudnoći kod žena koje su hospitalizirane a kontraindicirana im je terapija heparinom.

Za svaku trudnicu i puerperu preporučuje se procjena rizika za VTE sa numeričkim bodovanjem (prikazano u obrazcu 1.) (46).

Obrazac 1. Procjena rizika za VTE

≥4 tromboprofilaksa od prvog tromjesečja
3 tromboprofilaksa od 28. tjedna trudnoće
≥ 2 tromboprofilaksa 10 dana postpartalno
Hospitalizacija tijekom trudnoće zahtijeva tromboprofilaksu
Produljena hospitalizacija (više od 3 dana) ili ponovna hospitalizacija tijekom puerperija

zahtijeva tromboprofilaksu		
Rizični faktori za VTE		
Postojeći rizični faktori	Kvačica	Rezultat
Prijašnja VTE (osim ako nije povezan sa velikim operativnim zahvatom)		4
Prijašnja VTE uzrokovana velikom operacijom		3
Poznata visoko rizična trombofilija		3
Komorbiteti (rak, zatajenje srca, aktivni SLE, nefrotski sindrom, tip I. DM sa nefropatijom, bolest srpastih stanica, ovisnik o drogama)		3
Obiteljska povijest neprovocirane VTE ili estrogen uzrokovane VTE u prvom koljenu		1
Poznata nisko rizična trombofilija (bez VTE)		1
Dob >35		1
Pretilost		1 (BMI>30) 2 (BMI>40)
Paritet ≥3		1
Pušenje		1
Velike varikozne vene		1
Opstetrički rizični faktori		
Preeklampsija u trenurnoj trudnoći		1
IVF		1
Višeploidna trudnoća		1
Carski rez u porodu		2
Elektivni carski rez		1
Instrumentirani porod vakuumom ili forcepsom		1
Produljeni porod (>24 sata)		1
Postpartalno krvarenje (>1l ili transfuzija)		1
Prijevremeni porod		1
Mrtvorođenče u trenutnoj trudnoći		1
Prolazni rizični faktori		
Kirurški zahvat u trudnoći i puerperiju		3
Hiperemeza		3

Sindrom hiperstimulacije jajnika		4
Trenutna sustavna infekcija		1
Nepokretnost, dehidracija		1
UKUPNO		

Izvor: Thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium, reducing the risk (green-top guideline no. 37A) [Internet]. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2015 [Pristupljeno 12.5.2022.]. Dostupno na:

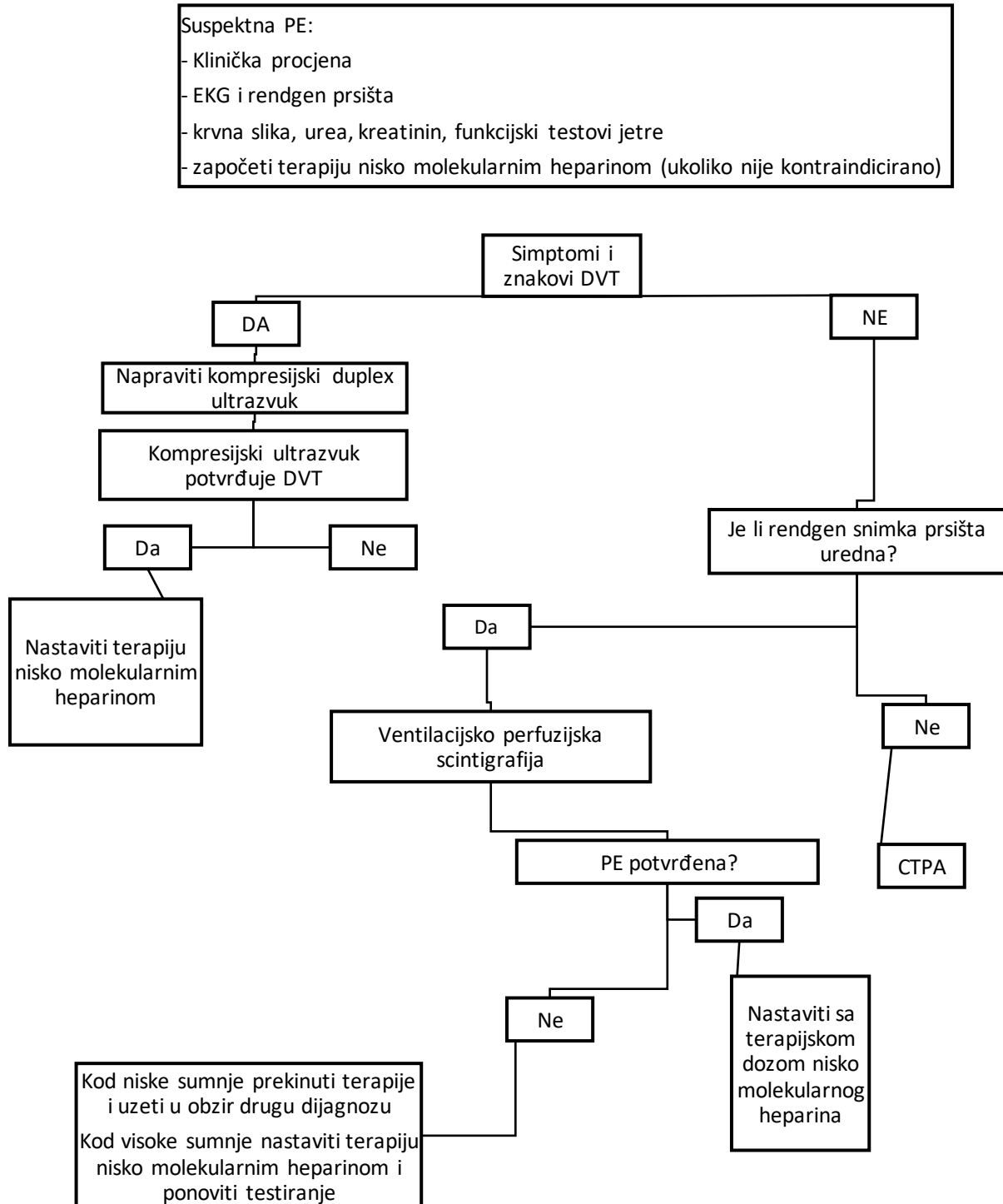
<https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37a/>

Ukoliko trudnica ima simptome i znakove koji ukazuju na VTE trebaju primiti terapiju niskomolekularnim heparinom dok se dijagnoza ne utvrdi objektivnim testovima, osim ako nije terapija heparinom kontraindicirana. Dijagnostička metoda za potvrdu DVT je kompresijski duplex ultrazvuk. Ukoliko je rezultat ultrazvukom negativan i klinička sumnja je niska može se prestati sa uzimanjem antikoagulantne terapije, a ako je rezultat ultrazvukom negativan a postoji sumnja na DVT, antikoagulantna terapija se prekida ali se ultrazvuk ponavlja 3. i 7. dan. Ukoliko je potvrđena DVT, trudnica treba zahvaćenu nogu držati podignutu uz upotrebu kompresijskih čarapa. Akutna PE se dijagnosticira elektrokardiogramom (EKG) i rendgen snimkom prsišta. Ako žena ima znakove PE i ima znakove i simptome DVT, može se napraviti ultrazvuk i ukoliko je potvrđena DVT nije potrebno raditi daljnje dijagnostičke metode, već se nastavlja sa terapijom za VTE. Kod suspektne PE bez znakova i simptoma DVT, može se raditi ventilacijsko/perfuzijska snimka pluća i kompjutezirana tomografija plućni angiogram (CTPA). Kod abnormalne rendgen snimke prsišta i suspektne PE potrebno je uraditi i CTPA. Mjerenje razina D-dimera se ne preporučuje za dijagnosticiranje VTE, jer razina D-dimera fiziološki raste napredovanjem trudnoće.

Prije početka antikoagulantne terapije, preporučuje se izvaditi kompletnu krvnu sliku, koagulogram, razinu elektrolita i uree i funkcijske testove jetre. Testiranje na trombofilije prije početka terapije se ne preporučuje jer fiziološke promjene u trudnoći i patofiziologija akutnog tromba utječe na rezultate testiranja.

Ukoliko dođe do nastanka VTE u terminu poroda, potrebno je dati intravenozno nefrakcionirani heparin. Kod žena sa visokim rizikom za krvarenje preporučuje se intravenozna primjena nefrakcioniranog heparina.

Kod žena koje su razvile VTE tijekom trudnoće ili poroda, potrebno je postnatalno odraditi pregled. Kod prekida antikoagulantne terapije potrebno je odraditi testiranje na trombofilije ukoliko ono utječe na daljnju odluku o liječenju (47).



Slika 4. Algoritam kod suspektne plućne embolije

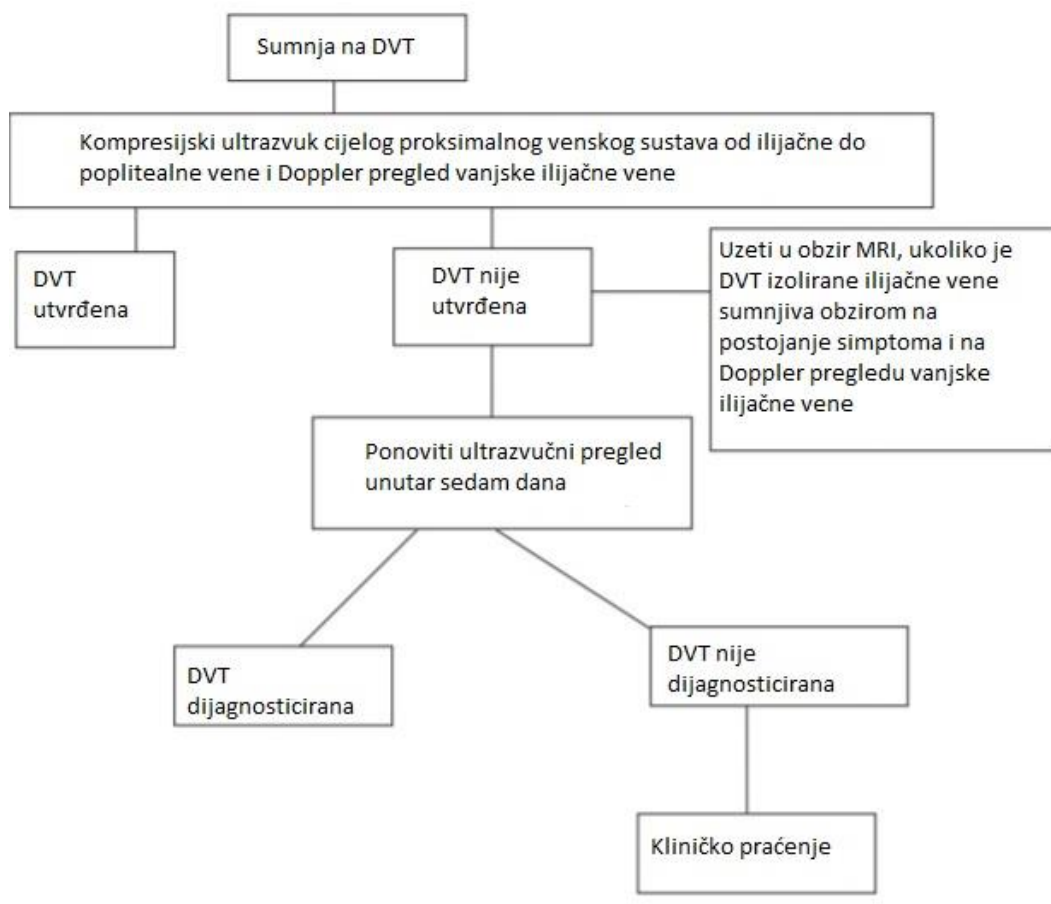
Izvor: . Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management (green-top guideline no. 37b) [Internet]. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2015 [Pristupljeno 12.5.2022.]. Dostupno na:

<https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37b.pdf>

8.3 Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)

Ukoliko postoji sumnja na DVT ili PE u trudnice potrebno je napraviti objektivne testove. Za dijagnozu DVT preporučuje se ultrasonografija i potrebno ju je ponoviti ukoliko je bila negativna. Za svako ispitivanje cijela dužina venskog sustava od vanjske ilijačne do poplitealne vene mora biti vizualizirana i kompresijski manevri obavljani od femoralne do poplitealne vene. Ukoliko je prikazana opstrukcija ilijačne vene (nema protoka krvi) potrebno je uvesti antikoagulacijsku terapiju i ponoviti ultrasonografiju 2-3 dana kasnije ili napraviti MRI (48).

Slika 5. Algoritam za dijagnozu DVT u trudnica



Izvor: Chan WS, Rey E, Kent NE. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(6):527–53.

Za dijagnozu PE preferira se ventilacijsko perfuzijska scintigrafija. Za dokazivanje VTE ne preporučuje se samo testiranje razine D-dimera bez objektivnih testova. Trudnice kojima je dijagnosticirana VTE treba pratiti ili hospitalizirati dva tjedna od inicijalne dijagnoze. Kao izbor liječenja VTE preporučuje se uporaba niskomolekularnog heparina od nefrakcioniranog heparina zbog manje nuspojava. Vitamin K antagonisti (Varifarin) se treba uzeti u obzir samo kod iznimnih slučajeva VTE, jer je povezan sa fetalnom smrću i fetalnom antikoagulacijom tijekom poroda. Doza nisko molekulnog heparina određuje se prema trenutnoj težini trudnice i primjenjuje se 1-2 dnevno. Kod trudnica koje se liječe niskomolekularnim heparinom potrebno je mjeriti razinu trombocita tjedan dana nakon početka terapije radi probira na heparin induciranom trombocitopenijom. Za trudnice sa akutnom VTE preporučuje se terapija antikoagulantom najmanje tri mjeseca. Kako bi se umanjili simptomi akutne DVT preporučuje se uporaba kompresijskih čarapa. Trombolitička terapija u trudnoći se treba uzeti u obzir jedino kod DVT kod koje je rizik za amputaciju ekstremiteta i masivne PE. Vena cava filteri se rijetko koriste kod trudnica i treba ih uzeti u obzir jedino kod kontraindikacije na antikoagulanse (48).

Probir na nasljedne trombofilije se preporučuje jedino ako trudnica ima VTE i ima obiteljsku povijest manjka antitrombina, proteina S i proteina C. Jer ove nasljedne trombofilije utječu na trajanje antikoagulacijske terapije. Za ostale vrste nasljednih trombofilija probir se ne preporučuje jer njihova prisutnost ne utječe na menadžment bolesti. Rutinski probir za stečene trombofilije (APS) se preporučuje jer prisutnost APS utječe na trajanje antikoagulacijske terapije. Univerzalni probir na trombofilije kod trudnica koje su imale povijest preeklampsije, IUGR, fetalne smrti se ne preporučuje. Trudnice koje su imale ponavljajuće spontane pobačaje bi se trebale testirati na APS (48).

Individualna procjena rizika preporučuje za sve žene prije trudnoće i za vrijeme trudnoće. Trudnice sa povećanim rizikom treba educirati u znakovima i simptomima VTE. Terapijska tromboprofilaksa tijekom trudnoće se savjetuje kod dugotrajne antikoagulacijske terapije prije trudnoće i više VTE u povijesti bolesti. Srednja ili terapijska tromboprofilaksa se preporučuje kod VTE u povijesti bolesti i visokorizične trombofilije (manjak antitrombina, APS) bez prijašnjeg korištenja antikoagulacijske terapije. Profilaktične doze se preporučuju u trudnoći

kod prijašnje neizazvane VTE u anamnezi, prijašnje VTE povezane sa oralnom kontracepcijom ili trudnoćom, prijašnje neizazvane VTE i niskorizične trombofilije, asimptomatske: faktor V Leiden trombofilije, mutacije protrombina G20210A, kombinirane trombofilije, manjka antitrombina, operacija u trudnoći, strogog mirovanje duljeg od sedam dana u trudnica sa BMI većim od 25 (48).

Na dan poroda ili planiranog carskog reza treba prekinuti antikoagulacijsku terapiju. Ukoliko je žena na antikoagulantnoj terapiji treba izvaditi razinu trombocita prije carskog reza.

Postpartalna tromboprofilaksa se ne preporučuje za sve trudnice, nego samo za one sa rizičnim faktorima. Tromboprofilaksa nakon poroda traje 2-6 tjedana ovisno o rizičnim faktorima

8.4 Zajednica maternalne, neonatalne i ginekološke prakse Južne Australije

Preventivno liječenje VTE treba se uzeti u obzir kod trudnica koje imaju sljedeće rizične faktore: prijašnje VTE, VTE u užoj obitelji, prisutnost poznate trombofilije, klinički rizični faktori (imobilnost, carski rez, komorbiditeti). Svaka trudnica se treba procijeniti individualno i treba sa njom raspraviti o riziku VTE i opcijama liječenja (49).

Kod trudnica koje su imale povijest VTE treba uzeti u obzir da li primaju antikoagulantnu terapiju. Ako su bile na dugotrajnoj antikoagulantnoj terapiji trebaju tijekom trudnoće primjenjivati terapijsku dozu niskomolekularnog heparina. Nakon poroda također trebaju koristiti niskomolekularni heparin do povratka na prijašnji oblik antikoagulantne terapije. Kod takvih trudnica potrebno je pratiti anti Xa razinu svako tromjesečje. Ukoliko trudnica nije na antikoagulantnoj terapiji, a imala je dva ili više puta VTE treba tijekom trudnoće primjenjivati profilaktičnu ili srednju dozu niskomolekularnog heparina, a poslije poroda profilaktičnu ili srednju dozu niskomolekularnog heparina 6-12 tjedana. Ako je trudnica imala jednu VTE i ona je bila ne izazvana ili estrogen povezana (trudnoća, oralna hormonalna kontracepcija, potpomognuta oplodnja, hiperstimulacija jajnika) potrebno je u trudnoći primjenjivati profilaktičnu dozu niskomolekularnog heparina, a poslije poroda profilaktičnu dozu niskomolekularnog heparina 6-12 tjedana. Kod trudnica sa jednom prijašnjom VTE povezanom sa prolaznim rizikom (npr. operacija) dovoljan je nadzor u trudnoći i profilaktična doza niskomolekularnog heparina 6 tjedana nakon poroda (49).

Ako postoji VTE u užoj obitelji ili trudnica ima neprepoznatu trombofiliju potreban je pojačani nadzor ili profilaktična doza niskomolekularnog heparina ukoliko su prisutni i ostali rizični faktori. Ukoliko trudnica ima poznatu trombofiliju: faktor V Leiden (homozigoti), mutacija protrombinskog gena ili manjak antitrombina preporučuje se profilaktična ili srednja doza niskomolekularnog heparina tijekom trudnoće i šest tjedana nakon poroda. Kod faktor V Leiden (heterozigoti), protein C i S manjka trombofilije preporučuje se pojačani nadzor tijekom trudnoće i nadzor ili profilaksa niskomolekularnim heparinom nakon poroda ukoliko su prisutni ostali rizični faktori (49).

Probir na trombofilije se preporučuje kod kojih postoji jedan od sljedećih rizičnih faktora: jaka obiteljska povijest vensko tromboembolijskih bolesti u prvom i drugom koljenu, ponavljajući spontani pobačaji, fetalna smrt u drugom tromjesečju 12-20 tjedana, venska tromboza u trudnoći, mrtvorodenče, preeklampsija prije 34. tjedna trudnoće, IUGR. Za utvrđivanje trombofilije potrebna je pretraga krvi iz koje se mjeri razina i prisutnost: lupus antikoagulanta, proteina C i S, otpor aktiviranog proteina C, faktor V Leiden, protrombinski gen, homocistein, antitijela antikardiolipina. Ukoliko trudnica ima utvrđenu trombofiliju potreban je pojačani nadzor i menadžment se temelji na individualnom i opstetričkom riziku. Ako trudnica ima APS treba joj se ponuditi terapija niskim dozama Aspirina od 12. tjedna trudnoće ukoliko je imala prijašnje slučajeve fetalne smrti ili IUGR (50).

Osim prijašnje VTE, jedan od najopasnijih rizičnih faktora za VTE u trudnoći je imobilnost. Kod trudnica sa dva ili više rizičnih faktora (tablica 9.) treba uzeti u obzir antikoagulacijsku terapiju tijekom trudnoće (49).

Tablica 9. Rizični faktori za nastanak VTE u trudnoći

Rizični faktori
<ul style="list-style-type: none"> • Imobilizacija (predviđeno mirovanje u krevetu >7 dana + BMI >25) • Trudnica sa prijašnjom VTE • Značajna hiperstimulacija jajnika • Lupus • Nefrotski sindrom (albumin \leq 19g/L) • Srčana bolest • Trudnica sa VTE u užoj obitelji • Trudnica sa visokorizičnom trombofilijom bez antenatalne tromboprofilakse

- Trudnica sa aktivnom bakterijskom infekcijom i smanjenom mobilnosti

Izvor: . Thromboprophylaxis and Thromboembolic Disease in Pregnancy: South Australian Perinatal Practice Guideline [Internet]. South Australia: SA Maternal, Neonatal & Gynaecology Community of Practice; 2018.

U hospitaliziranih trudnica kao izbor mehaničke profilakse preporučuju se kompresijske elastične čarape ukoliko postoji kontraindikacija za farmakološku profilaksu. Subkutana primjena niskomolekularnog heparina se više preferira od nefrakcioniranog heparina. Doza se određuje prema tjelesnoj težini. Kontraindikacije sa niskomolekularni heparin su: značajno oštećenje bubrega, aktivnog krvarenja, intrakranijalnog krvarenja i nekontrolirane hipertenzije. Nefrakcionirani heparin se preporučuje tijekom proda kod žena sa većim rizikom od krvarenja i kod regionalne anestezije (49).

DVT se dijagnosticira kompresijskim Doppler ultrazvukom. Ukoliko se sumnja na trombozu ilijačne vene preporučuje se MRI ili kontrastna angiografija ukoliko se ne može vizualizirati ultrazvukom. Kod sumnje na PE potrebno je napraviti plinsku analizu arterijske krvi (ABS), kompletnu krvnu sliku i funkcijske testove jetre, koagulogram, rend gen prsišta i nakon konzultacije ventilacijsku perfuzijsku scintigrafiju ili CTPA. Intravenska primjena nefrakcioniranog heparina je izbor liječenja kod masivne PE sa komprimiranim kardiovaskularnim sustavom (50).

8.5 The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG)

Otkrivanje nasljedne trombofilije nije bitan čimbenik o odluci o menadžmentu i liječenju VTE u trudnoći. Liječnicima se preporučuje da se razmotre apsolutni rizici od VTE sa danim trombofilijama, a ne relativno povećanje rizika kada se razmatra postoji i ikakva potencijalna dobrobit u tromboprofilaksi. Najčešće trombofilije (faktor V Leiden i mutacija protrombinskog gena) povećavaju relativni rizik od VTE, ali apsolutni rizik je mali. Stoga nema potrebe za probir svih asimptomatskih trudnica na nasljedne trombofilije. U tablici je prikazan apsolutni rizik od VTE sa nasljednim trombofilijama. Sve trudnice sa VTE u obiteljskoj povijesti trebaju se smatrati visoko rizičnim (51).

Tablica 10. Apsolutni rizik od VTE sa nasljednim trombofilijama

Trombofilija	Neselektirane pacijentice	Sa obiteljskom povijesti
Značajna		
Manjak antitrombina	0,3-4%	3-18%
Faktor V Leiden homozigoti	1,3-2,3%	9-17%
Faktor V Leiden/mutacija protrombina heterozigoti	5,2%	1,8-5,5%
Protein C manjak	0,5-1,8%	1,7-5%
Protein S manjak	0,1-1%	2-6,6%
Slaba		
Faktor V Leiden heterozigoti	0,2-0,5%	1,5-3,9%
Mutacija protrombina heterozigoti	0,2-0,4%	1-2,8%
Obiteljska povijest VTE sa trombofilijom		0,4-1,4%

Izvor: . McLintock C, Brighton T i sur.. Recommendations for the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2012;52;3–13. doi: 10.1111/j.1479-828X.2011.01357.x

Trudnice sa jednom prijašnjom neprovociranom epizodom VTE imaju povećani rizik za ponovni nastanak VTE u trudnoći. Stoga se preporuča trombopofilaksa tijekom trudnoće i u puerperiju. Za trudnice sa prijašnjom VTE koja je povezana sa trudnoćom ili oralnom hormonskom kontracepcijom trebaju dobivati trombopofilaksu tijekom trudnoće. Ukoliko je u anamnezi prisutna prijašnja provocirana VTE koja nije povezana sa trudnoćom i oralnom hormonskom kontracepcijom, trombopofilaksa tijekom trudnoće dolazi u obzir jedino ako su prisutni rizični faktori- Trudnice koje zahtijevaju srednje i terapijske doze niskomolekularnog heparina su one koje zahtijevaju trajnu antikoagulaciju van trudnoće i one sa APS koje imaju povijest arterijskih i venskih tromboza te žene koje primaju terapijske doze antikoagulacije van trudnoće. Trudnice sa laboratorijski dokazanom trombofilijom (osim manjkom antitrombina) i bez obiteljske povijesti VTE trebaju primiti antenatalnu profilaksu jedino ako su prisutni drugi rizični čimbenici. Za trudnice sa VTE u obiteljskoj povijesti i nepoznatom trombofilijom se ne preporuča trombopofilaksa tijekom trudnoće osim ako nisu prisutni drugi rizični faktori. Isti tako se ne preporuča antenatalna profilaksa kod trudnica sa slabim trombofilijama (faktor V Leiden heterozigoti i mutacija protrombinskog gena) osim ako nisu

prisutni drugi rizični faktori. Uzeti u obzir antenatalnu tromboprofilaksu treba kod trudnica sa značajnim trombofilijama pogotovo ako su uz to prisutni i rizični faktori. Manjak antitrombina se smatra nasljednom trombofilijom sa najvećim rizikom za nastanak VTE stoga se preporuča profilaksa terapijskim dozama niskomolekularnog heparina ukoliko trudnica ima ovu trombofiliju i imala je prijašnju epizodu VTE. Trudnice sa manjkom antitrombina i povijesti VTE, ali bez prijašnje VTE trebaju profilaktično primati terapijske ili srednje doze niskomolekularnog heparina tijekom trudnoće. Rizični faktori su prikazani u tablici (51).

Tablica 11. Rizični faktori

Rizični faktori	Omjer izgleda
• Prijašnja VTE	24,8
• Dob >35	1,4-1,7
• Pretilost	1,7-5,3
• Aktivna bolst	2,1-8,7
• Pušenje	1,7-3,4
• Obiteljska povijest VTE	2,9-4,1
• Imobilnost	7,7-10,1
• Varikozne vene	2,4
• Multiparitet >2	1,6-2,9
• Višeplodna trudnoća	1,6-4,2
• Preeklampija	3-5,8
• Umjetna oplodnja	2.6-4.3
• Hiperemeza	2.5

Izvor: . McLintock C, Brighton T i sur.. Recommendations for the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2012;52;3–13

Za potvrdu suspektne DVT i PE ne preporuča se mjerenje razine D-dimera. Sama klinička procjena iako je korisna u stratifikaciji rizika, nije dovoljna da se uključi ili isključi DVT, potrebno je odgovarajuće snimanje. Kompresivna ultrasonografija je izbor dijagnostike kod trudnica sa kliničkom sumnjom na DVT. Ukoliko su prisutni simptomi na DVT, a ultrazvuk je negativan potrebno je ponoviti ispitivanje i drugim metodama (venografija). Ventilacijsko

perfuzijska scintigrafija se preporuča kod trudnica sa suspektnom PE koje imaju uredan rendgen prsišta. CTPA se preporuča kod trudnica gdje nije moguće napraviti ventilacijsko perfuzijsku scintigrafiju i rendgen prsišta je abnormalan. Izloženost majke i fetusa radioaktivnosti tijekom izvođenja ovih pretraga je u granicama normale i ne treba se suzdržati od ovih pretraga ukoliko postoje jasni klinički znakovi koji upućuju na postojanje PE. Za liječenje DVT i PE preporučuje se niskomolekularni heparin od nefrakcioniranog heparina. Jedino ako postoji veći rizik od krvarenja se preporučuje nefrakcionirani heparin Akutna VTE se liječi terapijskom dozom niskomolekularnim heparinom jedanput ili dvaput dnevno. Trudnice sa PE i proširenom DVT (iliofemoralna tromboza) trebaju se liječiti niskomolekularnim heparinom dvaputa dnevno barem 8-12 tjedana, nakon čega režim može smanjiti na jedanput dnevno. Stacionarno promatranje i liječenje se preporučuje kod trudnica sa PE nekoliko dana nakon uspostavljanja dijagnoze. Antikoagulantna terapija kod trudnica sa proksimalnom DVT i/ili PE se treba nastaviti do 6 tjedana nakon poroda ili dulje ako je potrebno. Kraće trajanje terapije (6-8 tjedana) se može uzeti u obzir kod trudnica sa izoliranom distalnom DVT, s time da se preporuča da se nastavi uzimati profilaktična doza niskomolekularnog heparina tijekom ostatka trudnoće. Ne postoji dovoljno dokaza za praćenje anti-Xa razine kako bi se vodilo doziranje terapijske doze niskomolekularnog heparina. Anti-Xa razine nije potrebno pratiti kod trudnica na profilaktičnoj dozi niskomolekularnog heparina. Sve žene sa potvrđenom DVT trebaju nositi kompresivne čarape ispod koljena druge klase (30-40 mmHg) do dvije godine. Tromboliza se treba uzeti u obzir jedino kod žena sa životno ugrožavajućom DVT ili sa rizikom od amputacije (52).

9. Zaključak

Trombofilije kao takve ne predstavljaju ozbiljan rizik za nastanak VTE u trudnoći, jer omjer rizika trombofilija i VTE je dosta nizak. Međutim ne treba ju smatrati olako jer trudnoća sama po sebi mijenja sastav krvi i može pogoršati trombofiliju i uzrokovati ozbiljni morbiditet i čak mortalitet. Sama PE iako ne tako česta značajan je uzrok maternalnog mortaliteta u razvijenim zemljama.

Najveći problem vezan uz ovu tematiku je nedostatak istraživanja koje mogu točno potvrditi kako trombofilija uzrokuje komplikacije z trudnoći i najbolje načine za dijagnozu i liječenje. Isto tako uzeći u obzir da ovo stanje može završiti smrtonosno postoji veliki nedostatak osvrta na ovu temu i radova od strane HDGO i ostalih liječnika. Svjetska perinatološka društva imaju neke drugačije stavove vezane uz ovu temu, ali svi uzimaju ovu temu ozbiljno i ističu manjak kvalitetnih istraživanja na ovom području.

Tijekom obrade svake trudnice trebalo bi učiniti pažljivi probir na trombofilije i procijeniti rizik od VTE uzimajući u obzir i isplativost. Tako se pravovremeno može prevenirati morbiditet i mortalitet, a i povećati razina kvalitete zdravstvene skrbi.

Stoga se nadam da će ovaj rad pomoći u motivaciji za daljnjim istraživanjem ovog područja i pisanjem kliničkih smjernica od strane HDGO. I također da će ne samo liječnicima nego i primaljama prikazati kako ovo stanje može biti ozbiljno da znaju same prepoznati rizične faktore i simptome tijekom pružanja zdravstvene skrbi.

LITERATURA

1. Husar D. Trombofilija i njezin utjecaj na ishod trudnoće [Internet]. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju. [Pristupljeno 2.4.2022.]
Dostupno na:
<https://www.hdgo.hr/Default.aspx?sifraStranica=607>
2. Šalek Župančić S. Antitrombocitno i antikoagulantno liječenje – čimbenici rizika i mehanizam nastanka venske tromboze. *Medix*. 2016: 121/122;86-92.
3. Cunningham F, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY. *Williams Obstetrics*, 25. izd. New York (SAD): McGraw-Hill Education; 2018. str. 1004-1022.
4. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thrombosis research*. 2004: 114; 409-414.
doi: 10.1016/j.thromres.2004.08.004
5. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2003: 16(2);153-168. doi: 10.1053/ybeha.2003.260
6. Hellgren M. Hemostasis during Normal Pregnancy and Puerperium. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2003: 29(2); 125-130. doi: 10.1055/s-2003-38897
7. Đelmiš J, Husar D. Tromboembolijska bolest u trudnoći. *Gynaecol Perinatol*. 2008:17(2);77–82.
8. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol*. 2012 Dec;120(6);1514-21. doi: 10.1097/01.AOG.0000423816.39542.0f
9. Simcox LE, Ormesher L, Tower C, Greer I. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(12);28418–28.
doi:10.3390/ijms161226104
10. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ III. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30 –year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005;143;697–705.

11. Baumgartner P, Valković T. Nasljedna trombofilija. *Medicina Fluminensis*. 2021: 57(1);56-63. doi: 10.21860/medflum2021_365327
12. Ormesher L, Simcox L, Tower C, Greer IA. Management of inherited thrombophilia in pregnancy. *Women's Health*. 2016;12(4);433-441. doi: 10.1177/1745505716653702
13. Sammaritano LR. Antiphospholipid syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2020;34(1). doi: 10.1016/j.berh.2019.101463
14. Fischer-Betz R, Specker C. Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2017;31(3);397-414. doi: 10.1016/j.berh.2017.09.011
15. Schreiber K, Hunt BJ. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Thrombosis Research*. 2019;181;541-546. doi: 10.1016/S0049-3848(19)30366-4
16. Silver RM. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy. *Seminars in Perinatology*. 2018;42(1);26-32. doi: 10.1053/j.semperi.2017.11.006
17. McNamee K, Dawood F, Farquharson RG. Thrombophilia and early pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26(1);91-102. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.10.002
18. Brenner B. Thrombophilia and pregnancy complications. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. 2006: 35(1-2);28-35. doi: doi:10.1159/000093540
19. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004;191(2);412-424. doi: 10.1016/j.ajog.2004.03.001
20. Galanaud JP, Laroche JP, Righini M. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2013;11(3);402–411. doi: 10.1111/jth.12127
21. Bates SM, Ginsberg JS. Pregnancy and Deep Vein Thrombosis. *Seminars in Vascular Medicine*. 2001;1(1);97–104. doi:10.1055/s-2001-14546
22. Khan F, Vaillancourt C, Bourjeily G. Diagnosis and management of deep vein thrombosis in pregnancy. *BMJ*. 2017;357. doi: 10.1136/bmj.j2344
23. Blondon M, Martinez de Tejada B i sur. Management of high-risk pulmonary embolism in pregnancy. *Thrombosis Research*. 2021;204;57-65. doi: 10.1016/j.thromres.2021.05.019

24. Conti E, Zezza L, Ralli E i sur.. Pulmonary embolism in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;37(3);251-270. doi: 10.1007/s11239-013-0941-9
25. Bates SM. Pulmonary embolism in pregnancy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021;42;284–298. doi: 10.1055/s-0041-1722867
26. Dado CD, Levinson AT, Bourjeily G. Pregnancy and pulmonary embolism. *Clin Chest Med*. 2018;39(3);525-537. doi: 10.1016/j.ccm.2018.04.007
27. Lee JT, Kalani MA. Treating Superficial Venous Thrombophlebitis. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(8);760-5. doi: 10.6004/jnccn.2008.0057
28. Kupelian AS, Huda MSB. Pregnancy, thrombophlebitis and thromboembolism: what every obstetrician should know. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;275;215–217. doi: 10.1007/s00404-006-0217-0
29. Hart C, Linnemann B. Laboratory Diagnostics in Thrombophilia. *Hämostaseologie*. 2019;39(1);49-61. doi: 10.1055/s-0039-1677840
30. Campello E, Spiezia L, Simioni P. Diagnosis and management of factor V Leiden. *Expert Review of Hematology*. 2016;9(12);1139-1149. doi: 10.1080/17474086.2016.1249364
31. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377;1177-87. doi: 10.1056/NEJMra1700365
32. Bellesini M, Robert-Ebadi H i sur.. D-dimer to rule out venous thromboembolism during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2021;00;1–14. doi: 10.1111/jth.15432
33. Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *Am J Hematol*. 2019;94;833–839. doi: 10.1002/ajh.25482
34. Chunilal S, Bennett A. Diagnosis and Management of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Pregnancy. *Seminars in Thrombosis & Hemostasis*. 2016;42(7);760-773. doi: 10.1055/s-0036-1587684
35. Kruger PC, Eikelboom JW i sur.. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management. *Med J Aust*. 2019;210(11);516-524. doi: 10.5694/mja2.50201

36. Chan WS, Spencer FA i sur.. Safety of withholding anticoagulation in pregnant women with suspected deep vein thrombosis following negative serial compression ultrasound and iliac vein imaging. *CMAJ*. 2013;185(4):194-200. doi: :10.1503 /cmaj.120895
37. Wan T, Skeith L i sur.. Guidance for the diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy. *Thrombosis Research*. 2017;157;23-28. doi: 10.1016/j.thromres.2017.06.025
38. Palm V, Reniger F i sur.. Acute Pulmonary Embolism: Imaging Techniques, Findings, Endovascular Treatment and Differential Diagnoses. *Rofo*. 2020;192(1);38-49. doi: 10.1055/a-0900-4200
39. MedlinePlus [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine [Pristupljeno 27.7.2022.] V/Q Scan. Dostupno na: <https://medlineplus.gov/lab-tests/vq-scan/>
40. Bates SM, Middeldorp S i sur.. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1);92-128. doi: 10.1007/s11239-015-1309-0
41. StopTheClot [Internet]. Philadelphia: National Blood Clot Alliance [Pristupljeno 27.7.2022.] Unfractionated Heparin. Dostupno na: <https://www.stopthecлот.org/about-clots/blood-clot-treatment/unfractionated-heparin/>
42. StopTheClot [Internet]. Philadelphia: National Blood Clot Alliance [Pristupljeno 27.7.2022.] Low Molecular Weight Heparin. Dostupno na: <https://www.stopthecлот.org/about-clots/blood-clot-treatment/low-molecular-weight-heparin/>
43. Guidelines for Perinatal Care, 8. izd. [Internet]. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists; 2017 [Pristupljeno 9.5.2022.]. Dostupno na: <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/-/media/3a22e153b67446a6b31fb051e469187c.ashx>
44. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018 Jul;132(1);e18-e34. doi: 10.1097/AOG.0000000000002703
45. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018 Jul;132(1);e1-e17. doi: 10.1097/AOG.0000000000002706

46. Thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium, reducing the risk (green-top guideline no. 37A) [Internet]. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2015 [Pristupljeno 12.5.2022.]. Dostupno na:

<https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37a/>

47. Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management (green-top guideline no. 37b) [Internet]. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2015 [Pristupljeno 12.5.2022.]. Dostupno na:

<https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37b.pdf>

48. Chan WS, Rey E, Kent NE. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(6):527–53. doi: 10.1016/s1701-2163(15)30569-7

49. Thromboprophylaxis and Thromboembolic Disease in Pregnancy: South Australian Perinatal Practice Guideline [Internet]. South Australia: Department of Health, Government of South Australia, SA Maternal, Neonatal & Gynaecology Community of Practice; 2018.

[Pristupljeno 3.7.2022.]. Dostupno na:

https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/a070e7804eedf080b699b76a7ac0d6e4/Thromboprophylaxis+and+Thromboembolic+Disease+in+Pregnancy_PPG_v4_1_14052018.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-a070e7804eedf080b699b76a7ac0d6e4-nKQykvw

50. Thrombophilia in pregnancy: : South Australian Perinatal Practice Guideline [Internet]. South Australia: Department of Health, Government of South Australia, SA Maternal, Neonatal & Gynaecology Community of Practice; 2018.

[Pristupljeno 3.7.2022.]. Dostupno na:

<https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/401258004eedee7eb666b76a7ac0d6e4/Thrombophilia-pregnancy-WCHN-PPG-21062004.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-401258004eedee7eb666b76a7ac0d6e4-nGF6cZ>.

51. McLintock C, Brighton T i sur.. Recommendations for the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2012;52:3–13. doi: 10.1111/j.1479-828X.2011.01357.x

52. McLintock C, Brighton T i sur.. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venou thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2012;52;14–22. doi: 10.1111/j.1479-828X.2011.01361.x

PRIVITCI

Tablica

Tablica 1. Povezanost trombofilija i komplikacija u trudnoći.....	17
Tablica 2. Definicija APS prema Sapporo klasifikacijskim kriterijima.....	22
Tablica 3. Doziranje nefrakcioniranog heparina.....	29
Tablica 4. Doziranje niskomolekularnog heparina.....	30
Tablica 5. Sažeti prikaz kliničkih smjernica za trombofilije u trudnoći.....	33
Tablica 6. Sažeti prikaz prevencije i liječenja VTE u trudnoći.....	35
Tablica 7. Preporučena farmaceutska trombopofilaksa u trudnoći i u puerperiju (ACOG)....	38
Tablica 8. Opstetrička trombopofilaksa, procjena rizika i menadžment.....	40
Tablica 9. Rizični faktori za nastanak VTE u trudnoći.....	49
Tablica 10. Apsolutni rizik od VTE sa nasljednim trombofilijama.....	51
Tablica 11. Rizični faktori.....	52

Slike

Slika 1. Ultrazvučni prikaz DVT.....	25
Slika 2. Preporučeni algoritam za dijagnostički pristup kod trudnica sa suspektom DVT.....	25
Slika 3. CTPA prikaz bilateralne PE u trudnice (28. tjedan gestacije).....	27
Slika 4. . Algoritam kod suspektne plućne embolije.....	45
Slika 5. Algoritam za dijagnozu DVT u trudnica.....	46

Obrasci

Obrazac 1. Procjena rizika od VTE.....	42
--	----

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 26.8.1999. u Puli. Od 2006.-2014. sam pohađala OŠ „Monte Zaro" u Puli. Od 2014.-2019. sam pohađala Medicinsku škola Pula, smjer medicinska sestra opće njege. Godine 2019. upisujem Fakultet zdravstvenih studija Rijeka, preddiplomski studij primaljstva.