

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Stefan V. Dugalić

**KOMPLIKACIJE TRUDNOĆE OPTEREĆENE
NASLEDNOM TROMBOFILIJOM PACIJENTKINJA I
EFEKTI TERAPIJE NA ISHODE TRUDNOĆE**

doktorska disertacija

Beograd, 2020

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Stefan V. Dugalić

**KOMPLIKACIJE TRUDNOĆE OPTEREĆENE
NASLEDNOM TROMBOFILIJOM PACIJENTKINJA I
EFEKTI TERAPIJE NA ISHODE TRUDNOĆE**

doktorska disertacija

Beograd, 2020

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Stefan V. Dugalić

**COMPLICATIONS OF PREGNANCY IN PATIENTS WITH
HEREDITARY THROMBOPHILIA AND THE EFFECTS OF
THERAPY ON PREGNANCY OUTCOMES**

doctoral dissertation

Belgrade, 2020

Mentor: Prof. dr Miloš Petronijević, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

1. Prof. dr Aleksandar Stefanović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Tatjana Pekmezović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Milena Todorović Balint, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
4. Prof. dr Mladenko Vasiljević, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
5. Prof. dr Dane Nenadić, Medicinski fakultet vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu

ZAHVALNICA

Reči su samo slova na papiru koja ni približno ne mogu da dočaraju osećaj zahvalnosti koju osećam prema svom mentoru Prof. dr Milošu Petronijeviću, za svo ono vreme koje mi je posvetio i za sva ona ostajanja u kasne sate da bismo napisali ovu disertaciju, za vreme koje je proveo sa mnom umesto sa porodicom, ali je i učinio da se osećam kao deo njegove porodice. Hvala Vam što ste mi uzor i motivacija.

Zahvalan sam i mojoj porodici, bez koje ne samo ovo, nego ništa u životu ne bih postigao, jer me podržavaju i uzdižu svakog dana, i jer su moj oslonac i moja sigurnost. Vreme, emocije i trud koje ste uložili u mene nikad vam neću moći uzvratiti do kraja. Hvala vam što ste me naučili pravim životnim vrednostima i što nikad niste odustajali od mene. Privilegija i blagoslov su imati vas.

Hvala i svim osobama koje su na neki način doprinele da ova disertacija ugleda svetlost dana. Znao ko ste. Uvek ću ceniti vašu pomoć, nikad je neću zaboraviti i nadam se da ću biti u prilici da nekad i ja vama pomognem. Divni ste ljudi.

Komplikacije trudnoće opterećene naslednom trombofilijom pacijentkinja i efekti terapije na ishode trudnoće

REZIME

Uvod: Dat je uvid u trudnoću kao hiperkoagulatno stanje i fiziološke efekte uteroplacentne konekcije, neophodne za uspešan razvoj trudnoće. Pregled literaturnih podataka dosadašnjih istraživanja dokazuje da neadekvatna placentna perfuzija u stanjima koja prevazilaze fiziološki nivo koagulabilnosti, dovodi do formiranja mikrotromboza uteroplacente jedinice. Vaskulopatija, kao bazični uzročnik pogoršanja uteroplacentne i fetoplacentne cirkulacije, dovodi do komplikacija trudnoće. Preventivnim dijagnostičkim i terapijskim procedurama, smanjujemo morbiditet majke, kao i morbiditet i mortalitet fetusa (rani gubici trudnoće, ponovljeni gubitak trudnoće prvog trimestra, gubitak trudnoće drugog i trećeg trimestra, preeklampsija, abrupcija placentae, prevremeni porođaj, intrauterina smrt ploda, restrikcija fetalnog rasta, venski tromboembolizam). Klinička i bazična medicinska istraživanja dovode u vezu nasledne trombofilije i negativan ishod trudnoće. Data je analiza studija koja poredi komplikacije trudnoće i hereditarne trombofilije, opis hereditarnih trombofilija, podela i klasifikacija. Nedostatak jake i konzistentne baze dokaza za kliničke smernice je doveo do različitih preporuka kliničarima. U odnosu na tromboprofilaksu, preporuke American College of Chest Physicians (ACCP), u poređenju sa preporukama Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG), nemaju apsolutni konsenzus. Za žene sa trombofilijama i istorijom negativnih ishoda trudnoće ovo je veoma delikatno i emotivno područje. Zato su klinički lekari u obavezi da aktivno kontrolišu poznate faktore rizika, i pored nedostatka kvalitetnih dokaza koji ovo podržavaju.

Metod: Studija je sprovedena u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije u Beogradu retrospektivno (dve godine) i prospektivno (godinu dana). Ispitivanjem su obuhvaćene sve hospitalizovane trudnice u periodu od januara 2016. do decembra 2018. godine, kod kojih je utvrđena kongenitalna trombofilija. Studija je rađena delom retrospektivno i delom prospektivno zbog činjenice da je primena terapije nije obavezna kod svih vrsta hereditarnih trombofilija po Preporukama za testiranje prisustva urođenih trombofilija i antifosfolipidnog sindroma Klinike za hematologiju Kliničkog centra Srbije od februara 2017. godine. Pacijentkinje sa jednom ili više hereditarnih trombofilija bile su razvrstane u dve grupe, kod kojih nije korišćena antikoagulantna terapija, kod kojih je korišćena. Ispitane su demografske karakteristike, porodična i lična anamneza, zastupljenost komplikacija trudnoće, vrsta i zastupljenost trombofilija, perinatalne ishode prethodnih trudnoća, način porođaja u prethodnim trudnoćama, vrednosti laboratorijskih i sonografskih parametara (proteini, D-dimer, Doppler protok kroz arteriju umbilikalnu - RiAu), vreme i način završavanja aktuelne trudnoće, kao i ishod trudnoće sa telesnom masom novorođenčeta i ocenom po Apgar skorom na rođenju, u odnosu na primenu antikoagulantne terapije. Analiza navedenih laboratorijskih i sonografskih parametara izvršena je posle kategorizacije po gestacijskoj starosti trudnoće u 3 grupe. Analizirane su komplikacije trudnoće, rani i kasni spontani pobačaji, prevremeni porođaji, intrauterusna restrikcija rasta ploda, intrauterina smrt ploda, preeklampsija, abrupcija posteljice i duboka venska tromboza. Za statističku obradu podataka korišćen je statistički program IBM SPSS 21. U radu su se koristile metode deskriptivne i analitičke statistike. ANOVA za ponovljena merenja koristila su se za testiranje promene vrednosti kvantitativnih varijabli po ispitivanim grupama. Za identifikaciju faktora koji utiču na pojavu komplikacija trudnoće koristila se univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza.

Rezultati: Studijom je obuhvaćeno 358 trudnica sa dijagnozom trombofilije lečenih na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog Centra Srbije u periodu od 1.1.2016. godine do 1.8.2018. godine. U okviru aktuelnih trudnoća, primarno su praćena dva terapijska pristupa, sa i bez primenu antikoagulantne terapije. U porodičnoj anamnezi trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju,

zapažen je statistički visoko značajno veći broj hipertenzija, kao i statistički značajno veći broj tromboza. Infarkt miokarda, CVI, embolija i trombofilija u porodičnoj anamnezi bili su češći kod trudnica sa antikoagulantnom terapijom, bez statistički značajne razlike. U ličnoj anamnezi trudnica kod kojih je primenjivana antikoagulantna terapija značajno češće su bile bolesti štitne žlezde i insulinska rezistencija, embolija pluća i tromboza vene porte. Najčešći tip trombofilije bio je PAI, samostalno (22,6%) ili udružen sa MTHFR (35,9%), zatim MTHFR (14,9%), Leiden mutacija (6,2%) i protrombin G20210A mutacija (4,6%), a tri ili četiri udružene trombofilije imalo je 6,2% trudnica. Zapažena je akumulacija efekata dve ili više hereditarnih trombofilija koje koegzistiraju kod iste pacijentkinje. Komplikacije trudnoće kao što su preeklampsija, hipertenzija, abrupcija placente i trombocitopenija su bile češće kod trudnica koje nisu dobijale antikoagulantnu terapiju. Pacijentkinje koje su dobijale antikoagulantnu terapiju značajno češće su imale vaginalni porođaj u odnosu na veću zastupljenost carskog reza u grupi bez terapije. FMU i missed pobačaji su bili visoko statistički značajno češći kod trudnica koje nisu dobijale terapiju. Neželjeni ishodi trudnoće su bili statistički visoko značajno češći kod trudnica koje nisu primale antikoagulantnu terapiju. Prosečne vrednosti D-dimera i RiAu bile su veće kod trudnica bez antikoagulantne terapije, sa statistički visokom značajnom povezanošću - veće vrednosti D-dimera su u korelaciji sa većim vrednostima RiAu. Kod obe grupe ispitanica dokazana je statistički visoko značajna negativna povezanost između Doppler protoka i trajanja trudnoće, kao i vrednosti D-dimera i trajanja trudnoće. Broj živorođene dece je bio značajno veći u grupi trudnica sa terapijom. Značajno veći broj dece telesne mase na rođenju ispod 2500g bio je u grupi trudnica bez terapije. Utvrđena je statistički visoko značajna negativna povezanost između telesne mase novorođenčadi i RiAu, kao i vrednosti D-dimera i telesne mase. Prosečna vrednost Apgar skora bila je statistički značajno veća kod novorođenčadi trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju.

Zaključak: Na osnovu podataka iz porodične i lične anamneze moguće je posumnjati na postojanje hereditarnih trombofilija. Loši ishodi prethodnih trudnoća su bili statistički značajno češći kada nije primenjivana antikoagulantna terapija. Komplikacije i nepovoljni ishodi trudnoće su bili češći kod trudnica koje nisu dobijale antikoagulantnu terapiju. Broj živorođene dece i prosečna vrednost Apgar skora bili su statistički značajno veći kod novorođenčadi trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju. Značajno veći broj dece telesne mase ispod 2500g bio je u grupi trudnica bez terapije. Doppler protok je značajan nezavisni prediktor nepovoljnog ishoda trudnoće.

Ključne reči: nepovoljni ishodi trudnoće, hereditarne trombofilije, restrikcija fetalnog rasta, intrauterina smrt ploda, spontani pobačaji, prevremeni porođaj, terapija visoko rizičnih trudnoća, natalitet, gubitak konceptusa, rekurentni gubitak trudnoće, porođaj

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Humana reprodukcija, perinatologija i neonatologija

UDK br. _____

Complications of pregnancy in patients with hereditary thrombophilia and the effects of therapy on pregnancy outcomes.

ABSTRACT

Introduction: The insight of pregnancy as hypercoagulable state and physiological effects of uteroplacental connections that are both necessary for successful development of pregnancy. Literature data review of recent investigations proves that inadequate placental perfusion leads to the development of microthrombosis within the uteroplacental unit. Vasculopathy, as the main cause of worsening of the uteroplacental and fetoplacental circulation, leads to the complications of pregnancy. By preventive diagnostic and therapeutic procedures, we lower the morbidity and mortality of mothers, as well as the morbidity and mortality of fetus (early pregnancy losses, recurrent pregnancy loss, placental abruption, preterm delivery, intrauterine fetal death, fetal growth restriction, venous thromboembolism). Clinical and basic medical researches suggest the connection between inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes. The analysis of studies that compare complications of pregnancy and inherited thrombophilias, description of hereditary thrombophilias and their classification is given. Missing the strong and consistent data base for clinical use has led to different guidelines for clinical practice. Considering thromboprophylaxis, American College of Chest Physicians (ACCP) and Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) do not have absolute consensus. For women with thrombophilias and positive personal history for adverse pregnancy outcomes, this is very delicate and emotional field. Because of that clinical doctors are obliged to actively control the risk factors, even though that the qualitative proofs that support this are missing.

Methods: The study is undertaken in the Clinic for Gynecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia retrospectively (for two years) and prospectively (for a year). We have encompassed all hospitalised pregnant women with hereditary thrombophilia in the period from January 2016 till December 2018. The study has been done retrospectively and prospectively because of the fact that therapy for thrombophilia is not obliged according to Recommendations for testing hereditary thrombophilias and antiphospholipid syndrome of Clinic for Hematology, Clinical Centre of Serbia, from February 2017. Patients with one or more hereditary thrombophilias were divided into two groups, with and without anticoagulation therapy. We investigated all demographic data, family and personal history, complications of pregnancy, types and representations of thrombophilias, perinatal outcomes of past pregnancies, ways of delivery in past pregnancies, laboratory values and ultrasonographic parameters (proteins, D dimer, resistance index of Doppler flow velocimetry in the umbilical artery - RiAu), term of the current pregnancy and way of the delivery, as well as the pregnancy outcome with body weight of newborn and Apgar score comparing to the use of anticoagulation therapy. The analysis was made according to weeks of gestation of the pregnancy in 3 groups. We have analysed complications of pregnancy, early and advanced spontaneous abortions, preeclampsia, placental abruption and deep vein thrombosis.

For statistical evaluation we used program IBM SPSS 21. Descriptive and analytical statistical methods were used. ANOVA for repeated measurements were used for testing of the changing of values of qualitative variables in analyzed groups.

Results: The study includes 358 patients with hereditary thrombophilia that were hospitalized in the Clinic for Gynecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia from 1.1.2016. till 1.8.2018. Considering current pregnancies, we have primarily investigated therapeutic approaches, with and without the use of anticoagulation therapy. As for family history, we have found that in patients with therapy, the frequency of hypertension, thrombosis, CVI, embolism and the diagnosis of thrombophilias in family is higher than in those without therapy. As for personal history, patients

with therapy had higher frequency of thyroid disorders, insulin resistance, pulmonary embolism and portal vein thrombosis. Most frequent type of thrombophilia was PAI, by itself (22,6%) and in coexistence with MTHFR (35,9%), then MTHFR (14,9%), Leiden mutation (6,2%), prothrombin G20210A mutation (4,6%), and three or four hereditary thrombophilias were united in 6,2% of pregnancies. The cumulative effect of more than two or more thrombophilias that coexist in the same patient has been noted. Complications of pregnancy such as preeclampsia, hypertension, placental abruption and thrombocytopenia were more frequent in patients without therapy. Patients with therapy had significantly more vaginal deliveries comparing to the representation of cesarean section in patients without therapy. FMU and missed abortions were statistically higher in patients without therapy. Adverse pregnancy outcomes were statistically higher in patients without therapy. Average values of D-dimer and RiAu were higher in the group without therapy – higher values of D-dimer were in correlation higher values of RiAu. In both groups of patients we have noted statistically high negative connection between Doppler flow and pregnancy duration, as well as D-dimer values and pregnancy duration. The number of live birth deliveries was higher in patients with therapy. There was a higher number of newborns bellow 2500g at birth in the group without therapy. We have established statistically high negative connection between the weights of the newborns and Riau, as well as D-dimer and birthweight. The average Apgar score was statistically higher in newborns of patients with therapy.

Conclusion: We can suspect the presence of hereditary thrombophilia in patient based on the data from their family and personal history. Bad outcomes of previous pregnancies were higher when anticoagulation therapy was not used. Complications and adverse pregnancy outcomes were higher in patients without therapy. The number of live births and average Apgar score of the newborns were statistically higher in patients with therapy. Statistically higher number of newborns bellow 2500g at birth was in the group of patients without therapy. Doppler flow is an important independent predictor of adverse pregnancy outcome.

Key words: adverse pregnancy outcomes, hereditary thrombophilias, fetal growth restriction, intrauterine fetal death, spontaneous abortions, preterm deliveries, therapy of high risk pregnancies, loss of conceptus, recurrent pregnancy lost, delivery

Scientific field: Medicine

Specific scientific field: Human reproduction, perinatology and neonatology

UDK No. _____

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. CILJ	11
3. MATERIJAL I METOD	12
3.1. Tip studije, mesto i vreme istraživanja	12
3.2. Razvrstavanje pacijentkinja po grupama	12
3.3. Parametri koji su ispitivani kod pacijentkinja	12
3.4. Poređenje između grupa	12
3.5. Kriterijumi za isključivanje pacijentkinja iz studije	12
3.6. Statistička analiza	13
4. REZULTATI	14
5. DISKUSIJA	60
6. ZAKLJUČAK	101
7. LITERATURA	102

1. UVOD

Trudnoća kao hiperkoagulabilno stanje

Hiperkoagulabilnost spada u fiziološke adaptacije organizma u trudnoći. U okvirima tolerantnih protrombotičkih stanja, organizam žene je zaštićen od posledica krvarenja u porođaju. Ukoliko nastane disbalans - povećanje tendence tromboziranja, klinički se uočavaju teška stanja majke i ploda: od životno ugrožavajućih stanja, plućne tromboze, tromboze dubokih vena, do mikrotrombotičkih procesa i otežane cirkulacije uteroplacente jedinice, sa poremećajem protoka krvi, restrikcijama rasta ploda i iznenadnim fetalnim stradanjima. Neadekvatna placentacija sekundarno indukuje i hipertenziju -preeklampsiju majke.

Fiziološka hiperkoagulabilnost tokom trudnoće nastaje posle povišenja koncentracije faktora koji dovode do stvaranja tromba i snižavanja vrednosti onih elemenata koji dovode do fibrinolize. Napredovanjem trudnoće, kroz trimestre do termina, raste koncentracija fibrinogena, protrombin fragmenata 1 i 2, trombin-antitrombin kompleksa, faktora VII, VIII, IX, kao i nivoa D-dimera [136, 318]. Istovremeno, opada efekat endogenih antikoagulanata, aktiviranog proteina C (APC) kao i K zavisnog kofaktor proteina S, a raste placentalno proizveden inhibitor aktivatora plazminogena, PAI-2 koji smanjuje fibrinolizu [107,136]. Smanjena fibrinolitička aktivnost odvija se kroz petostruko povećanje inhibitora aktivatora plazminogena tipa 1 (PAI-1), kao i kroz porast inhibitora aktivatora plazminogena tipa 2 (PAI-2). Oba faktora potiču iz posteljice, a njihov efekat je najizraženiji u trećem trimestru [232].

Prikaz 1. Hemostatske promene u trudnoći

Antikoagulacija/fibrinoliza	Prokoagulacija
Protein S ↓	Protrombin (Faktor II) ↑
Aktivirani C protein ↓ u trećem trimestru	Faktor V ↑
Inhibitor aktivatora plazminogena tipa 1 ↓	Faktor VII ↑
	Faktor VIII ↑
	Faktor IX ↑
	Faktor X ↑
	Fibrinogen ↑
	D-dimer ↑
	Sistemska aktivacija trombocita ↑ u kasnoj trudnoći

(Izvor: Adaptirano prema Ormesher i sar, 2016)

Preko 15% komplikacija trudnoće nastaje kao posledica mikrotrombotičkih procesa placente [363]. Patogeneza razvoja uteroplacentne konekcije objašnjava kasniji tok trudnoće. Ukoliko kroz proces neovaskularizacije dođe do opstrukcije fiziološke invazije horiona, tj. urastanja krvnih sudova, formiranja novih krvnih sudova i povećanja sklonosti ka tromboziranju, dolazi do patoloških stanja trudnoće, abrupcije placente, hipoksije i hipoksemije ploda sa formiranjem restrikcije fetalnog rasta, kao i hipertenzije kod majke. Suprotno ovom stavu, pojedini naučnici navode da je svaka hiperkoagulabilnost sama po sebi deo fizioloških zbivanja u trudnoći [221].

Vaskulopatija kao bazični uzročnik restrikcije fetalnog rasta, pogoršanja cirkulacije fetusa, dovodi i do najčešćih posledica - pogoršanja uteroplacentne i fetoplacentne cirkulacije. Kod poremećaja koagulacije dolazi do tromboza na nivou krvnih sudova uteroplacentnog ležišta, ali i tromboza unutar samog pupčanika, i neretko do intrauterinih smrti ploda. Parcijalna ili kompletna abrupcija posteljice, manifestacije hipertenzije i preeklampsije kod majki, često u etiopatogenezi imaju hematološke, imunološke i vaskularne činioce. Neretko takva stanja su posledice urođenih ili stečenih trombofilija. Preporuke za testiranje prisustva urođene trombofilije i antifosfolipidnog

sindroma Klinike za hematologiju Kliničkog centra Srbije, sumirale su da je urođena trombofilija povećana sklonost ka trombozama koja nastaje kao rezultat mutacije u genima za različite činioce u hemostaznom sistemu. Takođe kažu da pod pojmom stečene trombofilije podrazumeva se pre svega antifosfolipidni sindrom. Antifosfolipidni sindrom (AFLS) je autoimuna neinflamatorna bolest koja se odlikuje permanentnim prisustvom antifosfolipidnih antitela udruženih sa sklonošću ka arterijskim i venskim trombozama i/ili komplikacijama u trudnoći.

Osnovni aspekt placentarne funkcije je njena veličina, ali i jačina nidacije i vaskularne konekcije uteroplacentne jedinice. Veličina placente se određuje tokom prvog tromesečja, kako definitivna horioalantoična placenta i membrane (chorion laeve) postaju razgraničeni pre započinjanja uteroplacentnog protoka krvi. Prepoznavanjem fenomena regresije horiona uz pomoć ultrasonografije u drugom tromesečju predviđa se ozbiljan perinatalni ishod i trombotičko placentno oštećenje. Kada se jednom formira definitivna placenta, invazivne ekstravilozne trofoblastne ćelije transformišu spiralne arterije da bi se uspostavila uteroplacentna cirkulacija slabog otpora ili efektivnijeg protoka. Ovaj korak u razvoju može se dijagnostikovati Dopplerom uterine arterije i glavni je faktor rizika za neadekvatnu placentaciju. U velikoj studiji Franco-a i saradnika, nađeni su histopatološki dokazi uteroplacentne (maternalne) vaskularne patologije nadovezane na infarkte placente u 78,7% slučajeva [123].

Fiziološki, placenta poseduje sposobnost auto-antikoagulacije. Eksterna površina placentnih resica je pokrivena specijalizovanom sincitiotrofoblastnom površinom koja aktivno učestvuje u lokalnoj hemostazi. Smanjena placentna ekspresija inače fizioloških glijalnih ćelija tipa 1 i loš razvoj placentnih resica sa defektnom sincicijalizacijom su ključne karakteristike placentnog oboljenja. Invazivni ekstravilozni trofoblast normalno isključuju maternalne T ćelije sekrecijom enzima indoleamin-2,3-dioksigenaze koja katalizuje triptofan. Loša invazija trofoblasta i diferencijacija da se sekretuje indoleamin-2,3-dioksigenaza ili preterani imunski odgovor majke koji uklanja ove ćelije apoptozom rezultuju aberantnom invazijom maternalnih T ćelija. Invazija maternalnih T ćelija, koja dovodi do vilitisa je dalji primer abnormalnog razvoja placente [123].

Studiju koja ukazuje na ulogu trombomodulina u rastu i preživljavanju trofoblasta sproveo je Iserman sa saradnicima prateći trudnoće na animalnim modelima. Proučavajući miševe sa poremećenim kodiranjem gena za trombomodulin, na fetomaternalnom spoju, ukazao je na deficit trombomodulina koji je povezan sa abortusom embriona. Ova studija je pokazala osnovnu ulogu trombomodulina u rastu i preživljavanju trofoblasta. U fetomaternalnom spoju deficit trombomodulina stimuliše prokoagulantnu kaskadu, samim tim ubrzava masovnu ćelijsku smrt trofoblasta i dovodi do prekida rasta trofoblastnih ćelija [260].

Za dobro razumevanje značaja uspostavljanja korektnog protoka u uteroplacentnoj jedinici, ne sme se zanemariti činjenica da sama placenta ima prokoagulantne karakteristike, izražene u trofoblastnim ćelijama [4]. Međutim, postoje i inhibitorni mehanizmi kao što su endotelijalni protein C receptor, trombomodulin, aneksin V i inhibitor faktora koagulacije u tkivu, koji se povećavaju od desete nedelje trudnoće [5,136,137,318].

Prema literaturi, nasledne trombofilije procentulano obuhvataju 3-11% populacije. Dokazano je postojanje više formi mutacija koje su klasifikovane u nekoliko najčešćih grupa [38,50,60,101,102,106,120,194,262,265,313,337,366,367]:

1. Faktor V Leiden (FVL)
2. Faktor II (protrombin) G20210A
3. Deficit proteina C
4. Deficit proteina S
5. Deficit antitrombina

6. Disfibrinogenemije
7. Hiperhomocisteinemija, metilen tetrahidrofolat reduktaze gen, MTHFR 677 T
8. PAI-1 i angiotenzin konvertujući enzim (ACE)
9. Deficit aneksina A5 (ANXA 5)

Skoro polovina svih naslednih formi zastupljena je u **poremećaju Faktora V Leiden (FVL)**. U osnovi ovog poremećaja, postoji relativna rezistencija na aktivni protein C, čime je onemogućena njegova uloga da razgrađuje faktore Va i VIIIa. Nasleđuje se autozomno dominantno. Smatra se da 8% Evropljana ima ovaj poremećaj. U populaciji koja živi u Africi, Kini, Japanu, Aziji kao i u grupi afroamerikanaca nađena je zastupljenost od svega 3%. Uticaj na tok i ishod trudnoće u mnogome zavisi od činjenice da li se radi o homo ili heterozigotnom poremećaju, ali i od drugih stečenih poremećaja i faktora rizika koje individua poseduje [200]. Procenat homozigotnosti je do 1% slučajeva, ali ispoljava mnogo izraženiju fenotipsku manifestaciju problematike. Sa genskog aspekta, smatra se da je poremećaj baziran na mutaciji hromozoma 1q 23 gde se arginin menja u glutamin [277].

Faktor II (protrombin) G20210A heterozigot, zastupljen u 1-6% populacije, deluje tako što povećava nivo protrombina, a tom aktivnošću sekundarno smanjuje trombin i inaktivaciju faktora Va posredovanog APCom [6].

Deficit proteina C, kao prirodnog antikoagulantna zavisnog od vitamina K, jedna je od genetskih trombofilija. On smanjuje stvaranje trombina tako što inaktivira faktore Va i VIIIa. Ukoliko osoba genetski ima deficit ovog faktora, dolazi do hiperkoagulabilnosti [141,135].

Deficit proteina S daje sličan patofiziološki lanac događaja. Protein S razlaže faktore Va i VIIIa u njihove slične forme. Udružen je sa faktorom C u svojoj aktivnosti. Iako faktor C ima veći udeo u ovom procesu, faktor S ima direktan efekat na inhibiciju faktora protrombinaze. Taj put aktivnosti i delovanja proteina S nalazi se pod većim uticajem lekova kao što je niskomolekularni heparin (low molecular weight heparin - LMWH) [296,127].

Deficit antitrombina potencira koagulabilnost. Postoje urođene i stečene forme deficita antitrombina. Razlikuju se po kvalitetu i po količini antitrombina, tako da je didaktički načinjena podela. Tip 1 mutacije podrazumevaju kvantitativni deficit, a tip 2 mutacije kvalitativni deficit. Tip 1 nastaje kao posledica heterozigotne mutacije i gubitka većeg broja gena u tom brisanju, tako da se smanjuje i koncentracija i funkcionalna aktivnost antitrombina. Tip 2, kvalitativni, daje disfunkciju antitrombina, iako je ukupna količina antitrombina normalna [270,277].

Disfibrinogenemije deluju sprečavajući pretvaranje rastvorljivog fibrinogena u nerastvorljivi fibrin. Tako dovode do tromboze i krvarenja. Njihovo nasleđivanje je autozomno dominantno [301].

Najčešća **hiperhomocisteinemija** jeste deficit enzima metilen tetrahidrofolat reduktaze (MTHFR) gena, C677T. Kada autooksidira, homocistein daje biološki reaktivne produkte koji dovode do povećanja toksičnosti ćelije. U kliničkoj slici takvih osoba javljaju se tromboze, sklonosti ka apoptozi, proliferaciji ćelija i povećanom oksidativnom stresu. Terapijske opcije uglavnom čine grupe B vitamina (folne kiseline, vitamina B6 i B12), koji smanjuju cirkulišući homocistein.

PAI-1, kao i **angiotenzin konvertujući enzim (ACE)**, predstavljaju grupu relativno novo otkrivenih poremećaja [15].

Značaj **aneksina A5 (ANXA 5)**, placentalnog antikoagulantnog proteina koji se stvara u sinciotrofoblastu, dokazan je u jednom od ispitivanja. U stanjima kada postoji i stečena trombofilija postoji smanjena količina aneksina na nivou sinciotrofoblasta membrane. Bez ovog antikoagulantna, proteina sa površine trofoblasta, stvara se mimikrija prokoagulantnog stanja i dolazi do otpočinjanja

koagulacije [250]. Mnogobrojne studije su pokazale da je polimorfizam promotor gena za aneksin A5 (ANXA 5) prisutan kod učestalih habitualnih pobačaja i hipertenzije u trudnoći [40,262,341]. Aneksin A5 (ANXA 5) nalazi se na 4q27 i označava kao M2 haplotip.

U okviru perinatologije, za sada ne postoji apsolutni konsenzus za ispitivanjima urođenih trombofilija. Testove savetuju samo za one osobe gde je ranije postavljena dijagnoza tromboze dubokih vena, venski tromboembolizam (VTE), koji predstavljaju vodeće uzročnike smrtnosti žena [191]. U novije vreme, proširuju se indikacije na opterećenu akušersku anamnezamu (habitualni pobačaji u drugom trimestru i iznenadne fetalne smrti).

Placentna insuficijencija se smatra uzrokom sledećih perinatalnih komplikacija trudnoće: preeklampsije, restrikcije fetalnog rasta (FGR) i mrtvorodenosti. Najčešća placentna lezija je infarkt placentnih resica. Učestalost pojave infarkta je u pozitivnoj korelaciji sa perinatološkim testovima praćenja uteroplacentne cirkulacije, kao i sukcesivnih patologija protoka kroz telo ploda. Ovakva zapažanja kliničara perinatologa kao deo opservacionih studija, pokrenula su hipotezu i dovela do testiranja trombofilija kod majki [124]. Tako je nađeno da trudnoće koje su predodređene da se završe pre 32. nedelje gestacije sa ozbiljnom preeklampsijom ili FGR, često imaju abnormalne rezultate testova placentne funkcije uočene između 12. i 22. nedelje. Ipak ovo je uključivalo lažno pozitivne rezultate maternalnih serum testova na Daunov sindrom, smanjenu veličinu placente i smanjeni uteroplacentni protok krvi. U slučaju dve ili više abnormalnih test kategorija placentne funkcije, placentni infarkt se može predvideti sa visokom sigurnošću. Međutim, maternalna trombofilija je dokazana kao neuobičajen nalaz kod pacijentkinja sa dokumentovanom trombotičkom placentnom bolešću [124]. Ipak najpreciznija ispitivanja i biološka verodostojnost ovakvih shvatanja zasnovana je primarno na animalnim modelima [261].

Za uspešan razvoj trudnoće neophodna je adekvatna placentna cirkulacija. Neadekvatna placenta perfuzija u stanjima koja prevazilaze fiziološki nivo koagulabilnosti dovodi do formiranja mikrotromboza i smanjuje mogućnost invazije trofoblasta. Tako se primarno uspostavljena neadekvatna perfuzija nadovezuje na pojavu hronične hipoksije. Kliničke manifestacije patoloških stanja kao što su restrikcija rasta ploda, intrauterina fetalna smrt, gubitak trudnoće drugog i trećeg trimestra, abrupcija placente i preeklampsija, nadovezuju se na činjenicu da je placentna invazija bila ograničena kroz proces hiperkoagulabilnosti koji nadmašuje tolerantni nivo.

Klinička i bazična medicinska istraživanja dovode u vezu nasledne trombofilije i negativan ishod trudnoće: preeklampsiju, restrikciju fetalnog rasta, prevremeni porođaj, abrupciju placente i mrtvorodenost [222,241,265]. Kao posledica navedenih stanja obolevanje u populaciji žena je povećano, a veći je i rizik od umiranja tokom trudnoće i porođaja, kao i u puerperijumu [225, 226, 227]. Ukoliko posmatramo dalji rast i razvoj novorođenčeta, postoji mogućnost pogoršanja postojećeg genetskog kapaciteta neonatusa i pospešivanje razvoja pojedinih oboljenja u adultnom dobu [32,224,315,332].

Ispitivanja na nivou vaskularnog ležišta posteljice pokazuju češća formiranja mikrotromba vaskularnog ležišta [124]. Takva blokada cirkulacije uteroplacentne jedinice dovodi do disfunkcionalnosti posteljice i sukcesivnih patoloških pojava tokom trudnoće, a koje sa druge strane mogu odrediti ishod trudnoće [47,295].

Velike studije su nedavno dovele u vezu komplikacije i nepovoljne ishode trudnoće (adverse pregnancy outcomes - APO) sa naslednim trombofilijama. Međutim, zaključci koji se tiču njihove povezanosti još uvek su nekonzistentni. Opšte je prihvaćeno da je normalna trudnoća stanje udruženo sa hiperkoagulabilnošću, smanjenim nivoom antikoagulanata i smanjenom fibrinolitičkom aktivnošću, što se smatra zaštitnim mehanizmima od očekivanih krvarenja u periodu porođaja i puerperijuma [15,45]. Međutim, ova hiperkoagulabilnost se u stanjima nasledne trombofilije

pojačava i doprinosi različitim komplikacijama trudnoće kao što je venski tromboembolizam (VTE), tromboza dubokih vena (DVT), pobačaj prvog trimestra (First Trimester Abortion - FTA), pobačaj srednjeg trimestra (Middle Trimester Abortion - MTA), intrauterina fetalna smrt (Intrauterine Fetal Death - IUFD), preeklampsija (PE), abrupcija placente (Placental Abruption - PA) i restrikcija fetalnog rasta (Fetal Growth Restriction - FGR) [9,15,55,241,265,300].

U analizi komplikacija trudnoće veliki broj stručnih radova potencira najčešće forme naslednih trombofilija. Uticaj trombofilija na APO je još uvek kontraverzan. Dostupna literatura koja se bavi ovim pitanjem je ograničena i preporuke nisu uključene u rutinski skrining za trombofiliju [38,50,61,102,103,107,121,195,263,266,314,338,367,368].

Najčešće komplikacije delimo u odnosu na vremenski period, tj. vremensku osu u kojoj nastaju, i to na komplikacije majke i komplikacije ploda [261]. U komplikacije trudnoće, nastale kao potencijalna posledica postojanja genetske trombofilije, spadaju:

1. rani gubici trudnoće
2. ponovljeni gubitak trudnoće prvog trimestra
3. gubitak trudnoće drugog i trećeg trimestra
4. preeklampsija
5. abrupcija placente
6. prevremeni porođaj
7. intrauterine smrt ploda (fetus mortus in utero - FMU)
8. restrikcija fetalnog rasta (fetal growth restriction - FGR)
9. venski tromboembolizam (VTE)

Rani gubitak trudnoće je često povezan sa pojavom trombofilija. Pojava ove komplikacije najviše se vezuje za homozigotnost i heterozigotnost FVL, kao i homo i heterozigotnost za protrombin G20210A. Rizik koji je procenjen u studijama je oko dva do tri puta veći za homozigote, a oko 1,5 puta veći kod osoba koje su heterozigoti (OR 2.71, 95% CI 1.32-5.58; 1.49, 95% CI 1.09-2.58 i 2.49, 95% CI 1.24-5.00) [261].

Ponovljeni (rekurentni) gubitak trudnoće prvog trimestra vezuje se za identične vrste trombofilija, pri čemu su trombofilije faktor koji doprinosi ponavljanim gubicima trudnoće, ali ne izaziva direktno ponovljeni prekid trudnoće. Prema statističkim podacima, kao i u prethodnom slučaju, rizik je veći kod homo i heterozigotnosti FVL i G20210A (OR 2.70, 95% CI 1.37-1.69; 1.91 95% CI 1.01-3.61) [261].

Gubitak trudnoće drugog i trećeg trimestra češće se vezuje za navedene tipove trombofilija. FVL i protrombin G20210A heterozigoti imaju veći rizik od gubitka trudnoće u drugom nego u prvom trimestru (OR 4.12, 95% CI 1.93-8.81 i 8.60, 95% CI 0.44-1.69) [261]. Identične podatke daje i meta-analiza Rodger-a i sar. iz 2014. godine koja je analizirala gubitak trudnoće bez obzira na gestacionu starost i pokazala da su pacijentkinje sa FVL u većem riziku od gubitka trudnoće (1.79, 95% CI 1.06-3.03) [305]. Ali u ovoj studiji nije pokazana povezanost protrombin G20210A heterozigotne mutacije i globalnog gubitka trudnoće [305]. Rizik za gubitak trudnoće u drugom i trećem trimestru izraženiji je kod trombofilije deficita proteina S, dok se ne nalazi u trombofiliji deficita proteina C (OR 20.1, 95% CI 3.70-109.15) [261]. Takođe, nije pokazana statistički značajna povezanost ni kod MTHFR heterozigotne mutacije. Smatra se da opisane komplikacije mogu biti posledice značajnijeg deficita folne kiseline, s obzirom na to da folna kiselina može uticati na različite fenotipske ekspresije kod postavljenih dijagnoza MTHFR mutacije [305].

Intrauterina smrt ploda (fetus mortus in utero - FMU) kao jedno od klinički i psihološki najdelikatnijih iznenadnih stanja, povezana je sa genetskom trombofilijom. Ispitivanja s početka

drugog milenijuma dovode u vezu trombofilije sa spontanom pobačajem i mrtvorodenosti [198,307] kao i prevremenim porođajem.

U analizi **prevremenih porođaja** poželjno je, nakon isključivanja rutinskih perinataloških uzročnika, pristupiti traženju trombofilija.

Povezanost **preeklampsije (PE)** i trombofilije praćena je u mnogobrojnim studijama decenijama unazad. Tako je pre više od dvadeset godina uočeno postojanje nagle i atipične preeklampsije kod osoba sa postavljenom dijagnozom naslednih trombofilija, pre svega FVL heterozigotnosti i protrombina G20210A [307,365]. Kod MTHFR C677T homozigota zapažena je umerena povezanost sa razvojem PE. Naprotiv, novije studije koje su ispitivale ovu povezanost nisu je našle između MTHFR mutacija i razvoja PE [261]. Velika Danska nacionalna studija ispitivala je udruženost između Faktora V Leiden, protrombin G20210A i MTHFR C677T mutacije i razvoja komplikacija trudnoće. Praćenjem preeklampsije, interauterine restrikcije fetalnog rasta i prevremenog porođaja, uključili su veliki uzorak od 2032 slučaja i kontrolne grupe od 1851 ispitanice. Pokazano je da Faktor V Leiden povećava rizik od pojave preeklampsije skoro 1,5 puta (OR = 1,4 95%IP), restrikcije fetalnog rasta i abrupcije placente. Sa druge strane, povezanost između protrombina G20210A i komplikacija trudnoće nije dokazana, dok se MTHFR vezuje za rizik od teške forme preeklampsije [223].

Najveću statistički dokazanu povezanost između rizika od **abrupcije placente** i nasledne trombofilije istraživači nalaze kod FVL heterozigotnosti i protrombin G20210A heterozigotnosti [261]. Povezanost između kliničke slike abrupcije placente sa trombofilijama analizirali su i pokazali patolozi u saradnji sa hematolozima pre tri decenije [365].

Pre više od dvadeset godina, nađena je uzročno posledična povezanost **restrikcije rasta ploda** i trombofilija [154], u meta-analizi koja je uključila pet studija povezanosti globalno svih trombofilija i restrikcije fetalnog rasta, međutim meta-analiza pojedinačnih naslednih trombofilija nije pokazala značajnu povezanost [261]. Pretpostavlja se da su placentarna vaskularna tromboza i abnormalna placentacija barem delimično odgovorni za ove komplikacije trudnoće [363].

Venski tromboembolizam je jedan od vodećih uzroka smrti majke, a trombofilija je jedan od najčešće identifikovanih faktora rizika. Sistematski pregled literature je pokazao relativno povećanje rizika za VTE kod svih naslednih trombofilija. Jedina trombofilija kod koje nije utvrđen rizik za nastanak VTE je homozigotnost za MTHFR C677T. Moguće objašnjenje ovog podatka je činjenica da se rutinska primena folne kiseline u trudnoći uklapa u terapiju neophodnu kod postojanja trombofilije MTHFR. Primenom folne kiseline smanjuje se nivo homocisteina, a time i rizik za manifestaciju VTE. Moguće je da rutinskom primenom folne kiseline zapravo sprečavamo potencijalno negativna dejstva mutacija MTHFR. Isto tako podatak koji ukazuje na to da se defekti MTHFR nisu vezani za VTE majke ne može biti kompletno verodostojan, s obzirom na činjenicu da se u trudnoći folna kiselina primenjuje rutinski. Suprotno tome, najviši relativni rizik od VTE je povezan sa homozigotnu mutaciju za FVL (34,4%), prelazeći u apsolutni rizik od 3,4% [261]. Kod ostalih formi trombofilija, koje se češće sreću u praksi, manja je učestalost VTE. Čak i naučni rezultati koji povezuju VTE sa deficitima antitrombina, proteina S i C zahtevaju još detaljnija ispitivanja zbog metodoloških ograničenja. Ipak, pojava VTE u porodici i kliničarima i istraživačima predstavlja najznačajniji podatak, jer se smatra da dovodi od dvostrukog do četverostrukog povišenja rizika od VTE za jedinku i njenu aktuelnu trudnoću [261]. Ipak, ako se zna da se kod 50% pojedinaca sa VTE mogu identifikovati konvencionalne nasledne trombofilije, njihov uticaj na APO je istražen i one su uključene u rutinski skrining za trombofiliju [15]. Ne treba zanemariti činjenicu da se zaključak donosi na osnovu kompletnog uvida i u kliničku sliku i u laboratorijske podatke.

Ukoliko studije nisu adekvatno postavljene i dizajnirane, dolazi do kontradiktornih podataka. Ukoliko se to zanemari, nailazimo na podatke literature koja obrađuje sistematske preglede i meta analize kontrolnih studija gde ne nalazi nikakve povezanosti između VTE i trombofilija [129,304,305]. Analizom literature nailazimo da velike kohortne studije nisu uspele da pokažu povezanost između Faktor V Leiden (FVL) ili mutacije protrombin gena (G20210A) i komplikacija trudnoće usled insuficijencije placente.

Isto tako, značaj i efekat trombofilije na komplikacije trudnoće nalazimo i u retrospektivnim kohortnim studijama i studijama slučajeva i kontrola koje su pokazale da su nasledne trombofilije povezane sa VTE, negativnim ishodom trudnoće, rekurentnim pobačajima i gestacijskim vaskularnim komplikacijama. Kupfermink i saradnici su među prvima pokazali da je čak do 65% žena sa preeklampsijom, neočekivanim mrtvim rođenjem, abrupcijom placente i FGR imalo neki oblik trombofilije. Noviji podaci iz prospektivnih studija idu u prilog povezanosti trombofilije i komplikacije trudnoće, s tim da ova povezanost, iako je jasno istaknuto da postoji, nije više tako velika i naglašena kao u prethodnim studijama [261]. Nasledne trombofilije su takođe povezivane sa problemima infertiliteta i neuspešnim implantacijama, iako kauzalna povezanost nije dokazana.

Kako je globalan efekat naslednih trombofilija na neželjene događaje u trudnoći realno u domenu „umerenog“, možemo smatrati da je efekat trombofilije kontributivan, ali ne i primaran. Tako bi se objasnili različiti zaključci koji variraju u obe krajnosti po principu kategoričnosti. Činjenica da se efekti trombofilije mogu objasniti kroz proces embriogeneze i placentogeneze na nivou fizioloških lanaca kod kojih je davno uspostavljen konsenzus, navodi nas na zaključak da je uticaj genetske trombofilije potvrđen. Opet, manifestacija učinjenih efekata određene trombofilije na kasniji tok trudnoće varira i može biti potencirana i anulirana drugim aspektima kliničkog, metaboličkog, hematološkog, anatomskeog i terapijskog stanja individue [261].

Biološka verodostojnost povezanosti trombofilije i komplikacije trudnoće, bazirana na neadekvatnoj placentaciji, ispitivana na miševima kod kojih je postojao deficit FVL, dokazala je i češći gubitak fetusa kod tih animalnih modela. Interesantan rezultat je činjenica da je fetalni gubitak bio sekundaran Par4-posredovanoj aktivaciji trombocita, ali u odsustvu očigledne tromboze. Jianzhong i saradnici su ispitivali ulogu trombofilije i LMWH u rekurentnom gubitku trudnoće. Zaštitni efekat LMWH u trudnoćama kod miševa nije recipročan fondaparinom, uprkos njegovim komparativnim antikoagulantnim efektima. Ovo je naglasilo potencijalni antikoagulant-nezavisan efekat LMWH na razvoj placente i heterogenost komplikacija posredovanih placentom [171]. I pored ograničenih dokaza o benefitu, dobro poznata asocijacija između trombofilija i negativnih ishoda trudnoće je dovela do široke profilaktičke upotrebe LMWH u trudnoći, pošto postoji svega nekoliko intervencija sa biološkom verodostojnošću ovog efekata [261].

Hipoteza je da antikoagulansi mogu da spreče placentnu trombozu i samim tim mogu da spreče komplikacije trudnoće posredovane placentom [307]. Činjenica je da uspešna trudnoća zahteva razvoj adekvatne placentne cirkulacije. Pod pretpostavkom da su rezultat placentne insuficijencije, ove komplikacije su česte i pogađaju jednu na šest trudnoća. Pretpostavlja se da su placentna vaskularna tromboza i abnormalna placentacija barem delimično odgovorne za komplikacije trudnoće usled insuficijencije placente.

Rizik od rekurentnih komplikacija trudnoće usled insuficijencije placente u narednim trudnoćama kod istih pacijentkinja je vrlo velik. Na primer, žene sa prethodnom ozbiljnom preeklampsijom će imati 25% do 65% viši rizik od rekurentne preeklampsije, 3% viši rizik od abrupcije placente i 10% viši rizik od male gestacijske težine ploda (manje od 10. percentila).

Ove komplikacije mogu biti višestruke (češća povezanost preeklampsije i smanjene gestacijske težine). One se ne mogu smatrati izolovanim od komplikacija posredovanih placentom u prethodnoj

trudnoći. Ne postoje visoko efikasne preventivne strategije u kasnijim trudnoćama. Samo aspirin nudi veoma malo smanjenje relativnog rizika kod pacijentkinja sa prethodnom preeklampsijom. Nedavne randomizovane studije ispituju da li LMWH može da spreči rekurentne komplikacije trudnoće posredovane placentom. Rezultati ukazuju na važan terapijski efekat, ali ovaj nalaz nikako nije univerzalan [307].

Trenutne smernice

Nedostatak jake i konzistentne baze dokaza za kliničke smernice je doveo do različitih preporuka kliničarima. U odnosu na tromboprofilaksu, preporuke American College of Chest Physicians (ACCP), u poređenju sa preporukama Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG), nemaju apsolutni konsenzus (Prikazi 2 i 3).

S obzirom na slabiju povezanost između najčešćih trombofilija i VTE prati se postojanje dijagnoze VTE u porodici. Smernice ACCP preporučuju LMWH profilaksu kod dve grupe žena: 1) bez porodične istorije VTE koje su ili homozigoti FVL ili protrombin gen mutacija; ili 2) žene sa porodičnom istorijom VTE u kombinaciji sa bilo kojom drugom naslednom trombofilijom.

Smernice ACCP ne preporučuju profilaktičku upotrebu LMWH za one sa naslednim trombofilijama u odsustvu prethodnih komplikacija trudnoće. Ovo se opravdava nedostatkom postojećih dokaza za poboljšanje ishoda trudnoće sa LMWH kod žena sa naslednim trombofilijama i rekurentnim gubitkom trudnoće. Međutim, ACCP preporučuje aspirin za one koje su pod visokim rizikom od preeklampsije, bez obzira na istoriju trombofilije. Ovo je u skladu sa RCOG i podržano jakim bazom dokaza.

Prikaz 2. ACCP vodiči za tromboprofilaksu žena sa naslednim trombofilijama u trudnoći.

Istorija VTE komplikacije u Trudnoći	Nasledna trombofilija	Kontrola pre porođaja	Kontrola posle porođaja
Prethodni VTE	Bilo koja nasledna trombofilija	Profilaktičke ili srednje doze LMWH	Profilaktičke ili srednje doze LMWH × 6 nedelja
Asimptomatski ali pozitivna porodična istorija VTE	Homozigot za Faktor V Leiden	Profilaktičke ili srednje doze LMWH	Profilaktičke ili srednje doze LMWH ili antagonista vit. K (INR 2-3) × 6 nedelja
	Homozigot za mutaciju gena Za protrombin	Profilaktičke ili srednje doze LMWH	Profilaktičke ili srednje doze LMWH ili antagonista vit. K (INR 2-3) × 6 nedelja
	Deficit proteina C ili S	Tromboprofilaksa se <i>ne</i> preporučuje	Profilaktičke ili srednje doze LMWH × 6 nedelja
Asimptomatski ali bez pozitivne porodične istorije VTE	Sve druge nasledne trombofilije	Tromboprofilaksa se <i>ne</i> preporučuje	Profilaktičke ili srednje doze LMWH ili antagonista vit. K (INR 2-3) × 6 nedelja
	Bilo koja nasledna trombofilija	Tromboprofilaksa se <i>ne</i> preporučuje	Tromboprofilaksa se <i>ne</i> Preporučuje
Prethodna komplikacija u trudnoći	Bilo koja nasledna trombofilija	Tromboprofilaksa se <i>ne</i> preporučuje	Tromboprofilaksa se <i>ne</i> Preporučuje
Visok rizik od preeklampsije	Nezavisno od istorije trombofilije	Male doze aspirina počev od Drugog trimestra	Tromboprofilaksa se <i>ne</i> Preporučuje

Izvor: Bates et sar

ACCP: American College of Chest Physicians; VTE: venski tromboembolizam; LMWH: heparin male molekulske mase; INR: international normalised ratio

Smernice RCOG slično preporučuju razmatranje antenatalne profilakse LMWH kod asimptomatskih osoba koje su homozigoti za FVL i protrombin G20210A. Ove smernice takođe preporučuju razmatranje LMWH profilakse kod žena sa deficitom antitrombina, proteina C ili proteina S, uprkos odsustvu porodične/lične istorije VTE, što se razlikuje od

smernica ACCP. Smernice RCOG dalje stratifikuju rizik prema pragmatičnoj akumulaciji faktora rizika: ukoliko je heterozigotnost za FVL ili mutaciju protrombin gena prisutna sa dva ili tri druga faktora rizika, ili postoji složena heterozigotnost, profilaktički LMWH može da se daje i pre porođaja. Druga razlika između dva seta smernica jeste ta da RCOG vodič primenjuje stratifikaciju rizika na razlike u doziranju, ukazujući na to da bi žene sa deficitom antitrombina i prethodnim VTE trebalo da imaju 50-100% doze terapije antenatalno i 6 nedelja postnatalno [261]. Ispitivanja Gris-a i saradnika [142,143] o prevenciji negativnih ishoda trudnoće kod žena sa istorijom preeklampsije i abrupcije koje su tretirane sa LMWH, pokazala su značajan benefit.

Prikaz 3. Preporuke RCOG za tromboprofilaksu kod žena sa naslednim trombofilijama u trudnoći
Podaci preuzeti iz RCOG Green-top vodiča br. 37a.40

Istorija VTE	Nasledna trombofilija	Kontrola pre porođaja	Kontrola posle porođaja
Prethodni VTE	Deficit antitrombina	50–100% terapijske doze LMWH	50–100% terapijske doze LMWH × 6 nedelja/do početka oralne (PO)
Asimptomatski	Sve ostale	Hematolog Anti-Xa monitoring Razmotriti profilaksu LMWH	Antikoagulantne terapije Profilaktičke doze LMWH × 6 nedelja
	Deficit antitrombina		
	Deficit proteina C		
	Deficit proteina S		
	Mešoviti heterozigot		
	Homozigot za FVL	Ukoliko je prisutno više od jednog defekta	Ukoliko je prisutno više od jednog defekta, za profilaktičke doze LMWH × 6 nedelja
	Homozigot za mutaciju gena za Prothrombin	Razmotriti profilaksu LMWH	
Heterozigot za FVL	Razmotriti profilaksu LMWH u slučaju	Profilaktičke doze LMWH × 10 dana	
Heterozigot za mutaciju gena za Prothrombin	Prisustva ostala tri faktora rizika Ili dva faktora rizika počev od 28. nedelje	U slučaju jednog faktora rizika	

VTE: venski tromboembolizam; LMWH: heparin male molekulske težine; FVL: Faktor V Leiden.

ACCP i RCOG su samo dva primera međunarodno dostupnih smernica. Varijacije između ova dva vodiča samo su primeri nedostatka adekvatne baze dokaza.

Prikaz 4. Bezbednost LMWH u trudnoći
(Bates et sar)

Komplikacija	<i>Greer i Nelson-Piercy</i> Sistematski pregled Stopa % (n = 2777)	<i>Nelson-Piercy i sar.</i> Retrospektivna studija Stopa % (n = 1267)
VTE (opšti)	0,86	1,19
VTE rekurentan na terapiju	1,15	1,97
Krvarenje	Značajno krvarenje: 1,98 (1,50–2,57)	PPH > 500 = <1000 mL: 11 PPH > 1000 = <1500 mL: 0,9 PPH > 1500 mL: 1.1
Hematom u rani	0,61	0,9
Heparinom indukovana troimbocitopenija	0,00	0
Osteoporoza	0,04	0,2

LMWH: heparin male molekulske težine; VTE: venski tromboembolizam; PPH: postpartalna hemoragija

Za žene sa trombofilijama i istorijom negativnih ishoda trudnoće ovo je emotivno područje. Klinički lekari nemaju dokazano efektivan tretman, pa ipak postoji zahtev od strane pacijentkinja za

intervenciju koja bi mogla da pomogne. Zato su klinički lekari u obavezi da aktivno kontrolišu poznate faktore rizika i pored nedostatka kvalitetnih dokaza koji ovo podržavaju. Iako je povećanje u relativnom riziku od VTE i negativnih ishoda trudnoće pokazano u literaturi za one sa naslednim trombofilijama, apsolutni rizik je često nizak, a intervencije su skupe i nose određeni rizik. Zato je važno razmotriti ograničene dokaze koji se nalaze iza ovih intervencija.

S obzirom na biološku verodostojnost trombotičkih mehanizama i potencijal LMWH da utiče na ovo, važno je razmotriti da li LMWH može još uvek imati ulogu u ovom procesu bolesti nakon izveštaja TIPPS (Thrombophilia in Pregnancy Prophylaxis Study) i FRUITS (FRactionated heparin in pregnant women with a history of Utero-placental Insufficiency and Thrombophilia Study) istraživanja [80,306]. Postoje podaci koji pokazuju potencijalni benefit terapije LMWH na implantaciju i razvoj placente, uključujući i neke podatke koji ukazuju na benefit na ishod trudnoće od LMWH u terapiji asistiranog začeća. Ovo naglašava hipotezu da patogeni procesi nastaju u samom početku trudnoće, tj. u prvom trimestru. Ukoliko je ovo slučaj, važno je razmotriti vreme započinjanja terapije u vezi sa implantacijom. U TIPPS ispitivanju, manje od 30% je regrutovano pre 8 nedelja gestacije [306]. Ovo ističe potrebu da se ispita upotreba LMWH u peri-implantacijskom periodu.

2. CILJ

1. Ispitati povezanost porodičnih i ličnih anamnestičkih podataka sa indikacijama za ispitivanje na hereditarne trombofilije.
2. Utvrditi zastupljenost hereditarnih trombofilija kod trudnica u našoj populaciji.
3. Utvrditi efekte antikoagulantne terapije na učestalost komplikacija trudnoće, kao i vreme i način završavanja porođaja.
4. Utvrditi efekte antikoagulantne terapije na perinatalni ishod (telesnu masu i Apgar skor novorođenčadi).
5. Identifikovati parametre korisne za predikciju nepovoljnog ishoda trudnoće.

3. MATERIJAL I METOD

3.1. Tip studije, mesto i vreme istraživanja

Studija je sprovedena u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije u Beogradu retrospektivno (dve godine) i prospektivno (godinu dana). Ispitivanjem su obuhvaćene sve hospitalizovane trudnice, u periodu od januara 2016. do decembra 2018. godine, kod kojih je utvrđena kongenitalna trombofilija. Ova kohortna studija je rađena delom retrospektivno i delom prospektivno zbog činjenice da je primena terapije nije obavezna kod svih vrsta hereditarnih trombofilija po Preporukama za testiranje prisustva urođenih trombofilija i antifosfolipidnog sindroma Klinike za hematologiju Kliničkog centra Srbije od februara 2017. godine. Studija je odobrena od strane Etičke komisije Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, No. 2650/IV-13.

3.2. Razvrstavanje pacijentkinja po grupama

Pacijentkinje su bili razvrstane u dve grupe. Prvu grupu je činilo 137 trudnica sa jednom ili više formi urođenih trombofilija kod kojih nije korišćena antikoagulantna terapija. U drugoj grupi je bilo 221 trudnica je sa jednom ili više formi urođenih trombofilija kod kojih je davana antikoagulantna terapija.

3.3. Parametri koji su ispitivani kod pacijentkinja

Ispitane su demografske karakteristike, porodična i lična anamneza, zastupljenost komplikacija trudnoće, vrsta i zastupljenost trombofilija, perinatalni ishod prethodnih trudnoća, vrsta antikoagulantne terapije, način porođaja u prethodnim i aktuelnim trudnoćama, vrednosti laboratorijskih i sonografskih parametara (proteini, D-dimer, Doppler protok kroz arteriju umbilikalisa) i perinatalni ishod (telesna masa novorođenčeta i ocena po Apgar skor na rođenju). Od komplikacije trudnoće analizirali smo spontane pobačaje (rane - do 10. ng, i kasne - 10.-20. ng), prevremene porođaje - 20.-37.0 ng, intrauterinu restrikciju fetalnog rasta (IUGR), intrauterinu smrt ploda, preeklampsiju, abrupciju posteljice i duboku vensku trombozu.

3.4. Poređenje između grupa

Poređenje između grupa izvršeno je u odnosu na Doppler protoke fetoplacentne jedinice (protokom kroz arteriju umbilikalisa), laboratorijske parametre, vreme i način završavanja trudnoće, kao i ishod trudnoće sa telesnom masom novorođenčeta i ocenom po Apgar skor na rođenju, u odnosu na primenu antikoagulantne terapije. Analiza navedenih laboratorijskih i sonografskih parametara izvršena je posle kategorizacije po gestacijskoj starosti trudnoće u 3 grupe (28-30ng, 32-34ng, 36-38ng).

3.5. Kriterijumi za isključivanje pacijentkinja iz studije

Kriterijumi za isključivanje pacijentkinja iz studije su bili: starost iznad 40 godina, donacija jajne ćelije, udruženo prisustvo i stečene i urođene trombofilije, kongenitalne anomalije tela uterusa, stanje nakon operativnog lečenja u ginekologiji, perinatalne infekcije (TORCH – toxoplasmosis, other (druge kao što su syphilis, varicella, mumps, parvovirus i HIV), rubella, cytomegalovirus, herpes simplex), dijabetes melitus tip I, hronična hipertenzija, transplantacija bubrega, ekstremna gojaznost (body mass index BMI>40), upotreba antikoagulantne terapije zbog drugih komorbiditeta, abnormalni skrining testovi prvog trimestra (Double i/ili Triple test) i patološki kariotip, utvrđene anomalije fetusa, kao i centralna placenta previja i patološki stepen nidacije placente (suspektna akreta, inkreta i perkreta).

3.6. Statistička analiza

Za statističku obradu podataka korišćen je statistički program IBM SPSS 21. U radu su se koristile metode deskriptivne i analitičke statistike. Od metoda deskriptivne statistike koristile su se: mere centralne tendencije, mere varijabiliteta, relativni brojevi i mere oblika raspodele. Od metoda analitičke statistike koristile su se metode za procenu značajnosti razlike: Student-ov t-test i Mann-Whitney U test (u zavisnosti od normalnosti raspodele) za numeričke podatke, kao i Hi-kvadrat test za kategorijalne podatke. ANOVA za ponovljena merenja koristila su se za testiranje promene vrednosti kvantitavnih varijabli po ispitivanim grupama. Za identifikaciju faktora koji utiču na pojavu komplikacija trudnoće koristila se univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza.

4. REZULTATI

Studijom je obuhvaćeno 358 trudnica sa dijagnozom trombofilije lečenih na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog Centra Srbije u periodu od 1.1.2016. godine do 1.8.2018. godine. U 2016. godini bilo je 133 trudnice, u 2017. godini 107 i u 2018. godini bilo je 118 trudnica (Tabela 1).

Tabela 1. Distribucija pacijentkinja u odnosu na godinu porođaja

Godine	Broj (%)
2016.	133 (37.1%)
2017.	107 (29.9%)
2018.	118 (33.0%)
Ukupno	358 (100%)

Prosečna starost pacijentkinja iznosila je 33.67 ± 4.01 godina, najmlađa je imala 18 godina, a najstarija 40 godina. U starosnoj grupi do 34 godine bilo je 171 trudnica, od 34 do 37 godina bilo je 117 trudnica i 70 trudnica u grupi od 38 do 40 godina (Tabela 2). Do 34 godine bilo je 47,8% trudnica, a sa više od 34 godine 52,2% trudnica.

Tabela 2. Distribucija trudnica po starosnim kategorijama

Starost	broj (%)
< 34 god.	171 (47,8%)
34-37 god.	117 (32,7%)
38-40 god.	70 (19,5%)
Ukupno	358 (100%)

U porodičnoj anamezi najzastupljenija je bila hipertenzija, zatim infarkt miokarda, tromboza, cerebrovaskularni insult (CVI), trombofilija i embolija. (Tabela 3).

Tabela 3. Porodična anamneza

Porodična anamneza	broj (%)
Hipertenzija	59 (16,5%)
Infarkt miokarda	12 (3,4%)
Tromboza	8 (2,2%)
CVI	7 (2,0%)
Trombofilija	5 (1,4%)
Embolija	3 (0,8%)

Od pridruženih bolesti najčešće su bile bolesti štitne žlezde (14,2%) i insulinska rezistencija (10.6%), emboliju pluća i trombozu portne vene (po 0,3%) imale su po jedna trudnica, druge bolesti 12.8% i operacije 10.1% trudnica (Tabela 4).

Tabela 4. Pridružene bolesti

Bolesti štitne žlezde	51 (14,2%)
Insulinska rezistencija	38 (10,6%)
Embolija pluća	1 (0,3%)
Tromboza porte	1 (0,3%)
Druge bolesti	46 (12,8%)
Operacije	36 (10,1%)

Najčešći tip trombofilije bio je PAI, samostalno (22,6%) ili udružen sa MTHFR (35,9%). MTHFR tip trombofilije je imalo 29 trudnica, Leiden je imalo 12 trudnica i G20210A 9 trudnica, G20210A+MTHFR je imala 1 trudnica. Tri ili četiri trombofilije imalo je 12 trudnica (Tabela 5).

Tabela 5. Tip trombofilije

Tip trombofilije	broj (%)
PAI	44 (22,6%)
PAI+MTHFR	70 (35,9%)
MTHFR	29 (14,9%)
Leiden	12 (6,2%)
G20210A	9 (4,6%)
G20210A+MTHFR	1 (0,5%)
DEF S	1 (0,5%)
DEF S+MTHFR	1 (0,5%)
PAI+Leiden	4 (2,1%)
PAI+G20210A	3 (1,5%)
Leiden+G20210A	2 (1,0%)
antitrombin AT III	5 (2,6%)
Leiden+MTHFR	2 (1,0%)
Tri ili četiri udružene trombofilije	12 (6,2%)
Ukupno	195 (100%)

Kod 180 (50,3%) pacijentkinja je bila prva trudnoća, dok je prethodnu trudnoću imalo 178 (49,7%) pacijentkinja. Loš ishod (FMU, missed ab. i spontani pobačaj u drugom trimestru) u prethodnim trudnoćama imalo je 91 (51,1%) trudnica, 62 (34,8%) trudnice imale su u prošlosti i porođaje sa živim detetom i loše ishode, dok je 25 (14,0%) trudnica imalo samo porođaje sa živim detetom (Tabela 6). U ukupnom uzorku značajno veći broj pacijentkinja imao je loše ishode u prethodnim trudnoćama ($\chi^2 = 36.888$; $p < 0.001$).

Tabela 6. Distribucija trudnica u odnosu na ishod u prethodnim trudnoćama

Ishod	broj (%)
Loš ishod	91 (51,1%)
Porođaji sa živim detetom i loš ishod	62 (34,8%)
Porođaj sa živim detetom	25 (14,0%)
Ukupno	178 (100%)

Ukupan broj prethodnih trudnoća pacijentkinja iz ispitivanog uzorka iznosio je 379. Loših ishoda u prethodnim trudnoćama (Missed, gubitak u drugom trimestru, FMU) bilo je 273 dok je

porođaja sa živim detetom bilo 106. Loši ishodi su bili statistički značajno češći u prethodnim trudnoćama ($\chi^2 = 73.586$; $p < 0.001$).

Tabela 7. Ishod u prethodnim trudnoćama

Ishod	broj (%)
Loš ishod	273 (72%)
Porodaj	106 (28%)
Ukupno	379 (100%)

Antikoagulantnu (AK) terapiju je dobijala 221 (61,7%) trudnica dok je bez antikoagulantne terapije bilo 137 trudnica (38,3%).

Prosečna starost pacijentkinja koje su dobijale AK terapiju iznosila je 33.75 ± 4.13 godina, najmlađa je imala 18 godina, a najstarija 40 godina, dok je prosečna starost pacijentkinja bez AK terapije iznosila je 33.53 ± 3.82 godina, najmlađa je imala 21 godinu, a najstarija 40 godina. Polovina trudnica obe grupe bila je starosti ispod 34 godine, 102 trudnice koje su dobijale AK terapiju i 69 trudnica iz grupe bez AK terapije (Tabela 8). Starost trudnica nije se značajno razlikovala između ispitivanih grupa ($\chi^2 = 2.519$, $p = 0.284$).

Tabela 8. Distribucija trudnica po starosnim kategorijama

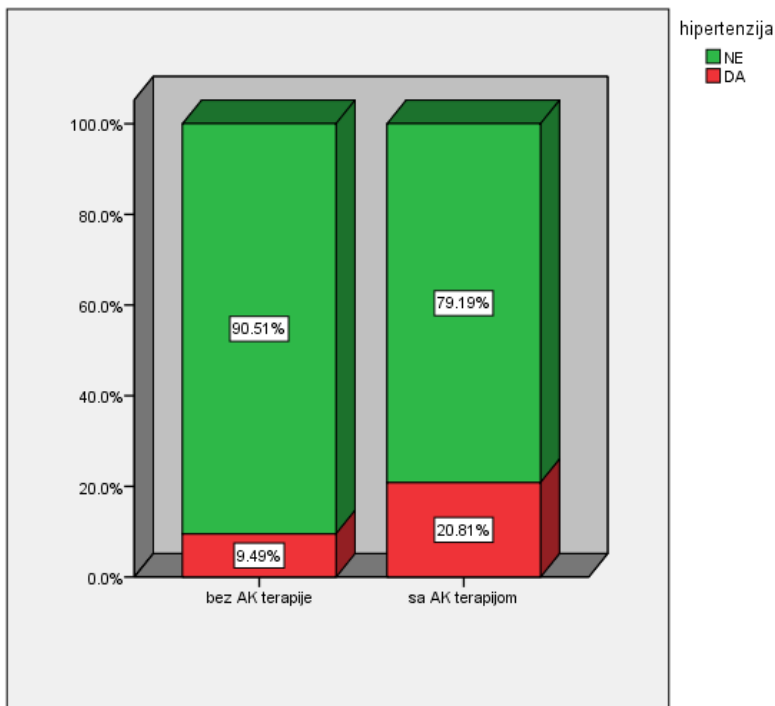
Starost (u godinama)	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
< 34	102 (46.2%)	69 (50,4%)
34-37	70 (31.7%)	47 (34,3%)
38-40	49 (22.2%)	21 (15,3%)
Ukupno	221 (100%)	137 (100%)

Visoko statistički značajno veći broj trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju je imao pozitivnu porodičnu anamnezu o hipertenziji u odnosu na trudnice bez terapije (20,8% prema 9,5%) ($\chi^2 = 7.881$, $p = 0.005$). Značajno veći broj trudnica grupe sa antikoagulantnom terapijom je imao pozitivnu porodičnu anamnezu o trombozi u odnosu na grupu bez terapije (3,6% prema 0,0%) ($\chi^2 = 5.073$; $p = 0.024$). Infarkt miokarda ($\chi^2 = 0.925$; $p = 0.336$), CVI ($\chi^2 = 1.738$; $p = 0.187$), embolija ($\chi^2 = 1.875$; $p = 0.171$) i trombofilija ($\chi^2 = 3.143$; $p = 0.076$) u porodičnoj anamnezi bili su češći kod trudnica sa antikoagulantnom terapijom, ali te razlike nisu statistički značajne (Tabela 9).

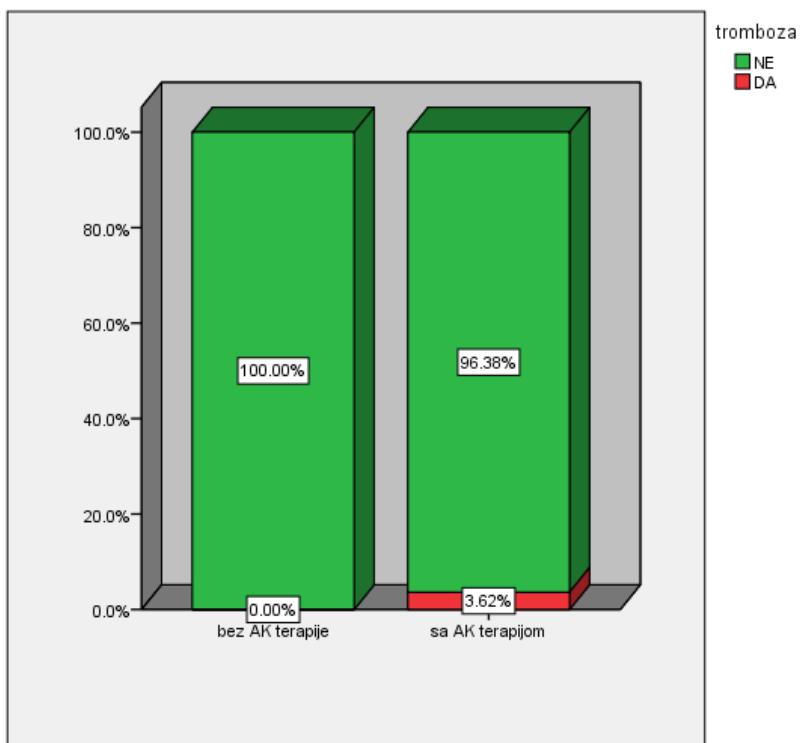
Tabela 9. Porodična anamneza trudnica sa i bez antikoagulantne terapije

Porodična anamneza	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
Hipertenzija	46 (20,8%)	13 (9,5%)
Tromboza	8 (3,6%)	0 (0%)
Infarkt	9 (4,1%)	3 (2,2%)
CVI	6 (2,7%)	1 (0,7%)
Embolija	3 (1,4%)	0 (0%)
Trombofilija	5 (2,3%)	0 (0%)

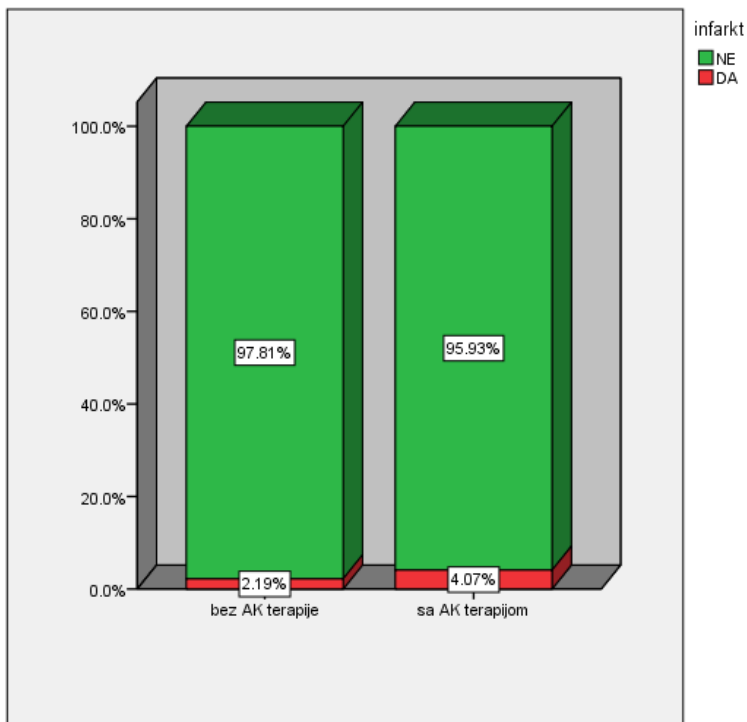
Grafikon 1. Zastupljenost hipertenzije u porodičnoj anamnezi u grupi sa i bez terapije



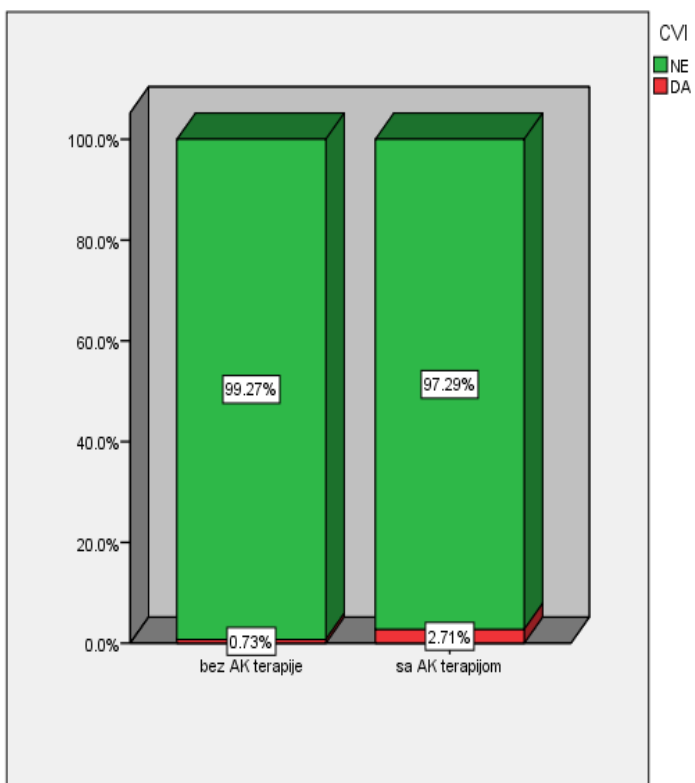
Grafikon 2. Zastupljenost tromboze u porodičnoj anamnezi u grupi sa i bez terapije



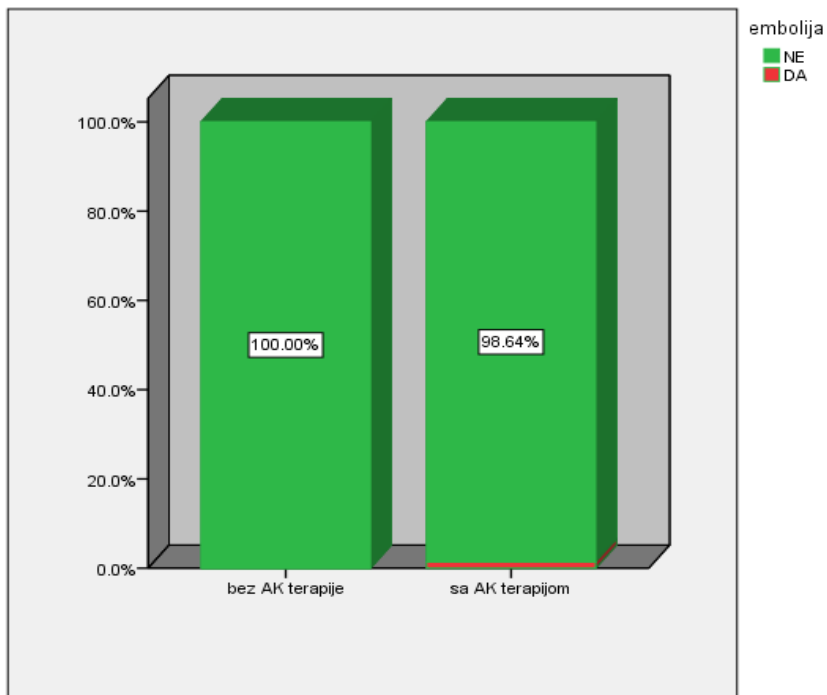
Grafikon 3. Zastupljenost infarkta miokarda u porodičnoj anamnezi u grupi sa i bez terapije



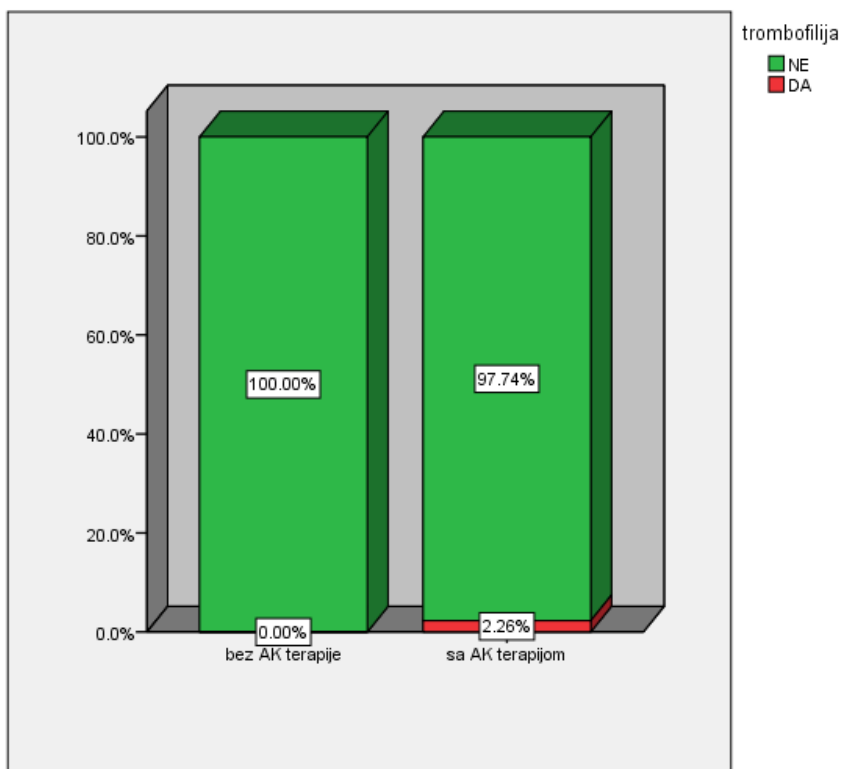
Grafikon 4. Zastupljenost CVI u porodičnoj anamnezi u grupi sa i bez terapije



Grafikon 5. Zastupljenost embolija u porodičnoj anamnezi u grupi sa i bez terapije



Grafikon 6. Zastupljenost trombofilija u porodičnoj anamnezi u grupi sa i bez terapije



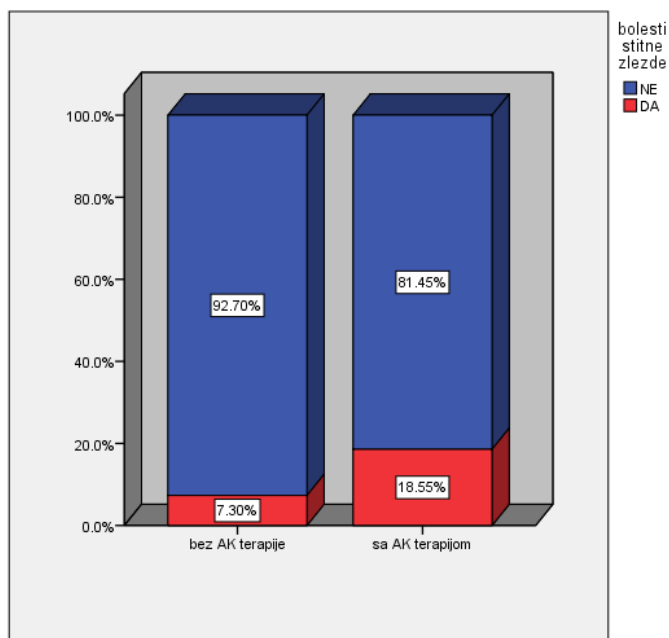
Trudnice koje su dobijale antikoagulantnu terapiju su visoko statistički značajno češće imale postavljenu dijagnozu trombofilije pre aktuelne trudnoće u odnosu na trudnice bez terapije (68,8% prema 20,4%) ($\chi^2 = 79.054$; $p < 0.001$). Kod četiri trudnice iz grupe sa antikoagulantnom terapijom trombofilija je otkrivena u sklopu pripreme za in vitro fertilizaciju (IVF).

Od pridruženih bolesti u grupi trudnica sa antikoagulantnom terapijom značajno češće su bile bolesti štitne žlezde ($\chi^2 = 8.766$; $p = 0.003$) i insulinska rezistencija ($\chi^2 = 3.828$; $p = 0.05$). Emboliju pluća i trombozu vene porte imale su po jedna trudnica iz grupe sa terapijom. Druge bolesti ($\chi^2 = 16.772$, $p < 0.001$) i operacije ($\chi^2 = 15.182$; $p < 0.001$) su bile visoko statistički značajno češće kod trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju (Tabela 10).

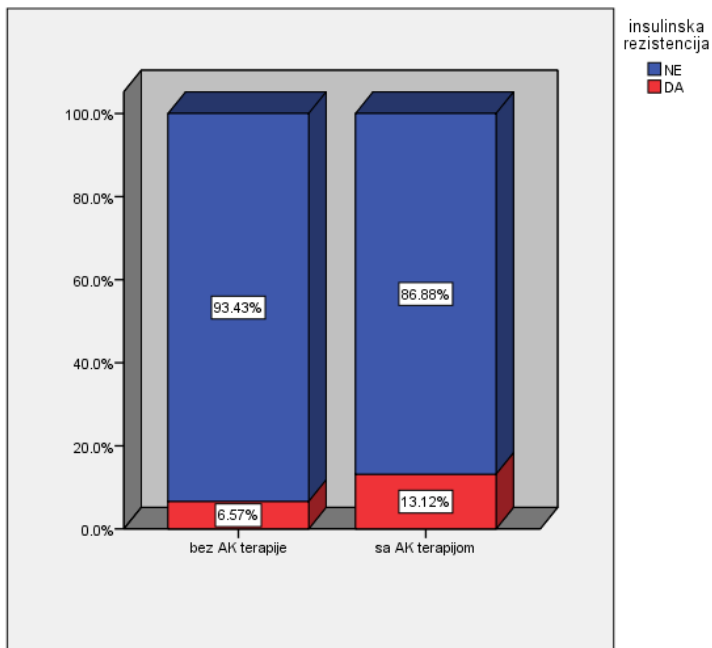
Tabela 10. Pridružene bolesti trudnica sa i bez antikoagulantne terapije

	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
Bolesti štitne žlezde	41 (18,6%)	10 (7,3%)
Insulinska rezistencija	29 (13,1%)	9 (6,6%)
Embolija pluća	1 (0,5%)	0 (0%)
Tromboza porte	1 (0,5%)	0 (0%)
Druge bolesti	41 (18,6%)	5 (3,6%)
Operacije	33 (14,9%)	3 (2,2%)

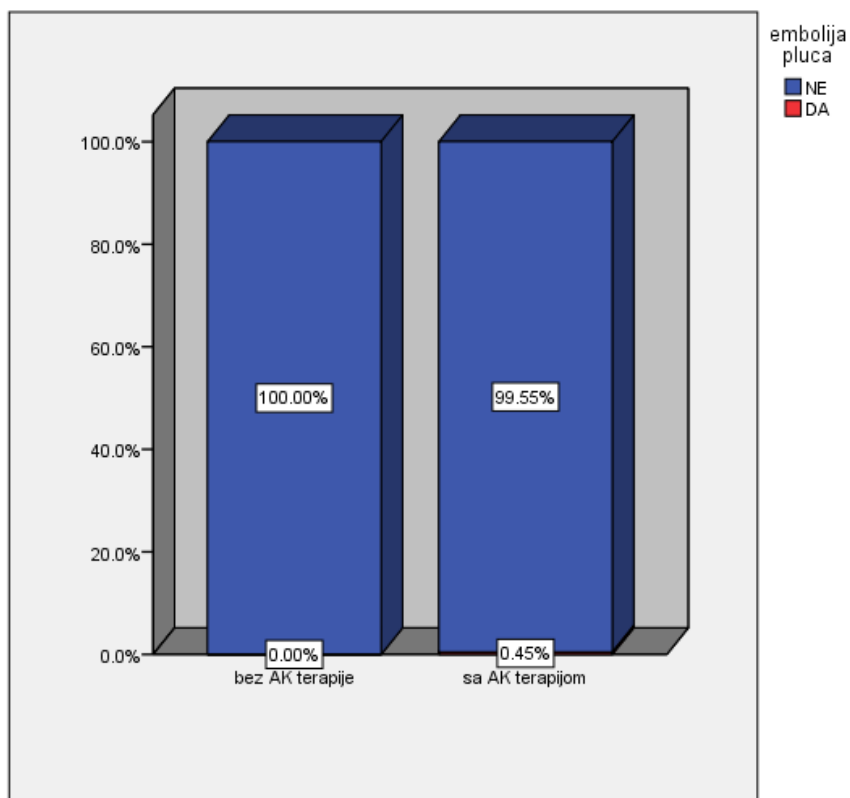
Grafikon 7. Zastupljenost oboljenja štitne žlezde u grupi sa i bez terapije



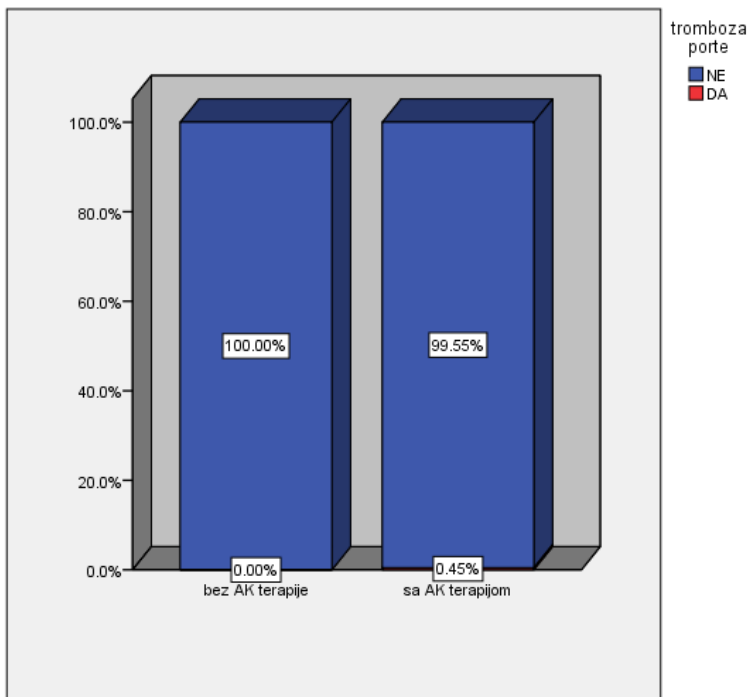
Grafikon 8. Zastupljenost insulinske rezistencije u grupi sa i bez terapije



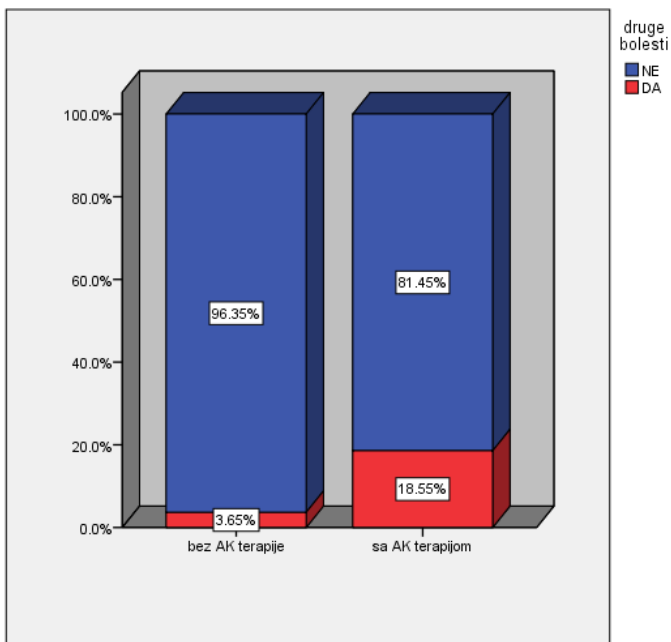
Grafikon 9. Zastupljenost embolije pluća u grupi sa i bez terapije



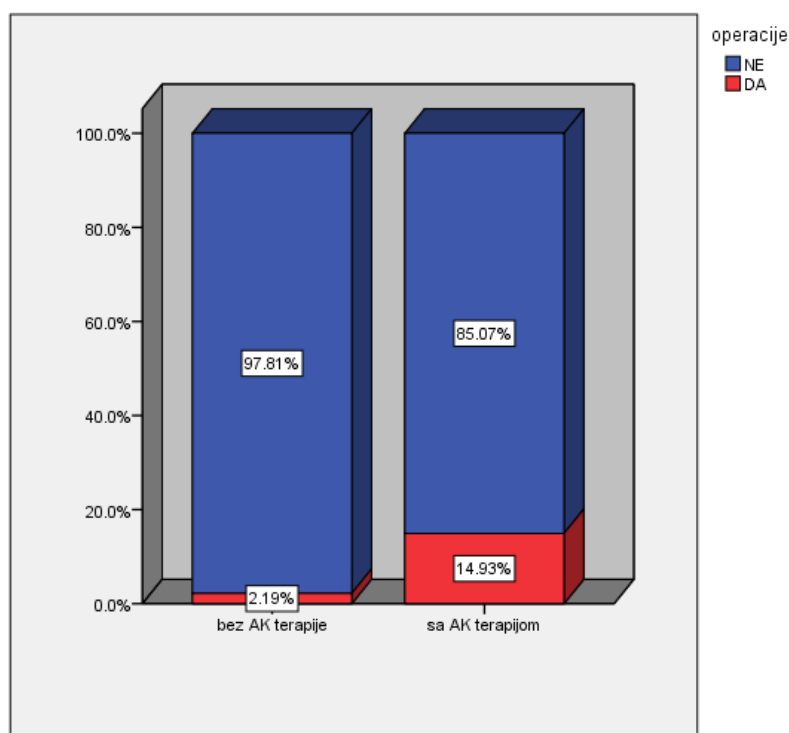
Grafikon 10. Zastupljenost tromboze u grupi sa i bez terapije



Grafikon 11. Zastupljenost drugih bolesti u grupi sa i bez terapije



Grafikon 12. Zastupljenost operacija u grupi sa i bez terapije



Najčešći tip trombofilije kod trudnica obe grupe bio je PAI, samostalno ili udružen sa MTHFR (60,1% trudnica koje su dobijale AK terapiju i 59,5% trudnica bez AK terapije). MTHFR tip trombofilije je imalo 17% trudnica koje su dobijale AK terapiju i 23,8% trudnica bez AK terapije. Leiden mutacija je bila češća u grupi sa AK terapijom (6,5% prema 2,4%), kao i G20210A, samostalno ili udružen sa MTHFR (5,2% prema 2,4%). Tri ili četiri trombofilije imalo je 8 trudnica iz grupe sa AK terapijom i 4 trudnice iz grupe bez terapije (5,2% prema 4,9%) (Tabela 11).

Tabela 11. Tip trombofilije u grupama sa i bez antikoagulantne terapije

Tip trombofilije	Sa antikoagulantnom terapijom broj (%)	Bez antikoagulantne terapije broj (%)
PAI	31 (20,3%)	13 (31,0%)
PAI+MTHFR	58 (37,9%)	12 (28,6%)
MTHFR	22 (14,4%)	7 (16,7%)
Leiden	10 (6,5%)	2 (4,8%)
G20210A	8 (5,2%)	1 (2,4%)
G20210A+MTHFR	1 (0,7%)	0 (0,0%)
DEF S	1 (0,7%)	0 (0%)
DEF S+MTHFR	1 (0,7%)	0 (0%)
PAI+Leiden	4 (2,6%)	0 (0%)
PAI+G20210A	2 (1,3%)	1 (2,4%)
Leiden+G20210A	2 (1,3%)	0 (0%)
AT III	3 (2,0%)	2 (4,8%)
Leiden+MTHFR	2 (1,3%)	0 (0%)
Tri ili četiri udružene trombofilije	8 (5,2%)	4 (9,5%)
Ukupno	153 (78,5%)	42 (21,5%)

Najveći broj pacijentkinja je dobijao Fraxiparine (nadroparin-kalcijum) 0,4mL/24h (52,7%), zatim Fraxiparine 0,6mL/24h (9,5%), Fragmin (dalteparin-natrijum) 2500IJ/24h (5,9%), Fragmin 5000IJ/24h (8,2%), Clexane (enoksaparin-natrijum) 0,4mL/24h (8,6%) i Fraxiparine 0,4mL/12h (8,2%).

Tabela 12. Terapija trombofilije

	broj (%)
Fraxiparine 0,4mL/24h	116 (52,7%)
Fraxiparine 0,6mL/24h	21 (9,5%)
Fragmin 2500IJ/24h	13 (5,9%)
Fragmin 5000IJ/24h	18 (8,2%)
Clexane 0,4mL/24h	19 (8,6%)
Fraxiparine 0,4mL/12h	18 (8,2%)
Fraxiparine 0,6mL/12h	2 (0,9%)
Fragmin 2500IJ/12h	7 (3,2%)
Fragmin 5000IJ/12h	1 (0,5%)
Clexane 0,4mL/12h	5 (2,3%)

Prethodnu trudnoću imalo je 151 trudnica iz grupe koja je dobijala AK terapiju i 27 trudnica koje nisu dobijale AK terapiju. Loše ishode u prethodnim trudnoćama imalo je 129 trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju i 24 trudnice bez terapije (Tabela 13).

Tabela 13. Distribucija trudnica u odnosu na ishod u prethodnim trudnoćama

Ishod	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
Živorodenje	22 (14,6%)	3 (11,1%)
Živorodenje i loš ishod	51 (33,7%)	11 (40,7%)
Loši ishodi	78 (51,7%)	13 (48,2%)
Ukupno	151 (100%)	27 (100%)

FMU u prethodnim trudnoćama imalo je 12 trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju i jedna trudnica bez terapije, missed ab. je imalo 49 trudnica sa terapijom i 8 bez terapije, spontane pobačaje u drugom trimestru imalo je 54 trudnice sa terapijom i 14 bez terapije, 4 trudnice sa terapijom imale su FMU i missed ab., 9 trudnica sa terapijom i 1 bez terapije imale su missed ab. i spontane u drugom trimestru i 1 trudnica sa terapijom imala je FMU, missed ab. i spontane u drugom trimestru (Tabela 14).

Tabela 14. Nepovoljni ishodi u prethodnim trudnoćama

Ishod	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
FMU	12 (9.3%)	1 (4.2%)
Missed	49 (38%)	8 (33.3%)
Spontani pobačaj u drugom trimestru	54 (41.9%)	14 (58.3%)
FMU + Missed	4 (3.1%)	0 (0%)
Missed + Spontani pobačaj u drugom trimestru	9 (7.0%)	1 (4.2%)
FMU + Missed + Spontani pobačaj u drugom trimestru	1 (0.8%)	0 (0%)

Ukupan broj prethodnih trudnoća iznosio je 379 (313 u grupi trudnica koje su dobijale AK terapiju i 66 u grupi trudnica koje nisu dobijale AK terapiju). Ukupan broj gubitaka u prošlosti iznosi 273 (19 FMU-a, 107 missed ab. i 147 spontanih pobačaja u drugom trimestru). Jedan gubitak imalo je 73 trudnice, dva gubitka imala je 51 trudnica, tri gubitka imalo je 20 trudnica, četiri gubitka imalo je 7 trudnica i 2 trudnice su imale pet gubitaka.

Trudnice koje su dobijale AK terapiju imale su 223 (71,2%) loša ishoda u prethodnim trudnoćama dok su trudnice bez terapije imale 50 (75,8%) loših ishoda (Tabela 15). Ishodi u prethodnim trudnoćama nisu se značajno razlikovali između ispitivanih grupa ($\chi^2 = 0.551$; $p = 0.458$).

Tabela 15. Ishod u prethodnim trudnoćama

Ishod	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
Živorođenje	90 (28,8%)	16 (24,2%)
Loš ishod	223 (71,2%)	50 (75,8%)
Ukupno	313 (100%)	66 (100%)

Vaginalne porođaje imalo je 34 trudnice koje su dobijale antikoagulantnu terapiju i 4 trudnice bez terapije, carski rez (sectio cesarea - SC) imalo je 36 trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju i 10 trudnica bez terapije (Tabela 16).

Tabela 16. Način porođaja u prethodnim trudnoćama

Porođaji	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
Vaginalni	34 (46,6%)	4 (28,6%)
SC	36 (49,3%)	10 (71,4%)
Vaginalni i SC	3 (4,1%)	0 (0%)
Ukupno	73 (100%)	14 (100%)

Jedan vaginalni porođaj imalo je 28 trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju i 3 trudnice bez terapije, dva vaginalna porođaja imalo je 8 trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju i 2 trudnice su imale tri vaginalna porođaja (Tabela 17).

Tabela 17. Broj vaginalnih porođaja u prethodnim trudnoćama

Vaginalni porođaj	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
1	28 (75,7%)	3 (75,0%)
2	8 (21,6%)	0 (0%)
3	1 (2,7%)	1 (25,0%)
Ukupno	37 (100%)	4 (100%)

Jedan SC imalo je 35 trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju i 10 trudnica bez terapije, dva SC imalo je 4 trudnice koje su dobijale antikoagulantnu terapiju (Tabela 18).

Tabela 18. Broj SC u prethodnim trudnoćama

SC	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
1	35 (89,7%)	10 (100%)
2	4 (10,3%)	0 (0%)
Ukupno	39 (100%)	10 (100%)

Trudnice koje su dobijale antikoagulantnu terapiju u prethodnim trudnoćama su češće rađale decu male telesne mase (Tabela 19).

Tabela 19. Telesna masa deteta u prethodnim trudnoćama

Telesna masa	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
< 3000g	7 (9,6%)	1 (7,1%)
<2500g	7 (9,6%)	0 (0%)
< 1000g	2 (2,7%)	0 (0%)

Kada se porede prethodne i aktuelna trudnoća, loše ishode u prošlosti imalo je 129 od 151 trudnice (85,4%) koje su dobijale terapiju, dok ih u aktuelnoj trudnoći nije bilo.

Tabela 20. Distribucija trudnica sa terapijom u odnosu na prethodnu i aktuelnu trudnoću

	Prethodna trudnoća	Aktuelna trudnoća
FMU	12 (9,3%)	0 (0%)
Missed ab.	49 (38,0%)	0 (0%)
Spontani pobačaj u drugom trimestru	54 (41,9%)	0 (0%)
FMU + Missed ab.	4 (3,1%)	0 (0%)
Spontani pobačaj u drugom trimestru + Missed ab.	9 (7,0%)	0 (0%)
FMU, Missed ab, Spontani pobačaj u drugom trimestru	1 (0,8%)	0 (0%)

Trudnice koje su dobijale AK terapiju u prethodnim trudnoćama su imale 18 FMU (5,7%) i 205 missed ab. i spontanih pobačaja (65,5%), dok ih u aktuelnoj trudnoći nije bilo.

U prethodnim trudnoćama rođeno je 92 deteta iz 313 trudnoća, dok je u aktuelnim trudnoćama sa terapijom rođeno 173 dece iz 151 trudnoće.

Tabela 21. Ishodi u prethodnim i aktuelnoj trudnoći trudnica sa terapijom

	Prethodne trudnoće (n=313)	Aktuelna trudnoća (n=151)
FMU	18 (5,7%)	0 (0%)
Missed, spontani	205 (65,5%)	0 (0%)
Živorodena deca	92 (28,8%)	172 (100%)

Spontane trudnoće su bile češće u obe grupe (154 pacijentkinje sa AK terapijom i 108 bez AK terapije). Kod 42 pacijentkinje (21,4%) koje su primale antikoagulantnu terapiju i 22 pacijentkinje (16,9%) bez terapije zatrudne su postupkom vantelesne oplodnje (in vitro fertilizacija – IVF) (Tabela 14). Nije dokazana značajna razlika u načinu začeća između ispitivanih grupa ($\chi^2=1.006$; $p=0.316$).

Tabela 22. Način začeća

	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
Spontano	154 (78,6%)	108 (83,1%)
IVF	42 (21,4%)	22 (16,9%)
Ukupno	196 (100%)	130 (100%)

Vaginalni porođaj imalo je 52 pacijentkinja (26.5%) koje su dobijale AK terapiju i 20 pacijentkinja (16,7%) bez AK terapije. Carski rez je imalo 144 pacijentkinje (73,5%) koje su dobijale AK terapiju i 100 pacijentkinja (83,3%) bez AK terapije (Tabela 23). Pacijentkinje koje su dobijale AK terapiju značajno češće su imale vaginalni porođaj u odnosu na carski rez u grupi bez terapije ($\chi^2=4.116$; $p=0.042$).

Tabela 23. Način porođaja

	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
Vaginalni	52 (26,5%)	20 (16,7%)
SC	144 (73,5%)	100 (83,3%)
Ukupno	196 (100%)	127 (100%)

U grupi koja je dobijala AK terapiju pacijentkinje su češće koristile i antihipertenzivnu terapiju (19,4%), Glucophage (5,6%), Euthyrox (16,8%), PTU (2,6%) i antibiotike (62,2%) (Tabela 24).

Tabela 24. Terapija

	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
Antihipertenzivna th	38 (19,4%)	5 (3,8%)
Glucophage	11 (5,6%)	4 (3,1%)
Euthyrox	33 (16,8%)	8 (6,2%)
PTU	5 (2,6%)	0 (0%)
Antibiotik	122 (62,2%)	33 (25,4%)

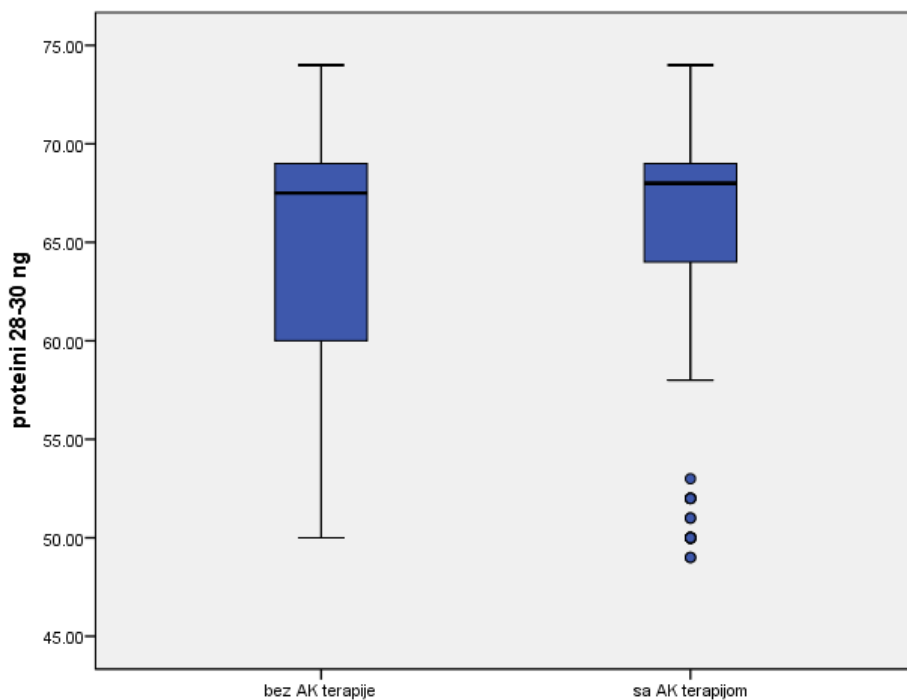
Prosečne vrednosti proteina u krvi po nedeljama gestacije kod trudnica sa i bez AK terapije prikazane su u tabeli 25. Prosečne vrednosti proteina u krvi bile su veće kod trudnica koje su dobijale AK terapiju.

Tabela 25. Prosečne vrednosti proteina po nedeljama gestacije

	Bez AK terapije ($\bar{x}\pm SD$)	Sa AK terapijom ($\bar{x}\pm SD$)	p
Proteini 28-30 ng	64.41±6.71	65.10±6.77	0.500
Proteini 32-34 ng	62.66±6.83	63.21±6.12	0.614
Proteini 36-38 ng	60.97±6.65	61.70±6.38	0.358

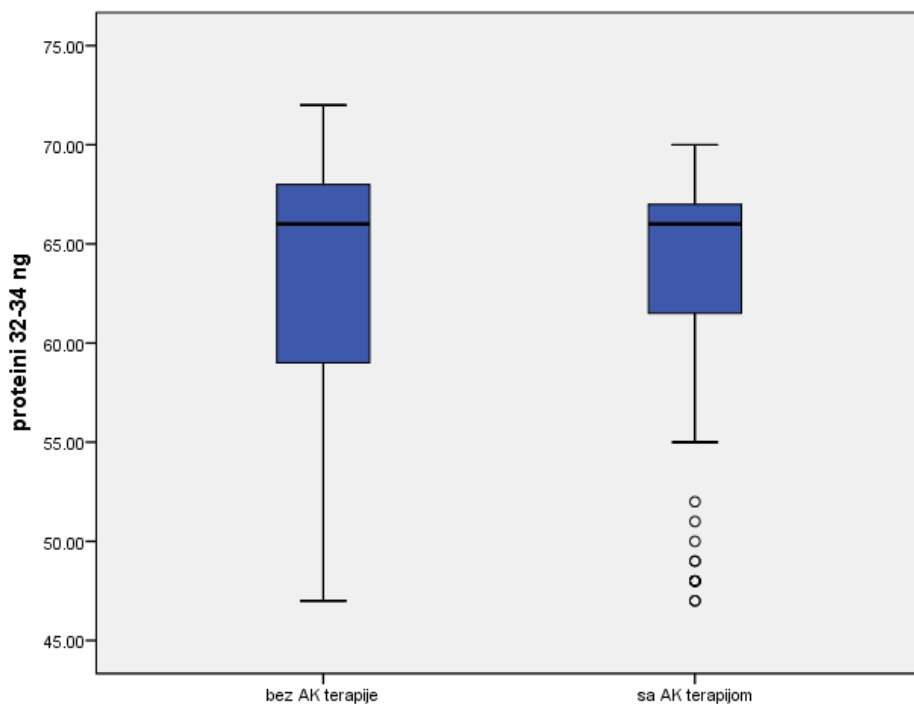
Prosečna vrednost proteina u grupi trudnica gestacijske starosti 28-30 nedelja iznosila je u grupi bez AK terapije iznosila je 64.41±6.71, dok je u grupi sa AK terapijom iznosila 65.10±6.77. Razlika prosečnih vrednosti proteina u ovoj grupi nije bila statistički značajna ($t=0.675$; $p=0.500$) (Grafikon 13).

Grafikon 13. Prosečne vrednosti proteina u periodu od 28-30 ng



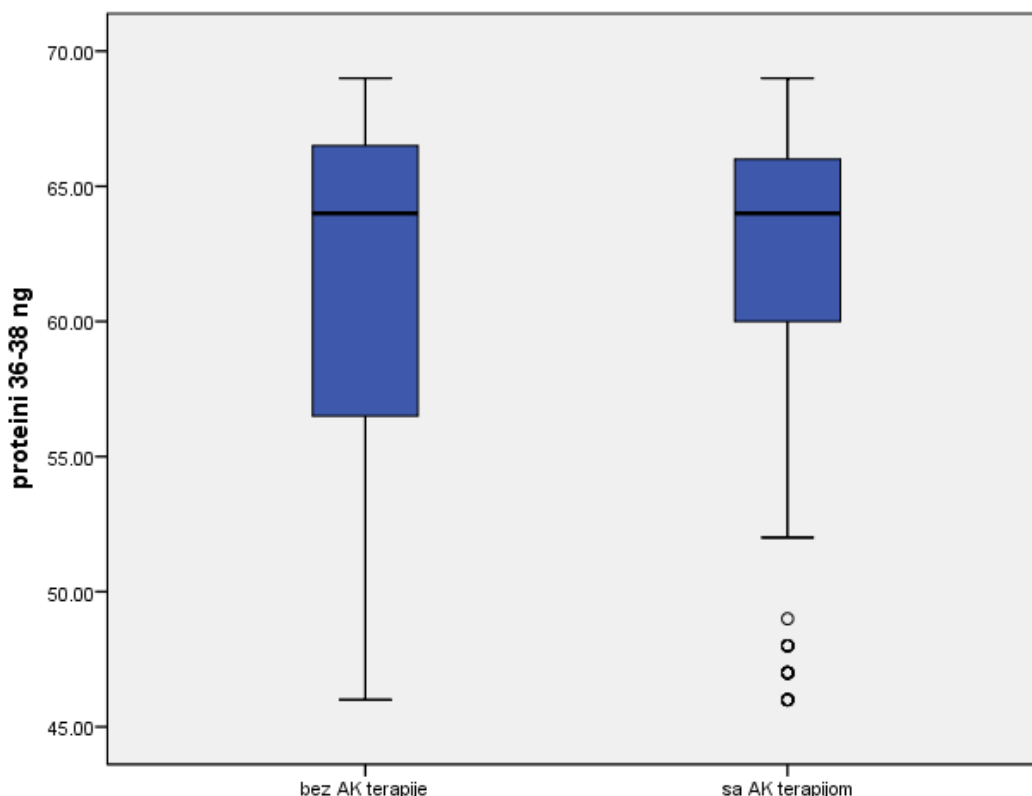
Prosečna vrednost proteina u grupi trudnica gestacijske starosti 32-34 nedelja u grupi bez AK terapije iznosila je 62.66 ± 6.83 , dok je u grupi sa AK terapijom iznosila 63.21 ± 6.12 . Razlika prosečnih vrednosti proteina u ovoj grupi nije bila statistički značajna ($t=0.505$; $p=0.614$) (Grafikon 14).

Grafikon 14. Prosečne vrednosti proteina u u periodu od 32-34 ng



Prosečna vrednost proteina u grupi trudnica gestacijske starosti 36-38 nedelja u grupi bez AK terapije iznosila je 60.97 ± 6.65 , dok je u grupi sa AK terapijom iznosila 61.70 ± 6.38 . Razlika prosečnih vrednosti proteina u ovoj grupi nije bila statistički značajna ($t=0.921$; $p=0.358$) (Grafikon 15).

Grafikon 15. Prosečne vrednosti proteina u periodu od 36-38 ng



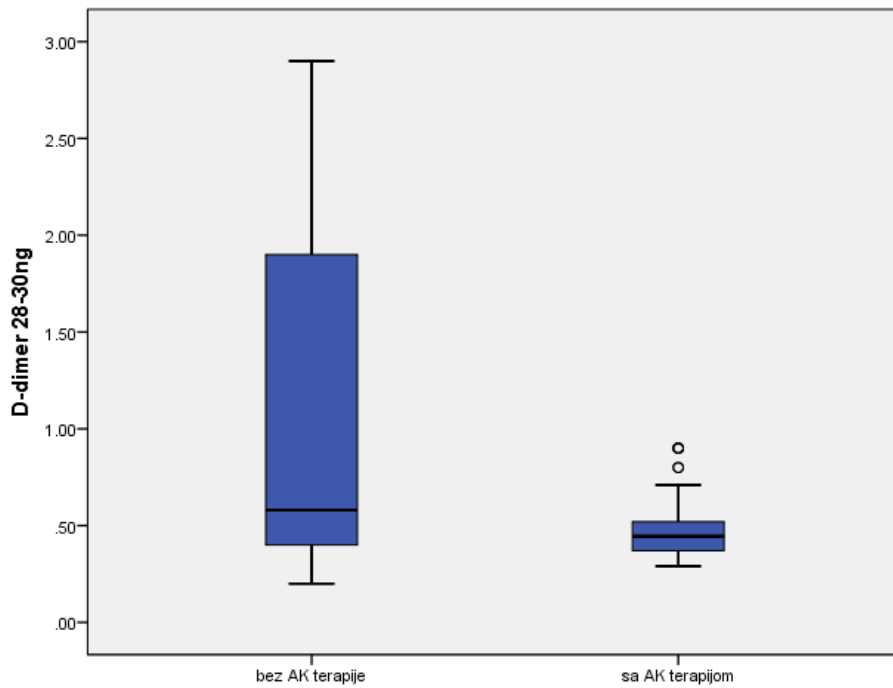
Prosečne vrednosti D-dimera po trimestrima kod trudnica sa i bez AK terapije prikazane su u tabeli 26. Prosečne vrednosti D-dimera bile su veće kod trudnica bez AK terapije.

Tabela 26. Prosečne vrednosti D-dimera po nedeljama gestacije

	Bez AK terapije $x \pm SD$ (Med)	Sa AK terapijom $x \pm SD$ (Med)	p
D-dimer 28-30 ng	1.03 ± 0.95 (0.50)	0.52 ± 0.21 (0.49)	0.069
D-dimer 32-34 ng	1.22 ± 1.10 (0.58)	0.64 ± 0.38 (0.50)	0.045
D-dimer 36-38 ng	1.66 ± 1.45 (0.76)	0.91 ± 0.84 (0.55)	<0.001

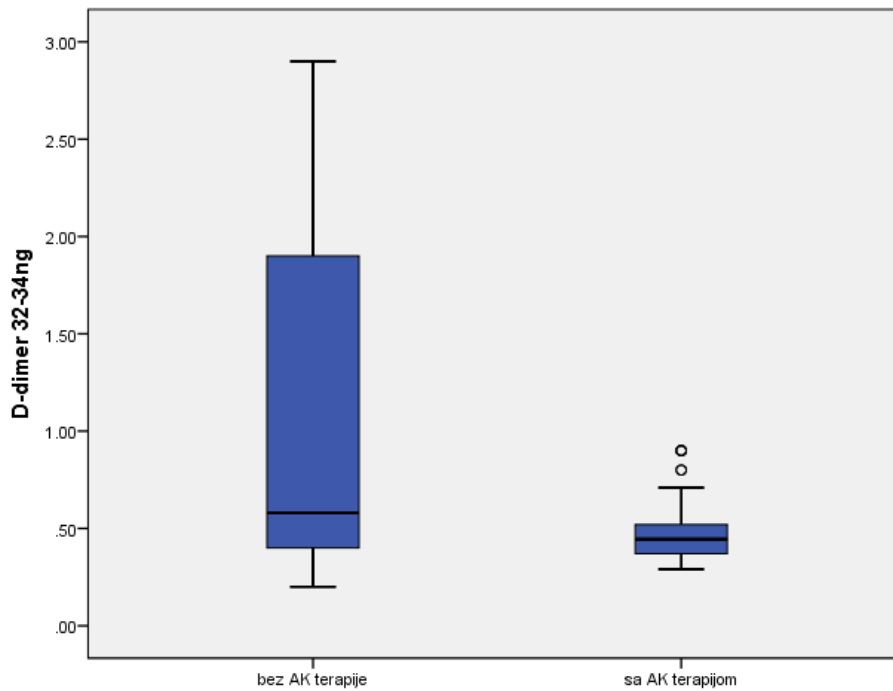
Prosečna vrednost D-dimera u grupi trudnica gestacijske starosti 28-30 nedelja bez AK terapije iznosila je 1.03 ± 0.95 , dok je u grupi sa AK terapijom iznosila 0.52 ± 0.21 . Razlika između ispitivanih grupa nije bila statistički značajna ($z=1.821$; $p=0.069$) (Grafikon 16).

Grafikon 16. Prosečne vrednosti D-dimera u periodu od 28-30 ng



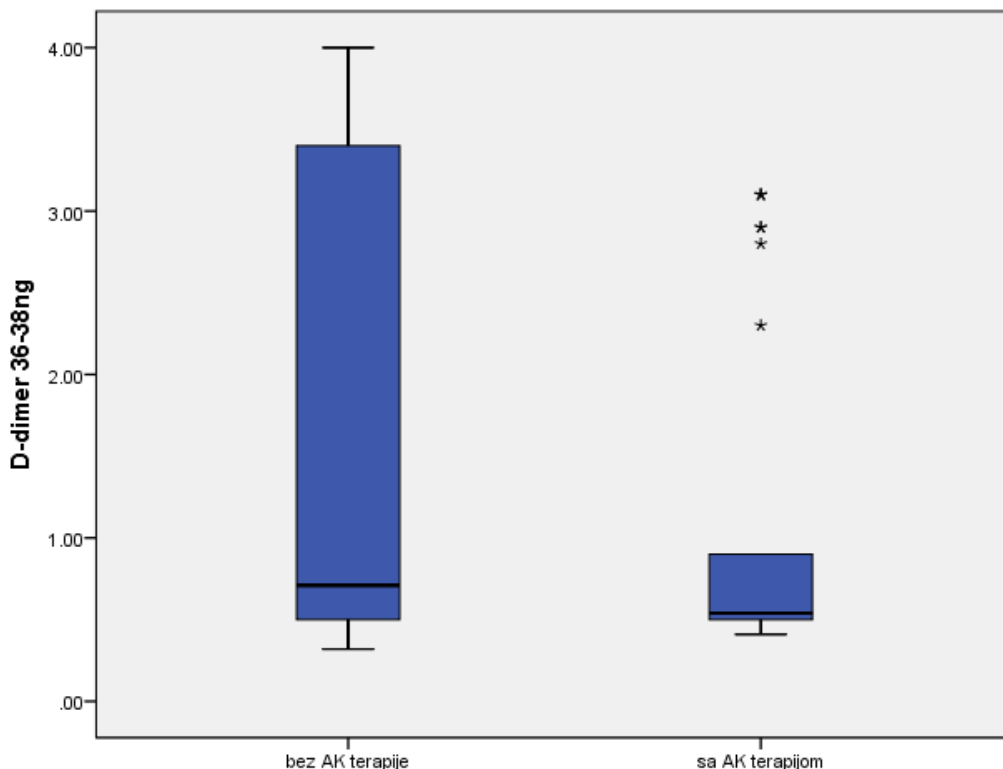
Prosečna vrednost D-dimera u grupi trudnica gestacijske starosti 32-34 nedelja bez AK teraepije iznosila je 1.22 ± 1.10 , dok je u grupi sa AK terapijom iznosila 0.64 ± 0.38 . Razlika je bila statistički značajno veća kod trudnica bez terapije ($z=2.002$; $p=0.045$) (Grafikon 17).

Grafikon 17. Prosečne vrednosti D-dimera u periodu od 32-34 ng



Prosečna vrednost D-dimera u grupi trudnica gestacijske starosti 36-38 nedelja u grupi bez AK terapije iznosila je 1.66 ± 1.45 , dok je u grupi sa AK terapijom iznosila 0.91 ± 0.84 . Razlika je bila statistički značajno veća kod trudnica bez terapije ($z=3.680$; $p<0.001$) (Grafikon 18).

Grafikon 18. Prosečne vrednosti D- dimera u periodu od 36-38 ng



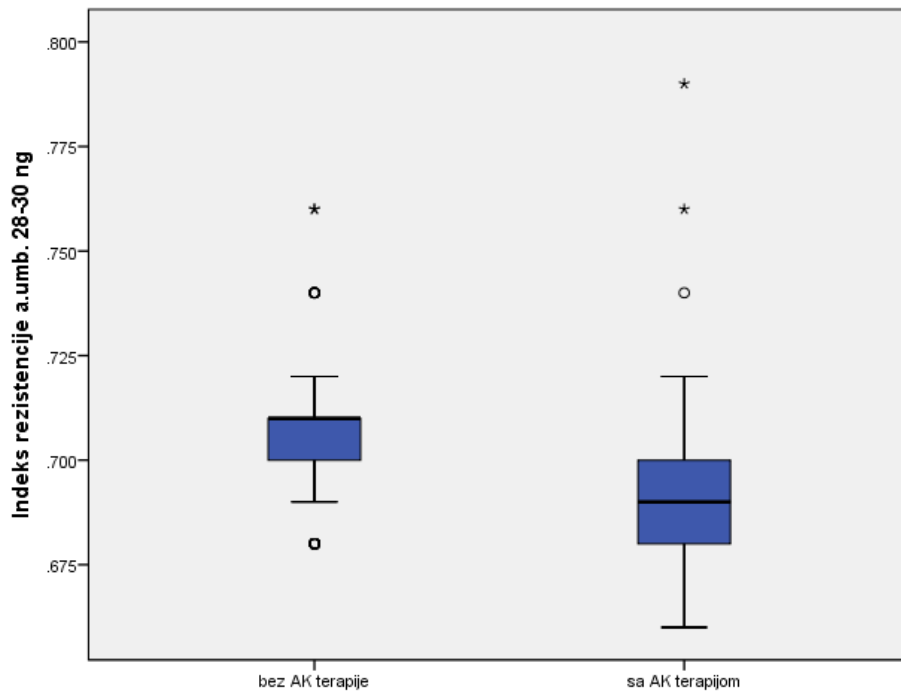
Prosečne vrednosti indeksa rezistencije u umbilikalnoj arteriji (RiAu) kod trudnica sa i bez AK terapije prikazane su u tabeli 27. Prosečne vrednosti RiAu bile su veće kod trudnica bez AK terapije.

Tabela 27. Prosečne vrednosti indeksa rezistencije u umbilikalnoj arteriji

	Bez AK terapije ($\bar{x} \pm SD$)	Sa AK terapijom ($\bar{x} \pm SD$)	p
RiAu 28-30 ng	0.71 ± 0.02	0.69 ± 0.02	<0.001
RiAu 32-34 ng	0.67 ± 0.03	0.64 ± 0.02	<0.001
RiAu 36-38 ng	0.67 ± 0.05	0.54 ± 0.08	<0.001

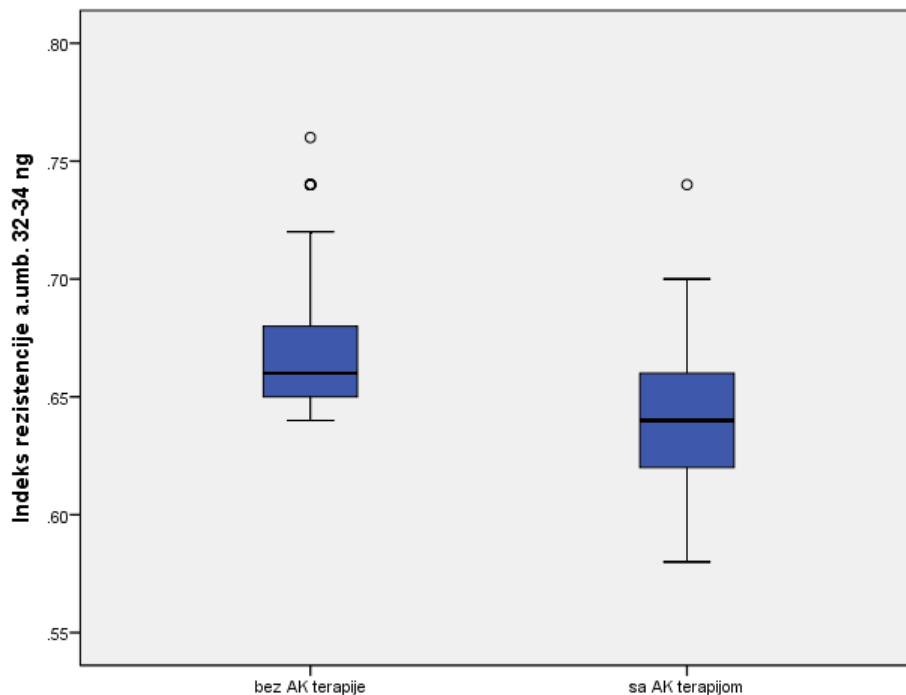
Prosečna vrednost RiAu u grupi trudnica gestacijske starosti 28-30 nedelja u grupi bez AK terapije iznosila je 0.71 ± 0.02 , dok je u grupi sa AK terapijom 0.69 ± 0.02 . Razlika je bila značajno niža kod trudnica sa terapijom ($t=7.357$; $p<0.001$) (Grafikon 19).

Grafikon 19. Indeks rezistencije kroz umbilikalnu arteriju u periodu od 28-30 ng



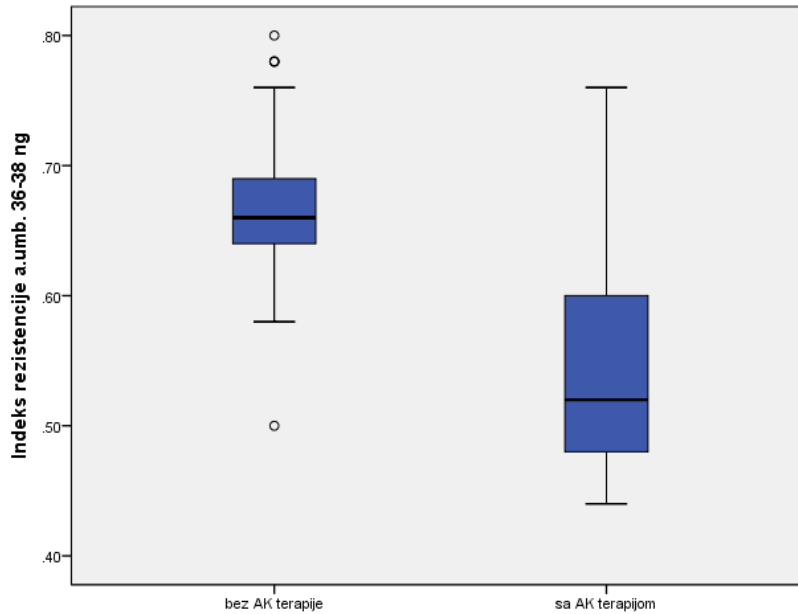
Prosečna vrednost RiAu u grupi trudnica gestacijske starosti 32-34 nedelja u grupi bez AK terapije iznosila je 0.67 ± 0.03 , dok je u grupi sa AK terapijom 0.64 ± 0.02 . Razlika je bila značajno niža u grupi sa terapijom ($t=9.514$; $p<0.001$) (Grafikon 20).

Grafikon 20. Indeks rezistencije kroz umbilikalnu arteriju u periodu od 32-34 ng



Prosečna vrednost RiAu u grupi trudnica gestacijske starosti 36-38 nedelja u grupi bez AK terapije iznosila je 0.67 ± 0.05 , dok je u grupi sa AK terapijom 0.54 ± 0.08 . Razlika je bila značajno niža u grupi sa terapijom ($t=17.171$; $p<0.001$) (Grafikon 21).

Grafikon 21. Indeks rezistencije kroz umbilikalnu arteriju u periodu od 36-38 ng



Kod obe grupe pacijentkinja dokazana je promena vrednosti Indeksa rezistencije protoka arterije umbilikalis tokom trajanja trudnoće ($F=495.033$; $p<0.0001$). Takođe, dokazana je i interakcija između faktora vremena i antikoagulantne terapije ($F=231.601$; $p<0.0001$), jer su se vrednosti Indeksa rezistencije protoka arterije umbilikalis kod grupe sa AK terapijom smanjivale tokom trudnoće, dok su se vrednosti Indeksa rezistencije protoka arterije umbilikalis kod grupe bez AK terapije smanjile između prvog i drugog merenja, i bile neznatno veće između drugog i trećeg merenja (Grafikon 22).

Grafikon 22. Indeks rezistencije kroz umbilikalnu arteriju po nedeljama

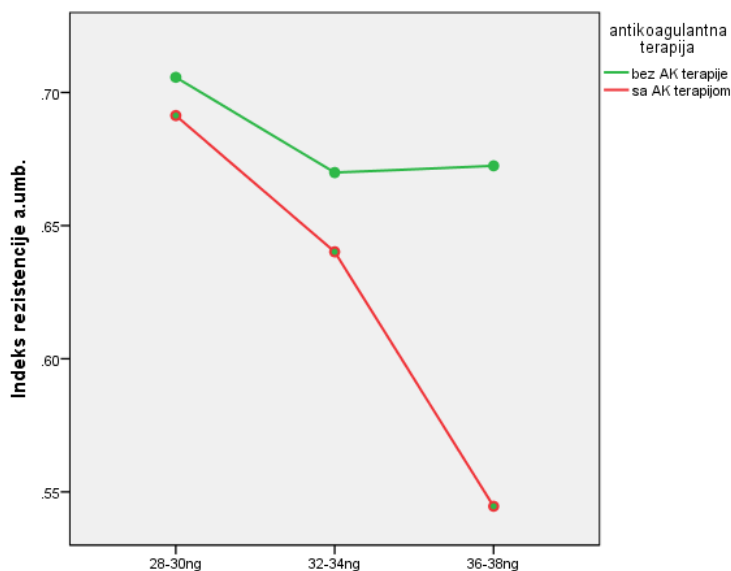
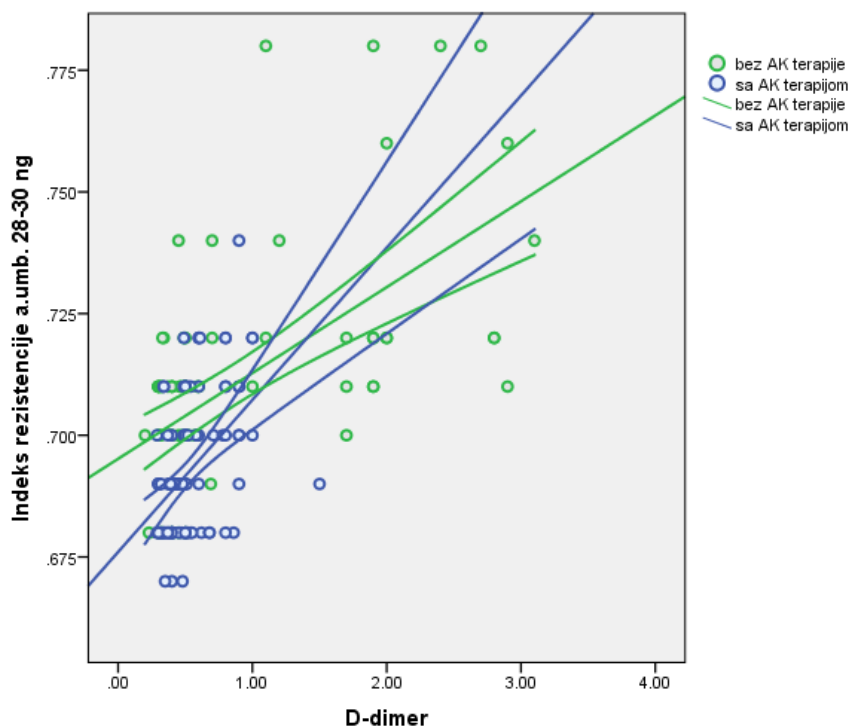


Tabela 27. Korelacije vrednosti D-dimera i RiAu

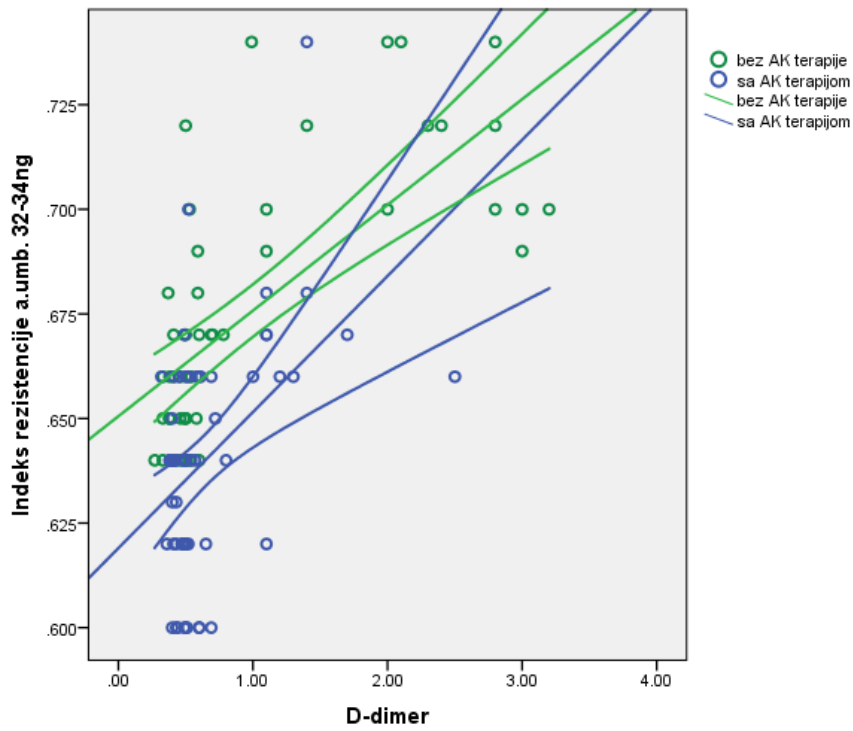
	Nedelje (ρ)	P	Veličina (ρ)	P
Sa AK terapijom				
D-dimer 28-30 ng	-0.451	<0.001	-0.803	<0.001
D-dimer 32-34 ng	-0.538	0.001	-0.730	0.001
D-dimer 36-38 ng	-0.492	<0.001	-0.838	<0.001
RiAu 28-30 ng	-0.305	<0.001	-0.687	<0.001
RiAu 32-34 ng	-0.241	0.001	-0.679	<0.001
RiAu 36-38 ng	-0.248	<0.001	-0.721	<0.001
Bez AK terapije				
D-dimer 28-30 ng	-0.407	<0.001	-0.811	<0.001
D-dimer 32-34 ng	-0.593	<0.001	-0.832	<0.001
D-dimer 36-38 ng	-0.541	<0.001	-0.851	<0.001
RiAu 28-30 ng	-0.449	<0.001	-0.819	<0.001
RiAu 32-34 ng	-0.336	<0.001	-0.865	<0.001
RiAu 36-38 ng	-0.336	<0.001	-0.785	<0.001

Kod obe grupe pacijentkinja dokazana je visoko statistički značajna povezanost između RiAu i vrednosti D-dimera. U grupi bez AK terapije veće vrednosti D-dimera povezane su sa većim vrednostima RiAu od 28-30 nedelje gestacije ($\rho=0.577$; $p<0.001$), od 32-34 nedelje gestacije ($\rho=0.719$; $p<0.001$), kao i od 36-38 nedelje gestacije ($\rho=0.666$; $p<0.001$). U grupi sa AK terapijom veće vrednosti D-dimera su u korelaciji sa većim vrednostima RiAu od 28-30 ng ($\rho=0.469$; $p<0.001$), od 32-34 ng ($\rho=0.358$; $p=0.004$) i od 36-38 ng ($\rho=0.616$; $p<0.001$).

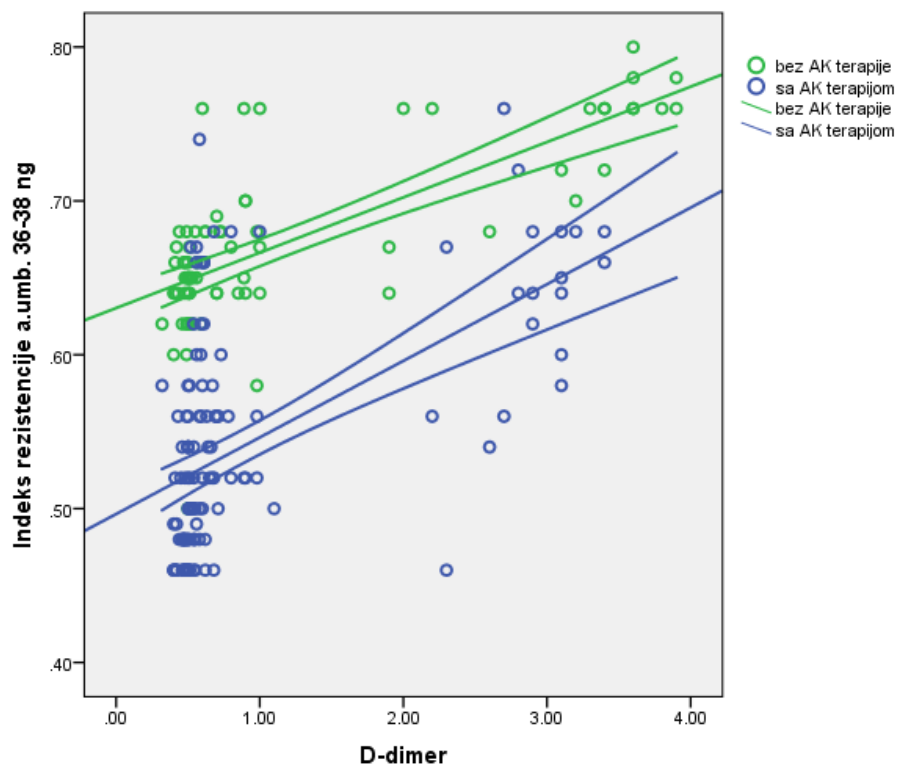
Grafikon 23. Korelacija RiAu u periodu od 28-30 ng i D-dimera



Grafikon 24. Korelacija RiAu u periodu od 32-34 ng i D-dimera

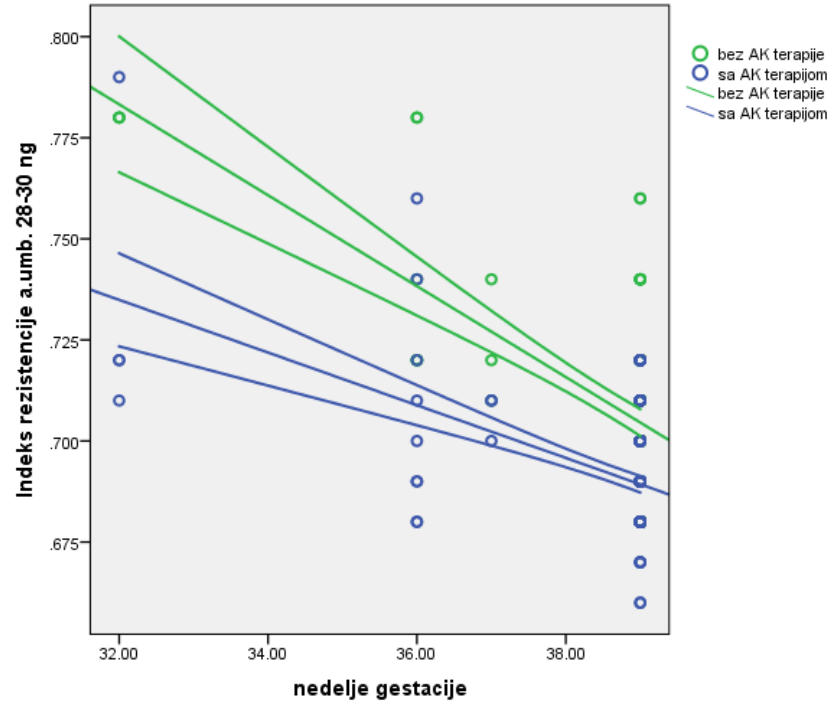


Grafikon 25. Korelacija RiAu u periodu od 36-38 ng i D-dimera

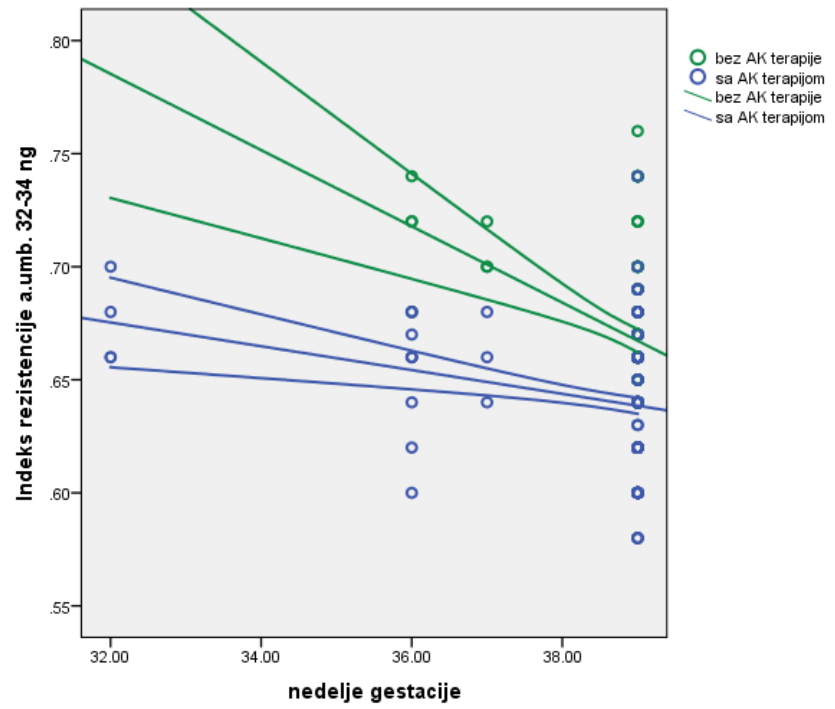


Kod obe grupe pacijentkinja dokazana je visoko statistički značajna negativna povezanost između RiAu i trajanja trudnoće. U grupi bez AK terapije kraće trajanje trudnoće povezano je sa većim vrednostima RiAu od 28-30 ng ($\rho=-0.449$; $p<0.001$), od 32-34 ng ($\rho=-0.336$; $p<0.001$), kao i od 36-38 ng ($\rho=-0.336$; $p<0.001$). U grupi sa AK terapijom kraće trajanje trudnoće je u korelaciji sa većim vrednostima RiAu od 28-30 ng ($\rho=-0.305$; $p<0.001$), od 32-34 ng ($\rho=-0.241$; $p=0.001$) i od 36-38 ng ($\rho=-0.248$; $p<0.001$).

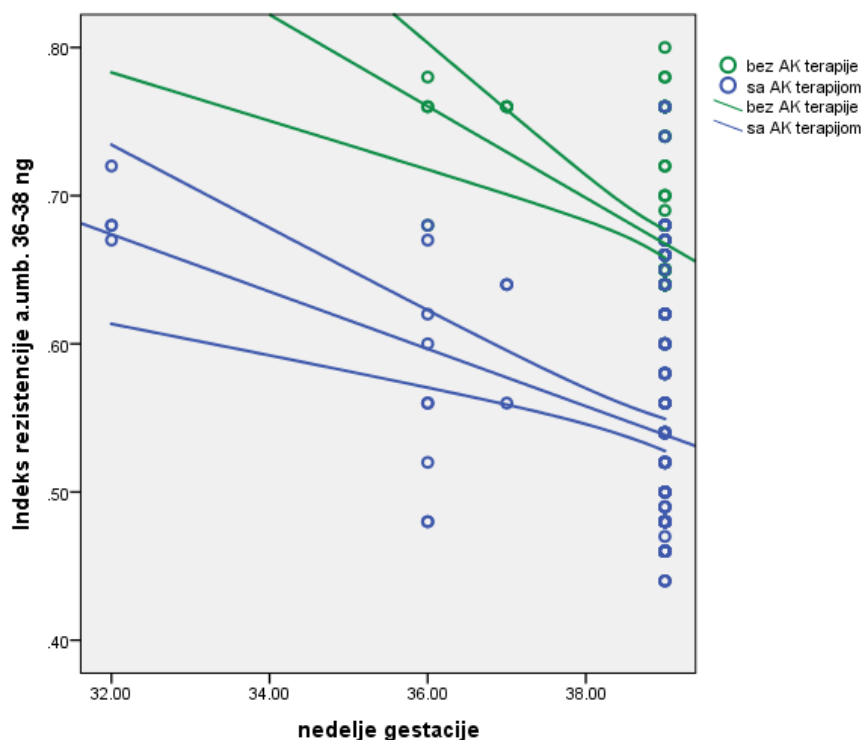
Grafikon 26. Korelacija RiAu i trajanja trudnoće u periodu od 28-30 ng



Grafikon 27. Korelacija RiAu i trajanja trudnoće u periodu od 32-34 ng

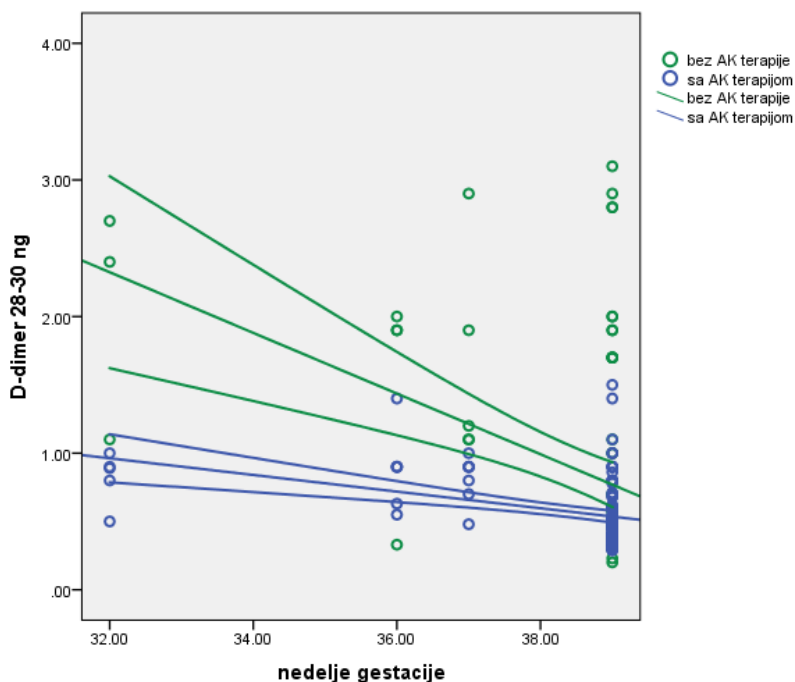


Grafikon 28. Korelacija RiAu i trajanja trudnoće u periodu od 36-38 ng

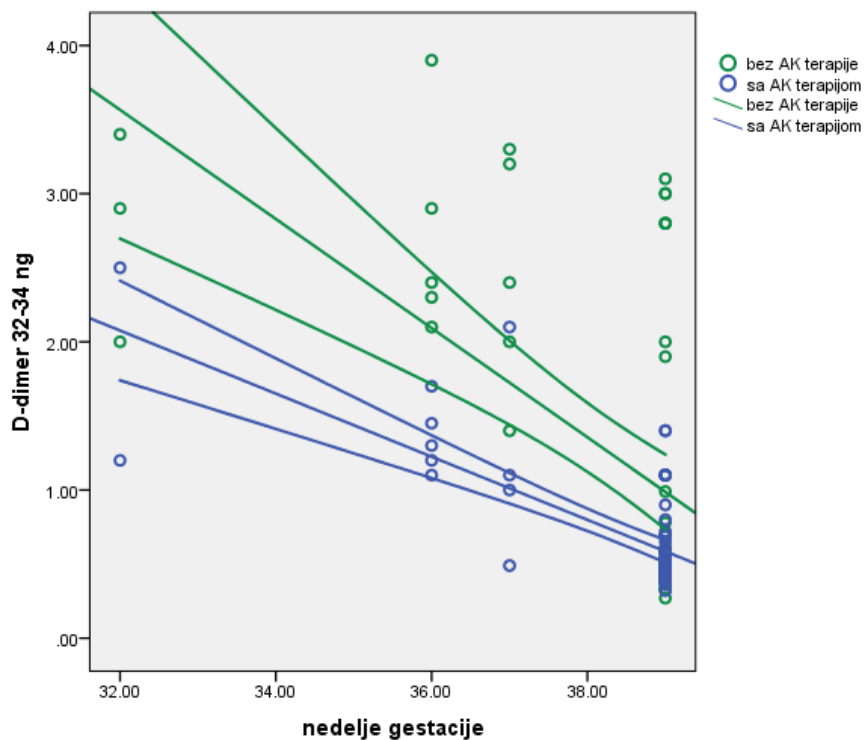


Kod obe grupe pacijentkinja dokazana je visoko statistički značajna negativna povezanost između D-dimera i trajanja trudnoće. U grupi bez AK terapije kraće trajanje trudnoće povezano je sa većim vrednostima D-dimera od 28-30 ng ($\rho=-0.407$; $p<0.001$), od 32-34 ng ($\rho=-0.593$; $p<0.001$), kao i od 36-38 ng ($\rho=-0.541$; $p<0.001$). U grupi sa AK terapijom kraće trajanje trudnoće je u korelaciji sa većim vrednostima D-dimera od 28-30 ng ($\rho=-0.451$; $p<0.001$), od 32-34 ng ($\rho=-0.538$; $p=0.001$) i od 36-38 ng ($\rho=-0.492$; $p<0.001$).

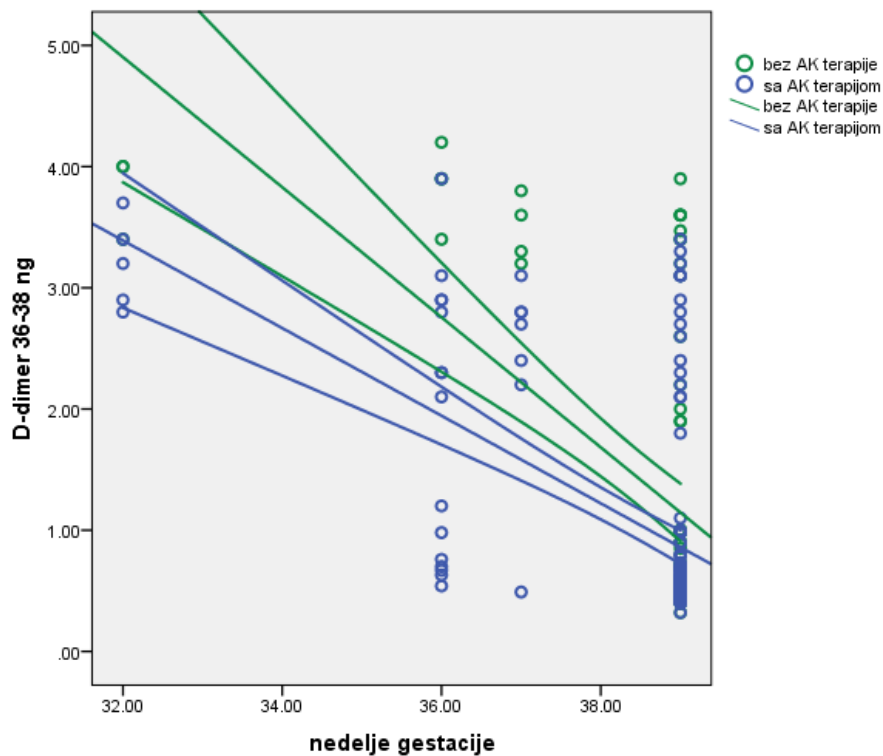
Grafikon 29. Korelacija D-dimera i trajanja trudnoće u periodu od 28-30 ng



Grafikon 30. Korelacija D-dimera i trajanja trudnoće u periodu od 32-34 ng

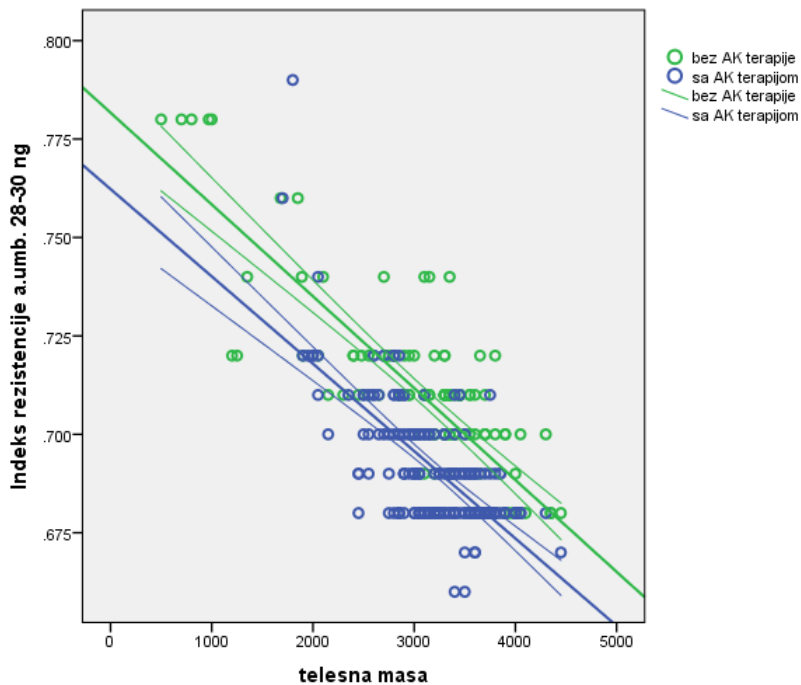


Grafikon 31. Korelacija D-dimera i trajanja trudnoće u periodu od 36-38 ng

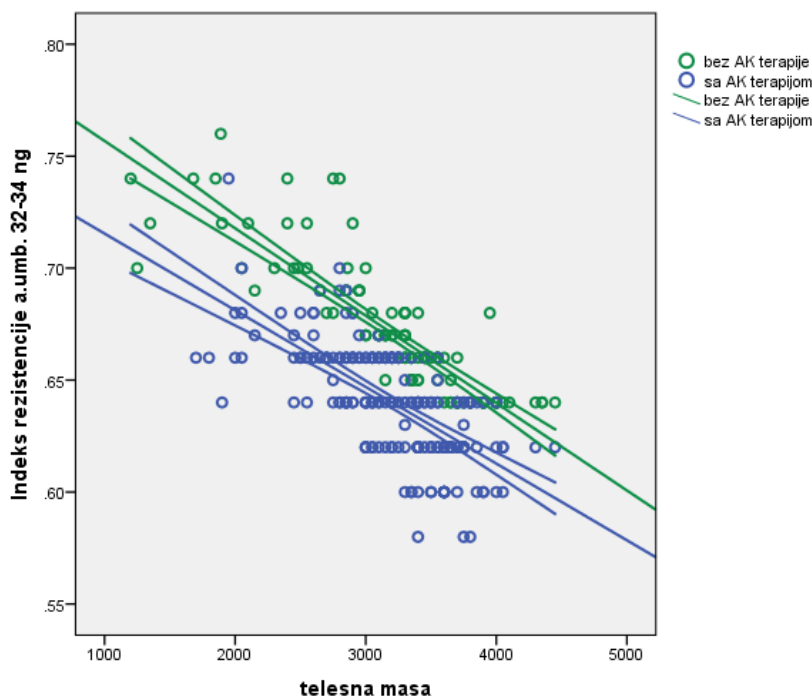


Kod obe grupe pacijentkinja dokazana je visoko statistički značajna negativna povezanost između telesne mase i RiAu. Telesna masa ploda je veća kod nižih vrednosti RiAu. U grupi bez AK terapije veće vrednosti telesne mase novorođenčeta su povezane sa nižim vrednostima RiAu od 28-30 ng ($r=-0.819$; $p<0.001$), od 32-34 ng ($r=-0.865$; $p<0.001$), kao i od 36-38 ng ($r=-0.785$; $p<0.001$). U grupi sa AK terapijom veće vrednosti telesne mase novorođenčeta su u korelaciji sa nižim vrednostima RiAu od 28-30 ng ($r=-0.687$; $p<0.001$), od 32-34 ng ($r=-0.679$; $p<0.001$) i od 36-38 ng ($r=-0.721$; $p<0.001$).

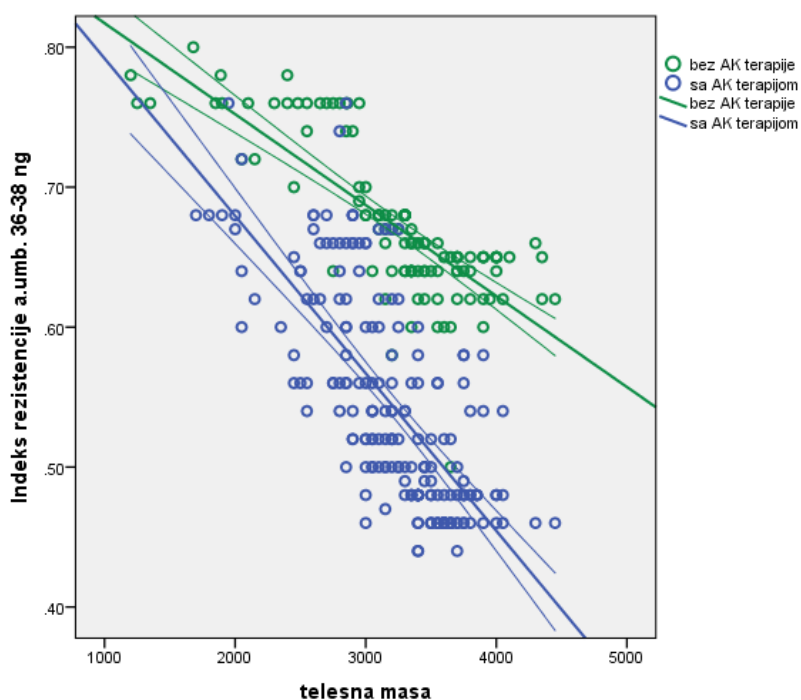
Grafikon 32. Korelacija RiAu i telesne mase u periodu od 28-30 ng



Grafikon 33. Korelacija RiAu i telesne mase u periodu od 32-34 ng

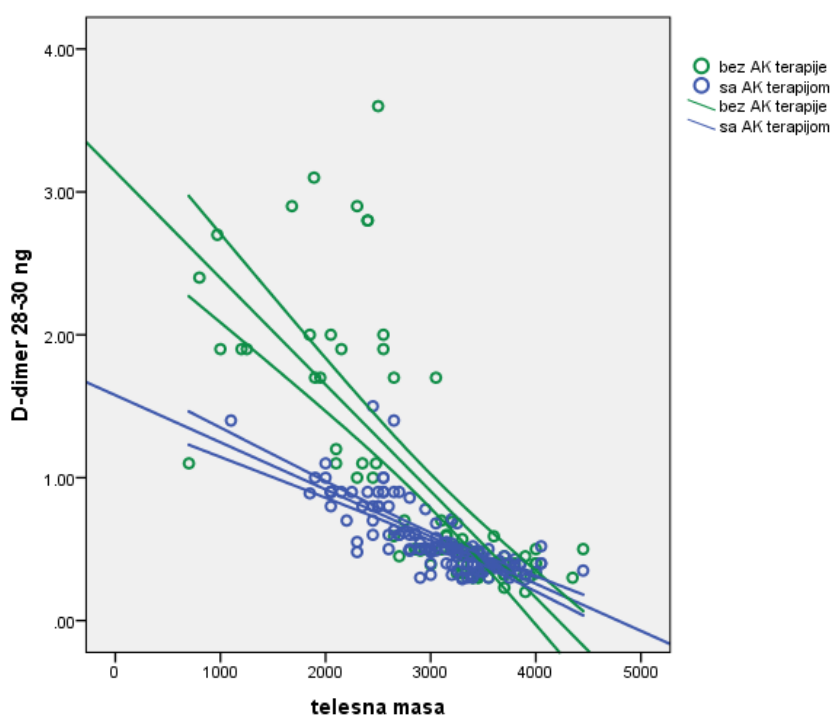


Grafikon 34. Korelacija RiAu i telesne mase u periodu od 36-38 ng

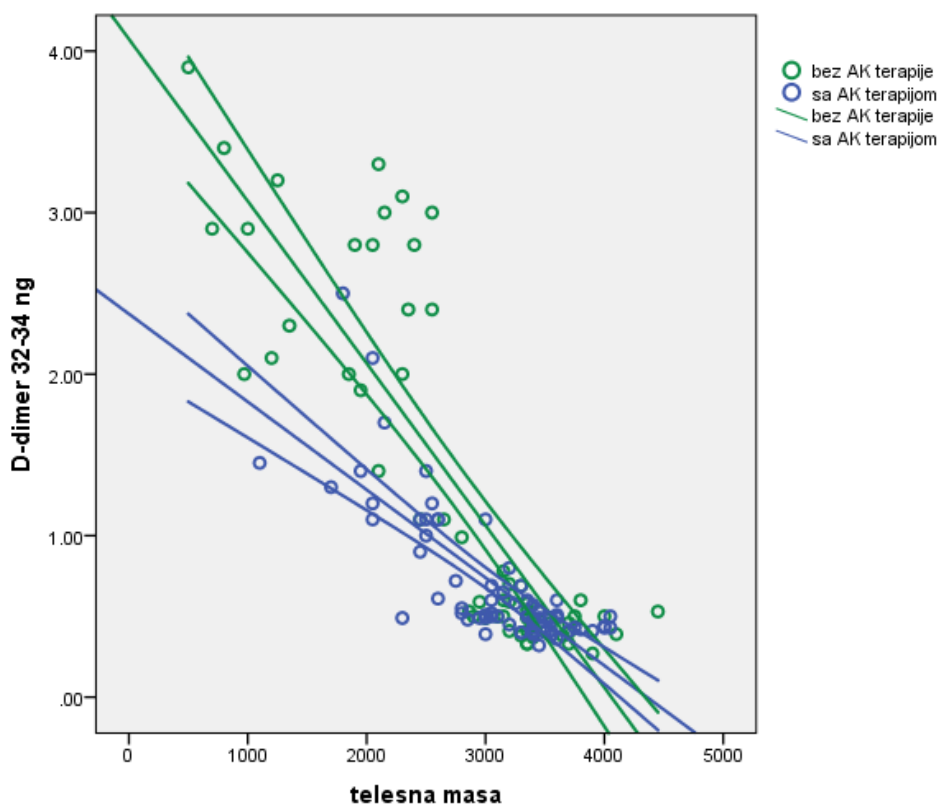


Kod obe grupe pacijentkinja dokazana je visoko statistički značajna negativna povezanost između D-dimera i telesne mase. U grupi bez AK terapije manja telesna masa povezana je sa većim vrednostima D-dimera od 28-30 ng ($\rho=-0.811$; $p<0.001$), od 32-34 ng ($\rho=-0.832$; $p<0.001$), i od 36-38 ng ($\rho=-0.851$; $p<0.001$). U grupi sa AK terapijom manja telesna masa je u korelaciji sa većim vrednostima D-dimera od 28-30 ng ($\rho=-0.803$; $p<0.001$), od 32-34 ng ($\rho=-0.730$; $p=0.001$) i od 36-38 ng ($\rho=-0.838$; $p<0.001$).

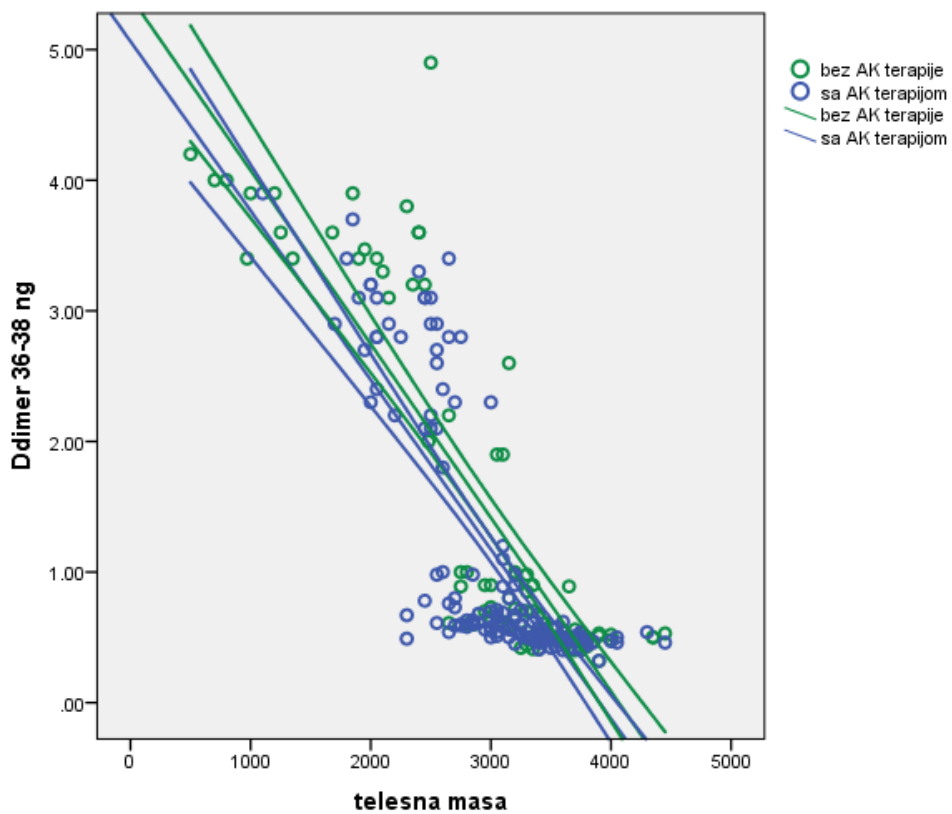
Grafikon 35. Korelacija D-dimera i telesne mase u periodu od 28-30 ng



Grafikon 36. Korelacija D-dimera i telesne mase u periodu od 32-34 ng

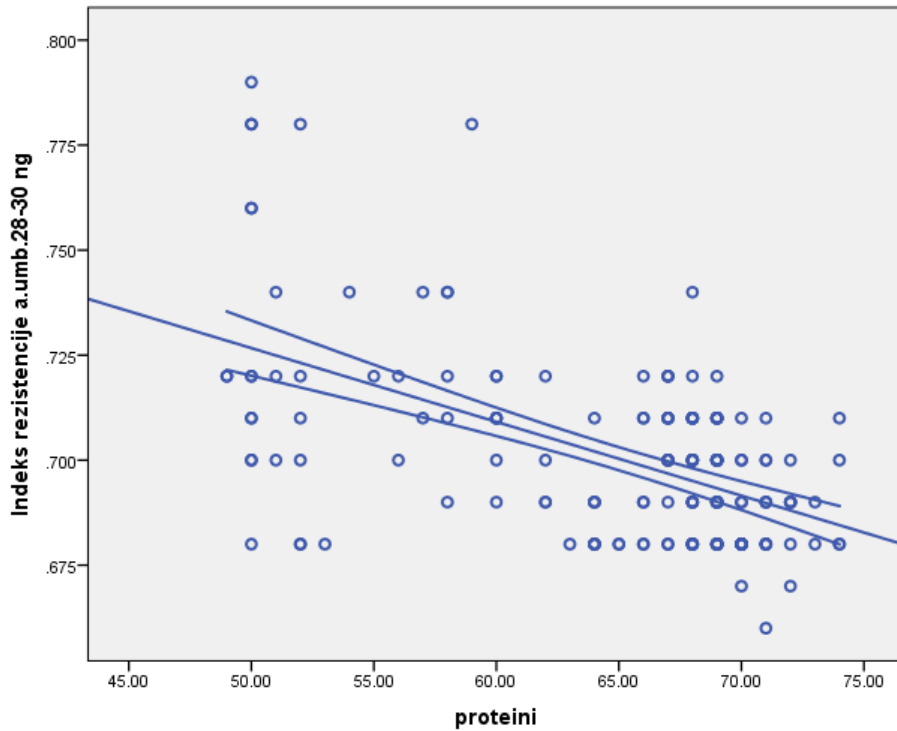


Grafikon 37. Korelacija D-dimera i telesne mase u periodu od 36-38 ng

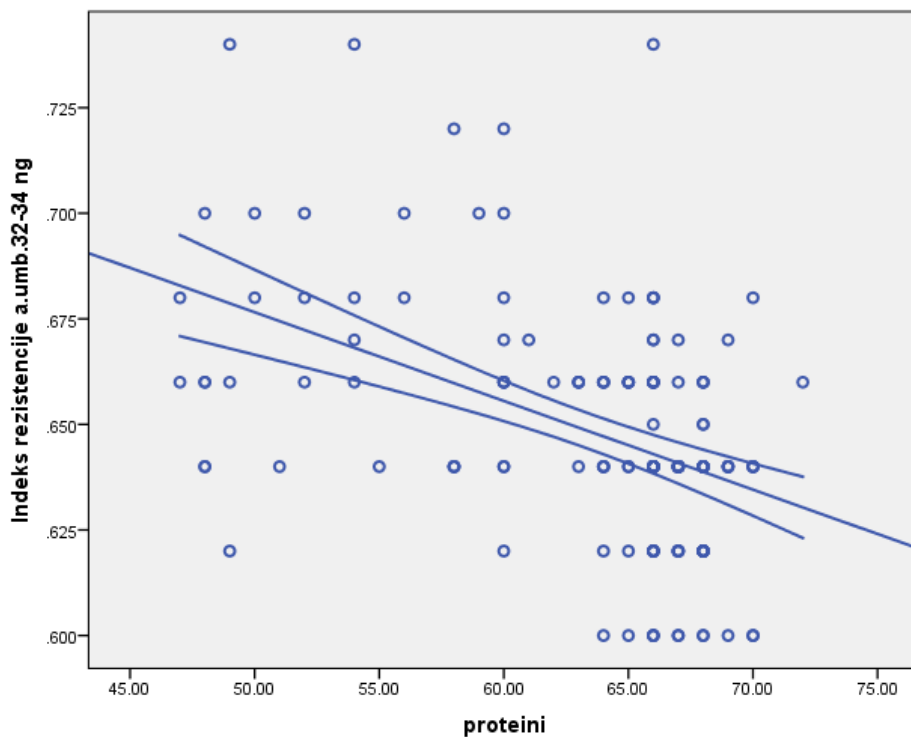


Dokazana je visoko statistički značajna negativna povezanost između nivoa proteina u krvi i RiAu. Veće vrednosti proteina su povezane sa manjim vrednostima RiAu od 28-30 ng ($r=-0.546$; $p<0.001$), od 32-34 ng ($r=-0.451$; $p<0.001$), kao i od 36-38 ng ($r=-0.415$; $p<0.001$).

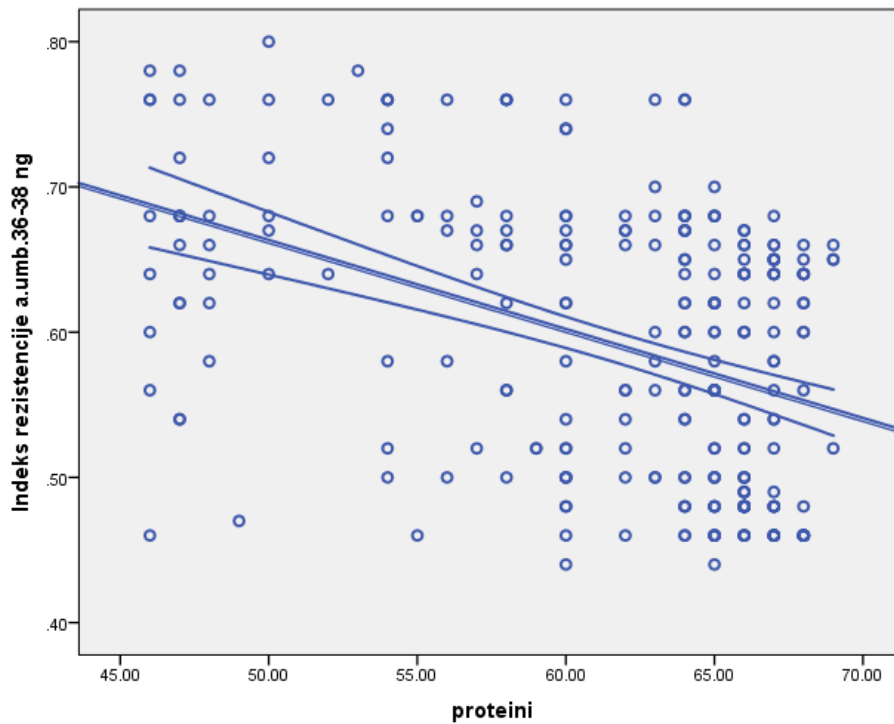
Grafikon 38. Korelacija RiAu i proteina u periodu od 28-30 ng



Grafikon 39. Korelacija RiAu i proteina u periodu od 32-34 ng

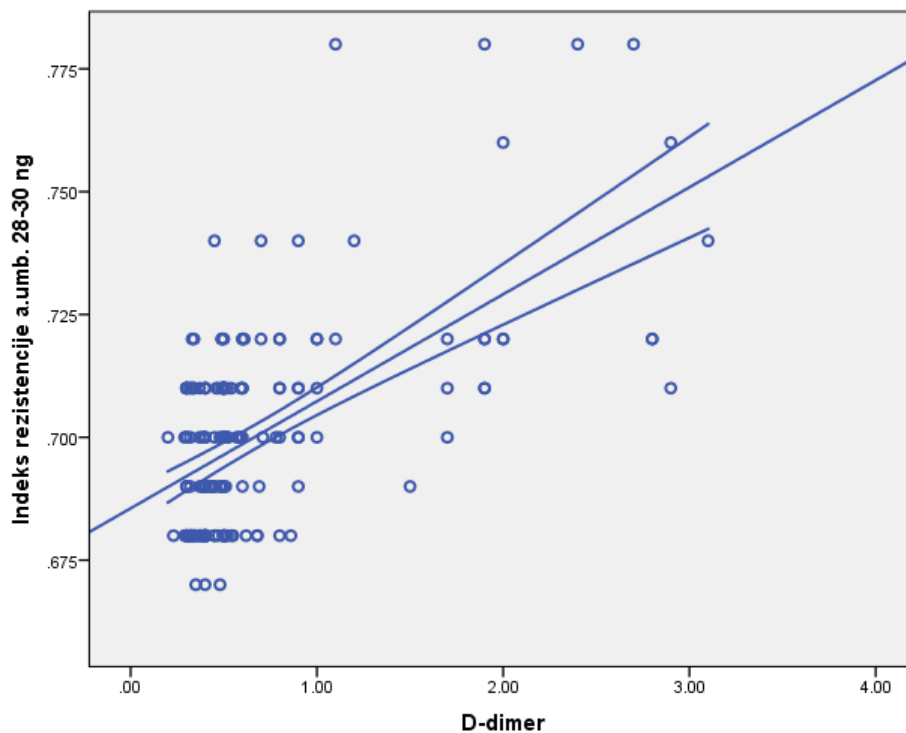


Grafikon 40. Korelacija RiAu i proteina u periodu od 36-38 ng

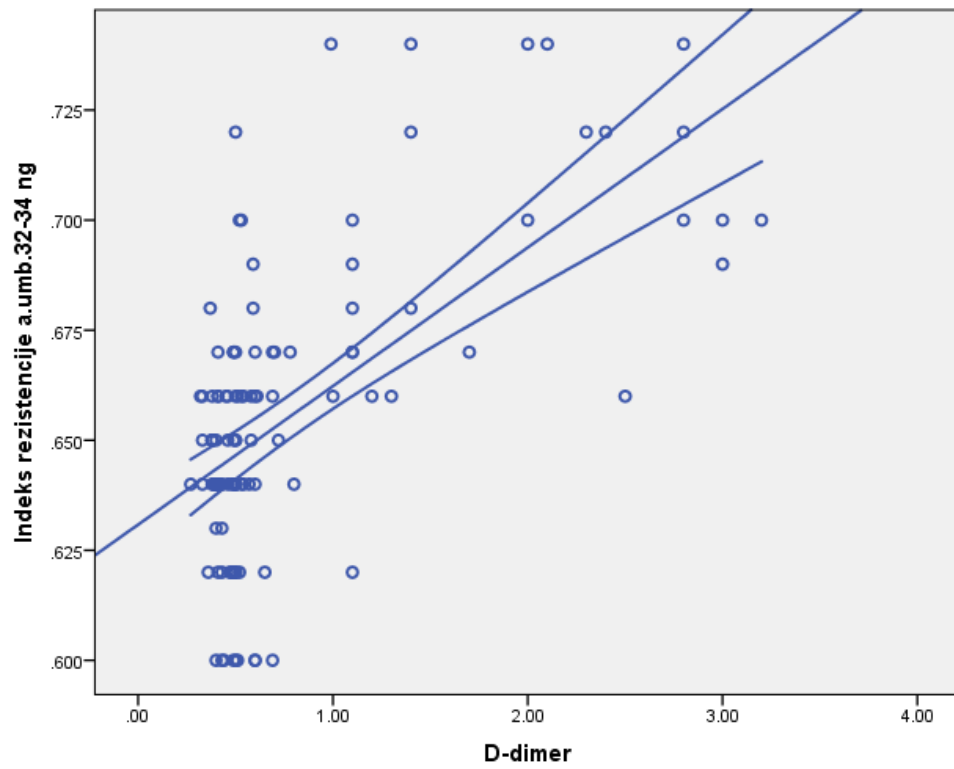


Dokazana je visoko statistički značajna povezanost između vrednosti D-dimera u krvi i RiAu. Veće vrednosti D-dimera su u korelaciji sa većim vrednostima RiAu od 28-30 ng ($\rho=0.485$; $p<0.001$), od 32-34 ng ($\rho=0.520$; $p<0.001$), kao i od 36-38 ng ($\rho=0.534$; $p<0.001$).

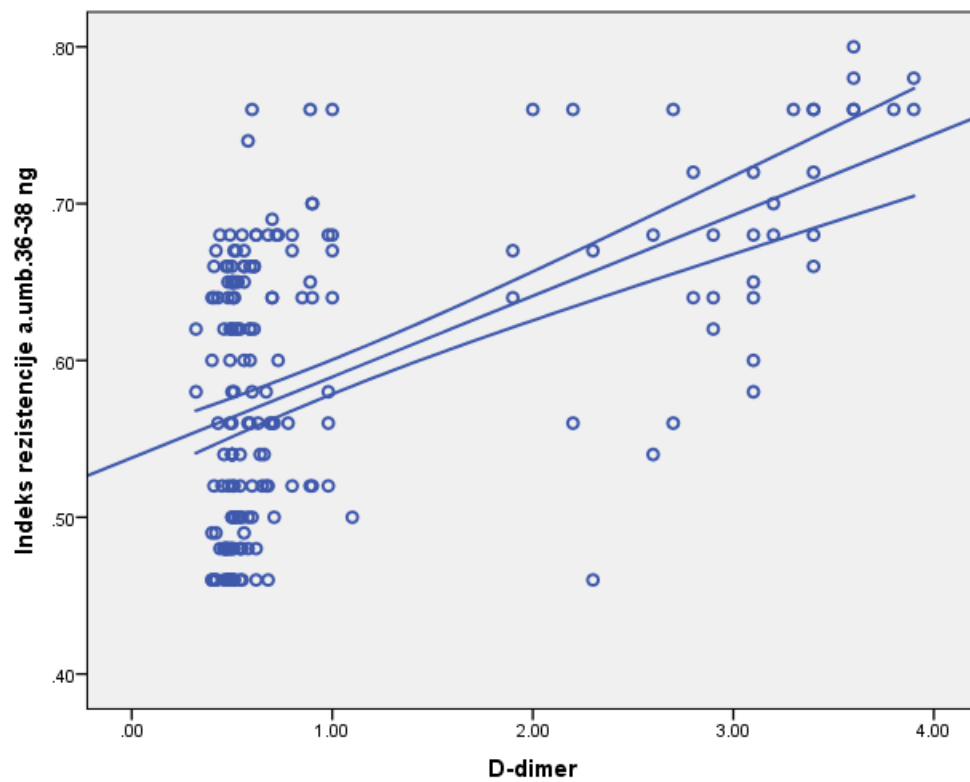
Grafikon 41. Korelacija RiAu i D-dimera u periodu od 28-30 ng



Grafikon 42. Korelacija RiAu i D-dimera u periodu od 32-34 ng



Grafikon 43. Korelacija RiAu i D-dimera u periodu od 36-38 ng



Najveći broj trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju (91,8%) imao je porođaj u 38/39 nedelji gestacije, dok je prevremenih porođaja je bilo 8,2% (Tabela 28). Nije bilo FMU i Missed ab. U grupi bez antikoagulantne terapije bilo je 82,3% porođaja u 38/39 nedelji gestacije, 13,2% prevremenih porođaja, jedan FMU i 10 Missed ab. (7,7%). FMU i Missed ab. su bili visoko statistički značajno češći kod trudnica koje nisu dobijale terapiju u odnosu na trudnice sa terapijom ($\chi^2 = 17.494$; $p < 0.001$).

Tabela 28. Ishod trudnoće kod trudnica sa i bez AK terapije

	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
Porođaji		
38/39	180 (91.8%)	107 (82.3%)
37	3 (1.5%)	3 (2.3%)
36	9 (4.6%)	6 (4.6%)
32-34	4 (2.0%)	3 (2.3%)
FMU	0 (0%)	1 (0.8%)
Missed	0 (0%)	10 (7.7%)
Ukupno	196 (100%)	130 (100%)

Grafikon 44. Ishod trudnoće kod trudnica sa i bez AK terapije

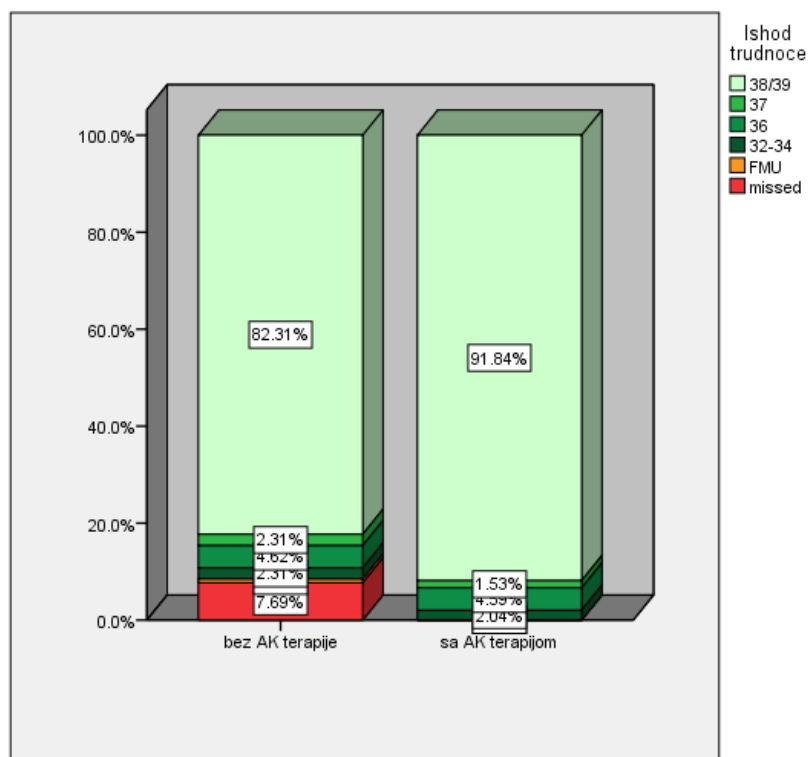


Tabela 29. Ishod trudnoće u odnosu na vrstu trombofilije

	Leiden (n=19)		G20210A (n=15)		Def S (n=4)		Leiden+G20210A (n=3)		PAI (n=118)		MTHFR (n=36)	
	Sa th (n=16)	Bez th (n=3)	Sa th (N=12)	Bez th (n=3)	Sa th (n=3)	Bez th (n=1)	Sa th (n=3)	Bez th (n=0)	Sa th (n=93)	Bez th (n=25)	Sa th (N=26)	Bez th (n=10)
Spontani u prošlosti	9	1	5	1	2	0	3	-	56	8	15	6
FMU u prošlosti	0	0	1	0	1	0	0	-	6	0	1	0
IVF	4	1	4	1	0	0	1	-	31	5	8	0
Blizanci	1	1	3	1	0	0	0	-	11	4	2	0
<2500g kod jednostrukih	1	1	0	0	0	0	0	-	7	7	2	0
<2500g IUGR	1	1	2	1	0	0	0	-	7	7	2	0
Živorodena	16	3	12	3	3	1	3	-	93	23	26	10
Mrtvorodena	0	0	0	0	0	0	0	-	0	2	0	0
Terminska	15	2	11	2	3	1	3	-	80	20	24	10
Pretermijska	1	1	1	1	0	0	0	-	13	3	2	0
APO	1	1	2	1	0	1	0	-	9	10	2	1
Preeklampsija	0	1	0	0	0	0	0	-	3	0	0	1
Abrupcija	0	0	0	0	0	1	0	-	1	1	0	0

Kod pacijentkinja sa Leiden mutacijom bilo je 16 pacijentkinja koje su primale AK terapiju, a u prošlosti su imale 9 slučajeva spontanih pobačaja. Od njih 16 jedna je imala IUGR. Značajno veći broj novorođenčadi je bilo terminsko, 15 u grupi trudnica koje su primale AK terapiju, dok je 2 dece u grupi trudnica bez AK terapije. U grupi pacijentkinja sa AK terapijom desio se 1 nepovoljan ishod, dok je u grupi bez terapije desio se 1 nepovoljan ishod i 1 slučaj PE.

Kod pacijentkinja sa mutacijom G20210A od 12 žena sa terapijom, 1 ja imala prevremeni porođaj, 1 je imala FMU, 5 je imalo pobačaje, a njih 4 je zatrudnelo postupkom IVF. Ali ako se gleda da od 3 žene bez terapije ima 1 prevremeni porođaj to je trećina slučajeva bez terapije.

Kod pacijentkinja sa deficitom proteina S, od 3 trudnice sa terapijom, 2 su imale pobačaje, 1 je imala FMU. Jedna trudnica sa deficitom proteina S je bila bez terapije i kod nje su se dogodili i APO i abrupciju placente.

Sve pacijentkinje sa kombinacijom Leiden i G20210A su dobijale terapiju, i u prošlosti su imale spontane pobačaje.

Kod pacijentkinja sa mutacijom PAI, loši ishodi ranije su bili značajno češći u grupi sa terapijom ($\chi^2 = 6.320$; $p=0.012$), FMU su bili češći u grupi sa terapijom ($\chi^2 = 1.699$; $p=0.192$), IVF je bio češći u grupi sa terapijom ($\chi^2 = 1.652$; $p=0.199$), blizanci su bili češći u grupi bez terapije ($\chi^2 = 0.309$;

p=0.578), deca ispod 2500g su bila značajno češća u grupi bez terapije ($\chi^2 =9.118$; p=0.003), živorodena deca su bila značajno češća u grupi sa terapijom ($\chi^2 =7.568$; p=0.006), terminska deca su bila češća u grupi sa terapijom ($\chi^2 =0.014$; p=0.906), APO je bio značajno češći u grupi bez terapije ($\chi^2 =13,411$; p<0.001), preeklampsija je bila češća u grupi sa terapijom ($\chi^2 =0.827$; p=0.363) i abrupcija je bila češća u grupi bez terapije ($\chi^2 =1.012$; p=0.315).

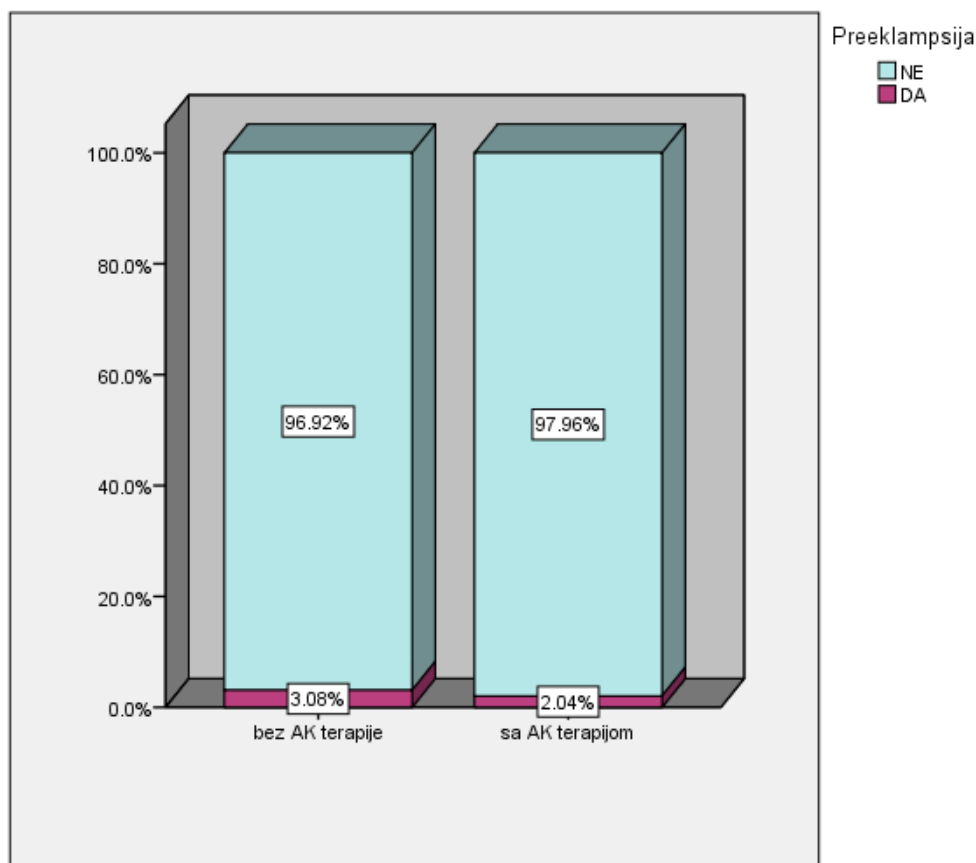
Kod pacijentkinja sa mutacijom MTHFR, loši ishodi u prošlosti su bili češći u grupi bez terapije (p=0.602), FMU u prošlosti su bili češći u grupi sa terapijom (p=0.722), IVF je bio češći u grupi sa terapijom (p=0.076), blizanci su bili češći u grupi sa terapijom (p=1.000), deca ispod 2500g su bila češća u grupi sa terapijom (p=1.000), APO je bio češći u grupi bez terapije (p=0.636), preeklampsija je bila češća u grupi bez terapije (p=0.278) i terminska deca su bila češća u grupi bez terapije.

Preeklampsija ($\chi^2 =0.351$; p=0.554), hipertenzija ($\chi^2 =0.255$; p=0.614), abrupcija placente ($\chi^2 =1.830$; p=0.176) i trombocitopenija ($\chi^2 =0.906$; p=0.341) su bile češće kod trudnica koje nisu dobijale antikoagulantnu terapiju, ali te razlike nisu značajne (Tabela 30).

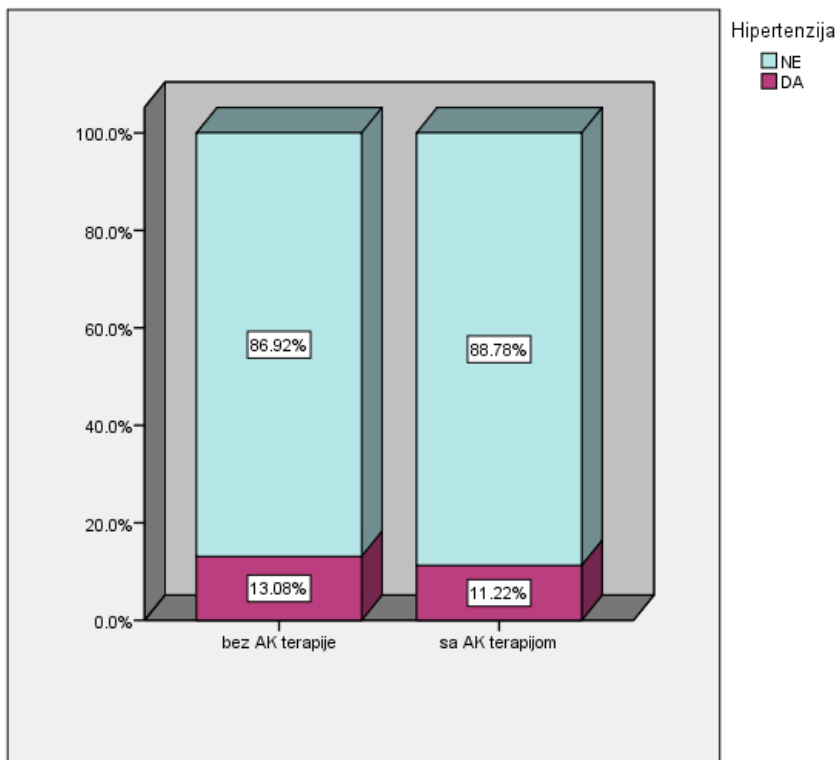
Tabela 30. Komplikacije trudnoće kod trudnica sa i bez AK terapije

	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
Preeklampsija	4 (2.0%)	4 (3.1%)
Hipertenzija	22 (11.2%)	17 (13.1%)
Abrupcija placente	2 (1.0%)	4 (3.1%)
Trombocitopenija	1 (0.5%)	2 (1.5%)

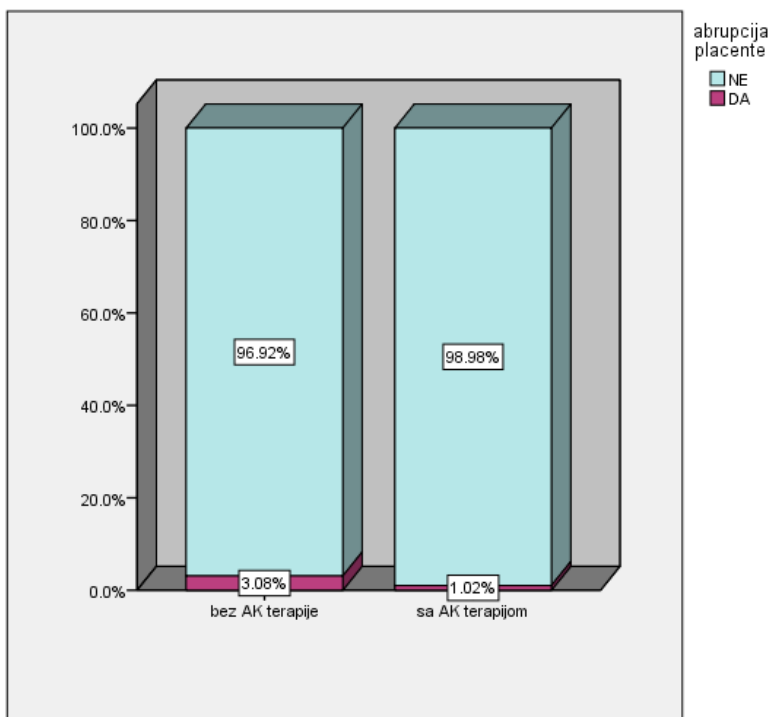
Grafikon 45. Preeklampsija kod trudnica sa i bez AK terapije



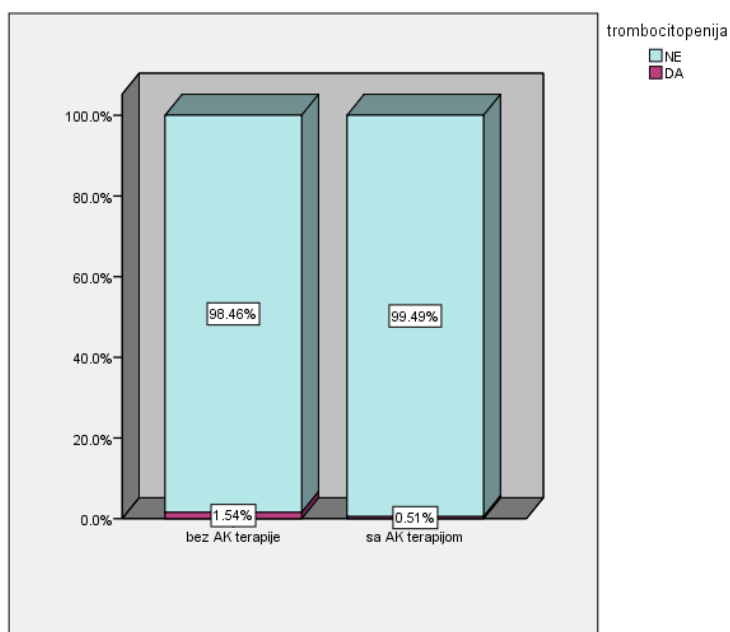
Grafikon 46. Hipertenzija kod trudnica sa i bez AK terapije



Grafikon 47. Abrupcija placente kod trudnica sa i bez AK terapije



Grafikon 48. Trombocitopenija kod trudnica sa i bez AK terapije

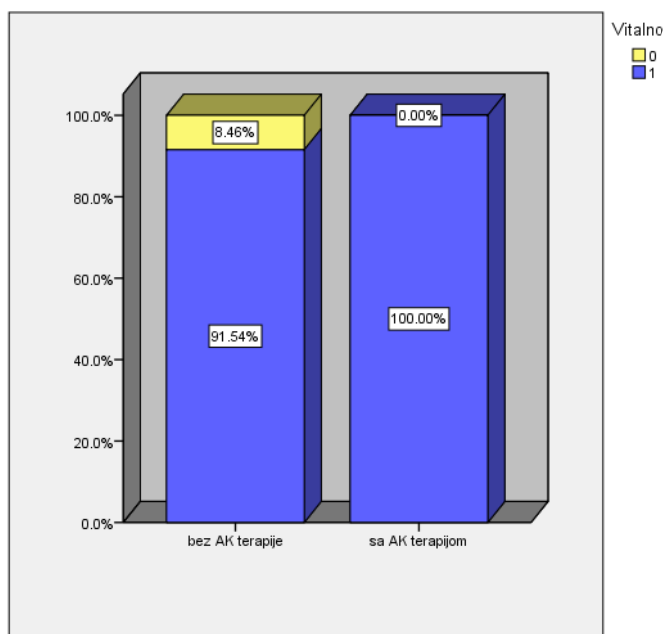


Ukupan broj živorođene dece bio je 315 (163 muškog i 152 ženskog pola). U grupi bez terapije bio je jedan FMU i 10 Missed ab. Broj živorođene dece je bio značajno veći u grupi trudnica sa terapijom ($\chi^2 = 17.164$; $p < 0.001$).

Tabela 31. Ukupan broj živorođene dece, FMU i Missed ab. u grupi trudnica sa i bez AK terapije

	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
FMU, Missed ab.	0 (0%)	11 (8.5%)
Živorodena deca	196 (100%)	119 (91.5%)
Ukupno	196 (100%)	130 (100%)

Grafikon 49. Ukupan broj živorođene dece u grupi trudnica sa i bez AK terapije



Najveći procenat novorođenčadi obe grupe imao je dužinu 51-54cm, zatim 44-50cm, nešto veći procenat je novorođenčadi dužine 33-43cm u grupi bez terapije gde je i jedno novorođenče dužine <33cm (Tabela 32).

Tabela 32. Dužina novorođenčadi u grupi sa i bez AK terapije

	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
< 33	0	1 (0,8%)
33-43	3 (1,5%)	9 (7,5%)
44-50	67 (34,2%)	34 (28,3%)
51-54	120 (61,2%)	71 (59,2%)
>54	6 (3,1%)	5 (4,2%)
Ukupno	196 (100%)	120 (100%)

Tabela 33. Telesna masa novorođenčadi u grupi sa i bez AK terapije

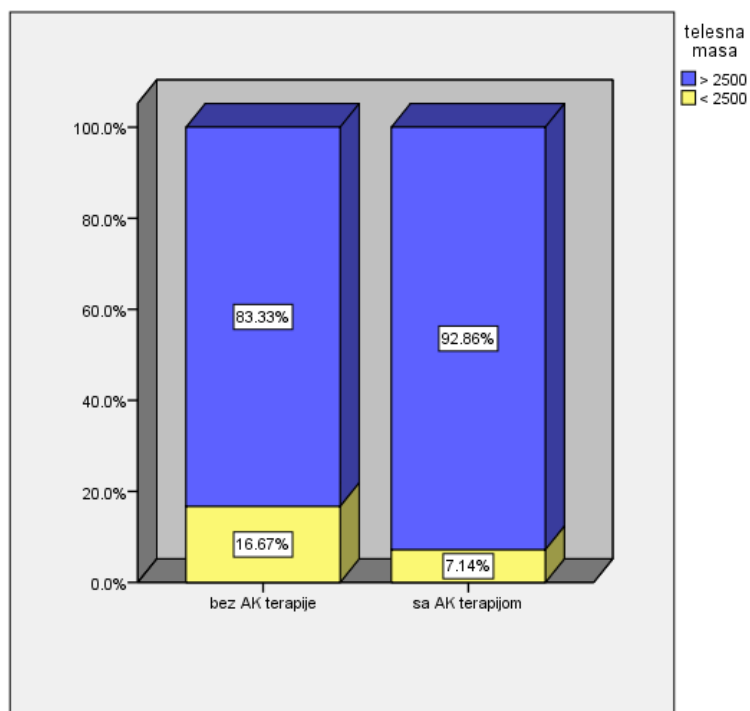
	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
< 700	0 (0%)	2 (1,7%)
< 1250	0 (0%)	5 (4,2%)
< 2000	6 (3,1%)	5 (4,2%)
< 2500	11 (5,6%)	9 (7,5%)
< 3000	50 (25,5%)	17(14,2%)
<3500	74(37,8%)	46 (38,3%)
>3500	47 (24,0%)	25 (20,8%)
>4000	8 (4,1%)	11 (9,2%)
Ukupno	196 (100%)	120 (100%)

U grupi trudnica bez terapije bilo je 16,7% dece mase ispod 2500g, a u grupi sa terapijom 7,1%. Značajno veći broj dece težine ispod 2500g bio je u grupi trudnica bez terapije, u odnosu na grupu trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju ($\chi^2 = 7.031$; $p=0.008$).

Tabela 34. Telesna masa novorođenčadi u grupi sa i bez AK terapije

	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
<2500g	14 (7,1%)	20 (16,7%)
≥2500g	182 (92,9%)	100 (83,3%)
Ukupno	196 (100%)	120 (100%)

Grafikon 50. Telesna masa novorođenčadi u grupi sa i bez AK terapije



Prosečna vrednost Apgar skora novorođenčadi trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju iznosila je 8.68 ± 0.96 sa rasponom vrednosti 2-10, dok je kod novorođenčadi trudnica koje nisu dobijale antikoagulantnu terapiju iznosila 8.28 ± 1.56 sa rasponom vrednosti 1-9 (Tabela 35). Prosečna vrednost Apgar skora bila je statistički značajno veća kod novorođenčadi trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju ($t=2.483$; $p=0.014$).

Tabela 35. Apgar skor novorođenčadi u grupi trudnica sa i bez AK terapije

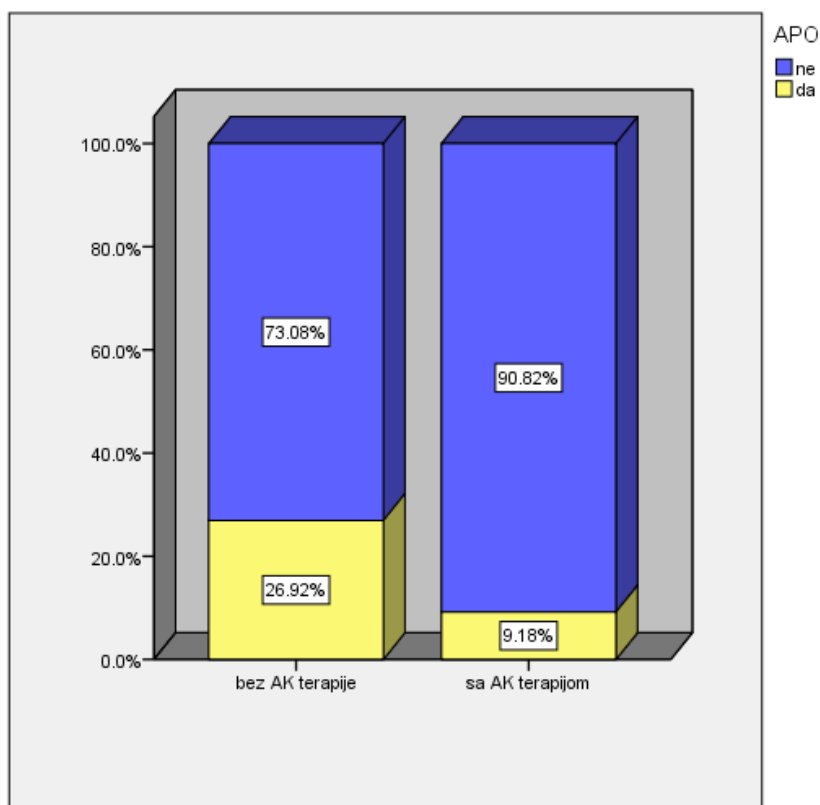
	Min	Max	$x \pm SD$
Sa antikoagulantnom terapijom	2	10	8.68 ± 0.96
Bez antikoagulantne terapije	1	9	8.28 ± 1.56

Ishod trudnoće analiziran je i kroz nepovoljne ishode trudnoće (APO) koji objedinjuju loše ishode. U tabeli 36 prikazana je učestalost APO-a kod trudnica sa i bez antikoagulantne terapije. Kod 18 (9,2%) trudnica koje su primale antikoagulantnu terapiju i 35 (26,9%) trudnica bez terapije imale su APO (Tabela 36). APO je bio statistički visoko značajno češći kod trudnica koje nisu primale antikoagulantnu terapiju ($\chi^2 = 18.066$; $p < 0.001$).

Tabela 36. Zastupljenost komplikacija trudnoće u grupi trudnica sa i bez AK terapije

	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
Ne	178 (90,8%)	95 (73,1%)
Da	18 (9,2%)	35 (26,9%)
Ukupno	196 (100%)	130 (100%)

Grafikon 51. Zastupljenost komplikacija trudnoće u grupi trudnica sa i bez AK terapije



Univarijantnom logističkom regresionom analizom utvrđeno je da AK terapija i RiAu od 28-30 ng predstavljaju značajne protektivne prediktore APO-a. Trudnice koje dobijaju AK terapiju imaju 64% manju verovatnoću da razviju APO u odnosu na trudnice koje ne dobijaju terapiju (OR=0.36; 95% CI 0,21-0,63). Trudnice koje RiAu od 28-30 ng manji od 0.7 imaju 96% manju šansu da razviju APO u odnosu na trudnice koje imaju patološki protok (OR=0.04; 95% CI 0.02-0.11).

U multivarijantnom logističkom regresionom modelu jedini značajni nezavisni prediktor APO-a je RiAu ($p < 0.001$), prilagođen na starost trudnica. Trudnice koje imaju RiAu od 28-30 ng manji od 0.7 imaju 96% manju šansu da razviju APO u odnosu na trudnice koje imaju patološki protok (OR=0.04; 95% CI 0.01-0.11).

Tabela 37. Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza

Varijable	Univarijantna		Multivarijantna	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Starost	0.98 (0.91-1.05)	0.548	0.98 (0.91-1.07)	0.984
Porodična anamneza	1.02 (0.50-2.06)	0.962		
Pridružene bolesti	0.94 (0.49-1.79)	0.841		
Loši ishodi	0.69 (0.38-1.27)	0.236		
AK terapija	0.36 (0.21-0.63)	<0.001	1.34 (0.60-2.98)	0.477
RiAu	0.04 (0.02-0.11)	<0.001	0.04 (0.01-0.11)	<0.001
Način začeća	1.60 (0.81-3.17)	0.177		
Način porođaja	1.13 (0.52-2.45)	0.755		

Vaginalni porođaj imalo je 45 od 154 pacijentkinja sa terapijom i 18 od 98 pacijentkinja bez terapije. Vaginalni porođaj je bio češći kod trudnica sa terapijom (29,2%) u odnosu na trudnice koje nisu dobijale antikoagulantnu terapiju (18,4%). Najveći broj trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju (91,6%) imao je porođaj u 38/39 nedelji gestacije, dok je prevremenih porođaja bilo 8,4% (Tabela 38). Nije bilo FMU i Missed ab. U grupi bez antikoagulantne terapije bilo je 82,4% porođaja u 38/39 nedelji gestacije, 10,4% prevremenih porođaja, jedan FMU i 10 Missed ab. (10,2%). FMU i Missed ab. su bili visoko statistički značajno češći kod trudnica koje nisu dobijale terapiju, u odnosu na trudnice sa terapijom ($\chi^2=16.375$; $p<0.001$).

Tabela 38. Ishod trudnoće kod trudnica sa i bez AK terapije

Porodaj	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
38/39	141 (91,6%)	89 (82,4%)
37	3 (1,9%)	2 (1,8%)
36	8 (5,2%)	4 (3,7%)
32-34	2 (1,3%)	2 (1,9%)
FMU	0 (0%)	1 (0,9%)
Missed ab.	0 (0%)	10 (9,3%)
Ukupno	154 (100%)	108 (100%)

Preeklampsija ($\chi^2=2.874$; $p=0.090$), hipertenzija ($\chi^2=0.175$; $p=0.676$), abrupcija placente ($\chi^2=1.913$; $p=0.167$) i trombocitopenija ($\chi^2=0.811$; $p=0.368$) su bile češće kod trudnica koje nisu dobijale antikoagulantnu terapiju, ali te razlike nisu značajne (Tabela 39).

Tabela 39. Komplikacije trudnoće kod trudnica sa i bez AK terapije

	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
Preeklampsija	0 (0%)	2 (1,9%)
Hipertenzija	16 (10,4%)	13 (12,0%)
Abrupcija placente	1 (0,6%)	3 (2,8%)
Trombocitopenija	1 (0,6%)	2 (1,9%)

Ukupan broj živorođene dece bio je 251 (132 muškog i 119 ženskog pola). U grupi bez terapije bio je jedan FMU i 10 Missed-a. Broj živorođene dece je bio značajno veći u grupi sa terapijom ($\chi^2=16.373$; $p<0.001$).

Tabela 40. Ukupan broj živorođene dece, FMU i Missed ab. u grupi trudnica sa i bez AK terapije

	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
FMU, Missed ab.	0 (0%)	11 (10,2%)
Živorodena	154 (100%)	97 (89,8%)
Ukupno	154 (100%)	108 (100%)

U grupi bez terapije bilo je 14,3% dece težine ispod 2500g, a u grupi sa terapijom 6,5%. Značajno veći broj dece težine ispod 2500g bio je u grupi bez terapije ($\chi^2=4.220$; $p=0.040$).

Tabela 41. Telesna masa novorođenčadi u grupi trudnica sa i bez AK terapije

	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
<2500g	10 (6,5%)	14 (14,3%)
≥2500g	144 (93,5%)	84 (85,7%)
Ukupno	154 (100%)	98 (100%)

Prosečna vrednost Apgar skora novorođenčadi trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju iznosila je 8.71 ± 0.95 sa rasponom vrednosti 2-10, dok je kod novorođenčadi trudnica koje nisu dobijale antikoagulantnu terapiju iznosila 8.35 ± 1.39 sa rasponom vrednosti 1-9 (Tabela 42). Prosečna vrednost Apgar skora je bila statistički značajno veća kod novorođenčadi trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju ($t=2.260$; $p=0.025$).

Tabela 42. Apgar skor novorođenčadi u grupi trudnica sa i bez AK terapije

	Min	Max	$\bar{x} \pm SD$
Sa antikoagulantnom terapijom	2	10	8.71 ± 0.95
Bez antikoagulantne terapije	3	9	8.35 ± 1.39

U tabeli 43 prikazana je učestalost APO-a kod trudnica sa i bez antikoagulantne terapije. 11 (7,1%) trudnica koje su primale antikoagulantnu terapiju i 28 (25,9%) trudnica bez terapije imale su APO (Tabela 43). APO je bio visoko značajno češći kod trudnica koje nisu primale antikoagulantnu terapiju ($\chi^2 = 17.677$; $p < 0.001$).

Tabela 43. APO u grupi trudnica sa i bez AK terapije

	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
Ne	143 (92,9%)	80 (74,1%)
Da	11 (7,1%)	28 (25,9%)
Ukupno	154 (100%)	108 (100%)

Vaginalni porođaj imalo je 7 od 42 pacijentkinje sa terapijom i 2 od 22 pacijentkinje bez terapije. Vaginalni porođaj je bio češći kod trudnica sa terapijom (16,7%) u odnosu na trudnice koje nisu dobijale antikoagulantnu terapiju (9%).

Najveći broj trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju (92,9%) imao je porođaj u 38/39 nedelji gestacije, dok je prevremenih porođaja bilo 7,1% (Tabela 44). Nije bilo FMU i Missed ab. U grupi bez antikoagulantne terapije bilo je 81,8% porođaja u 38/39 nedelji gestacije i 18,2% prevremenih porođaja. Prevremeni porođaji su bili češći kod trudnica koje nisu dobijale terapiju u odnosu na trudnice sa terapijom, ali razlika nije značajna ($\chi^2 = 1.806$; $p=0.179$).

Tabela 44. Ishod trudnoće u grupi trudnica sa i bez AK terapije

Porodajci	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
38/39	39 (92,9%)	18 (81,8%)
37	0 (0%)	1 (4,5%)
36	1 (2,4%)	2 (9,1%)
32-34	2 (4,8%)	1 (4,5%)
Ukupno	42 (100%)	22 (100%)

Hipertenzija ($\chi^2 = 0.166$; $p = 0.683$) i abrupcija placente ($\chi^2 = 0.223$; $p = 0.636$) su bile češće kod trudnica koje nisu dobijale antikoagulantnu terapiju, dok je preeklampsija ($\chi^2 = 0.003$; $p = 0.955$) bila češća u grupi sa terapijom, ali te razlike nisu značajne (Tabela 45).

Tabela 45. Komplikacije trudnoće u grupi trudnica sa i bez AK terapije

	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
Preeklampsija	4 (9,5%)	2 (9,1%)
Hipertenzija	6 (14,3%)	4 (18,2%)
Abrupcija placente	1 (2,4%)	1 (4,5%)
Trombocitopenija	0 (0%)	0 (0%)

Ukupan broj živorođene dece bio je 64 (31 muškog i 33 ženskog pola). Nije bilo FMU i Missed ab.

Tabela 46. Ukupan broj živorođene dece, FMU i Missed ab. u grupi trudnica sa i bez AK terapije

	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
FMU, Missed ab.	0 (0%)	0 (0%)
Živorodena deca	42 (100%)	22 (100%)

Učestalost dece težine ispod 2500g je bila veća (27,3% prema 9,5%) u grupi trudnica bez terapije u odnosu na grupu trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju, ali razlika nije značajna ($\chi^2 = 3.450$; $p = 0.063$). Ipak ipak postoji isti trend, da je manja telesna masa u grupi bez terapije.

Tabela 47. Telesna masa novorođenčadi u grupi trudnica sa i bez AK terapije

	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
<2500g	4 (9,5%)	6 (27,3%)
≥2500g	38 (90,5%)	16 (72,7%)
Ukupno	42 (100%)	22 (100%)

Prosečna vrednost Apgar skora novorođenčadi trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju iznosila je 8.55 ± 0.97 sa rasponom vrednosti 6-9, dok je kod novorođenčadi trudnica koje nisu dobijale antikoagulantnu terapiju iznosila 7.95 ± 2.27 sa rasponom vrednosti 1-9 (Tabela 48). Prosečna vrednost Apgara je bila veća kod novorođenčadi trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju, ali razlika nije značajna ($t=1.151$; $p=0.261$).

Tabela 48. Apgar skor novorođenčadi u grupi trudnica sa i bez AK terapije

	Min	Max	$\bar{x} \pm SD$
Sa antikoagulantnom terapijom	6	9	8.55 ± 0.97
Bez antikoagulantne terapije	1	9	7.95 ± 2.27

U tabeli 49 prikazana je učestalost APO-a kod trudnica sa i bez antikoagulantne terapije. Sedam (16,7%) trudnica koje su primale antikoagulantnu terapiju i sedam (31,8%) trudnica bez terapije imale su APO (Tabela 49). APO je bio češći kod trudnica koje nisu primale antikoagulantnu terapiju, ali razlika nije značajna ($\chi^2 = 1.939$; $p=0.164$).

Tabela 49. APO u grupi trudnica sa i bez AK terapije

	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
Ne	35 (83,3%)	15 (68,2%)
Da	7 (16,7%)	7 (31,8%)
Ukupno	42 (100%)	22 (100%)

Ukupan broj blizanačkih trudnoća iznosio je 32. Spontane trudnoće su bile češće u grupi bez terapije (57,1%). Kod 21 (84%) pacijentkinje koje su primale antikoagulantnu terapiju i 3 (42,9%) pacijentkinje bez terapije došlo je do začeća metodom IVF (Tabela 50). IVF je bio značajno češći u grupi sa terapijom ($p=0.047$).

Tabela 50. Način začeća u grupi trudnica sa i bez AK terapije

	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
Spontano	4 (16,0%)	4 (57,1%)
IVF	21 (84%)	3 (42,9%)
Ukupno	25 (100%)	7 (100%)

Vaginalni porođaj imala je jedna pacijentkinja sa terapijom, dok su sve ostale trudnice iz obe grupe imale carski rez.

Najveći broj trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju (71,4%) imalo je porođaj u 38/39 nedelji gestacije, dok je prevremenih porođaja bilo 29,6% (Tabela 51). Nije bilo FMU i Missed ab. U grupi bez antikoagulantne terapije bilo je 48% porođaja u 38/39 nedelji gestacije i 52% prevremenih porođaja. Prevremeni porođaji su bili češći kod trudnica koje nisu dobijale terapiju u odnosu na trudnice sa terapijom, ali razlika nije značajna ($p=0.4025$).

Tabela 51. Ishod trudnoće u grupi trudnica sa i bez AK terapije

Porođaji	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
38/39	12 (48,0%)	5 (71,4%)
37	4 (16,0%)	2 (28,6%)
36	7 (28%)	0 (0%)
32-34	2 (8,0%)	0 (0%)
Ukupno	25 (100%)	7 (100%)

Hipertenzija ($p=0.648$) je bila češća kod trudnica koje nisu dobijale antikoagulantnu terapiju, dok je preeklampsiju ($p=0.781$) i trombocitopeniju ($p=0.781$) imala po jedna trudnica iz grupe sa terapijom (Tabela 52).

Tabela 52. Komplikacije trudnoće u grupi trudnica sa i bez AK terapije

	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
Preeklampsija	1 (4,0%)	0 (0%)
Hipertenzija	3 (12,0%)	1 (14,3%)
Abrupcija placente	0 (0%)	0 (0%)
Trombocitopenija	1 (4,0%)	0 (0%)

Ukupan broj živorođene dece bio je 65 (30 muškog i 35 ženskog pola). Nije bilo FMU i Missed ab.

Tabela 53. Ukupan broj živorođene dece, FMU i Missed ab.

	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
FMU, Missed	0 (0%)	0 (0%)
Živorodena deca	50 (100%)	15 (100%)

Učestalost dece težine ispod 2500g je bila veća (66,7% prema 48%) u grupi trudnica bez terapije u odnosu na grupu trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju, ali razlika nije značajna ($\chi^2=1.612$; $p=0.204$). Trend je očekivan, pa u grupi bez terapije je 66,7% manje telesne mase, ali je mali broj slučajeva za statističku analizu.

Tabela 54. Telesna masa novorođenčadi u grupi trudnica sa i bez AK terapije

	Sa antikoagulantnom terapijom	Bez antikoagulantne terapije
<2500g	24 (48,0%)	10 (66,7%)
≥2500g	26 (52,0%)	5 (33,3%)
Ukupno	50 (100%)	15 (100%)

Prosečna vrednost Apgar skora novorođenčadi trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju iznosila je 7.90 ± 1.44 sa rasponom vrednosti 3-9, dok je kod novorođenčadi trudnica koje nisu dobijale antikoagulantnu terapiju iznosila 7.53 ± 1.457 sa rasponom vrednosti 5-9 (Tabela 55).

Tabela 55. Apgar skor novorođenčadi u grupi trudnica sa i bez AK terapije

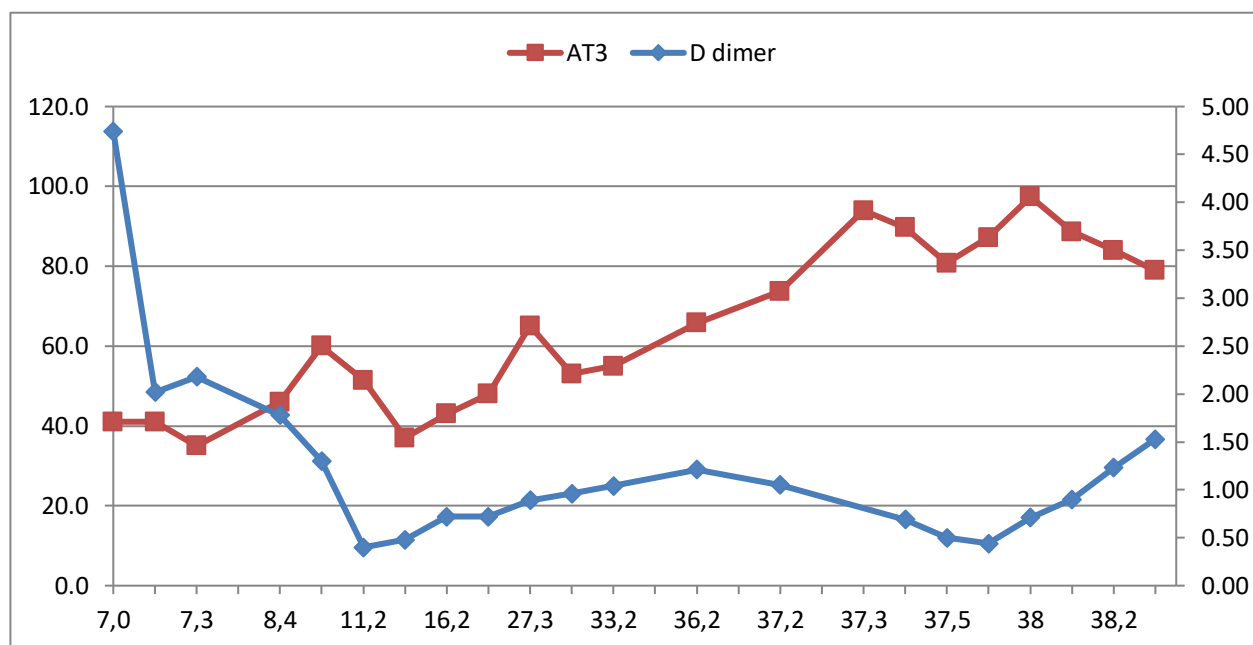
	Min	Max	$\bar{x} \pm SD$
Sa antikoagulantnom terapijom	3	9	7.90 ± 1.44
Bez antikoagulantne terapije	5	9	7.53 ± 1.457

Jedan od teže prepoznatljivih poremećaja u okviru hereditarnih trombofilija, predstavlja defekt antitrombina tri (AT III), poznat kao Torino mutacija. Ovu retku formu trombofilije imala je jedna pacijentkinja. Pacijentkinja stara 41 godinu, primljena kao hitan slučaj, sa dijagnozom masivne neorganizovane duboke venske tromboze leve noge (DVT) u trudnoći staroj 6 nedelja. Lična anamneza pacijentkinje se nije razlikovala u odnosu na prethodnu trudnoću u kojoj nije imala komplikacija. Trudnica je imala insulinsku rezistenciju, tretiranu metforminom, kao i laparoskopsku holecistektomiju. U porodičnoj anamnezi, majka pacijentkinje imala je duboku vensku trombozu u toku svoje trudnoće, kao i ponovljene tromboze nakon perioda od 12 godina. DVT imali su i brat i sestra pacijentkinje. Jedan od faktora rizika bio je i gojaznost trudnice sa body mass indeksom (BMI) od $33,4 \text{ kg/m}^2$, a bila je gojazna i u prethodnoj trudnoći.

Pored rutinskih laboratorijskih analiza, urađeni su i funkcionalni testovi bubrega i jetre. Testovi hemostaze su otkrili deficit antitrombina (AT) sa početnim nivoom od 41% (referentni raspon 80-120%) kao i povišeni nivo D-dimera od $4,74 \text{ mg/L}$ (referentna vrednost do $0,5 \text{ mg/L}$). Nakon ponovljenog niskog nivoa AT, obavljeno je testiranje na nasledne i stečene trombofilije. Osim deficita AT, nije bilo drugih abnormalnosti. Roditelji pacijentkinje su takođe testirani. Majka pacijentkinje je imala nisku AT aktivnost od 54%. Kroz dalja molekularna testiranja ćerke i majke, otkrivena je substitucionalna mutacija antitrombin niza 1C (Torino antitrombin).

Inicijalna terapija je uključivala upotrebu heparina male molekularne težine Fraxiparina, dva puta dnevno ($2 \times 0,9 \text{ ml}$, 85 IU/kg dva puta dnevno), mirovanje i elastična bandaza donjih ekstremiteta tokom mobilizacije. Genetska amniocenteza je izvršena uz blagu modifikaciju LMWH terapije (jutarnja doza je izostavljena, a večernja je bila smanjena – $0,6 \text{ ml}$ umesto $0,9 \text{ ml}$). Tokom trajanja trudnoće, praćen je nivo AT i bio je u rasponu između 35 i 65%. Nivo D-dimera je postepeno opadao sa početnog nivoa od $4,74 \text{ mg/L}$ u 6. nedelji gestacije na referentne vrednosti u 10. nedelji, i ostao je relativno stabilan tokom trudnoće (Grafikon 52). Vrednosti aktiviranog PTT, INR, kao i trombocita su bili u okviru referentnih raspona.

Grafikon 52. Vrednosti AT3 i D-dimera tokom nedelja trudnoće



Tokom početne evaluacije pacijentkinje, uočena je proteinurija, bez elemenata urinarne infekcije, hipertenzije ili poremećaja vuvrežne funkcije (vrednosti uree i kreatinina u serumu ili njihovih klirensa). Proteinurija se održavala tokom cele trudnoće, ali je ostala konstantna (do 570 mg u 24 sata).

Kako je tokom trudnoće od strane endokrinologa prekinuta primena metformina, i pored adekvatnog higijensko dijetetskog režima, uočeni su markeri gestacionog dijabetesa u ultrasonografskim parametrima procene stanja fetusa. Kod ploda je postojao veći obim abdomena sa izraženijim odjekom subkutane masti, “svetla jetra”, kao i povećana količina plodove vode.

Prekinuta administracija metformina rezultovala je brzim dobitkom na težini kod pacijentkinje. Ponovljenim pregledima kolor Dopplerom u 33. nedelji gestacije primarno neorganizovane tromboze leve noge konstatovano je postojanje potpune rekanalizacije.

Carski rez je urađen u 38. nedelji gestacije i pacijentkinja je rodila zdravo žensko dete telesne težine 3.400 grama.

Priprema za operaciju obuhvatala je nadoknadu antitrombina (Kybernin®) perioperativno, kao i terapijskih doza LMWH. Supstitucija antitrombina započeta je veče pre carskog reza primenom 2000 IU Kybernina, što je rezultovalo porastom nivoa AT na 73,7%. Dodatnih 1000 IU Kybernina ujutru na dan operativnog zahvata je rezultovala nivoom od 93,9%. Tokom operativne procedure nije bilo značajnog krvarenja (pad hemoglobina od 10%). Terapija zamene antitrombina u dozi od 1000 IU na dan je nastavljena do šestog postoperativnog dana. Tokom ovog perioda, nivo AT je bio u okviru referentnog raspona, a nivo D-dimera je blago porastao na 1,53 mg/L šestog postoperativnog dana. Terapija sa LMWH je ponovo započeta nultog postoperativnog dana. Opuštena je sedmog postoperativnog dana sa kombinovanom terapijom koja je uključivala LMWH i varfarin.

5. DISKUSIJA

Zbog bezbednosti i relativno niskog profila neželjenih efekata male doze aspirina (low dose aspirin - LDA) i LMWH, primenjivani su kao terapija u grupi pod visokim rizikom od negativnih ishoda trudnoće i pre nego se postavi specifična indikacija. Ali u 3 velike nasumične studije žena odabranih samo na osnovu prethodnih komplikacija trudnoće takva terapija je bila neefektivna. Bitno je napomenuti da su proučavane žene imale višu prevalenciju trombofilije (oko 15%). U ovim nasumičnim kontrolisanim ispitivanjima, procenat žena sa preeklampsijom iznosio je 5,8% kod pacijentkinja pod terapijom LMWH, u poređenju sa 16,7% preeklampsija u grupi koja nije dobijala terapiju. Ipak, incidencija ozbiljne preeklampsije bila je značajno smanjena u LMWH kohorti (0,9%) u poređenju sa 7,1% u grupi koja nije dobijala terapiju. Kod žena sa prethodnom istorijom komplikacija kao što su: preeklampsija, abrupcija placente, težina na rođenju ispod 5. percentila i gubitak fetusa nakon 20. nedelje gestacije, bio je značajno niži u LMWH grupi (12,5% u poređenju sa 31,3%) [143].

Meta-analiza šest ispitivanja u ovoj oblasti je takođe konzistentna sa nekim dokazima o korisnim efektima LMWH. U ovoj meta-analizi, studijska populacija nije bila specifično ograničena na žene sa trombofilijom, već je uključivala i trudnice koje su imale prethodne komplikacije trudnoće uključujući preeklampsiju, abrupciju placente, malu težinu ploda za gestacijsko doba, gubitak trudnoće u drugom i trećem tromesečju. Značajno smanjenje neželjenih ishoda trudnoće zabeleženo je kod žena koje su bile na terapiji (18,7% u LMWH grupi, naspram 42,9% u kontrolnoj grupi - smanjenje relativnog rizika 0,52; 95% CI 0,32-0,86). Ovo pokazuje potencijal LMWH u smislu koristi za žene sa prethodnim komplikacijama trudnoće usled insuficijencije placente, ali zahteva potkrepljivanje visoko-kvalitetnih multicentarskih studija [142].

U studiji Mutlua o primeni profilaktične terapije u hereditarnim trombofilijama ispitivali su 204 pacijentkinje koje su imale komplikacije u prethodnim trudnoćama: PE, IUGR, FMU, abrupciju placente. Kod žena sa habitualnim pobačajima uspešan ishod trudnoće koja je tretirana LMWH dokazuje se brojem živorođene dece, kao i ocenama dece na rođenju. Navode da nema statističke značajnosti između grupa sa i bez primene LMWH u terapiji u odnosu na načine porođaja, telesne mase na rođenju, kao i primenu intenzivnog neonatološkog nadzora nakon porođaja. Autori obrađuju i kombinovanu primenu LMWH i acetilsalicilne kiseline (ASA), gde konstatuju da su trudnoće duže trajale, ali da nije bilo razlike između kontrole i grupe trudnica koje su bile pod kombinovanom terapijom LMWH i aspirina [248]. Drugi autori insistiraju da je neophodno sprovesti dalja istraživanja. Naglašeno je da kohorne studije, dizajnirane, case-control studije, daju utisak da relativni rizik komplikacija trudnoće vezanih za trombofilna stanja postoji kao gubitak trudnoće u ranijoj gestaciji, ili pak u kasnijoj gestaciji kroz gubitak ploda i pojavu preeklampsije majke. Ipak, apsolutni rizik je i dalje mali. Stiće se utisak da primena LMWH daje benefite na placentnoj vaskularnoj strukturi, kroz pozitivan efekat pospešenja kvaliteta placentacije, kao i u procedurama postupaka vantelesne oplodnje. Ispitivanja su sprovedena u hereditarnim formama trombofilija, tipa Leiden, Protrombin G20210A mutacije, deficit antitrombina tri, protein C mutacija, ili pak u još diskutabilnim MTHFR, PAI kao i angiotenzin koenzim (ACE) polimorfizam. Komplikacije trudnoće definišu kao prevremeni porođaj, restrikciju rasta ploda (FGR), intrauterusno stradanje ploda (FMU), preeklampsiju (PE), placentnu abrupciju, duboku vensku trombozu (DVT). Rezultati njihovog istraživanja pokazuju da nije bilo razlike u broju rođenih i broju spontanih pobačaja kod obe grupe ispitanica, uključujući i konvencionalnu formu hereditarne trombofilije, ali i u tom trenutku trombofilije koje su spadale u kategoriju novootkrivenih trombofilija. Ne sme se prevideti da najsavremeniji podaci demantuju da se tada tretirane kao “de novo” trombofilije sada uopšte ubrajaju u te podele. Rezultati pokazuju da pacijentkinje koje su bile pod terapijom LMWH imaju poboljšane ishode trudnoće i manji broj habitualnih pobačaja ($\chi^2 = 2.7$; $p=0.100$), ($\chi^2 = 2.7$; $p=0.100$). Primena LMWH smanjila je incidencu intrauterusne smrti ploda [15].

Benefite primene terapije dokazuju najnovije studije 2017. godine. Gubitak više od dve trudnoće definisan je kao rekurentni - ponovljeni gubitak trudnoće (RPL). U studiji je analizirano 108 slučajeva pacijentkinja koje su imale RPL, kod 98 davan je aspirin u kombinaciji sa LMWH, dok kod pacijentkinja gde uzrok nije nađen, terapija nije primenjivana. Kod pacijentkinja gde je postojala trombofilija, uspešnost rađanja žive dece je visoka [90 (83%) vs 67 (68%) $p < 0.05$]. Smanjen je broj spontanih pobačaja u odnosu na kontrolnu grupu [14 (13%) vs 27 (28%) $p < 0.01$]. Preeklampsija je bila znatno češća kod pacijentkinja gde je dokazana trombofilija [16 (15%) vs 6 (6%) $p < 0.05$]. Broj prevremeno rođene dece bio je statistički značajno veći u grupi pacijentkinja sa trombofilijom, u odnosu na kontrolnu grupu [25 (23%) vs 10 (10%) $p < 0.05$]. Kod pacijentkinja gde je dokazana hereditarna trombofilija vreme sprovođenja porođaja je prosečno 35 nedelja gestacije, dok je u kontrolnoj grupi prosečno vreme oko 38. nedelje gestacije ($p < 0.05$). Zaključuju da kod hereditarnih trombofilija, ukoliko su primenjivali aspirin u kombinaciji sa LMWH, u aktuelnoj trudnoći imaju manji broj spontanih pobačaja i veći broj živorođene dece. Ipak, nema objašnjenja još uvek velikoj zastupljenosti preeklampsije među njihovim ispitanicama [178].

U randomiziranim studijama, kao i opservacionim studijama, dokazani su neki benefiti primene LMWH kod stanja hereditarnih trombofilija u graviditetu.

Međutim, ovo je suprotno podacima iz nedavnih randomizovanih ispitivanja.

TIPPS (Thrombophilia in Pregnancy Prophylaxis Study) ispitivanje je proučavalo žene sa trombofilijom i prethodnim komplikacijama trudnoće posredovanim placentom ili VTE u randomizovanoj studiji koja je uključila 146 žena kojima je pre porođaja dat LMWH, kao i 143 žene koje nisu dobile navedeni tretman. Postojala je veća proporcija upotrebe LDA u kontrolnoj grupi (40% naspram 30%). S obzirom na činjenicu da prethodno nije pokazano da LDA ima koristi kod takvih žena, razlika u upotrebi LDA između ove dve grupe ne bi trebalo da utiče na rezultate ispitivanja u smislu potencijalne pristrasnosti. Ispitivanje nije pokazalo značajno smanjenje negativnih ishoda trudnoće kod žena koje su bile na terapiji LMWH. U pogledu bezbednosti, obilno krvarenje se nije razlikovalo u ove dve grupe, ali je manje krvarenje bilo češće u LMWH grupi (razlika rizika 10,4%, 95% CI 2,3-18,4; $p = 0,01$) i ta razlika je bila statistički značajna [306].

FRUITS (FRactionated heparin in pregnant women with a history of Utero-placental Insufficiency and Thrombophilia Study) ispitivanje je proučavalo intervenciju primene LMWH kod 139 žena sa naslednim trombofilijama i istorijom prethodnih rano otpočetih gestacijskih hipertenzivnih poremećaja. Suprotno TIPPS ispitivanju, ova studija je regrutovala samo trudnice pre 12. nedelje gestacije i sve ispitanice su dobile LDA. Značajno smanjenje u ponovnoj pojavi hipertenzivne bolesti pre 34. nedelje gestacije je pokazano kod žena tretiranih sa LMWH i LDA u poređenju sa onima koje su dobijale samo LDA. Smanjenje rizika od komplikacija iznosilo je 8,7% (CI 1,9-15,5%; $p = 0,012$) i bilo je statistički značajno. Međutim, globalna stopa ponovne pojave hipertenzivne bolesti je bila nepromenjena bez razlike u maternalnom ili fetalnom ishodu i bez značajne razlike u gestacijskoj starosti na porođaju. Upotreba LMWH tokom trudnoće za rezultat je imala smanjenje upotrebe kortikosteroida pre porođaja, jer se ponovna pojava hipertenzije pre 34. nedelje smanjila [80].

Dokaze o koristima antikoagulantne terapije, ispratili smo u literaturnim podacima i kod nekih stečenih formi trombofilija, kao kod antifosfolipidnog sindroma. Kod žena sa rekurentnim pobačajima koji nastaju kao posledica sindroma antifosfolipidnih antitela, rezultati dobro dizajnirane randomizovane kontrolisane studije pokazali su apsolutno povećanje procenta živorođenosti sa 41% na 72% prilikom upotrebe kombinacije malih doza nefrakcionisanog heparina i aspirina, u poređenju samo sa primenom aspirina [283]. Međutim, rezultati druge randomizovane studije bili su u suprotnosti sa prethodno navedenim, ističući da procenat živorođenosti iznosi 72%, odnosno 78% u odgovarajućim grupama [106]. Međutim, ova studija imala je metodološke nedostatke, kao što je neadekvatan uzorak [284]. Nedavna pilot studija u kojoj je nefrakcionisani heparin poređen direktno sa heparinom male molekularne težine je pokazala dobru prognozu za kasnije trudnoće u obe

terapijske grupe od 80% i 85% [257]. Interesantno je da skoro i ne postoji nijedna placebo kontrolisana studija koja procenjuje efikasnost samo aspirina kod žena sa sindromom antifosfolipidnih antitela [98]. ACCP vodič sugeriše tretiranje žena sa sindromom antifosfolipidnih antitela i rekurentnim pobačajima sa kombinacijom male doze aspirina i male doze ili nefrakcionisanog, ili heparina male molekularne težine [33]. Nivo preporuke 2B ovog vodiča (slaba preporuka, odnos rizik/korist nejasan) je potvrđena nedavnim vodičem koji je zasnovan na dokazima koji kategoriše ovu strategiju kao „terapiju koja zahteva međunarodna kolaborativna nasumična kontrolisana ispitivanja pre sistemske upotrebe u rutinskoj kliničkoj praksi“ [163].

Korist od antikoagulantne terapije kod žena sa naslednom trombofilijom i rekurentnim pobačajima i drugim komplikacijama trudnoće je predmet debate. Dve prospektivne studije na ženama sa porodičnom trombofilijom su procenjivale efekte profilakse tromboze na gubitak fetusa, što je zapravo i bila glavna indikacija za profilaksu tromboze. U prvoj studiji relativni rizik za komplikaciju u trudnoći je iznosio 1,1%, a u drugoj 0,7% [122,356]. Na osnovu rezultata ovih studija, odnosno relativnog rizika koji je izračunat, moglo bi se zaključiti da je rizik skoro jednak u grupi koja je dobila profilaksu i u onoj koja nije, pa se postavlja pitanje da li je profilaksa opravdana.

Prognoza, ishod trudnoće kod žena koje su iskusile rekurentne pobačaje ili pojedinačne gubitke trudnoće, veoma se razlikuje u svakom pojedinačnom slučaju [282]. Jedna studija je prijavila da je rizik od neke komplikacije u trudnoći 3,8 puta veći kod žena koje su Faktor V Leiden pozitivne, u odnosu na žene koje nemaju ovu mutaciju. Stopa živorođenosti kod FVL pozitivnih žena iznosila je svega 11% naspram 49% kod žena sa normalnim genotipom. I u ovom slučaju rezultati između različitih studija su kontradiktorni. Populaciona studija koja je uključila više od 2000 trudnica pokazala je da je procenat živorođene dece 89% nakon rekurentnih pobačaja, 98% nakon pojedinačnog kasnog gubitka, dok su procenti preindeks trudnoća 28%, 49% i 30% [213]. U velikoj porodičnoj studiji koja je uključila pacijentkinje sa dokumentovanim venskim tromboembolizmom ili prevremenom aterosklerozom i posedovanjem FV Leiden ili protrombin G20210A mutacija, i njihove rođake prve linije, stope živog rođenja u drugoj trudnoći nakon prvog gubitka su bile 77% kod nosilaca i 76% kod ne-nosilaca nakon prvog ranog pobačaja. Nakon kasnog pobačaja u prvoj trudnoći, stopa živog rođenja u drugoj trudnoći je bila 68% kod nosilaca i 80% kod ne-nosilaca [67].

Iako su neke randomizovane kontrolisane studije objavljene, ni jedna od njih ne navodi grupu bez terapije ili placebo grupu. Ovo je važno zbog toga što posvećena nega može imati povoljan efekat na ishod trudnoće kod žena sa neobjašnjenim rekurentnim pobačajima [337]. U prvom ispitivanju bile su obuhvaćene žene sa jednim neobjašnjenim gubitkom trudnoće nakon 10. nedelje gestacije koje su bile nosioci FV Leiden mutacija, protrombin G20210A mutacija ili koje su imale deficit proteina S [144]. Žene koje su bile pogodne za studiju su bile podeljene metodom slučajnog izbora u grupu koja je dobijala heparin male molekularne težine ili malu dozu aspirina (100 mg na dan) od početka 8. nedelje gestacije. Učestalost živorođenosti je zabeležena kod 23 od 80 žena (29%) u grupi tretiranoj aspirinom i 69 od 80 (86%) u grupi tretiranoj heparinom [144]. Važno je napomenuti da su žene sa bilo kakvim prethodnim gubitkom trudnoće pre 10. nedelje gestacije bile isključene, a žene koje su imale pobačaj u istraživanoj trudnoći pre 8 nedelja gestacije nisu uključene u ispitivanje [144]. Dalje, studija je smatrana kvazi-eksperimentom sa neadekvatnim prikrivanjem raspodele, što je jedna od ključnih komponenti kvaliteta randomizovanog ispitivanja [85,172]. Druga randomizovana studija (LIVE-ENOX) je poredila dve doze Enoxaparina (40 i 80 mg) kod žena sa naslednom trombofilijom i rekurentnim gubicima trudnoće. Nije bilo razlike među grupama u stopama živorođenosti (84% i 78%). Ova studija se može smatrati opservacionom studijom zbog nedostatka odgovarajuće kontrolne grupe bez terapije [85,213]. Dalje, nepoznati broj žena sa antifosfolipidnim antitelima nije bio isključen i dobile su dodatni aspirin, nešto što nije opisano u radu. Trenutno, nekoliko adekvatno kontrolisanih studija, sa ili placebo tretmanom ili bez terapije, se sprovodi u nekoliko grupa pacijentkinja, uključujući i one sa trombofilijom i lošom akušerskom istorijom [241].

Rizik od ponovnih komplikacija trudnoće usled insuficijencije placente u narednim trudnoćama je značajan. Na primer, žene sa prethodnom ozbiljnom preeklampsijom su u 25% do 65% većem riziku od rekurentne preeklampsije, 3% većem riziku od abrupcije placente i 10% većem riziku od rođenja deteta male težine za gestacijsko doba (manje od 10. percentila) [330,349]. Ove komplikacije mogu biti višestruke (na primer i preeklampsija i mala težina za gestacijsko doba) i nisu izolovane na komplikacije usled insuficijencije placente koje su se desile u prethodnoj trudnoći [150,349].

Za sada ne postoje preventivne strategije koje su dovoljno efikasne u narednim trudnoćama, dok upotreba samo aspirina smanjuje relativni rizik (RR) od preeklampsije u narednoj trudnoći, ali je početni efekat veoma mali [20].

Nove randomizovane kontrolisane studije sprovode se sa ciljem da se utvrdi da li heparin male molekularne težine ima dovoljan efekat u prevenciji [80,142,143,229,237,293], ali rezultati ovih studija nisu univerzalni [229]. Iz tog razloga neophodna je sinteza već postojećih rezultata u vidu meta-analiza. Meta-analiza Rodger-a i sar. pokazala je da heparin male molekularne težine značajno smanjuje rizik od komplikacija trudnoće usled insuficijencije placente kod žena sa prethodnim komplikacijama tokom trudnoće. Autori ističu da je heparin male molekularne težine obećavajuća preventivna mera za česte i ozbiljne komplikacije trudnoće za koje trenutno ne postoje efektivne preventivne strategije ili, ako postoje, nedovoljno su efikasne [305]. Međutim, Rodger i sar. takođe naglašavaju da su dalje multicentrične randomizovane kontrolne studije neophodne zbog ograničenog kvaliteta do sada postojećih studija i nesigurnosti koja se tiče koja podgrupa trudnica može imati korist od ove skupe i neprijatne terapije.

Suprotno navedenoj meta-analizi, neke randomizovane kontrolisane studije novijeg datuma ukazuju na činjenicu da antikoagulantni agensi nemaju efekta u profilaksi [24,61,88,109,172,205,354]. Rodger i sar. su pokazali da antikoagulansi nemaju efekta u sprečavanju ranog gubitka trudnoće (do 20 nedelja), dok smanjenje rizika od kasnog gubitka trudnoće (više od 20 nedelja) nije značajno.

Moguće objašnjenje je da rani i kasni gubitak trudnoće imaju različite patofiziološke mehanizme, a da heparin male molekularne težine nema uticaja na rane mehanizme [305]. Objedinjeni rezultati 10 studija koje su uključile veliki uzorak od preko 20.000 žena i koje je bilo moguće analizirati, pokazale su blago povećan rizik od gubitka trudnoće za žene koje su nosioci mutacije Faktor V Leiden, ali ne i za one koje su nosioci protrombin G20210A mutacije. Povezanost između ovih mutacija i preeklampsije, abrupcije placente ili rođenja deteta male težine za gestacijsko doba nije pokazana. Stoga, čini se malo verovatnim da efekat heparina male molekularne težine na smanjenje rizika od komplikacija trudnoće usled insuficijencije placente može da bude modifikovan trombofilijom. Ipak, moguće je da su ozbiljnije i manje česte komplikacije trudnoće usled insuficijencije placente povezane sa trombofilijom, dok češće i blaže komplikacije nisu [304]. Zatim, moguće je da heparin male molekularne težine sprečava ozbiljne rekurentne komplikacije trudnoće usled insuficijencije placente u podgrupi žena sa trombofilijom. S obzirom da trombofilija može biti modifikator efekta, trebalo bi sprovesti studije koje uključuju meta-analizu pojedinačnih slučajeva ili randomizovanih kontrolisanih studija kod žena sa trombofilijom i sa prethodnim komplikacijama trudnoće usled insuficijencije placente [307].

Trenutno se velikom broju žena prepisuje heparin u profilaktičkim dozama pre porođaja u cilju poboljšanja perinatalnog ishoda. Heparin je namenjen ženama koje imaju dokazanu trombofiliju, a nemaju istoriju venskog tromboembolizma, ali sa uvodi i trudnicama koje nemaju dokazanu trombofiliju, a u prethodnoj trudnoći su imale komplikaciju ili negativan ishod trudnoće. Za obe grupe, kada majka nema koristi od heparina, alternativna strategija procene placentne funkcije u ranim fazama kasnijih trudnoća predstavlja alternativnu, neinvazivnu strategiju koja smanjuje

upotrebu heparina, ukoliko se pokažu biohemijske i ultrazvučne karakteristike normalnog placentnog razvoja [341].

U nedavnoj prospektivnoj kohortnoj studiji koja je uključila 212 trudnica sa medicinskim ili akušerskim faktorima rizika (ili oba) za negativni ishod trudnoće, većina njih (više od 65%) sa normalnim rezultatima testova placentne funkcije je imala osnovne rizike za negativne ishode u poređenju sa ženama sa niskim kliničkim rizikom [341]. Suprotno tome, kada je nekoliko komponenti placentne funkcije normalno u ranoj trudnoći, heparin može imati ulogu u sprečavanju kasnijih placentnih oštećenja nakon 20. nedelje gestacije. Ovaj tip dizajna studije je verovatno i efektivan u pogledu troškova zbog toga što definitivna veličina uzorka, koja je potrebna za testiranje hipoteze da heparin može da smanji rizik od perinatalne smrti i ozbiljnog neuro-razvojnog oštećenja, može biti relativno mala [123].

Studije iz Australije i Novog Zelanda preporučuju antikoagulatnu terapiju kako bi se sprečile APO. Veliki broj pacijenata je ispitivan u dužem vremenskom periodu, od 12 godina, ali je ispitivanje rađeno primenom i antiagregacione i antikoagulacione terapije. Pojava komplikacija trudnoće je bila statistički značajna u grupi trombofilija u odnosu na kontrolu. Ipak komplikacije su bile manje kod žena koje su dobijale kompletnu dozu antikoagulatne terapije [184].

Studija Aracic i sar. pokazala je da terapija heparinom male molekularne težine značajno poboljšava ishode trudnoće u smislu smanjenja stope pobačaja, bez obzira na tip trombofilije [15]. Zatim, analiza uticaja primene heparina male molekularne težine na incidenciju specifičnih komplikacija tokom trudnoća koje su se završile rođenjem pokazala je da je heparin male molekularne težine smanjio incidenciju intrauterine smrti ploda, kao i incidenciju restrikcije fetalnog rasta, intrauterine fetalne smrti i prevremenog porođaja [16]. Pokazano je da tip trombofilije nije uticao na učestalost rođenja i spontanih pobačaja. Takođe, distribucija prekida trudnoće u prvom i srednjem trimestru nije se razlikovala u odnosu na tip trombofilije. Dve grupe trombofilija su poređene kod žena koje su dobijale heparin i pokazano je da među njima nije bilo razlike u distribuciji rođenja i spontanih pobačaja [15]. Navedena studija je jako značajna zato što je ukazala na činjenicu da konvencionalne i nove trombofilije imaju podjednako negativan uticaj na ishod trudnoće kod žena sa prethodnim neželjenim događajem u trudnoći. Ovo je nov nalaz, zato što do danas ni jedna studija nije pravila podelu naslednih trombofilija na nove i konvencionalne, a druge studije su dale poprilično kontradiktorne rezultate kada se radi o uticaju trombofilija na tok trudnoće [17]. Ovakva patofiziološka povezanost između trombofilija uopšteno i komplikacija trudnoće nije bila očekivana.

Najveći broj ispitivanja kliničkih komplikacija trudnoće svoje objašnjenje nalazi u embriogenezi formiranja placentog ležišta i uteroplacente cirkulacije.

Kako se dokazi benefita primene LMWH kod hereditarnih trombofilija nalaze u smanjenju komplikacija kod majki, ploda, u toku i ishodu trudnoće, smatra se da je komplikacija trudnoće posledica insuficijencije placente. Povoljan efekat primene LMWH ograničen je na sprečavanje samo ozbiljnih komplikacija trudnoće. Ovakvu hipotezu podržala je i meta-analiza Rodger-a i sar. u kojoj je veće smanjenje relativnog rizika zabeleženo kod ozbiljnih komplikacija [305]. Heparin male molekularne težine nije imao povoljan efekat kod žena sa bilo kojim oblikom preeklampsije (blaga ili teška) [228], dok je imao pozitivan efekat u ispitivanjima koja su uključila žene samo sa ozbiljnim ili ranim preeklampsijama [80,142,292]. Dakle opravdano je reći da je LMWH samo koristan u sprečavanju rekurentnih ozbiljnih komplikacija trudnoće koje su posredovane placantom [305].

Trudnoće koje su predodređene da se završe pre 32. nedelje gestacije sa ozbiljnom preeklampsijom ili intrauterinom smrti ploda, ili sa obe navedene komplikacije, često imaju abnormalne rezultate testova placentne funkcije između 12. i 22. nedelje. Ovo uključuje lažno pozitivne rezultate serumskih testova majke na Daunov sindrom [93,279], smanjenu veličinu placente

[279] i smanjeni uteroplacentni protok krvi [341]. U slučaju dve ili više abnormalnih test kategorija placentne funkcije, placentni infarkt se može predvideti sa visokom sigurnošću [342].

Međutim, trombofilija majke je neuobičajen nalaz kod pacijentkinja sa dokumentovanom trombotičkom bolešću placente [352]. Podaci retrospektivne kohortne studije, koja je sprovedena 2011. godine, ukazuju na značajnu učestalost dodatnih abnormalnosti placente u prisustvu infarkta placente, dok je učestalost uobičajenih genetskih trombofilija i antifosfolipidnih antitela bila mala. Povezani patološki nalazi su bili oko 8 puta češći u odnosu na trombofiliju majke.

Niska učestalost genetske trombofilije u uzorku Franco-a i sar. delimično reflektuje etničku raznolikost u populaciji trudnica u Torontu gde bela rasa, koja predstavlja etničku grupu koja ima najveću verovatnoću za postojanjem trombofilije, čini samo 60% porođaja [123,341]. Rezultati navedene kohortne studije podržavaju hipotezu da su abnormalnosti u ranom placentnom razvoju daleko verovatnije kauzalno povezane sa infarkcijom placentnih resica u drugom i trećem tromesečju, dovodeći do negativnog perinatalnog ishoda, uz postojanje trombofilija majke [123].

Osnovni aspekt placentne funkcije je njena veličina [342]. U kohortnoj studiji Franco-a i sar., mala placenta je bila pet puta češća od očekivane [123]. Veličina placente se određuje tokom prvog tromesečja, kako definitivna horioalantoična placenta i membrane (chorion laeve) postaju razgraničene pre započinjanja uteroplacentnog protoka krvi [163]. Prepoznavanje ovog fenomena regresije horiona, uz pomoć ultrasonografije u drugom tromesečju, predviđa ozbiljan perinatalni ishod i trombotičko oštećenje placente [342,352]. Kada se jednom formira definitivna placenta, invazivne ekstravilozne trofoblastne ćelije vrše transformaciju spiralnih arterija, što dovodi do uspostavljanja uteroplacentne cirkulacije slabog otpora ili visokog protoka [51].

Retrospektivna kohortna studija Franco-a i sar. je pokazala različitu uteroplacentnu (maternalnu) vaskularnu patologiju koja nije bila povezana sa infarktom placente u 85 od 108 uzoraka (78,7%), što je u velikoj meri kontradiktorno sa dosadašnjim nalazima slabe povezanosti sa trombofilijom majke [123].

Jedan od razloga zašto razvojna patologija može biti tako blisko povezana sa infarktom placente je to što je zdrava normalna placenta sposobna za samoantikoagulaciju. Eksterna površina placentnih resica je pokrivena specijalizovanom sinciotrofoblastnom površinom koja aktivno učestvuje u lokalnoj hemostazi [332]. Formiranje sinciotrofoblasta se genetski reguliše transkripcionim faktorom missinga glijalnih ćelija-1 [23]. Smanjena placentna ekspresija missinga glijalnih ćelija-1 [58] i loš razvoj placentnih resica sa defektnom sincicijalizacijom [199] su ključne karakteristike placentnog oboljenja koje uzrokuje ozbiljnu preeklampsiju i intrauterinu smrt ploda.

Imunološka reakcija koja se ogleda kroz maternalnu invaziju T ćelijama je još jedan primer abnormalnog razvoja placente koji rezultira vilitisom, a sreće se u jednoj od pet trudnoća. Ekstravilozni trofoblast koji vrši invaziju normalno isključuje T ćelije majke sekretujući enzim indolamin-2,3-dioksidogenu koja kataboliše triptofan [246]. Loša invazija trofoblasta i diferencijacija u ćelije koje sekretuju indolamin-2,3-dioksidogenu ili jak imunski odgovor majke koji uklanja ove ćelije apoptozom vode u aberantnu invaziju maternalnim T ćelijama [289]. Ovi nalazi idu u prilog činjenici da infarkt placente ima patofiziologiju koja je nezavisna od trombofilije majke kod većine trudnica [123].

Franco-a i sar. ukazuju na potencijalnu važnu ulogu heparina u sprečavanju negativnih ishoda trudnoće koji se pripisuju placentnim infarktima [123]. Pretpostavka svih randomizovanih kontrolnih studija je da trombofilija majke posreduje u negativnim perinatalnim ishodima tako što čini inače normalnu placentu podložnom infarktima [143,172,205,237].

Međutim, u studiji Franco-a i sar. samo 4 od 108 (3,7%) placenta sa infarktom je bilo razvojno normalno [8]. Rezultati ove studije podvlače važnost uvida u patologiju placente u studijama koje

ispituju ulogu heparina na perinatalne ishode. Nažalost, podaci o patologijama placente nisu uključeni ni u jednu od velikih randomizovanih kontrolisanih studija koje ispituju ulogu heparina. Bez tih podataka, osnovna pretpostavka da trombofilija majke oštećuje inače normalnu placentu perzistira. Heparin je složeni makromolekul sa različitim dejstvom koji utiče na diferencijaciju trofoblasta, sistemsku inflamaciju i vaskularnu funkciju [91]. Ova neantikoagulantna dejstva heparina mogu biti važna u prevenciji preeklampsije, naročito zbog toga što je pokazano da heparin smanjuje rizik od ozbiljne preeklampsije i komorbiditeta kod žena kod kojih je skrining na trombofiliju negativan [292].

Neki aspekti placentnog razvoja mogu biti vidljivi rano u narednim trudnoćama [93,279]. To su uteroplacentni protok krvi (uz pomoć Dopplera uterine arterije), veličina placente i morfologija (korišćenjem ultrasonografije u realnom vremenu) i ponovna interpretacija integrisanih prenatalnih skrininga seruma majke na spinu bifidu i Daunov sindrom. Višestruke abnormalnosti takvih testova, kao što su smanjeni uteroplacentni protok krvi i mala abnormalna placenta sa visokom verovatnoćom predviđaju infarkt placente na porođaju [342].

Ova strategija testiranja funkcije placente kod trudnica sa visokorizičnom trudnoćom može da identifikuje komplikaciju trudnoće (visokorizični događaj sa rizikom povećanim više od 50%) usled insuficijencije placente i to sa visokom sigurnošću. Slično je pokazano i u studiji Franco-a i sar. [123] u kojoj je samo 12,5% imalo normalan ishod u terminu, a samo 16,5% placenta je bilo normalno na porođaju.

Sličnosti između različitih komplikacija usled insuficijencije placente, uključujući deficitnu implantaciju i infarkt placente, dovele su do teorije da one dele iste hemostatske patološke procese i da bi zato imale benefit od iste intervencije. Zbog složene multifaktorijalne etiologije takvih ishoda i heterogenosti žena proučavanih u prethodnim istraživanjima, moguće je da se ubedljiviji dokazi za uspešne intervencije mogu pojaviti ako se buduća istraživanja bolje targetiraju putem pristupa koji je specifičan za proces oboljenja. Ovo ističe potrebu za daljim istraživanjem osnovnih mehanizama oboljenja, da bi se dozvolila bolja stratifikacija pacijenata, sa preciznim medicinskim pristupom koji dozvoljava kliničkim ispitivanjima da ciljaju homogeniju populaciju sa procesom oboljenja koji je podložan antitrombotičkoj intervenciji.

U stanjima, gde je nakon komplikacije trudnoće nađena patologija placente, može se smatrati da je ona jedan od osnovnih uzročnika kaskade neželjenih događanja. Ispitivanje trombofilije kod pacijentkinja gde su potvrđene placentom posredovane komplikacije trudnoće (placenta mediated complications of pregnancy – PMPC), sprovedeno je u periodu od januara 2010. do decembra 2014. godine ispitivane su u Univerzitetškoj bolnici u Odesi u Danskoj. Rezultati su ukazali da od 103 pacijentkinja uključenih u studiju, kod 25 (24,3%) je dijagnostikovana trombofilija. Od tih ispitanica, faktor V Leiden je dijagnostikovana kod 11 (10,7%) pacijentkinja u poređenju sa 7% koji je uobičajeno prisutan u populaciji. Incidencija pojave trombofilija, kao i pozitivna dijagnoza trombofilije, visa je kod pacijentkinja sa PMPC u odnosu na opštu populaciju. Zaključuju da je poželjno testiranje pacijentkinja koji imaju pozitivnu porodičnu anamenu akušerskih komplikacija [132].

Gubitak trudnoće je objektivni i emotivni stres, kao i veliki izazov za obstetričara, zadatak je za struku, a predstavlja i multifaktorijalni problem. Kriterijumi, tj. pristupi se razlikuju. Početak problema u rešavanju komplikacija predstavlja različit pristup definiciji habitualnih pobačaja (recurrent pregnancy loss - RPL). Najčešće se definiše kao dva ili više gubitaka kliničke trudnoće, koja je dokazana i ultrasonografski, ali i kroz histopatološku analizu. Drugi pristup obuhvatio bi 3 gubitka trudnoće u kontinuitetu, koji ne moraju uvek biti intrauterusne trudnoće.

U retrospektivnoj analizi od 587 slučajeva kod kojih je bilo 3 i više gubitaka trudnoće pre 12 ng, Faktor V Leiden se nalazi u oko 5-9% populacije Evropljana, dok procenti variraju zavisno od

podneblja, preko ljudi koji žive u Africi, Kini, Japanu, kao i u ostatku Azije, dok je u grupi Afro-Amerikanaca zastupljen sa oko 3%. Procenat homozigotnosti je oko 1% i dovodi do mnogo izraženije fenotipske manifestacije problematike. Stanje počiva na mutaciji hromozoma 1q23, zamenom arginina sa glutaminom na poziciji 506. Poznata je funkcija faktora V, koji je odgovoran za promenu protombina u trombin. U fibrinolitičkoj kaskadi faktora Va, aktiviranjem proteina C stvara se negativni feed-back na faktor VIII. Kod onih koji imaju poremećaj Faktora V Leiden postoji posledično i poremećaj regulacije proteina C, tako da izostaje mogućnost moduliranja aktivnosti faktora VIII.

U velikoj meta-analizi koja je obuhvatila 31 case control kohortnu studiju, dokazana je povezanost FVL i RPL pre 13 ng (OR= 2.01; 95% CI, 1.13-3.58). Istraživači su takođe našli sličnu asocijaciju praćenjem vremena u kojem nastupa gubitak trudnoće (OR= 3.04; 95% CI, 2.16-4.3).

Neobično je što kod Rogera i sar. u kohortnoj studiji postoji razlika u tumačenju dramatičnijeg uticaja na gubitak ploda od 10-14 ng ili pak posle 14 ng. Ipak nalaze da je veća statistička značajnost povezanosti postojanja hereditarne trombofilije Leiden mutacije i nastupanja spontanog pobačaja.

Protrombin genska mutacija (PGM) nastaje tako što se u jednom genu koji kodira protrombin, tj. na mestu 3 nalazi adenin, a ne guanin nukleotid. Prevalencija je 2-4% kod Evropljana bele puti. Manje je česta kod populacije koja pripada Afričkom i Azijskom regionu. U meta-analizi Rey i sar. pojava VTE je jasna i evidentna kod PGM, ali nije dovoljno jasna pojava RPL, pojava učestalih pobačaja (OR= 2.32; 95% CI, 1.12-4.79) i pojava gubitka ploda pre 25 nedelja gestacije (OR= 2.56, 95% CI, 1.04-6.29). Postojala je i povezanost između gubitka ploda u svim fazama gestacije (OR= 2.05; 95% CI, 1.18- 3.54), iako je povezanost ove trombofilije dokazana kod DVT, ipak se u odnosu na gubitak ploda studije razlikuju. Jedna je potvrdila gubitak trudnoće vezane za ovu problematiku. Takođe, kroz 4 prospektivne analize studija postoje dokazi gubitka trudnoće, bez apostrofiranja nedelja gestacija u kojima se dešava gubitak trudnoće (OR= 1.13; 95% CI, 0.64-2.01).

Deficijencija proteina C, vezanog za više od 160 različitih mutacija, ispoljava se u skladu sa patogeneom genetskih varijacija, pojavom većeg broja fenotipskih manifestacija. Prevalencija mutacije je 0,2-0,3%. Ona je pak češća kod populacije rođene u Aziji i Africi. Smatra se da je deficijencija proteina C vezana za autozomno dominantno nasleđivanje, i da postoje dva subtipa, tip I i tip II deficijencije. Kod tipa I deficijencije proteina C postoji izražen deficit proteina C, ali i različita manifestacija fenotipske ekspresije. Kod tipa II deficijencije proteina C interesantno je da je manji nivo gubitka proteina, ali iako je klinički prisutan, njegova funkcionalna aktivnost je mnogo manja u odnosu na tip I deficijencije proteina C. Opšte je poznato da je protein C vezan za nivo vitamina K, i da se formira u jetri. Kada je aktivan, protein C učestvuje u antikoagulatnoj aktivnosti da bi postao serin proteaza koja tako predstavlja krajnji produkt proteina C. Ova aktivacija može biti praćena aktivnošću i trombina, ali najviše je aktivna kada se trombin vezuje za endotelijalni trombomodulin, kada aktivirani protein C inaktivira faktore Va i VIIIa. Efekat proteina C je ojačan proteinom S.

Nije jasna vezanost deficijencije proteina C i RPL. Kroz Evropsku kohortnu studiju praćeno je 843 žene koje su imale različite forme trombofilija, i nađeno je da je povezanost deficijencije proteina C i gubitka ploda u svakoj starosti trudnoće bez statističke značajnosti, i to ni u odnosu na rani gubitak 1.4 (95% CI, 0.9-2.2), kao ni u odnosu na kasni gubitak ploda 2.3 (95% CI, 0.6- 8.3).

Deficijencija antitrombina tri (AT III) jedna je od najtežih formi trombofilija, i uglavnom se nasleđuje autozomno dominantno. Postoji više od 250 mutacija, dok se prevalencija mutacija kreće 1 na 2500 pacijentkinja, tj. 0.02% do 1.15% među Evropljanima. Smatra se da je prevalencija veća među Azijskom populacijom od 2-5%. AT III se sintetise u jetri i endotelnim ćelijama. Primarni mehanizam aktivacije je kroz inhibitorni efekat trombina. AT III takođe deluje kao inhibitor

koagulacije faktora IX, X, XI, XII i tkivno vezujućeg faktora VIIa. Ipak deficijencija AT III je podeljena u podgrupe. Tip I je kvantitativna disfunkcija, tip II je kvalitativna disfunkcija.

Preciznije, podela tipa II je na dve podgrupe, IIa je kao defekt reaktivne strane proteina, dok je tip IIb vezan za heparin binding site i dovodi do fenotipa koji je manje trombogen. Tip IIc uključuje oba defekta.

U EPCOT (European Prospective Cohort on Thrombophilia) studiji smatraju da je trombofilija najveći rizik ranog gubitka ploda, odnosno do 28 ng (OR= 1.7, 95% CI, 1.0- 2.8), ali isto tako nalaze gubitak u svim fazama gestacije (OR= 2.1; 95% CI, 1.2-3.6) - nakon 28 ng (OR = 5.2; 95% CI, 1.5-18.1) [12,25,34,36,57,74,124,138,152,182,207,215,218,219,236,266,308,323,335,339,353].

Trombofilije su heterogena grupa poremećaja kojoj je zajednička karakteristika povećan rizik od duboke venske tromboze. Kod pojedinaca sa dobro definisanim faktorima rizika nasledne tromboze, kao što su mutacija faktora V - R506Q, varijacija faktora II - G20210A, deficit antitrombina ili deficit proteina C, relativni rizik od VTE povezane sa trudnoćom je između 3,4 i 15,2%. Specifično, deficit antitrombina se smatra uzrokom 1% tromboza u trudnoći. Najčešće trombotičke manifestacije kod pacijentkinja sa deficitom antitrombina uključuju duboku vensku trombozu donjih ekstremiteta, dok je rekurentna VTE česta pojava.

Postoji opšti konsenzus da heparin male molekularne težine (LMWH) predstavlja najefikasniji i najbezbedniji antikoagulant tokom trudnoće. On se široko koristi u trudnoći, ne prolazi kroz placentu i ne izlučuje se preko mleka tokom dojenja. Tokom epizode akutne DVT doziranje je puna doza, prilagođena prema telesnoj težini i obično je podeljena na dve doze dnevno zbog manjih pikova efekta i manjeg rizika od krvarenja. Međutim, prema vodičima Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), nema opravdanja za podelu dnevne doze. Što se tiče terapije održavanja, smanjenje doze na 50 – 75 % početne doze je uspešno uspostavljeno kod pacijentkinja koje nisu trudne, a koje su tretirane sa LMWH zbog kontraindikacija za primenu oralnih antikoagulanata ili zbog postojanja osnovnih maligniteta. Pitanje je da li je isti pristup izvodljiv kod trudnica. [339]

Podaci o riziku od maternalnog krvarenja i posledičnih fetalnih efekata tokom produžene upotrebe pune doze LMWH su obrnuto proporcionalni riziku rekurentne tromboze u trudnoći koji je povećan sa napretkom gestacijske starosti. Uopšteno, trenutna praksa ne podržava smanjenje doze LMWH u trudnoći. Ipak, postoje velike varijacije u praksi u pogledu doziranja LMWH u trudnoći pošto je to polje interesovanja različitih specijalnosti. Rezultati jednog elektronskog istraživanja [124] su pokazali da većinu lekara koji su uključeni u terapiju VTE u trudnoći čine hematolozi i internisti (39,1% i 43,5%). Njihov uobičajen način doziranja LMWH u trudnoći sa akutnom DVT bio je dva puta dnevno (60,8% slučajeva), dok je 36,2% lekara preferiralo režim davanja jednom dnevno. Za dugotrajniji tretman, više od 70% istraživača je davalo prednost terapiji sa punom dozom LMWH jednom dnevno ili dva puta dnevno, a 23,2% srednjim dozama za pacijentkinje kojima je dijagnostikovana DVT. Nove terapeutske strategije se razvijaju. U studiji koja je uključivala 286 pacijentkinja, svim pacijentkinjama je data jedna od tri strategije profilakse. U grupi koja je tretirana pred porođaj, dogodila se jedna antepartum povezana VTE (0,35%) i dve postpartum povezane VTE (0,7%). Tokom perioda posmatranja, nije uočen niti jedan slučaj plućne embolije. Stopa ozbiljnog krvarenja je bila 0,35%. Nije bilo dokaza heparin indukovane trombocitopenije ili osteoporoze. Autori su zaključili da upotreba riziko skora može da obezbedi racionalni proces donošenja odluke da bi se primenila bezbedna i efikasna antepartum profilaksa kod trudnica sa visokim rizikom od VTE. Efekti terapije se prate funkcionalnim testovima hemostaze i anti faktor Xa (anti-Xa) sa idejom da se doza prilagođava tokom trudnoće. Iako trenutne smernice ne podržavaju monitoring anti-Xa tokom trudnoće, analiza trenutne prakse je pokazala da samo 20,3% hematologa i 34,8% internista ne meri anti Xa tokom akutne terapije i tokom terapije održavanja.

Serijski slučajevi koji uključuju dvije grupe trudnica koje su tretirane sa LMWH za VTE trajno tokom trudnoće sa i bez monitoringa anti-Xa nivoa, nije utvrdila značajne razlike između dvije grupe u bilo kom kliničkom ishodu uključujući maternalni gubitak krvi na porođaju, rekurentne tromboembolijske događaje ili stope planiranih porođaja [124]. Ipak, merenje anti Xa nivoa može da se razmatra kod određenih pacijentkinja, na primer kod pacijentkinja sa ekstremima u pogledu telesne težine (to jest < 50 ili > 100 kg) ili kod žena sa drugim faktorima koji komplikuju situaciju kao što je renalni poremećaj, ozbiljna trombofilija i rekurentni VTE uprkos antikoagulantnoj terapiji.

Najčešće indikacije za AT suplementaciju tokom trudnoće kod žena sa naslednim AT deficitom jesu lečenje akutnog VTE tokom trudnoće i profilaksa u antepartalnom, peripartalnom i/ili postpartalnom periodu. Optimalna terapija na porođaju je AT, zato što smanjuje rizik i od krvarenja i od tromboze. U većini slučajeva, AT suplementacija se kombinuje sa terapijom LMWH 24 sata pre porođaja i prevodi se na oralni antikoagulant u postpartalnom periodu. Međutim, nema jasnih smernica o tome kako da se pravilno odredi doza i prati AT suplementacija tokom trudnoće ili koje je optimalno trajanje ove terapije u postpartalnom periodu. Doziranje AT se zasniva na telesnoj težini i osnovnoj AT aktivnosti i prilagođava ciljnoj aktivnosti AT koja je 80–120%. U analizi 21 pacijentkinje sa naslednim deficitom antitrombina, srednje trajanje suplementacije AT je bilo 4,3 dana [266]. Nije bilo potvrđenih VTE tokom terapije AT ili u roku od 7 dana (± 1) nakon doziranja. Nakon tih 7 dana, desila su se dva događaja (jedna duboka venska tromboza i jedan pulmonalni trombo-embolizam) i to 11, odnosno 14 dana nakon prekidanja AT terapije kod pacijentkinja koje su tretirane profilaktičkim dozama heparina ili heparina male molekularne težine nakon porođaja.

Trudnoća jeste povezana sa povišenim potencijalom zgrušavanja i sniženom fibrinolizom. Žene sa trombofilijama imaju povišen rizik od venskog tromboembolizma tokom trudnoće. Najmanje 50% slučajeva venskog tromboembolizma kod trudnica je povezano sa naslednim ili stečenim trombofilijama. Međutim, najnoviji podaci pokazuju da su samo stečene trombofilije povezane sa negativnim ishodima trudnoće kao što su rekurentni gubitak trudnoće, intrauterina fetalna smrt, ozbiljna preeklampsija ranog početka, abrupcija placente i restrikcija fetalnog rasta. Međunarodne smernice daju preporuke o testiranju na trombofilije kod pacijenata sa VTE [25,152,182,335]. Prema smernicama, ne preporučuje se skrining na trombofiliju kod pacijentkinja sa venske tromboze i jasno utvrđenim faktorima rizika kao što je gojaznost (BMI > 30). Dalje, smernice uglavnom daju preporuke koje su protiv upotrebe skrininga na trombofilije da bi se predvideo rizik daljeg VTE kod pacijenata koji imaju epizodu akutnih VTE. Skrining na trombofilije bi trebalo uraditi samo kod precizno selektovane grupe pacijentkinja, kao što su pacijenti sa porodičnom istorijom rekurentnih neizazvanih VTE, iako čak i u ovim grupama pacijentkinja nema jasne preporuke za obavljanje skrininga na trombofilije. Ovaj skrining je visoko specijalizovan test koji zahteva pažljivo razmatranje kliničke istorije pojedinog pacijenta i izbora terapije.

Genetska ispitivanja govore o različitim formama deficijencije AT III. Zastupljenost tromboza kod deficita tipa I 88%, a kod tipa III 50% [308]. Pozitivna porodična anamneza je postojala kod 82% pacijentkinja sa deficitom tipa I, dok je nije bilo kod tipa III. Najčešći uzrok tromboze kod AT tip I deficijencije bila je sama trudnoća kao okidač događaja tromboze. Kod pacijenata sa deficijencijom AT tip I, tromboza se javila kod 45% pre 20-te nedelje gestacije, u odnosu na tip III.

Deficit antitrombina tri je retko hereditarna trombofilija, sa prevalencijom od 0,02% u opštoj populaciji, ali je povezana sa desetostruko većim rizikom za nastanak VTE [137]. U multicentričnoj retrospektivnoj kliničkoj analizi pacijentkinja koje su nosioci nasledne deficijencije AT III, praćene su u odnosu na tip deficijencije i terapijski medicinski pristupi u trudnoći, rizik od pojave VTE, kao i maternalni, fetalni i neonatalni ishod. Statistička analiza je sprovedena i od 18 trudnoća, kod 7 pacijentkinja, uključujući 11 novorođenčadi, jedno je rođeno pre vremena u 25 ng, dva kao kasni gubitak ploda od 21. do 28. nedelje gestacije i 4 spontana pobačaja [308]. Uprkos davanju LMWH u

trudnoći, kod 3 pacijentkinje javio se VTE u toku trudnoće i kod jedne postpartalno. Nekoliko komplikacija je bilo u toku trudnoće, i to jedna fetalna i jedna neonatalna smrt, kao i nekoliko neuroloških komplikacija kod majki. Pacijentkinje koje su dobijale LMWH zajedno sa dodatkom AT faktora imale su najbolje rezultate.

Metilen-tetrahidrofolat reduktaza (MTHFR) predstavlja enzim koji je uključen u metabolizam folate, ima ulogu da redukuje 5,10-metilen-tetrahidrofolat u 5-metilen-tetrahidrofolat. Ukoliko postoji homozigotna mutacija, ona je najčešći uzrok hiperhomocisteinemije. Homozigotnost MTHFR C677T i A1298C polimorfizam je prisutan u 10 do 16% i 4-6% Evropljana [285]. U odnosu na C677T alele frekvencija ide od 7% do 44% kod Afrikanaca koji žive u Sahari. Efekat enzima je termolabilan. Homozigotnost C677T mutacije dovodi do povećanja plazma homocisteina ukoliko postoji deficijencija folata, ali opet ukoliko su normalni nivoi folne kiseline, postoje normalni nivoi i MTHFR.

U odnosu na drugu mutaciju A1298C uočena je blaža forma enzimske aktivnosti. Uprkos potencijalnoj deficijenciji folata kod homozigota ove mutacije, jako se retko javlja hiperhomocisteinemija. U osnovi svoje funkcije kada postoji homocisteinemija, ona se ponaša kao prokoagulant. Međutim povećan nivo homocisteina daje mali rizik za nastanak VTE. Tako se stiče utisak da kod deficijencije MTHFR i poremećaja homocisteina nema APO, ali jedna meta analiza nalazi vezu sa gubitkom trudnoće do 16 ng (OR= 2.7; 95% CI, 1.4-5.2) [285]. Kroz 2000 studija koje su pratile trudnoće i preko 5.883 žena kroz 14.492 trudnoće nađena je korelacija između povećanog homocisteina i mrtvorođenosti, pri tome nije utvrđena statistička značajnost. Najnoviji radovi ne nalaze vezu između MTHFR homozigotnosti i povećanja homocisteina kao i APO. Čak i kod onih stanja hereditarnih trombofilija, gde je potvrđena veća incidenca pojave APO, kroz PE, IUGR, abrupciju placente prospektivnim praćenjem studija kontrole i slučaja, nije se našla statistički značajna povezanost Leiden mutacije i komplikacija (OR= 1.23; 95% CI, 0.89-1.70). Ipak, u malom broju studija, ipak se nalazi korelacija u odnosu na deficijenciju C i S proteina sa APO. U istim ispitivanjima nije nađena korelacija deficijencija AT III sa nastankom PE. Primena antitrombina tri, kao i njegovo praćenje, ipak je neophodno u sprečavanju PE. Uloga AT III nije samo antikoagulantna, već ima i antiinflamatorni efekat [182].

U odnosu na pojavu restrikciju fetalnog rasta (fetal growth restriction - FGR), povezanost FGR i naslednih trombofilija obrađuje veliki broj studija. U meta-analizama se uočava jasna povezanost FGR, hereditarnih trombofilija tipa Leiden mutacija i PGM, bilo u homozigotnoj ili heterozigotnoj formi, ali dokazuje se i manifestovanje FGR u stanjima kada je MTHFR u homozigotnoj ekspresiji. U odnosu na nastajanje abrupcije placente, nije potvrđeno postojanje korelacija sa hereditarnim trombofilijama.

Kako se ponovljeni spontani pobačaji vezuju za postojanje hereditarnih trombofilija, sprovedeno je više multicentričnih studija. U SPIN studiji, sprovedenoj još 2010. godine, randomizacijom je davana kombinacija antiagregacione (aspirin) i antikoagulacione terapije (LMWH). Zamerka samih istraživača bilo je nedovoljno precizno formiranje grupe eliminacije drugih uzroka gubitaka trudnoće. U sistematičnim pregledima kliničkih studija, četiri godine kasnije, ispitivanjima žena sa ponovljenim spontanim pobačajima (RPL), postojala je heterogenost grupe ispitanica u odnosu na postojanje ili nepostojanje nasledne trombofilije, tako da je primenjivan i aspirin i LMWH. Zaključeno je da su takve studije i pored randomizacije, bile kvazi-randomizirane.

Uvidom u podatke tih studija, pacijentkinje koje su bili na aspirinu ili placebo, RR živorođene dece je bio 0,94 (95% CI, 0.80-1.11; n= 256), kod pacijentkinja samo na LMWH u odnosu na aspirin RR je bio 1,08 (95% CI, 0.93- 1.26; n= 239), dok žene koje su primale kombinaciju LMWH sa aspirinom u poređenju sa onima koje nisu imale tretman RR je bio 1,1 (95% CI, 0.87-1.16; n = 322).

U sprečavanju RPL primenom LMWH, nalazimo pouzdanije dokaze u studiji koja je prvi put objavljena od strane Brennera i kolega, praćenjem 61 trudnice, tj. 50 pacijenata sa davanjem LMWH (endoxaparin), koji se primenjivao i 4-6 nedelja postpartalno, gde je oko 75% trudnoća uspešno završeno rađanjem živorođene termenske dece. Naglašeno je da su to pacijentkinje kod kojih je uspeh prethodne trudnoće bio 20%, kada nisu bile pod terapijom LMWH. Isti autori kasnije kreću u nova istraživanja ispitivanja promena doza i vrste LMWH.

U 2014. TIPPS studiji antepartalno je davan dalteparin za prevenciju VTE, gubitka trudnoće (RPL) i placentalno medijatornih komplikacija. Sprovedena je randomizacija pacijentkinj na grupu sa, kao i grupu bez primene dalteparina od 20. do 27. nedelje gestacije. Zaključeno je da davanjem dalteparina nije smanjena incidenca pojave VTE ili gubitka trudnoće, kao ni komplikacije koje potiču od same placentacije.

Ista grupa naučnika, randomizacijom pacijentkinja, sprovodi primenu aspirina sa folnom kiselinom, ili pak samo folne kiseline, kroz dvostruko slepu placebo kontrolisanu studiju. Lekovi su davani u toku 6 menstrualnih ciklusa, dok se ne ostvari željeni graviditet. Ukoliko je došlo do trudnoće, primena je trajala do 36 nedelja gestacije. Njihovi rezultati nisu pokazali statističku značajnost primene aspirina i smanjenja RPL.

Kako bi se bolje mogle objasniti komplikacije trudnoće (APO), neophodno je problem posmatrati kroz osnove patogeneze poremećaja koji potencijalno izaziva postojanje hereditarne trombofilije. U procesima implantacije i embriogeneze značajan efekat postoji i u ispoljavanju inflamatornih ekspandera. Placentni implantacioni faktor (PIGF) sastavljen je od 15 aminokiselina i predstavlja produkt samog embriona koji obezbeđuje konekciju embriona i tela majke. Produkcija, tj. sekrecija PIGF nastaje već na nivou od svega 2 embrionalne ćelije. Uloga PIGF-a je u sprovođenju endometrijalne receptabilnosti uz primenu alfa-2 beta-3 integrina. Tako se obezbeđuje adhezivnost embriona u decidui. Efekat PIGF-a u imunomodulaciji odvija se kroz modulaciju limfocitein proliferacije, inaktivaciju natural killer cells (NKC), promociju oba neuroperkina, kao i neuroregeneracionih efekata. Takav višestruki efekat PIGF-a, prihvatila je FDA (Federal Drug Association) sa učešćem u kliničkim studijama, kao i prvoj humanoj studiji autoimunog hepatitisa.

PIGF ima pleiotropni efekat u imunomodulaciji, uključujući modulaciju limfocitne proliferacije i inhibiciju natural killer cell aktivatora [308].

Smanjenje APO, primenom terapija, praćeno je u prethodno spomenutoj velikoj kohortnoj studiji. Naročito velik značaj studije je veliki broj ispitanica - 25.000 žena. U datom uzorku, prevalencija FVL ili PGM genotipova iznosila je 6,9% što je bilo niže od očekivanih 8% [307]. Međutim, prema podacima iz literature, prevalencija određenih genotipova varira u zavisnosti od etničke pripadnosti [239]. Većina epidemioloških studija koje se odnose na trombofiliju sprovedena je među evropskim stanovništvom. Kao što je već rečeno, studije su pokazale da postoji povišen rizik za ponovni neželjeni događaj u trudnoći, a do danas nema efikasne prevencije. Pretpostavka da trombofilija može da uzrokuje ove komplikacije, dovela je do toga da neki klinički lekari rutinski pripisuju antikoagulantnu profilaksu za žene sa istorijom komplikacija posredovanih placentom. Nažalost, postoji nedostatak dokaza adekvatno pokrenutih nasumičnih kontrolisanih studija (RCT) koji podržavaju bezbednost i efikasnost LMWH kod ovih žena.

Studije su pronašle visok rizik od rekurentnih komplikacija u kasnijim trudnoćama i do danas nema dokazano efektivnog medikamenta ili strategije za sekundarnu prevenciju. Male studije su do danas dale ohrabrujuće rezultate i ukazale na to da antikoagulacija sa LMWH može biti od koristi u smanjivanju rizika od gubitka trudnoće, preeklampsije, abrupcije placente i male težine za gestacijsko doba, bez obzira na status trombofilije. I pored ovih ohrabrujućih nalaza, ove studije su imale veliki broj ograničenja, uključujući ASA ko-intervenciju i uključivanje većine učesnica iz pojedinačnih

centara, što ograničava generalizovanost i potencijalno uvodi pristrasnost selekcije. Stoga su potrebna multicentrična visoko kvalitetna istraživanja da bi se podržali ovi rezultati pre promene prakse.

Praćenjem PE kao jednog od elemenata APO, dobijeni su opsežni podaci. Meta-analiza Rodgera 2017., nije dala dovoljno podataka da ukaže na povezanost između trombofilije (FVL i/ili PGM) i bilo koje preeklampsije, male težine za gestacijsko doba (ispod 10. percentila) i abrupcije placente, a dodatna istraživanja nisu garantovana. Moguće je da postoji povezanost između ovih komplikacija i drugih, potentnijih trombofilija, kao što su deficit antitrombina, proteina C ili proteina S ili duple heterozigosnosti ili homozigosnosti za FVL ili PGM.

Posebno je važno dokazati uočenu povezanost između trombofilije i ozbiljnijih komplikacija trudnoće usled placentne insuficijencije, uključujući i tešku ili rano otpočelu preeklampsiju, težak zastoj u rastu za gestacijsko doba (manje od 3. percentila) ili masivnu abrupcije placente, kao i povezanost između trombofilije i ovih komplikacija u podgrupama žena (na primer, nulipare ili žene sa prethodnim komplikacijama trudnoće usled insuficijencije placente). U datoj meta-analizi, Rodžera i saradnika, ovakvi događaji su bili retki, a veličine podgrupa male, tako da analiza povezanosti nije bila moguća [305].

Analogno stečenom trombofilnom sindromu, 1990-ih, uočena je prvi put veza između naslednih trombofilnih poremećaja i pobačaja u porodičnim studijama predaka, koji su identifikovani zbog istorije venskog tromboembolizma [153,197,364]. Potencijalne povezanosti takvih komplikacija sa trombofilijom su povećale broj istraživanja koja su uključila parove sa rekurentnim pobačajima i drugim komplikacijama trudnoće. Kasnije se sve više konsultuju hematolozi i specijalisti za trombozu od strane žena koje imaju neki oblik trombofilije i koje su testirane od strane ginekologa u kontekstu komplikacija trudnoće [356]. Najvažnije pitanje je da li bi detekcija trombofilije, kao uzroka komplikacija trudnoće, trebalo da bude razlog za primenu terapije antikoagulanata i/ili aspirina? Postavlja se i pitanje koje su od navedenih hereditarnih trombofilija češće kod pojedinih komplikacija trudnoće (APO)? Mogli bismo odgovoriti posmatranjem podgrupa sada već nekih od navedenih trombofilija, kao što je MTHFR, koji se po strogim hematološkim praćenjima ne smatraju potencijalnim rizikom, ali gledano samo u odnosu na mogućnosti nastanka DVT. Nadasve, prioritet bi bio zajednički istraživački poduhvat, tako da perinataloški i hematološki konsenzus, kao zajednički stav, ima validnost u kliničkoj praksi.

Tako se i u teoretskim nastupanjima često koristi termin trombofilija da opiše laboratorijski fenomen koji je povezan sa povišenom tendencijom ka venskom tromboembolizmu, stečenom ili naslednom. Posmatranje hereditarnih trombofilija, bez izuzimanja postojanja i stečenih, ne bi dalo validne rezultate. Prisustvo antifosfolipidnih antitela (usmerenih protiv antikardiolipina i β -glikoproteina I - $\alpha\beta$ 2-GPI) i/ili lupus antikoagulant su laboratorijski entiteti stečenog sindroma antifosfolipidnih antitela [128]. Ova dijagnoza može da se postavi samo ukoliko je laboratorijski fenomen perzistentan tokom vremena i ako je kombinovan sa specifičnim kliničkim simptomima. Trenutno poznate i utvrđene nasledne abnormalnosti su deficit prirodnog antikoagulant antitrombina [198], proteina C [302] i proteina S [241], kao i sticanje mutacija faktora (F) V Leiden [37] i protrombina G20210A [274]. Zatim, blaga hiperhomocisteinemija je povezana i sa venskim tromboembolizmom i sa aterosklerozom [82,103]. Međutim, nekoliko eksperimentalnih intervencija pokazuju da snižen nivo homocisteina nema klinički značaj [83,309]. Blaga hiperhomocisteinemija se često dešava u okviru porodica [210], ali do sada povezanost između venskog tromboembolizma i specifičnih mutacija koje uzrokuju hiperhomocisteinemiju ostaje kontroverzan [285]. Perzistentno povišeni nivoi FVIII su takođe povezani sa povišenim rizikom od venskog tromboembolizma [195] i pokazuju porodično grupisanje [28,175]. Iako je uzrok povišenosti FVIII nejasan, čini se da su nivoi FVIII delimično određeni genetski [176].

Problem dobijanja validnih i primenjivih studija, postoji i u činjenici da se sama definicija neuspešnih trudnoća ne poštuje dovoljno precizno. Nema konzistentnosti podataka prevremenog porođaja ili pak formulisanje gubitka trudnoće pre 20. ili 24. nedelje. Definicije nekoliko oblika neuspešnih trudnoća se ne koriste konzistentno. Nedavno je predložena izmena nomenklature događaja u ranoj trudnoći koja primenjuje ultrazvuk, radi precizne kliničke procene i dijagnoze [104]. Gubitak fetusa se definiše kao prethodna identifikacija dužine embriona (crown rump length – CRL) mere i aktivnosti srca fetusa, nakon čega sledi gubitak srčane aktivnosti. Rekurentni pobačaji se definišu kao tri uzastopna gubitka rane trudnoće ili dva gubitka kasne trudnoće. Rani pobačaj se sastoji od ultrazvučne definicije intrauterine trudnoće sa reproduktivnim dokazom izgubljene aktivnosti fetalnog srca i/ili neuspeh povećanja CRL mere tokom jedne nedelje ili perzistentno prisustvo praznog meška do 12 nedelja gestacije. Odavde logično sledi da je kasni fetalni gubitak definisan kao gubitak nakon 12 nedelja gestacije, gde je fetalno merenje praćeno gubitkom aktivnosti fetalnog srca. Ipak, strogo teoretski gledano, fetusom nazivamo trudnoću u starosti od 9 nedelja gestacije. Važno je napomenuti da je većina studija koristila i druge definicije pored gore pomenutih, naročito za rani i kasni gubitak trudnoće. Definicija kasnog fetalnog gubitka je varirala od 10. do posle 20. nedelje gestacije [241].

Studije različito predstavljaju i stanja hipertenzije, kao i klasifikacije PE. Gestacijska hipertenzija se definiše kao perzistentno povišen sistolni krvni pritisak od najmanje 140 mmHg i/ili dijastolna hipertenzija od najmanje 90 mmHg nakon 20 nedelja gestacije, koji se po prvi put javlja u trudnoći. Preeklampsija se definiše kao gestacijska hipertenzija u kombinaciji sa proteinurijom od najmanje 300 mg u 24h i manifestacijama renalne insuficijencije, bolesti jetre, neuroloških simptoma, trombocitopenije, hemolize ili diseminovane intravaskularne koagulacije [49]. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) sindrom se smatra potpuno ispoljenim ukoliko postoje stroge laboratorijske karakteristike hemolize, povišenih enzima jetre i trombocitopenije i povezan je sa povišenom incidencom maternalih komplikacija [21].

Praćenje povezanosti trombofilije i komplikacija trudnoće, kao i različiti efekti terapijskih opcija, ispitivani su decenijama unazad, ali zahtevaju nova, preciznija, multicentrična i precizno randomizirana ispitivanja.

U najvećem broju studija, zajednička je konstatacija povezanosti između trombofilije i komplikacije trudnoće, posebno u ozbiljnijim oblicima gubitka trudnoće (rekurentni ili kasni gubitak). Trebalo bi navesti da je značajna heterogenost između studija pronađena u dve meta analize [293,299]. Tako se kroz veliki broj navedenih ispitivanja povezanost između FV Leiden i rekurentnih pobačaja ubedljivo potvrđuje kada su drugi potencijalni skriveni uzroci fetalnog gubitka isključeni [293]. Rekurentni pobačaj je smatran multi-kauzalnim stanjem, sa numeričkim abnormalnostima hromozoma, strukturim abnormalnostima hromozoma kod roditelja i infektivnim, endokrinim, imunološkim i anatomskim faktorima koji igraju potencijalnu ulogu u etiologiji [133,162,283]. Pojedinačni kasni gubitak fetusa i ozbiljna preeklampsija su takođe povezani sa trombofilijom [243,293,299]. Pojedinačni kasni gubitak, definisan kao gubitak morfološki normalnog fetusa nakon 10. nedelje gestacije, ili ozbiljna preeklampsija koja rezultira prevremenim porođajem (pre 34. nedelje gestacije) mogu biti jedini klinički kriterijum sindroma antifosfolipidnih antitela kada se dese u kombinaciji sa specifičnim i potvrđenim laboratorijskim kriterijumima [242]. Intrauterina restrikcija rasta i abrupcija placente su takođe povezani i sa stečenom i sa naslednom trombofilijom, iako su rezultati za ova stanja konfliktni [263,299].

Ipak, klinička praksa, podaci akušerskih anamneza pacijenata, ispitivanja, pokazuju da se u stanjima stečenih trombofilija, kao sindroma antifosfolipidnih antitela, ne može naći patofiziološki supstrat nastanka ranih pobačaja u postojanju hiperkoagulabilnosti i tromboziranja placentnog ležišta [321]. In vitro eksperimenti su pokazali da antifosfolipidna antitela inhibiraju ekstraviloznu

diferencijaciju trofoblasta i kasniju placentaciju. Ova „ne-protrombotička teorija“ podržana je opservacijom da i heparin i aspirin slabe apoptozu trofoblasta in vitro [43]. Tumačenje takvog supstrata počiva više na imunološkoj osnovi inflamacije, nego na samom hematološkom procesu hiperkoagulabilnosti. Tako se objašnjava i veća uspešnost trudnoće opterećene stečenom trombofilijom, ukoliko se primenjuje antiagregaciona terapija aspirinom, kroz njegov uticaj na prostaglandine i citokine.

Iz svega do sada navedenog može da se zaključi da je malo verovatno da samo hiperkoagulabilnost jeste jedini mehanizam pomoću kog trombofilija povećava rizik od neuspeha trudnoće, naročito ranog gubitka, dok efekti na diferencijaciju trofoblasta i ranu placentaciju mogu biti uključeni putem još uvek nepoznatih mehanizama. Interesantno, čini se da i heparin i aspirin utiču na ove rane mehanizme placentacije in vitro na animalnim modelima [241].

Posebnu pažnju istraživanja posvećuju u stanjima sprovođenja procesa vantelesne oplodnje, in vitro fertilizacije (IVF) kroz uspeh same implantacije embriona. Tokom implantacije progesteron indukuje endometrijalne stromalne ćelije da prođu decidualizaciju. Tim mehanizmom se sprovodi zaštita od krvarenja zbog toga što endometrijalni kapilari prolaze kroz invaziju od strane citotrofoblasta [208]. Trombofilija igra sličnu ulogu u rekurentnom neuspehu implantacije nakon IVF-a, kao kod rekurentnih pobačaja, i predstavlja fokus istraživanja. Pretpostavka je da invazija krvnih sudova majke od strane sinciciotrofoblasta može da bude pod uticajem lokalizovane tromboze na mestu implantacije, čime dovodi do neuspeha IVF-a. Potencijal heparina da pozitivno utiče na implantaciju naglašava važnu ulogu hemostatskog sistema u ovom procesu.

Qublan i sar. [280] u svojoj studiji ispituju uticaj heparina na IVF. Naime, on je metodom slučajnog izbora razvrstao žene sa istorijom tri ili više prethodno neuspešnih IVF-a i najmanje jednim trombofilnim poremećajem u dve grupe: grupu koja je dobijala 40 mg enoxaparina dnevno i grupu koja je dobijala placebo. Obe terapije su započete na dan transfera embriona i nastavljene su do porođaja ili do trenutka kada je dijagnostikovana fetalna smrt. Pokazano je da je distribucija živorođenosti bila značajno veća u grupi žena koje su dobijale heparin u poređenju sa grupom koja je dobijala placebo [280]. Ovi rezultati su u saglasnosti sa rezultatima prethodno sprovedenih opservacionih studija u kojima je pokazan pozitivan efekat nefrakcionisanog heparina (Unfractionated heparin - UFH) kod žena sa ponovljenim neuspesima transfera embriona (ET) kod IVF-a i sa trombofilijama [280]. U drugoj studiji koja je proučavala defekte nasledne trombofilije, žene sa najmanje dve neuspešne IVF i intra-citoplazmične injekcije sperme (Intracytoplasmatic Sperm Injection - ICSI) bile su testirane na mutaciju Faktor V Leiden, gena za protrombin ili MTHFR C677T, a isključene ukoliko su uočena antifosfolipidna antitela [217]. Učesnice su dobijale heparin male molekularne težine od trenutka kontrolisane hiperstimulacije do beta-HCG testa. Jedini značajan nalaz je bio da je frekvencija trudnoća kod žena starijih od 36 godina bila veća kod onih koje su dobijale heparin u poređenju sa onima koje nisu. Međutim, značajna razlika u odnosu na prisustvo ili pak odsustvo trombofilije nije pokazana. Samo jedna trećina žena (32%) koje su bile uključene u studiju je imala marker trombofilije, uglavnom MTHFR C677T i bile su homozigoti za mutaciju (25%). Iz ovih studija je jasno da profilaksa sa LMWH smanjuje rizik od neuspeha implantacije, povećava stope živih rođenja i smanjuje stope pobačaja, ali su brojevi u studijama mali da bi se izvela vrednost kao i dale preporuke kliničkim lekarima da ga prepisuju za nasledne ili stečene trombofilije [217,280].

U radu naših naučnika, potvrđena je povezanost hereditarnih trombofilija sa nastankom habitualnih pobačaja neobjašnjenih uzroka, kao i činjenica da je hereditarna trombofilija nađena u neuspešnim pokušajima vantelesne oplodnje [86].

Kada se sumiraju istraživanja skoncentrisana na komplikacije rane trudnoće, uz postojanje

trombofilije kod pacijentkinja, podaci često ne prave adekvatnu selekciju stečenih i hereditarnih trombofilija. Interesantno je da genetika kao nauka dominira u ovoj oblasti, i odgovore nalazi ne samo kroz genetski panel organizma majke, već i oca, kao i kroz genetiku same placentne i ploda. Ova oblast istraživanja se uglavnom fokusira na antifosfolipidni sindrom i rekurentne pobačaje za koje je pokazano da su povezani sa trombofilijom. Samo 1 do 2% parova ima dijagnozu rekurentnih pobačaja što je u suprotnosti sa sporadičnim pobačajima koji su povezani sa fetalnim hromozomskim abnormalnostima i koji se relativno češće javljaju (približno 25% parova doživi jedan događaj) [63]. Hipoteza je da uzroci rekurentnog pobačaja mogu biti povezani sa previše jakim hemostatskim odgovorom u trudnoći [41], što je očigledno u slučaju gubitka trudnoće usled antifosfolipidnog sindroma. Kod antifosfolipidnog sindroma postoji dokaz o infarktu placentne u histopatološkim isečcima, zatim o povišenom stvaranju trombina, kao i o poboljšanju ishoda trudnoće u smislu živorođenosti u slučajevima tretiranim heparinom [97]. S obzirom na jaku uzročnu povezanost, ishod trudnoće kod žena sa antifosfolipidnim sindromom koje nisu dobijale terapiju i sa istorijom rekurentnih pobačaja je loš. Dve randomizovane kontrolisane studije su izvestile da kombinacija male doze aspirina i nefragmentisanog heparina povećava verovatnoću živorođenosti kod žena sa antifosfolipidnim sindromom u poređenju sa ženama koje su tretirane samo aspirinom [73, 202].

Neke studije su pokušale da opovrgnu ove rezultate predlažući da je sam aspirin u maloj dozi podjednako efikasan, ali je bilo značajnih nedostataka u njihovoj metodologiji. Dokazi koji podržavaju odluku da se odabere nefragmentisani heparin umesto heparina male molekularne težine ili obratno, u cilju sprečavanja rekurentnih pobačaja, nisu prikazani u studijama, ali bezbednost heparina male molekularne mase čini ovaj lek atraktivnijim izborom. Važno je zapamtiti da kod žena sa antifosfolipidnim sindromom mali deo ostaje pod rizikom od komplikacija u kasnom drugom ili trećem trimestru trudnoće usled osnovne placentne vaskulopatije. U prospektivnoj studiji koja je uključila 150 žena sa antifosfolipidnim sindromom koje su dobijale terapiju, pokazan je povećan rizik od hipertenzije (17%), restrikcije fetalnog rasta (15%), antepartum krvarenja (7%) i prevremenog porođaja (24%) [22].

Nekoliko studija u ovom trenutku ispituje kauzalnu povezanost između aneksin M2 haplotipa i komplikacija trudnoće, kao što su rekurentni pobačaj i preeklampsija. Smanjeni nivoi ekspresije aneksina A5 na placentnim sinciotrofoblastima su opisani i kod žena sa antifosfolipidnim sindromom, ali i imunohistohemijski kod pacijentkinja sa preeklampsijom gde on doprinosi lokalizovanoj trombozi u fetomaternalnoj jedinici, kao i kasnijoj restrikciji fetalnog rasta [261]. Incidencija M2 haplotipa je značajno viša kod pacijentkinja sa rekurentnim pobačajima u nekoliko različitih etničkih grupa nego kod zdravih kontrola. Studija Bogdanove i sar. [40] je pokazala da je M2 haplotip aneksin gena smanjio in vitro aktivnost ANXA5 promotera na 37-42% od normalnog nivoa. Ovakav nalaz bio je povezan sa preko 2 puta većim rizikom od rekurentnog pobačaja kod žena sa rekurentnim pobačajima u poređenju sa kontrolnim trudnoćama. U sličnoj studiji je pokazano da je M2 haplotip povezan sa tri puta većim rizikom od rekurentnog pobačaja i dva puta većim rizikom od hipertenzivnog poremećaja u trudnoći, ali nije pronađena povezanost sa povećanim rizikom od intrauterine fetalne smrti [340]. Najveća kohortna studija do sada koja je uključila 500 parova bele rase iz Evrope je pokazala značajno povećanu zastupljenost M2 alela kod pacijentkinja sa ranim rekurentnim pobačajima, ali ne i kod onih kod kojih se gubitak fetusa desio u kasnom drugom trimestru [81]. Rizik se povećavao sa povećanjem broja M2 alela, ali i u prisustvu drugih faktora rizika, kao što je Faktor V Leiden i mutacija protrombin gena, međutim studija nije imala adekvatnu snagu da dokaže ove asocijacije. Panel studija koja je uključila kohortne i dizajn studije slučajeva i kontrola, preispitala je ove rezultate i pokazala da M2 haplotip nije povezan sa rekurentnim pobačajima [249]. Objašnjenje ovih razlika se može naći u različitoj selekciji odgovarajuće fertilne kontrolne grupe, kao i u tome da li je nosilac haplotipa koji utiče na ishod otac ili majka. Većina studija ukazuje na podjednak doprinos alela oca i majke u riziku od rekurentnog gubitka trudnoće [261,81], ukazujući samim tim na ulogu placentnog, a ne majčinog genotipa. Međutim, studija na mišem ANXA5 modelu je pokazala ulogu samoproduktivne ANXA5 majke u održavanju trudnoće

[347]. Jasno je da su potrebne dodatne studije da bi se istražio doprinos M2 haplotipa u fetalnom i ranom gubitku trudnoće.

Komplikacije kasne trudnoće su češće povezane sa stečenim trombofilijama i sistemskim lupus eritematosusom nego sa naslednim trombofilijama. Mehanizam gubitka fetusa u antifosfolipidnom sindromu je posledica vezivanja antifosfolipidnih (aPL) antitela na trofoblastne ćelije, što za rezultat ima abnormalnu placentaciju. Većina studija je takođe pronašla povezanost sa pozitivnim antikardiolipinskim (aCL) antitelima i ranom preeklampsijom. Žene sa antifosfolipidnim sindromom su u riziku od restrikcije fetalnog rasta većem za oko 30%, i potreban im je češće praćenje rasta fetusa tokom trudnoće.

Jedna meta-analiza ispitivala je povezanost između antifosfolipidnih antitela i komplikacija usled insuficijencije placente (preeklampsije, restrikcije intrauterusnog rasta, kasnog gubitka fetusa i abrupcije placente) [3]. Studija je pokazala da su sve tri vrste antitela (LA, aCL i a β 2-GPI) povezana sa preeklampsijom i kasnim gubitkom fetusa, s tim da je povezanost bila najjača za antitela kod lupusa (LA) pri čemu su žene sa LA imale preko 2 puta veći rizik od preeklampsije, a čak 4 puta veći rizik od kasnog gubitka trudnoće. Postoje određeni faktori koji otežavaju interpretaciju studija koje posmatraju povezanost između antifosfolipidnih antitela i komplikacija u kasnoj trudnoći. Ovo uključuje heterogenost u dizajnu studija, uključivanje žena sa niskim pozitivnim aPL nivoima kod onih žena koje se smatraju pozitivnim, različite definicije kasnog gubitka trudnoće i heterogenost populacije u pogledu kliničkog fenotipa antifosfolipidnog sindroma. Takođe je teško dokazati definitivnu povezanost naslednih trombofilija i komplikacija usled insuficijencije placente zbog različitih klasifikacija restrikcije fetalnog rasta na osnovu percentila telesne težine na rođenju ili same telesne težine na rođenju, kao i različitog stepena ozbiljnosti preeklampsije koja se klasifikuje kao jedna grupa ishoda. Kao rezultat ovoga, studije poredе različite fetalne populacije kada procenjuju neonatalni ishod. U velikoj studiji iz Danske procenjivani su uticaj Faktora V Leiden, mutacije protrombina G20210A i MTHFR C677T na rizik od ozbiljne preeklampsije, restrikcije fetalnog rasta, ranog prevremenog porođaja i kombinacije navedenih ishoda [221]. Studija je uključila 2032 slučaja i 1851 kontrolu. Faktor V Leiden je povećao rizik od lošeg ishoda, ozbiljne preeklampsije, restrikcije fetalnog rasta i abrupcije posteljice. Protrombin G20210A nije bio povezan ni sa jednim negativnim ishodom, a MTHFR C677T je bio povezan sa ozbiljnom preeklampsijom. Meta-analiza je pokazala da je FVL povezan sa dvostrukim povećanjem rizika od kasnog neobjašnjelog gubitka fetusa i četvorostrukim povećanjem rizika od gubitka fetusa u kasnom drugom trimestru [299].

Međutim, zbog ograničenja dostupnih podataka u okviru sistematskog pregleda, ishodi trudnoća i za homozigotne i heterozigotne FVL nosioce su analizirani kao jedna grupa. Nedavna prospektivna kohortna studija i kasnije ažurirana meta-analiza su pokazale da nosioci bilo kog FVL ili mutacija protrombin gena nisu bili povezani sa negativnim ishodima trudnoće, ali jedino što je uočeno je slaba asocijacija između FVL i gubitka trudnoće [307]. Druge nasledne trombofilije povezane sa mrtvorodenošću uključuju deficit antitrombina, pri čemu je rizik oko 5 puta veći kod žena koje imaju deficit antitrombina tri. Kod osoba sa deficitom proteina C, žene su u oko 2 puta većem riziku, dok kod deficita proteina S statistika pokazuje i 3 puta veći rizik [276].

U odnosu na APO klinička praksa uočava korelaciju sa hereditarnim trombofilijama. U studiji Dluski iz 2017. potvrđuje date pretpostavke. Jedna je od retkih studija koje eksplicitno daju sugestiju da se kod žena gde postoje podaci o postojanju APO, a koje planiraju trudnoću, može davati antikoagulantna terapija.

Preporučuju ispitivanja na hereditarne trombofilije kod osoba koje su imale APO. Analiziranjem 32 osobe od 162 učesnika kliničkih ispitivanja, trombofilija je dokazana kod 10 osoba sa APO, kod 21 pacijentkinje dokazana je deficijencija proteina S, ni jedna ispitanica nije imala hiperhomocisteinemiju, dok je 7 osoba pripadalo kontrolnoj grupi, a kod 25 pacijentkinja je dokazano postojanje APO (P = 0.04). Kod 32 pacijentkinje kod kojih je dokazana trombofilija, nivo proteina S je snižen (p= 0.04). Smatra se da je granica za dostavljanje dijagnoze deficijencije proteina S data na

vrednostima utvrđenim ispod 30% u toku drugog trimestra trudnoće i ispod 20 % u toku trećeg trimestra trudnoće.

Incidencija pojave deficijencije proteina C uzrokovane i pojavom mutacije faktora V Leiden nađena je kod 6 pacijentkinja (5,9%) koje su imale APO, dok je u kontrolnoj grupi bila 6,6%. Uočen je niži nivo AT III kod pacijentkinja koje imaju PE (32,4%), u odnosu na kontrolnu grupu (17,2%) ($P = 0.04$), ali ni kod jedne od pacijentkinja nije nađen deficit antitrombina III (diagnosis: level < 60%) [87].

Iako se sa aspekta hematologa MTHFR mutacija ne smatra uzrokom APO u graviditetu, studija rađena u Kini, objavljena 2016. godine, potvrđuje uticaj MTHFR mutacije, dajući značaj i genetskim varijantama MTHFR-a. Poznato je da MTHFR genski polimorfizam ima efekat na razvoj embriona i uspeh trudnoće. Sprovedena je meta-analiza u populaciji trudnica u Kini kako bi se koreliralo postojanje MTHFR mutacija, bilo forme C ili A, sa APO u trudnoći. Ispitali su oba genska alela, C677T kao i A1298C u grupi ispitanica i kontrolnoj grupi. Statističkom obradom dobijen je odd ratio 95%, sa confidence intervalom (95% CIs). Ispitivano je 16 članaka koji su uključili oko 3000 pacijenata, kroz RPL grupu sa 1420 pacijentkinje i kontrolnu grupu sa 1408 slučajeva. Dokazana je značajna zastupljenost MTHFR mutacije C677T polimorfizma u odnosu na mutaciju A1298C, ali nije bilo značajne statističke modulacije njene aktivnosti u nastanku komplikacije trudnoće [59].

Dokazi povezanosti MTHFR mutacije i APO potvrđeni su bazičnim ispitivanjima. Zaključak studija je da deficijencija MTHFR dovodi do APO tako što aktivira inflamatorne medijatore APO A1 i interferon (IFN) gama u slezini i placenti kroz apolipoproteinske genske i nutritivne disbalanse u metabolizmu folne kiseline, koji vode do hiperhomocisteinemije i APO [241]. Remetilacija homocisteina pod uticajem folne kiseline je potrebna za metilacionu reakciju i može uticati na holin-betain metabolizam. Hiperhomocisteinemija je potencijalno uzrok inflamacije. Ovom studijom su pokušali da dokažu da deficijencija folne kiseline može sekundarno aktivirati neke od inflamatornih medijatora. U animalnim modelima trudnih miševa kod kojih nije bilo deficijencije MTHFR analizirano je tkivo embriona u 14 dana. Folatna deficijencija (FD) smanjila je plazma fosfoholine i povećala je plazma glikofosfoholine i lisofosfohidatiholin. Nađeno je povećanje interferona u slezini i placenti, snižen je nivo apolipoproteina A u jetri, slezini i placenti. Nivo plazma homocisteina je bio u negativnoj korelaciji sa homocisteinom u jetri i sa pojavom APO u graviditetu [64].

Činjenica da se kliničari u opstetriciji osvrću primarno na perinatalni ishod, ne zanemaruje aktuelne trendove savremene medicine, u odnosu na kasniji neonatalni ishod i smanjenje oboljenja u adultnom dobu kroz fetalno programiranje. Kako je potvrđena sumnja da se jedna od hereditarnih trombofilija MTHFR mutacije može vezati za nastanak autizma, De Vilbisova je potvrdila korelacije postojanja MTHFR u graviditetu i pojave autizma novorođene dece u ranim fazama psihomotornog razvoja. Dokazala je postojanje korelacije i potvrdila neophodnost primene udvostručenih doza folne kiseline, kao jednog od protektivnih derivata u regulaciji poremećenog metabolizma u organizmu sa postojanjem posebno homozigotnosti MTHFR tipa C667T [78].

Studije dokaza i kontrole, potvrđuju validnost ispitivanja interakcija trombofilija i trudnoće, primenom terapije i smanjenja APO.

U slučaju antifosfolipidnog sindroma, postoje dokazi o povoljnom efektu aspirina i heparina u sprečavanju rekurentnih pobačaja i gubitka fetusa. Međutim, nije pokazana korist od terapije heparinom male molekularne težine u sprečavanju ranog rekurentnog gubitka trudnoće kod žena bez trombofilija.

Kaandorp i sar. su u svojoj studiji metodom slučajnog izbora rasporedili 364 žene sa neobjašnjenim rekurentnim pobačajem u tri grupe [172]: žene koje su dobijale male doze aspirina i heparina male molekularne težine, zatim žene koje su dobijale samo aspirin, dok je treća grupa bila

placebo grupa. Glavna mera ishoda je bila živorođenost koja se nije značajno razlikovala među grupama. Osim toga, procenat živih rođenja u placebo grupi od 67% je bio veći od procenta u grupi koja je primala samo aspirin (61,6%), međutim razlika apsolutnog rizika nije bila statistički značajna.

Visser i sar. [354] sproveli su randomizovanu slepu studiju na 207 žena sa tri ili više pobačaja u prvom tromesečju, dva ili više pobačaja u drugom tromesečju ili jednim fetalnim gubitkom u trećem tromesečju u kombinaciji sa jednim pobačajem u prvom tromesečju. Međutim studija nije dala dovoljno dokaza da isključi benefit terapije enoxaparinom, tj. nije dala dovoljno dokaza da isključi povećanje u procentu živorođenosti od 10% kod trudnica koje su dobijale enoxaparin (61%-71%).

I na kraju, Schleussner i sar. [319] su takođe metodom slučajnog izbora razvrstali žene sa dva uzastopna rana pobačaja ili jednim kasnim pobačajem u placebo i eksperimentalnu grupu koja je dobijala heparin. Glavna mera ishoda je bilo trajanje trudnoće najmanje do 24. nedelje gestacije, što se nije značajno razlikovalo između ove dve grupe (zabeležena razlika apsolutnog rizika iznosila je svega 1,1%). Procenti živih rođenja iznosili su 86% u grupi koja je dobijala heparin naspram 86,7% u placebo grupi, pri čemu razlika apsolutnog rizika od 0,7% nije bila statistički značajna.

Kod naslednih trombofilija nema terapijske intervencije koja je dokazano efikasna, osim malih doza aspirina koje predstavljaju dokazano efikasnu meru prevencije preeklampsije. Neka druga istraživanja su ispitivala potencijalnu ulogu heparina kod žena sa istorijom prethodnih preeklampsija i trombofilija, i otkrila da smanjuje rizik od preeklampsije sa ranim početkom ispod 34. nedelje.

FRUIT randomizovana kontrolisana studija je pokazala da dodavanje heparina male molekularne težine aspirinu pre 12. nedelje gestacije smanjuje rizik od rekurentne rane preeklampsije kod žena sa naslednim trombofilijama i prethodnog porođaja zbog preeklampsije/restrikcije fetalnog rasta pre 34. nedelje [80].

Međutim, osim smanjene upotrebe steroida (za prevremeni porođaj) u kontrolnoj grupi, nije bilo razlike u kliničkom ishodu.

U pilot randomizovanoj NOH-PE studiji [142], žene koje su imale ozbiljnu preeklampsiju u prvoj trudnoći su metodom slučajnog izbora podeljene u dve grupe: jedna grupa koja dobija enoxaparin i druga koje je bez terapije. Od ovih pacijentkinja, 12-16% je imalo još neku trombofiliju, ali učestalost se nije razlikovala između grupa. Kompozitni ishodi (preeklampsija, abrupcija placente, težina na rođenju ispod 5. percentila i fetalni gubitak nakon 20. NG) su bili smanjeni u enoxaparinskoj grupi, međutim jedino značajno smanjenje postignuto je za ponovnu preeklampsiju.

U TIPPS istraživanje [306] uključene su žene regrutovane sa istorijom trombofilije i povećanim rizikom od komplikacija trudnoće usled insuficijencije placente i/ili venskog tromboembolizma. Kasnije su metodom slučajnog izbora razvrstane u grupu koja dobija heparin male molekularne težine (dalteparin) i grupu bez terapije. Istraživanje je pokazalo da nije bilo značajne razlike u prekidu trudnoće ili komplikacijama usled insuficijencije placente između dve ispitivane grupe. Međutim, većina žena odabranih za studiju su bile heterozigoti za FVL (60%) sa manje od 10% aPL, 30% protrombina i oko 15-20% proteina C, proteina S i antitrombin deficitima, kombinovano. Iako su ove dve grupe bile poredive u pogledu učestalosti trombofilnih defekata, verovatno jedina grupa sa pouzdanim zaključcima jeste ona sa FVL heterozigotima, zbog male prisutnosti drugih defekata. Iako kombinacija heparina male molekularne težine sa aspirinom izgleda poboljšava perinatalni ishod kod nekih žena sa lošom akušerskom istorijom i naslednim trombofilijama, postoji nedostatak jasnih dokaza koje nude randomizovane kontrolisane studije. Međutim, pojavljuju se novi dokazi, ukazujući na benefit terapije heparinom male molekularne težine u sprečavanju komplikacija trudnoće usled insuficijencije placente kod žena odabranih na osnovu samo prethodnog ishoda trudnoće [307].

Velika Danska studija koja je uključila Nacionalnu kohortu rođenih pokazala je da je faktor V Leiden povezan sa nekoliko negativnih ishoda trudnoće uključujući kompozitni ishod, dok PTM i MTHFR nisu bili konzistentno povezani ni sa jednom grupom koja je proučavana u studiji [226]. Ove tri trombofilije su povezane sa preeklampsijom, ali je jačina povezanosti različita.

U meta-analizi koja je uključila studije slučajeva i kontrola, a koju su sprovedeli Lin i August, Faktor V Leiden je bio povezan sa teškom preeklampsijom, uprkos značajnoj heterogenosti studija. Ista studija je, sa druge strane, pokazala nedostatak povezanosti između PTM i MTHFR i preeklampsije [211]. Suprotno ovim rezultatima, podaci iz velike švedske kohortne studije ukazali su na to da nosioci FVL mutacije nemaju viši rizik od preeklampsije [188]. Sistemski pregled i meta-analiza prospektivnih kohortnih studija Rodger-a i saradnika iz 2010. godine [304] su takođe pokazali da ne postoji značajna povezanost između FVL i PTM i nespecifične preeklampsije [304]. Međutim, pregled kohortnih studija koji su objavili Dudding i sar. (2008) [92] je ukazao na značajnu povezanost između FV Leiden i preeklampsije.

Interesantno, iako su ova dva pregleda uključila samo kohortne studije, Dudding je sa saradnicima uključio veliku studiju iz Norveške, Nurk-a i sar. iz 2006. godine [259] i ukazao na značajnu pozitivnu korelaciju koja nije bila objašnjena u analizi Rodger-a i sar., s obzirom na to da su oni uključili samo prospektivne kohortne studije [304].

Mogućnost pojave Leiden mutacije u nastanku preeklampsije navode i u studiji sprovedenoj u Iranu. Zaključeno je da je sklonost osoba koje su nosioci Leiden mutacije ka nastanku preeklampsije u trudnoći sa visokom statističkom značajnošću. Kroz case control studiju, 142 trudnice sa PE koje su se javile u Bolnicu Hajar, u Iranu, poređene su sa 142 normotenzivne trudnice. U statističkoj analizi, nađena je značajnost postojanja mutacije FV L i nastanka PE. Treba naglasiti da je BMI indeks kod pacijenata koje su ispitivane u grupi PE bio statistički značajno veći u odnosu na kontrolnu grupu [80].

U nedavno sprovedenoj studiji (2018. godine) statistička povezanost preeklampsije sa hereditarnom trombofilijom nije potvrđena. Analiza je korelirala hereditarnu trombofiliju kroz panel gena majke, paternalni genom i postojanje trombofilije kod fetusa. Analizirano je 126 majki, 72 fetusa i 58 očeva, dok kontrolna grupa obuhvata 111 majki, 50 fetusa i 91 paternalni genom. Od 106 parova koji su izabrani za studiju analize trombofilije parova, 58 je bilo u ispitivanoj grupi, dok je 48 bilo u kontrolnoj grupi.

Prevalencija Leiden mutacije i G20210A, kao i homozigotnosti MTHFR je ispitivana između dve grupe ispitivanjem interesante pojave, da li postojanje trombofilije kod majke, fetusa ili sa očeve strane predstavlja predispoziciju za nastanak preeklampsije, intrauterine restrikcije rasta ili placentalne abrupcije i intrauterine smrti poda. Ukupna prevalencija fetalne trombofilne mutacije je bila 8,3% u ispitivanoj grupi i 14% u kontrolnoj grupi. Paternalna prevalencija trombofilne mutacije bila je 6,5% i 4,3% retrospektivno. Nije bilo statistički značajne razlike između fetalne i paternalne trombofilne mutacije između dve ispitivane grupe, kao i da Faktor V Leiden, bilo fetalni ili paternalni, nije povezan sa nastankom placentalnih uzroka komplikacija trudnoće [253].

Kroz posebna specifična genska istraživanja pokušano je da se objasni povezanost pojave preeklampsija i hereditarnih trombofilija. Povezanost PE i hereditarnih trombofilija, posebno Leiden mutacije daju naučni radovi bazirani na genetičkim dokazima u preko 37 studija sa 5048 pacijentkinja i 6796 kontrola u meta-analizi, gde je nađeno da je polimorfizam G20210A povezan sa rizikom od PE (pooled odds ratio (OR) = 1.81, 95% confidence interval (CI) 1.25–2.63), kao i pojavom teške PE (pooled OR = 3.02, 95% CI 2.06–4.45).

U međuvremenu dokazano je da kombinacija dve forme hereditarne trombofilije, kao G20210A i Leiden mutacije, daje još veći rizik za nastanak PE. Statističkim jezikom potkrepljeno, OR povezanosti faktor V Leiden i PE bila je 1.60 (95%CI 1.28–2.00), dok je za teške forme PE 2.45 (95%CI 1.63–3.69) [358].

U populaciji Irana ispitivana je poveznost faktora V Leiden, MTHFR kao i PT G20210A. Praćeno je 192 pacijentkinje sa PE i 192 pacijentkinje koje su tokom trudnoće bile normotenzivne. Interesantno je da zaključuju da se kod posebne forme MTHFR A1298C polimorfizma može zaključiti da je češća pojava PE, iako nisu našli povezanost MTHFR forme C677T i FVL sa PE u kontrolnoj grupi i grupi sa PE, a zaključeno je i da je druga forma MTHFR potencijano vezana za PE. Statistički podaci pokazuju da je suštinska razlika nađena između manifestacije nastanka ranije i kasnije PE. U odnosu na rani nastanak PE povezanost oba alela MTHFR je značajno veća ukoliko su zajedno zastupljeni i tumači se njihovim sinergičnim efektom MTHFR C677T (CT, TT vs CC, $P = 0.035$) i MTHFR A1298C (AC and CC vs AA, $P = 0.001$ and $P = 0.006$, respektivno) polimorfizmom. Uočen je sinergičan efekat postojanja obe mutacije za MTHFR, kao i A1298C forme, ali zajedno sa češćom formom C677T [316].

Zaključak petogodišnje studije vezuje hereditarne trombofilije sa dramatičnijom i rapidnijom kliničkom slikom PE. Studija je sprovedena u periodu od oktobra 2009. do oktobra 2014., praćene su retrospektivno žene koje su razvile teške forme PE pre 34. ng, kao i analiza odnosa PE i postojanje hereditarne trombofilije. Kod pacijentkinja nije bilo srćanih oboljenja, pregestacionog dijabetesa, nefropatologija, gestacionih trofoblastnih bolesti, fetalnih malformacija i blizanaca. Skrining na trombofilije rađen je postnatalno i praćene su nove trudnoće kod istih pacijentkinja. Pacijentkinje koje su dobijale LMWH ili aspirin bile su isključene. Analizirani su Leiden, G20210A, antitrombin tri, proteini C i S, kao i homocistein, LA antitela i antikardiolipinska antitela. Testirano je 127 pacijentkinja, a kod 23,6% nađena je nasledna ili stećena trombofilija. Kod pacijentkinja sa hereditarnom trombofilijom nađeno je teže stanje trombocitopenije, kao i značajnije povećanje transaminaza (aspartat aminotransferaze ≥ 70 mg/dL, alanin aminotransferaze ≥ 70 mg/dL, trombociti $< 100,000/mm^3$, serum kreatinin ≥ 1.1 mg/dL; $p = 0.017$) [31,325].

Ako sumiramo ispitivanja hereditarnosti kroz maternalni genom, i rezultate poredimo sa potencijalnim nastankom PE u graviditetu, kod pozitivnog paternalnog genoma, dobijamo pozitivnu korelaciju pozitivne genetike maternalnog, ali i paternalnog genoma u hereditarnosti trombofilnih stanja sa jedne strane i nastanka PE u graviditetu [346].

Kao što možemo zaključiti iz gore navedenog, povezanost između određenih tipova trombofilija i ishoda trudnoće nije konzistentna u svim studijama, a rezultati koji se dobijaju su često oprećni. Dalja istraživanja na ovu temu su neophodna.

HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) sindrom koji predstavlja kliničku manifestaciju teške preeklampsije prethodno je proućavan u studiji slućajeva i kontrola koju su sprovveli Mutze i sar. (2008) [248]. Naime, studija je istakla asocijaciju između FVL i HELLP sindroma, dok povezanost HELLP sindroma i PTM ili MTHFR nije nađena [248]. Sumirano, ćini se da studije slućajeva i kontrola koje su proućavale FV Leiden idu u prilog dvostrukom povećanju rizika od preeklampsije, dok kohortne studije uopšteno ukazuju na slabu ili nikakvu povezanost. Međutim, ozbiljnost i tip preeklampsije mogu doprineti ovom razilaženju. Nije otkriven znaćajan efekat PTM ili MTHFR [226].

Povezanost sa restrikcijom fetalnog rasta (FGR) Facco i sar. [102] su nedavno revidirali u svojoj meta-analizi svake od tri gore pomenute trombofilije. On su ukazali na ukupnu povezanost između FV Leiden i restrikcije fetalnog rasta, pri ćemu je rizik bio veći u studijama slućajeva i kontrola u poređenju sa kohortnim studijama, što je verovatno posledica publikacione pristrasnosti. Ni ovde nije pokazano da su PTM ili MTHFR povezani sa restrikcijom fetalnog rasta [102].

Korelacija hereditarnih trombofilija sa nastankom restrikcije fetalnog rasta, dugo je opservirana. Nedavne sporadićne studije su dale potvrdu ovih klinićkih predpostavki.

Zaključak jedne od studija Hemswortha i sar. bio je da faktor V Leiden postoji kao povećan rizik za SGA, kao i za prevremeni porođaj (PP). Ispitivana je korelacija mutacije faktora V Leiden i nastanka IUGR. U meta-analizi zasnovanoj na relevantnim člancima i bazama podataka, ispitivano je 18 studija povezanih za prevremeni porođaj (PP) i 32 studije vezane za SGA. Postojanje Leiden mutacije u grupi SGA je bilo statistički značajno (OR 1.40, 95% CI 1.18 to 1.67). U 13 kohortnih studija, kao i 19 studija slučajeva-kontrola OR je bio 1.86 (95% CI 1.35 to 2.56), a postojala je statistički velika značajnost povezanosti mutacije Faktora V i prevremenog porođaja [147].

Kroz retrospektivnu studiju sprovedenu od januara 2010. do juna 2014. godine u Univerzitetnoj Bolnici u Bukureštu, analiziran je 151 slučaj APO u graviditetu (IUGR, SGA, PP, RPL, PE, VTE). Rađeno je gensko ispitivanje hereditarnih trombofilija na postojanje mutacije Leiden, G20210A, C667T kao i A1298C MTHFR. Nađen je povećan rizik za pojavu IUGR-a kod G20210A protrombin mutacije (OR 4.81, 95% CI 1.05 - 2.22, p= 0.043), faktor V Leiden mutacija (OR 1.58, 95% CI 0.61 - 4.080, p= 0.347), C677T MTHFR (OR 1.61, 95% CI 0.79 to 3.26, p= 0.186), heterozigotnost MTHFR i C677T i A1298C mutacije (OR 1.66, 95% CI 0.81- 3.42, p= 0.169). Posebno se ističe značaj pojave IUGR-a kod mutacije G20210A protrombina [67].

Studija objavljena 2017. godine zaključuje da je polimorfizam određenih gena za trombofiliju od ključnog značaja za postavljanje pretpostavke o nastanku restrikcije fetalnog rasta. Ispitivanje se odnosilo na pojavu FGR, tj. IUGR u populaciji Centralne Rusije. Žene koje imaju hereditarnu trombofiliju, u studiji slučaj-kontrola, uključujući 497 žena koje su u trećem trimestru trudnoće, tokom vremenskog perioda od 2009. do 2013. godine. Pacijentkinje su posmatrane kroz dve grupe, tako što je kod 250 slučajeva konstatovano postojanje FGR, dok kod 247 pacijentkinja nije bilo elemenata za postavljanje takve dijagnoze. U rezultatima hereditarnih trombofilija, dominira postojanje mutacije faktora V Leiden (G > A FV, rs6025), protrombina (G > A FII, rs1799963), faktora VII (G > A FVII, rs6046) i fibrinogena (G > A FI, rs1800790). Kako su istraživači pratili i genetske podvrste trombofilija, zaključili su da je najjača povezanost FGR i polimorfizma rs6046 kod FVII gena, koji je induktor započinjanja promena vezanih za nastanak FGR. Povećan rizik FGR nađen je kod postojanja alela G od rs6046 (odds ratio [OR] = 2.34), kao i genotipova GG od rs6046 (OR = 2.64). Jedan od statističkih podataka daje protektivni nivo (OR = 0.42) za genotip GA od rs6046, dok kombinacija alela G od rs1799963, A od rs6046, i G od rs1800790 (OR = 0.31) smanjuje rizik od FGR [291].

Interesantni su podaci koji postoje u istraživanjima neonatologa. Tako su u Univerzitetnoj klinici u Kairu ispitivanja hereditarnih trombofilija rađena kod neonatusa koji su primani u intenzivnu negu. Istraživanje je obuhvatilo 55 neonatusa, 25 dečaka i 30 devojčica. Kontrolnu grupu je činio 110 neonatusa koji nisu imali IUGR. Postojala je visoka statistička značajnost u postojanju deficijencije AT III kod neonatusa rođenih sa intrauterusnom restrikcijom rasta (IUGR) [311].

U studiji slučaj kontrola potvrđena je visoka prevalenca naslednih trombofilija žena koje su rađale decu sa restrikcijom rasta ukoliko nije bilo drugih poznatih uzročnika koji bi u trudnoći doveli do restrikcije rasta ploda. Takođe je nađena visoka povezanost PAI kao i MTHFR trombofilija sa postojanjem IUGR bez postojanja uzročnika koji su poznati u medicini kao rizici za pojavu restrikcije fetalnog rasta.

Našli smo visoku prevalencu naslednih trombofilija u grupi slučaja kontrola. Rezultati su slični meta-analizi Alfirevic i sar. [9], kao i drugim zaključcima slučaja kontrola [157].

Ipak, prevalencija hereditarnih trombofilija u studiji Jamala i sar. bila je 55,9% u grupi ispitivanih slučajeva, u poređenju sa 10,3% u kontrolnoj grupi, što je mnogo niže od prevalencije koju smo dobili u našem ispitivanju. Neslaganja u rezultatima mogu poticati zbog razlike među ispitivanim učesnicima u našem ispitivanju, u odnosu na ispitivanja Jamala i sar. U njihovim slučajevima

pacijentata sa IUGR ploda u trudnoći, uključeni su svi slučajevi restrikcije fetalnog rasta. U našem ispitivanju, eliminisali smo slučajeve pacijentkinja gde je uzročnik restrikcije rasta poznat po već teoretski dobro uvrđenoj patogenezi oboljenja. Uz to, Jamal u kontrolnoj grupi uzima pacijentkinje gde je prevalencija naslednih trombofilija veća u poređenju sa ženama koje imaju visok rizik za nastanak trombofilija, gde smo mi uzimali kao referentnu kontrolnu grupu. Takođe, mi smo svesni činjenice da je prevalencija svih trombofilija, kao i incidencija određenih hereditarnih trombofilija, vrlo vezana za podneblje, etničko i rasno poreklo. Tako je u populaciji Istočne Azije deficit proteina C, kao i deficit proteina S, mnogo češći u odnosu na postojanje MTHFR, protrombina ili FVL, što nije slučaj sa populacijom u Evropi [9].

Značajna povezanost postojanja IUGR nepoznatog uzroka sa hereditarnim trombofilijama PAI i MTHFR, koje dobijamo u rezultatima našeg ispitivanja, podudara se i sa rezultatima ostalih studija slučaja kontrola, koje su istraživale asocijaciju ovih stanja u opštoj populaciji kod žena sa IUGR [216,150].

Nasuprot tome, Said i sar. nalaze povezanost između IUGR i PAI-1 i MTHFR mutacije gena [312]. Međutim, ove diskrepance se mogu objasniti velikom razlikom u odnosu na etničko i rasno poreklo ispitanica.

U dostupnim literaturnim podacima nismo našli da se posebno izdvajaju slučajevi praćenja IUGR-a nepoznate etiologije, sa mogućim nalaženjem hereditarne trombofilije majke u bazi samog porekla nastanka IUGR-a ploda. Uz to, uveli smo veliki broj ekskluzionih kriterijuma, kako bismo obezbedili što homogeniju grupu ispitanica, u cilju dobijanja relevantnijih rezultata. Mi smo koristili incidentne više nego prevalentne slučajeve za odabir subjekata studije. Subjekti slučaja bile su žene bez riziko faktora za nasledne trombofilije pre zabeležene trudnoće kompikovanom IUGR-om. Nadalje, u biranju kontrola slučajeva, izloženost riziko faktorima i nekim zbunjujućim, nepriznatim, faktorima je bila tipična za populaciju koja je pod rizikom da postane slučaj – da budemo precizniji, pacijentkinje koje nisu imale obeleženo stanje tokom ispitivanja, ali koje, kad bi imale, bi bile uvršćene u studiju kao slučajevi. Sem toga, pojedinačno smo odradili sparivanje da bismo dodatno eliminisali zbunjivanje, čak smo i uradili dodatnu statističku doradu faktora koji bi mogli da dovedu do lažnih rezultata. Naša studija je procenjivala vezu između naslednih trombofilija i IUGR nepoznatog uzroka prvenstveno analizirajući istorije bolesti pacijentkinja, medicinsku prošlost i dokumentaciju i slučajeva i kontrola iz jednog zdravstvenog centra. Kako je naš centar najveća i najistaknutija tercijerna zdravstvena ustanova u Srbiji, medicinska dokumentaciju koja se čuva je uniformna, adekvatna i pouzdana, što nam omogućuje da su analizirani podaci precizniji od onih koji zavise od sećanja pacijentkinja ili nedoslednih podataka koji su sakupljeni iz više zdravstvenih centara.

Međutim, broj proučavanih slučajeva je bio uslovljen restriktivnošću uslova pod kojim smo sproveli ispitavanje, i mi priznajemo to kao ograničenje studije. Sem toga, kontrole su bili izabrane iz opšte populacije žena, ali iz populacije koja je pod visokim rizikom za nasledne trombofilije, s obzirom da trenutni vodiči za antenatalni skrining za nasledne trombofilije u populaciji niskog rizika nije preporučen jer je skup [286], što dodatno ograničava studiju.

Mogli bismo reći da neki tipovi naslednih trombofilija, kao što su PAI i MTHFR, imaju rizik za razvijanje IUGR nepoznatog uzroka. Veće, prospektivne studije su potrebne da bi se dodatno mogla sagledati povezanost ovih stanja, i da bi se sprovela nasumično kontrolisana ispitivanja za ocenu potencijalne koristi primene nisko-doznog aspirina i/ili heparina u slučajevima IUGR nepoznatog uzroka kod žena sa naslednom formom trombofilija.

Studije koje uključuju prevremeni porođaj su retke. U velikoj kohortnoj studiji koja je uključila uzorak od skoro 5000 žena, Kocher i sar. [191] nisu našli povezanost rizika od prevremenog porođaja sa FV Leiden, već suprotno prethodnom, sa PTM.

Suprotno tome, Hiltunen i sar. [148] su u studiji slučajeva i kontrola sprovedenoj u Finskoj pokazali da je FV Leiden povezan sa kasnim prevremenim porođajem (između 32. i 36. nedelje gestacije), ali ne i sa veoma ranim prevremenim porođajem (pre 32. nedelje). PTM nije bio povezan sa prevremenim porođajem. Ni studija Lykke i sar. nije pokazala povezanost trombofilija i prevremenog porođaja [226].

Studije o abrupciji placente su brojne. Zdoukopoulos i Zintzaras su [370] pokazali da su FV Leiden i PTM povezani sa abrupcijom placente. FV Leiden je bio povezan sa ukupnim rizikom, a kod žena bele rase je ova učestalost bila malo viša. PTM je povećavao ukupni rizik i ponovo je kod žena bele rase izračunati rizik bio nešto veći. Rizici koje su u svojoj studiji izračunali [226] su nešto niži od prethodno navedenih, ali mogu da se porede sa rezultatima studije sprovedene u Švedskoj [278], gde je praćena povezanost abrupcije i preeklampsije sa trombofilijama. Zaključak studije pokazuje da mutacija MTHFR homozigota može nositi povećan rizik za nastanak IUGR. Isto tako pokazuje da mutacija Leiden može dovesti do placente abrupcije.

Identičnu ideju traženja povezanosti faktora V Leiden, G20210A, MTHFR i PE, IUGR, placentalne abrupcije, sa hereditarnim trombofilijama, sprovele su kolege na Univerzitetnoj klinici u Skoplju. Ispitivano je 109 porođenih pacijentkinja, od kojih je 40 sa PE, 22 IUGR, 17 sa abrupcijom placente sa kontrolnom grupom od 30 normalnih trudnoća. U grupi sa PE 35% je imalo MTHFR homozigotnost. Kod postojanja IUGR nađena je MTHFR heterozigotnost od 45%. Kod placentalne abrupcije postojalo je 52,9% MTHFR heterozigotnosti. U kontrolnoj grupi bilo je ukupno 56,7% pacijentkinja sa hereditarnom trombofilijom. Kod 3 pacijentkinje utvrđeno je postojanje kombinovanih trombofilija. Statistički je značajno postojanje trombofilija u grupi sa komplikacijama. Nije nađena statistička značajnost kod homozigota MTHFR i preeklampsije, kao i u grupi placentalne abrupcije i kontrolnoj grupi. Relativni rizik od nastanka IUGR kod MTHFR homozigota je 5,54. Relativni rizik od abrupcije placente je kod Leiden heterozigota 4,50 [216].

Jedna od komplikacija predstavlja intrauterinu smrt ploda (FMU). Rezultati objavljeni 2016. godine ukazivali su da je mutacija V Leiden, kao i PAI 4G4G, nađena u stanjima gde je došlo do iznenadne fetalne smrti. Studije su obuhvatile 488 FMU i 1342 živorođene dece, kao i kod sledećeg testiranja gde je uključeno 405 FMU i 990 živorođene dece, gde je potvrđena velika učestalost FMU kod Leiden mutacije kao i PAI 4G4G mutacije [330].

ACCP vodič iz 2012. godine [34] dao je procenu apsolutnog rizika za venski tromboembolizam kod žena koje imaju naslednu trombofiliju. Procena ovog rizika zasnovana je na ograničenom broju kohortnih studija i na procenjenoj incidenciji venskog tromboembolizma koja se zatim množi sa stopama iz Robertson-ove studije [299]. Do danas nije objavljen nijedan sistematski pregled ili meta-analiza koji su dali procenu apsolutnog rizika za venski tromboembolizam kod žena koje boluju od nasledne trombofilije. Podaci o riziku za venski tromboembolizam, koji je povezan sa udruženom mutacijom Faktora V Leiden (heterozigoti) i protrombina G20210A, nisu bili uključeni u Robertson-ovu studiju [299] niti u ACCP vodič [34]. Pošto je od 2006. godine objavljeno nekoliko studija o trombofiliji i rizicima trudnoće povezanim sa VTE, potreban je ažuriran sistematski pregled [251]. Zbog ograničenja dostupnih podataka saveti, koji se odnose na kontrolu trudnica sa trombofilijom bez prethodnog venskog tromboembolizma, značajno se razlikuju u smislu preporuka za profilaksu tromboze u periodu pre i posle porođaja [35]. Jedan od najnovijih sistematskih pregleda [251] je ukazao na već poznatu činjenicu koja je na već nekoliko mesta istaknuta u našoj diskusiji, a to je da su žene sa naslednim trombofilijama u povišenom riziku od venskog tromboembolizma u toku

trudnoće. Visok rizik od venskog tromboembolizma pokazan je kod žena koje imaju retke nasledne trombofilije kao što su deficit antitrombina, deficit proteina C i S, mutacija Faktora V Leiden (homozigoti) ili mutacija protrombina G20210A. Žene koje su heterozigoti za Faktor V Leiden mutaciju ili protrombin G20210A mutaciju su u većem riziku u odnosu na zdravu populaciju, ali je rizik blago povišen i odnosi se na žene koje imaju pozitivnu porodičnu anamnezu. Većina venskih tromboembolizama dešava se nakon porođaja.

Neporodične kohortne studije retko pružaju informacije o ženama sa visokorizičnim trombofilijama. Zato podaci obezbeđuju malo informacija o ženama sa visokorizičnim trombofilijama koje nemaju pozitivnu porodičnu anamnezu na venski tromboembolizam. Jedna od novijih studija koja je uključena u meta-analizu Croles-a i sar. [251] jeste studija Gerhardt-a i sar. [129] – studija slučajeva i kontrola koja je obezbedila podatke o apsolutnom riziku za venski tromboembolizam kod žena sa naslednim trombofilijama, nezavisno od porodične istorije. Međutim, jedan od nedostataka ove studije je u tome što su neuobičajene vrednosti korišćene za definisanje blage do umerene trombofilije (40–90% u odnosu na normalnu vrednost). Drugi nedostatak odnosio se na računanje rizika kod žena sa trombofilijom koje je moralo da uzme u obzir i rizik kod zdravih žena koje su služile kao kontrolna grupa [129]. Stoga se postavlja pitanje da li je vrednost apsolutnog rizika koja je dobijena u studiji realna.

Da bi se odredio broj žena koje je neophodno lečiti kako bi se prevenirao venski tromboembolizam, takozvani “number needed to treat”, a koji je prihvatljiv, sa stanovišta klinike i prakse, ali i istraživanja, mora se postići ravnoteža između smanjenja rizika od venskog tromboembolizma koji se javlja u trudnoći i opterećenja usled primene heparina male molekularne težine tokom određenog perioda. Međutim, efikasnost i optimalne profilaktičke doze heparina male molekularne težine su još uvek predmet debate [307]. Na osnovu Cochran-ovog sistematskog pregleda iz 2014. godine ne nalazimo dovoljno dokaza na osnovu kojih će se bazirati preporuke za dozu i trajanje profilakse tromboze tokom trudnoće i nakon porođaja [26]. Do danas su podaci o profilaksi heparinom male molekularne težine kod trudnica nedovoljni da bi se utvrdio broj potreban za lečenje.

Rezultati aktuelnih prospektivnih studija kod žena sa trombofilijama se iščekuju [76,39]. U smernicama, pragovi za profilaksu venskog tromboembolizma u trudnoći pre ili nakon porođaja upotrebom heparina male molekularne težine variraju od 1% do 3% [35,55,154]. U najnovijim smernicama, stručnjaci konsenzusom podešavaju prag na 3% [35]. Croles i sar. [251], na osnovu rezultata svoje meta-analize, dali su predlog za profilaksu venskog tromboembolizma pre porođaja, kao i profilaksu do 6 nedelja nakon porođaja za žene bez prethodne istorije venskog tromboembolizma sa deficitom antitrombina i proteina C, u slučaju pozitivne porodične istorije.

Za žene koje su homozigoti za FVL mutaciju, profilaksa tromboze može da se razmatra kod žena sa porodičnom istorijom i dodatnim faktorima rizika za venski tromboembolizam, zato što je verovatnoća za taj neželjeni događaj pre porođaja 47%, a nakon porođaja 46%, a procene rizika su pre svega preuzete iz porodičnih studija.

Za žene sa deficitom proteina S i pozitivnom porodičnom istorijom na venski tromboembolizam, Croles i sar. [251] predlažu profilaksu korišćenjem heparina male molekularne težine samo do 6 nedelja nakon porođaja. Za žene koje su homozigoti za mutaciju protrombina G20210A Croles i sar. [251] ne daju preporuke, a pozivaju se na nedostatak podataka iz kohortnih studija i slabe veze unakrsnog odnosa sa apsolutnim rizicima.

ACCP smernice predlažu profilaksu tromboze i pre i posle porođaja [34].

Suprotno ACCP, za žene sa heterozigotnim mutacijama FVL ili protrombina G20210A, Croles i sar. [251] predlažu oprez i praćenje, čak i za žene koje imaju pozitivnu istoriju venskog tromboembolizma. Isto važi i za žene sa složenim mutacijama koje su heterozigoti za FVL i G20210A. Dodatni lični faktori rizika za venski tromboembolizam, kao što su gojaznost i nedovoljno kretanje, morali bi da se uzmu u obzir kada se odlučuje o profilaksi tromboze kod pacijentkinja ponaosob.

Žene su pod povećanim rizikom za nastankom venskog i arterijskog tromboembolizma u toku trudnoće. Osnovni uzrok je hiperkoagulabilnost. U riziko faktore spadaju anamnestički podaci tromboze, trombofilija, određena medicinska stanja, kao i neke komplikacije od strane trudnoće ili porođaja. Zato se primenjuje profilaktična terapija prilagođena tome da treba izbeći krvarenje kao posledicu davanja terapije [158].

Iako se u kliničkoj praksi značaj anamneze ne zanemaruje, dokazi nauke potvrđuju neophodnost detekcije hereditarnih trombofilija, kao i primenu terapije u stanjima postojanja pozitivne anamneze venskih tromboembolizama. Ispitivano je 68 žena koje su u podacima imale tromboembolizam i koje su u toku trudnoće praćene kroz te činjenice kao i kroz rezultate postojanja hereditarnih trombofilija. U prvoj grupi bilo je 50 žena, koje su dobijale profilaksu nisko molekularnog heparina, ali u kombinaciji sa aspirinom (50 do 100 mg na dan), u prekonceptivnom periodu, tokom trudnoće i prvih 6 nedelja postpartalno. U drugoj grupi bile su pacijentkinje, njih 18, koje su dobijale LMWH i aspirin tokom II i III trimestra. U odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu kod 37 žena (54%) koje su imale VTE, postojala je i porodična istorija VTE, dok je u 25 slučajeva (36,7%) nađeno postojanje anamnestičkih podataka komplikacija trudnoće (gubitak ploda, PE, abrupcija placente). Trombofilija je otkrivena kod 58 žena (85,3%), najčešće je bio zastupljen faktor V Leiden, kao i protrombin G20210A heterozigotne forme. Kod ovakvih pacijentkinja nađena su i antifosfolipidna antitela.

Zaključak studije je da žene sa porodičnom i ličnom komplikacijom tromboembolizma, kao i postojanjem podataka opterećene akušerske anamneze, ipak bi trebalo testirati na hereditarne trombofilije. Isto tako, u odnosu na započinjanje terapije kroz trimestre zaključeno je da je bolje odmah započeti terapiju profilaktično, nego je tek kasnije primenjivati [7].

U velikom broju studija, najčešće uzročnike VTE nalaze u postojanju mutacije Leiden i G20210A mutacije [229]. Bellone i sar. dokazali su da je povezanost trudnoće i VTE i do 4 puta veće kod osoba sa familijarnom predispozicijom. Trudnoća povezana sa povećanim rizikom od VTE, sa incidencijom koja ide od 0,49 do 2 događaja na 1000 porođaja. Riziko faktori uključuju stariju životnu dob majke, gojaznost, pušenje, kao i operativni porođaj. Kod žena sa podacima ranijeg VTE nađeni su 4 puta veći rizici od ponovljenih tromboembolijskih događaja. Dodatno, postojanje trombofilija, posebno Leiden homozigota, G20210A homozigota i antifosfolipidnog sindroma, povećava rizik od VTE [19].

Značaj pravovremene dijagnostike, ako se posmatra i kroz prizmu "cost-benefit" aspekta, daje bolje rezultate ako se postignu pravovremene dijagnostičke i terapijske mere. Praćenjem porodične i lične anamneze i akušerske anamneze, moguće je identifikovati rizične grupe i ciljano sprovesti testiranje na određene hereditarne trombofilije. Ukupan ekonomski aspekt ide u prilog veće uštede, ukoliko se smanje kasnije terapijske procedure tretiranja takvih trudnica, kao i lečenja neonatusa kasnije.

Nekoliko studija daje dokaz ovakvim stavovima. U studiji De Stefana i Rossija [77] instistira se na skriningu kod osoba koje imaju pozitivnu porodičnu istoriju o VTE. U grupi koju analiziraju, dokazuju da je kod osoba sa VTE postojala heterozigotnost faktora V, kao i protrombina G20210A. Najozbiljnije forme od svih hereditarnih trombofilija, nalaze u postojanju deficijencije AT III, proteina C, proteina S, ali i postojanju homozigotnih abnormalnosti dve ili više hereditarnih

trombofilija. Kako su ispitivanja rađena na svim kontinentima, sa naučnog pogleda, nedvosmisleno je značajno postojanje razlike u populacijama po geografskim područjima. Kroz meta-analizu koja je uključila preko 36 studija, zaključuju da se sve trombofilije smatraju predispozicijom za povećani rizik od VTE u trudnoći (probabilities $\geq 91\%$). U odnosu na apsolutni rizik za nastanak VTE, visok rizik za trombofilije postoji kod deficijencije: antitrombina tri (ante partum: 7.3%, 95% credible interval 1.8% to 15.6%; post partum: 11.1%, 3.7% to 21.0%), proteina C (ante partum: 3.2%, 0.6% to 8.2%; post partum: 5.4%, 0.9% to 13.8%), proteina S (ante partum: 0.9%, 0.0% to 3.7%; post partum: 4.2%; 0.7% to 9.4%), kao i homozigotnosti faktor V Leiden (ante partum: 2.8%, 0.0% to 8.6%; post partum: 2.8%, 0.0% to 8.8%). Zaključeno je da žene sa AT III, protein C, protein S deficitom, kao i homozigotne mutacije Leiden, treba razmatrati za antepartalno i postpartalno profilaktično primenjivanje LMWH. Žene kod kojih postoji Leiden, ali u heterozigotnoj formi, i heterozigoti za G20210A, ne bi trebalo da dobijaju trombopofilaksu, ako je potencijalno davanje LMWH zasnovano samo na podacima pozitivne porodične anamneze [70].

Ne smeju se prevideti podaci pozitivne porodične sklonosti kod populacije koja ima potrebu za primenu kontraceptivne terapije. Kod takvih stanja mogućnosti pojave komplikacija, kao i porasta morbiditeta i mortaliteta, povećana je ukoliko postoji porodična pozitivna anamneza vezana za venski tromboembolizam ili za dokazano postojanje hereditarne trombofilije [349].

Odnos prema ovoj problematici ne sme se zanemariti ni u postpartalnom periodu. Imamo podatke studija sprovedenih od januara 2010. do jula 2014., gde su tražene hereditarne trombofilije kod 151 trudnice koje su imale komplikacije u trudnoći, kao što su IUGR, PE i RPL. Genetskom analizom nađena je mutacija Leiden, G20210A, kao i C677T i A1298C varijanta MTHFR. Rizik za pojavu tromboze kod Leiden mutacije je 2,66 puta veći nego kod pacijentkinja koje nisu imale mutaciju (OR 2.66 95% CI 0.96-7.37 P=0.059). Nije nađena statistička povezanost sa mutacijom MTHFR. Kod trudnica koje su imale trombozu postojao je 2,18 puta veći rizik da se nađe trombofilija (OR 2.66 95% CI 0.96-7.37 P=0.059). Od 151 trudnice, trombotički događaj postojao je kod 24 žene. U podacima je nađena DVT, plućni edem, cerebrovaskularna tromboza, kao i tranzitorni ishemični atak (TIA). Interesantno je da su se komplikacije javljale u poslednjem trimestru trudnoće. Ovakav pristup pacijentkinjama, sa preciznijom dijagnostikom, zahteva iskusnog perinatologa, genetičara, hematologa, kao i intenzivnu saradnju interniste i anesteziologa [68].

U studiji koja je obuhvatala 243 osobe sa pojavom VTE u trudnoći i puerperijumu, poređen je broj žena koje su imale komplikacije sa istim brojem žena u fiziološkim trudnoćama. Utvrđena je dominantnost pozitivne porodične anamneze u grupi sa komplikacijama. Utvrđena je bazna incidencija pojave VTE 1:483 trudnoće kod žena iznad 35 godina. U starosnoj dobi ispod 35 godina, 1:741 porođaja. Ako se posmatra u odnosu na individualnu verovatnoću za pojavu VTE, rezultati su ukazivali na 0,7% (0,5%) za heterozigotnost FVL; 3,4% (2,2%) za homozigotnost FVL; 0,6% (0,4%) za heterozigotnost protrombina G20210A; 8,2% (5,5%) heterozigotnost za FVL i protrombina G20210A; 9,0% (6,1%) za deficijenciju antitrombina tri; 1,1% (0,7%) kod deficijencije proteina C; i 1,0% (0,7%) kod deficijencije proteina S. Rezultati su bili nezavisni u pozitivnoj porodičnoj istoriji VTE, pa zato smatraju da čak i nezavisno od postojanja pozitivne porodične anamneze na VTE, kod ovih formi trombofilija, mora se uključiti terapija pre i postpartalno radi spečavanja DVT [129].

Studija sprovedena u geografski bliskoj zoni teritorije Grčke, objavljena nedavno, u ispitivanoj grupi od 48 osoba koje su imale habitualne pobačaje, dokazuje postojanje heterozigotnosti PAI, 4G4G mutacije, heterozigotnosti MTHFR C677T i homozigotnosti MTHFR A1298C. U najvećem broju studija veća učestalost komplikacija postoji u stanjima homozigotnosti, stoga je ovo istraživanje posebno značajno, jer pokazuje efekte heterozigotnosti koji su dokazani čak kod oba posmatrana MTHFR stanja. Ova grupa istraživača, kao i svi dosadašnji radovi, uvek sugerišu potrebu za dodatnim opsežnijim studijama [56].

U Pakistanu je rađena studija na odeljenju hematologije, u formi studije slučaj-kontrola. Ispitivanje je sprovedeno u Armed Forces Institute of Pathology, Rawalpindi, Pakistan, u vremenskom periodu od januara do juna 2012. godine. Ispitivane su žene starosne dobi 18-45 godina, sa habitualnim pobačajima, u odnosu na kontrolnu grupu osoba koje nisu imale habitualne pobačaje. Analizirano je postojanje Leiden V mutacije. Testirano je 112 slučajeva, od toga je 56 (50%) pripadalo svakoj grupi ispitanica. Postojanje mutacije faktora V dokazana je kod 3 (5,4%) osobe koje su imale spontane pobačaje. Mutacija je bila statistički značajnija u grupi žena sa habitualnim abortusima, $p=0,017$ i značajno viša nego u kontrolnoj grupi ($p=0,001$) [181].

Habitualni pobačaji se vezuju za postojanje nekih od hereditarnih trombofilija, tipa Leiden V, G20210A, MTHFR C677T i A1298C genskih varijacija. Zaključak je da je parove sa nepoznatim uzrocima nastanka spontanih pobačaja ipak poželjno analizirati na neku od genetskih trombofilija [94].

Korelaciju habitualnih pobačaja i postojanja deficijencije antitrombina tri, kao i Leiden mutacije, analizirali su na svim kontinentima, pa se tako u populaciji Indije od ispitivanih 580 osoba, kod kojih je postojao habitualni pobačaj, našlo postojanje APC rezistencije 13,4%, a odmah za tim i Protein S deficijencija od 10,6%, kao i deficit proteina C 9,8% i AT III deficijencija sa 4,31%. Poseban značaj ove studije je činjenica da dokazuju da je učestalost habitualnih pobačaja značajno veća ukoliko se Leiden mutacija nalazi u kombinaciji sa deficijencijom faktora C [284,325].

Studija je pokazala povezanost habitualnih pobačaja sa postojanjem PAI 4G5G, faktora Leiden V, G20210A, kao i MTHFR C677T. Ispitivanjem 186 žena sa habitualnim pobačajima i 129 osoba koje nisu imale pobačaje, došlo se do zaključka da u grupi habitualnih pobačaja postoji statistički značajno veća zastupljenost PAI 4G5G (31%) u odnosu na kontrolu (22%). Isto tako nije nađena razlika u odnosu na homozigotnost PAI tipa 4G4G ili pak 5G5G. Takođe zastupljenost genotipa Leiden i G20210A bila je statistički značajno veća u grupi habitualnih pobačaja, (FV 10%, G20210A 8%) u odnosu na kontrolu (FV 3%, G20210A 2%). Nije nađena razlika u odnosu na postojanje MTHFR C677T. Smatra se da bi polimorfizam FVL i FII treba da se prati kod žena koje su imale habitualne pobačaje, dok se smatra ovom studijom da PAI 1 nije toliko značajno povezan sa nastankom habitualnih pobačaja. Uloga MTHFR C667T polimorfizma, ako se javlja bez hiperhomocisteinemije, ne smatra se značajnom [271].

Dokaz povezanosti habitualnih pobačaja postoji i u studiji populacije koja živi u Iranu. Istraživači su pokušali da nađu povezanost habitualnih pobačaja i polimorfizma (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, protombin G20210A, FVL G1691A, i PAI-1 4G/5G). Analizirani su podaci Pub Med, Web of Science, Google Scholar, ISC, praćeno je 37 studija slučaja i kontrole, kao i 8 relevantnih publikacija koje su detaljno analizirane u ovom istraživačkom poduhvatu. U populaciji Iranskog naroda rezultati sugerišu da postoji statitički visok rizik za RPL u svim genetskim modelima. Takođe mutacije G20210A, FVL, kao i PAI 4G5G polimorfizam smatraju se visoko povezanim sa nastankom RPL u Iranskoj populaciji [174].

U Maleziji habitualne pobačaje povezuju i sa MTHFR mutacijama. Analizirane su hereditarne trombofilije, ali sa aspekata specifičnih novootkrivenih genskih mutacija. Tako su praćeni faktor V Leiden (A4070G; His1299Arg), MTHFR polimofizam, C677T i A1298C (Glu429A).

U populaciji 100 žena sa RPL i 100 kontrola u Mazandarani etničkoj grupi severnog Irana, praćen je Faktor V i MTHFR specifičnih genskih loksa. U ovoj grupi ispitanih nije dokazana povezanost specifičnih formi u odnosu na habitualne pobačaje [14].

Doprinos Leiden mutacije u nastanku habitualnih pobačaja, potvrđuju studije na više hiljada pacijentkinja kroz 9 meta-analiza. U ispitivanje je uključeno 2147 žena sa poremećajem faktora V.

Kod 1305 žena postojao je podatak RPL, dok su 842 slučaja bile žene bez ikavih komplikacija trudnoće. Kod žena sa jednim gubitkom ploda, postojala je značajno veća frekvencija postojanja faktor V Leiden mutacija. Zaključeno je da postojanje Leiden mutacije pokazuje visoku povezanost sa ranim gubitkom trudnoće. Savet koji studija pruža odnosi se na ispitivanje postojanja Leiden mutacije u stanjima kada postoje podaci ranog gubitka trudnoće ili pak ako nema objašnjenja koje je češće vezano za gubitak ploda u prvom trimestru [324].

Velika meta-analiza sa 37 studija slučaja-kontrole, preko 11.000 učesnika, obuhvatila je 5.400 slučaja kao i 4.640 kontrola koje su analizirale potencijalni rizik od RPL kod G20210A. Definicija RPL je data u stanjima kada je postojao gubitak dve ili više trudnoća. Rezultati su pokazali vezu RPL sa kombinovanim trombofilijama OR od 1,8 (95% interval poverenja [CI]: 1.26-2.60). Rizik od RPL je visoko značajniji kod žena koje su bile starije od 29 godina (OR: 1.91, 95% CI: 1.61-6.11). Pozitivna korelacija nađena je između postojanja mutacije G20210A, kao i gubitka ploda, ali nije nađena kod pobačaja u ranoj gestaciji, kao ni kod missed abortusa. Statistički je potvrđena činjenica da je moguće uočiti mutaciju G20210A i kroz sekundarni RPL, ako se radi o nešto starijoj grupi pacijentkinja koje još uvek ne prelaze utvrđenu starosnu granicu. Učestalija je pojava G20210A protombin mutacije za RPL (gubitak ploda, primarno RPL, ali i sekundarni RPL) kod starijih od 29 godina, posebno u populaciji žena Evrope [125].

Ispitivanja frekvencije i prevalencije pojave RPL u populaciji Pakistana, kod 315 pacijentkinja sa RPL nađeno je postojanje 4% naslednih trombofilija. Protein C i S deficijencije postojale su kod 4,3% žena, dok je antitrombin tri bio zastupljen u 0,75%. Faktor V Leiden je postojao u 12% slučajeva. Zaključeno je da postoji velika povezanost hereditarnih trombofilija i gubitka više od 3 trudnoće [11].

Retrospektivnom analizom tražena je povezanost hereditarnih trombofilija i spontanih pobačaja, a prevalencija FVL, MTHFR, PT mutacije bila je redom $P=0.528$; $P=0.233$; $P=0.375$. Praćenjem grupe koja je imala 3 i više pobačaja i grupe koja je imala 2 pobačaja, nađena je prevalencija hereditarnih trombofilija 1.515 (95% CI: 0.414-5.552), 0.573 (95% CI: 0.228-1.441) i 2.848 (95% CI: 0.355-22.871) [178]. Habitualni pobačaji vezuju se za postojanje Leiden mutacija, kao i G20210A, dominantno dokazano u studiji koja je ispitivala pacijente na teritoriji Saudijske Arabije [345].

Ispitivanja sprovedena po utvrđenom postojanju smanjene količine plodove vode, bez drugih mogućih patoloških entiteta, skoncentrisana su na moguću smanjenu bubrežnu perfuziju, kao i smanjenje diureze samog ploda i uz smanjenu opštu cirkulaciju. Ispitivanjem tokom 2015. godine, uočeno je da je pojava oligoamniona veća i da čini 3,8% u odnosu na 0,7% komplikacija koje nastaju u stanjima hereditarnih trombofilija [245].

Patofiziološka povezanost između trombofilija i komplikacija trudnoće nije bila neočekivana. Procesi poremećene implantacije uzrokovani smanjenom invazijom trofoblasta tokom angiogeneze placentnih krvnih sudova, pojačana apoptoza trofoblasta i koagulacija u interviloznom prostoru se razvijaju nezavisno od tipa trombofilije. Stoga, različiti tipovi trombofilije trebalo bi da razviju istu šemu bolesti. Međutim, još uvek ostaje neobjašnjeno zašto neke žene sa određenim tipom trombofilije imaju komplikacije u trudnoći, dok druge žene sa istim tipom trombofilije nemaju.

Takođe, ostaje nepoznat razlog zašto ista žena može imati normalnu i patološku trudnoću. Postoje dva potencijalna objašnjenja za ova pitanja: postojanje još uvek nedefinisane predispozicije za razvoj bolesti koja je samo pojačana trombofilijom i istovremeno postojanje dodatne, još uvek neidentifikovane trombofilije (zajedno sa poznatim trombofilijama), koja može da pojača uticaj postojeće. Činjenica da se komplikacije trudnoće dešavaju ranije i intenzivnije kod žena sa višestrukim trombofilijama podržava ovu hipotezu [69].

Podjednaka distribucija gubitaka trudnoće u prvom i srednjem trimestru kod oba tipa trombofilija može da se objasni činjenicom da se placentacija odvija u dve faze, između 8. i 12. i između 16. i 18. nedelje trudnoće i da tip trombofilije nema uticaj na vreme dešavanja spontanog pobačaja. Ovi rezultati podržavaju hipotezu da etiogeneza gubitka trudnoće nastaje kao rezultat loše implantacije i placentacije, bez obzira na trajanje trudnoće [15].

Rezultati studije Aracic i sar. [15] o nedostatku dovoljno velikog povoljnog uticaja heparina male molekularne težine na incidenciju preeklampsije i restrikcije fetalnog rasta kod žena sa konvencionalnim trombofilijama razlikuju se od rezultata prethodnih malih, nerandomizovanih studija [177,201,206]. Isto tako, Aracic i sar. dokazuju još uvek nedovoljno efikasno sprečavanje komplikacija trudnoće primenom LMWH, za razliku od jedne multicentrične randomizovane kontrolisane studije [79] koja je pokazala malo, ali statistički značajno smanjenje učestalosti preeklampsije i restrikcije fetalnog rasta u trudnoćama tretiranim heparinom male molekularne težine kod žena sa naslednim trombofilijama i istorijom komplikacija trudnoće.

Moguće objašnjenje kontradiktornih rezultata različitih studija je jednim delom u različitim definicijama komplikacija trudnoće, različitom etničkom poreklu i analiziranju nereprezentativnog uzorka, što je već navedeno. Male studije slučajeva i kontrola često uključuju žene sa blažim oblicima i kasnijim početkom bolesti, što za posledicu ima smanjenu incidenciju preeklampsije i restrikcije fetalnog rasta u kasnijim trudnoćama u kojima su žene dobijale profilaksu heparinom male molekularne težine [201,206].

U jednoj studiji ni jedan slučaj intrauterine smrti ploda nije zabeležen u trudnoćama tretiranim heparinom male molekularne težine, bez obzira na tip trombofilije. Kod trudnica koje nisu dobijale heparin zabeleženo je 5 slučajeva intrauterine smrti ploda u konvencionalnoj grupi, i čak 9 slučajeva u novoj grupi trombofilija. Poboľšan ishod i smanjene komplikacije trudnoće mogu biti delimično posledica intenzivne prenatalne nege kod žena koje su profilaktički dobijale heparin [15].

Rasprostranjena upotreba profilaktičkih antikoagulanata i antiagregacione terapije kod žena sa trombofilijama i istorijom nepovoljnih ishoda trudnoće na osnovu logične veze između trombotičkih procesa i ovih komplikacija, prevazišla je nedostatak podataka koji podržavaju ovaj tretman. Uprkos tome što su neke studije pokazale potencijalni benefit heparina male molekularne težine kod žena sa prethodnim komplikacijama usled placentne insuficijencije, još uvek nema dovoljno dobrih i kvalitetnih dokaza iz studija dokaza koji podržavaju njegovu upotrebu pre porođaja kod žena sa naslednim trombofilijama.

Ovaj nedostatak dokaza može da reflektuje multifaktorijalnu prirodu navedenih komplikacija, heterogenost proučavanih grupa sa neadekvatnom stratifikacijom, što je već naglašeno, ili varijaciju u gestativnom uzrastu na kom je heparin uveden terapiju u ovim studijama. Prikupljanje takvih dokaza nije lako. U međuvremenu, kliničkim lekarima i pacijentima su potrebne smernice o kontroli ovih stanja na osnovu dokaza koji postoje i kojima se raspolaže, a naravno stalno se nameće potreba za dizajniranjem i sprovođenjem novih studija eksperimentalnog dizajna. Samo sa istraživanjem koje će obezbediti bolje shvatanje procesa oboljenja, identifikacijom potencijalnih biomarkera i bolje ciljanim terapijama možemo navoditi klinički proces donošenja odluka u ovoj važnoj oblasti.

Napretkom istraživanja patofiziologije nepovoljnih ishoda trudnoće i potencijalnih biomarkera, trebalo bi da u nekoj skorijoj budućnosti imamo dovoljno znanja za kategorizaciju i stratifikaciju rizika negativnih ishoda trudnoće prema procesu oboljenja, a ne kliničkom ishodu. Randomizovane kontrolisane studije koje ciljaju specifične procese oboljenja sintetizovaće se u sistematske preglede i meta-analize, kako bi se stvorila jača baza dokaza i pružile bolje informacije koje se tiču kontrola u ovoj složenoj oblasti.

Neuspeh trudnoće i hipertenzivne komplikacije trudnoće povezani su sa prisustvom stečene ili nasledne trombofilije i mogu se smatrati jednim od mnogih uzroka ovih stanja. Mehanizmi

najverovatnije uključuju uticaje na diferencijaciju trofoblasta, pre nego isključivo hiperkoagulabilnost. Neki vodiči predlažu kombinaciju malih doza aspirina i heparina kod žena sa dobro utvrđenim sindromom antifosfolipidnih antitela i rekurentnim gubicima fetusa, iako ovo nije zasnovano na dokazima visokog kvaliteta, kao što smo napomenuli.

Takođe, pokazano je da je FV Leiden, ali ne i PTM i MTHFR, povezan sa ozbiljnim negativnim ishodima trudnoće. Zatim, pokazano je da sve žene sa naslednim trombofilijama imaju povećan rizik od venskog tromboembolizma tokom trudnoće. Visok apsolutni rizik za venski tromboembolizam tokom trudnoće izračunat je kod žena sa deficitom antitrombina, proteina C ili proteina S i pozitivnom porodičnom istorijom venskog tromboembolizma, kao i za sve žene koje su homozigoti – nosioci mutacije Faktor V Leiden. Iako su dalja istraživanja potrebna za preciznije procene rizika, kod ovih žena bi trebalo uzeti u obzir rutinsku profilaksu tromboze. Procene rizika i odabrani pragovi za terapiju ne podržavaju rutinsku upotrebu profilakse tromboze kod žena koje su heterozigotni nosioci mutacije Faktor V Leiden, mutacije protrombina G20210A ili složeni heterozigoti za mutaciju FVL i G20210A. Podaci sistematskog pregleda bi trebalo da se uzmu u obzir u budućim smernicama za rizik od venskog tromboembolizma u trudnoći kod žena sa naslednim trombofilijama.

Trenutno se ne preporučuje rutinski skrining za trombofiliju kod žena bez prethodnih komplikacija trudnoće. Međutim, sprečavanje komplikacija trudnoće koje nastaju kao posledica insuficijencije placente, kao što su rekurentni pobačaj, restrikcija fetalnog rasta (rana i kasna) i mrtvorodenost, ostaje veliko zdravstveno pitanje i veliki javno zdravstveni problem. Trenutno nije jasno da li sam proces i prirodna istorija bolesti jesu u potpunosti shvaćeni, ako posmatramo nasledne trombofilije u pogledu komplikacija kasno u trudnoći i ulogu M2 haplotipa u rekurentnom pobačaju. Iako znamo da postoje bezbedni i efektivni testovi za trombofilne defekte, često ih je teško obaviti precizno i često se pogrešno interpretiraju, naročito ako se obavljaju tokom trudnoće ili nakon porođaja. Dalje, iako skrining može da identifikuje žene sa trombofilijom, nema dokazane intervencije koja bi to pratila.

Žene i sa naslednim i sa stečenim trombofilijama pod povećanim su rizikom od razvijanja i ranih i kasnih komplikacija u trudnoći. Međutim, apsolutni rizik ovih negativnih ishoda ostaje mali. U pogledu naslednih trombofilija, dostupne studije uglavnom nisu uspele da detektuju značajne ishode zbog male prevalencije ovih defekata u opštoj populaciji. Studije koje posmatraju komplikacije kasne trudnoće, klasifikaciju i definiciju restrikcije fetalnog rasta i ozbiljne preeklampsije nisu specifične i jasne, tako da se poređenje obavlja između heterogenih populacija. U pogledu terapije, osim prevencije rekurentnog pobačaja i venskog tromboembolizma kod antifosfolipidnog sindroma, nema dovoljno dokaza za upotrebu heparina i za žene sa naslednim trombofilijama i komplikacijama trudnoće i za žene sa neuspehom implantacijom posle IVF. Pre nego što skrining na trombofiliju u trudnoći može biti opravdan, potrebno je dovoljno studija koje procenjuju ove ishode.

Rezultati studija ukazuju da je distribucija rođenja i spontanijih pobačaja jednaka u različitim grupama žena, tj. u grupi žena sa konvencionalnom i novom trombofilijom, u smislu komplikacija trudnoće. Zato se preporučuje da skrining na trombofilije uključuje nove trombofilije pored konvencionalnih trombofilija. Studija takođe ukazuju da je terapija heparinom male molekularne težine efektivnija u smanjenju komplikacija trudnoće kod novih trombofilija. Ovo je dodatni razlog zašto bi trebalo ohrabriti dalje studije novih trombofilija.

Podaci studija takođe ilustruju važnost sveobuhvatne procene placentalne patologije u kontekstu placentalne infarkcije. Razmatranje potencijalne koristi testiranja placentalne funkcije rano u trudnoći i usvajanje testiranja placentalne patologije u svim budućim istraživanjima koja procenjuju heparin, da bi se sprečile komplikacije trudnoće, verovatno će unaprediti shvatanje potencijalne uloge ovog leka da bi se sprečile perinatalne komplikacije trudnoće. Biohemijske i ultrazvučne procene placentalnog razvoja i funkcije rano u narednoj trudnoći mogu biti važnije za procenu rizika od nepovoljnih perinatalnih ishoda usled placentalne infarkcije, nego intervalno testiranje majke na trombofiliju.

Normalna placentacija je neophodna za dobar ishod trudnoće. U slučaju kada je trudnoća klasifikovana kao normalna, to znači da je proces invazije maternalne cirkulacije trofoblastom okončan na način da formira fetoplacentnu jedinicu cirkulacije sa malim otporom i visokim protokom [277]. Kako se ovaj proces odvija? Ključni momenat je adekvatno formiranje cirkulatorne jedinice niskog otpora visoke cirkulacije, što je moguće zahvaljujući proizvodnji određenih faktora rasta, medijatora i vazoaktivnih supstanci poput vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (VEGF) i placentnog faktora rasta (PIGF). Naredni korak je formiranje krvnih sudova, tj. angiogeneza, kao i proizvodnja azot oksida (NO) čiji je poznat efekat upravo vazodilatacija. Suprotno tome, u slučajevima kada je placentacija neadekvatna, prisutne su interakcije između loše invazije trofoblasta i oksidativnog oštećenja. Ovo dovodi do smanjene perfuzije zbog proizvodnje brojnih inflamatornih medijatora, kao i poremećaja u remodelovanju spiralnih arterija koji je očigledan kada se posmatraju biopsije placente u trudnoćama koje su pogođene restrikcijom fetalnog rasta (FGR) i preeklampsijom [46,130,167,220].

Takođe se mogu otkriti ekstravilozni trofoblasti, endotelijalna aktivacija i skleroza spiralne arterije [203]. Kao rezultat toga, perfuzija uterine arterije se konstantno smanjuje [193], povećava se rastvorljivi fms-sličan receptor tirozin kinaze 1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1 – sFlt-1 ili sVEGFR-1), a količina i dostupnost maternih VEGF i PIGF su ograničeni [254,317].

Ova situacija može na kraju rezultovati intrauterusnoj smrti ploda zbog poremećenog i nedovoljnog dotoka krvi i hipoksičnog oštećenja. Pošto ne postoje adekvatne preventivne i terapijske mere, brz i urgentan porođaj mora se razmatrati kao opcija, međutim to može dalje uzrokovati zdravstvene probleme kod prevremeno rođene dece, povezane upravo sa prevremenim rođenjem i pojačano izražene kod već ugroženog novorođenčeta. Iz tog razloga, izuzetno je važno identifikovati žene koje u riziku i čije su trudnoće ugrožene sa FGR [252].

Pokazano je da određena medicinska stanja mogu da povećaju rizik od loše placentacije i nepovoljnog ishoda trudnoće, kao što je FGR. Neka od njih su lupus i kongenitalne srčane bolesti, kako su opisali autori. Prema sistemskim istraživanjima, hipertenzija se može kontrolisati antihipertenzivnom terapijom, ali dokazi nisu jasni u pogledu fetalnog rasta [1], a slični rezultati su pronađeni u nasumičnim kontrolisanim studijama gde stroga kontrola maternalnog krvnog pritiska nije uticala na FGR [227].

Kao što smo već pomenuli, loša placentacija dovodi do loših ishoda trudnoće, dok je FGR samo jedan od njih. Takođe, uobičajena posledica loše placentacije je preeklampsija, veoma ozbiljno stanje koje može da ugrozi i fetus i majku. Preeklampsija još uvek nije dovoljno objašnjena i shvaćena. Brojni autori podržavaju teoriju dva koraka [333] ili teoriju tri koraka [287]. Tokom normalnog procesa placentacije, kao što je već opisano, ekstravilozni trofoblast napada spiralne arterije, prodire u njihov mišićni sloj i zamenjuje njihove endotelijalne ćelije [273]. Ovo je proces takozvanog „remodelovanja“ koji širi arterije i transformiše ih u slabo-otporne i visoko-protodne krvne sudove. Prema nekim autorima, ovaj proces započinje između 10. i 12. nedelje gestacije [168]. Ukoliko proces remodelovanja ne uspe, to znači da je otpor u placentnim krvnim sudovima povećan, a protok krvi poremećen. To dovodi do oksidativnog stresa fetusa i može da ima posledice na fetalni rast. Neki autori su opisali različite stadijume preeklampsije. U stadijumu 1, smanjena invazija trofoblasta sprečava adekvatno remodelovanje i uzrokuje oštećenje krvnih sudova [185]. U stadijumu 2, oštećeno tkivo proizvodi određene faktore kao što su već pomenuti sFlt-1, zatim rastvorljivi endoglin (sENG), ko-receptor za transformisanje faktora rasta (TGF)- β 1 i - β 3. Za ove supstance se zna da posreduju inflamaciji u maternalnim tkivima i uzrokuju endotelijalnu disfunkciju, klinički predstavljenu kao hipertenzija i proteinurija nakon 20. nedelje gestacije i poznatu kao rano otpočela preeklampsija [209,350].

Invazija trofoblasta se dešava u stanjima niskih nivoa kiseonika i glukoze, koji su mnogo niži od onih u maternalnom serumu, međutim ovo stanje je potpuno fiziološko. Sa druge strane, nedovoljna invazija maternalnih arterija i loše remodelovanje se dešava tokom rane trudnoće, čak i kod onih žena čiji je protok krvi normalan. Stoga, prema nekim autorima, ne samo protok krvi već i neki drugi faktori doprinose lošoj placentaciji i remodelovanju [51,327].

Do danas nema efikasnog preventivnog i terapijskih pristupa za lošu placentaciju. U nekim slučajevima ovo stanje može čak i da se potceni, dovodeći do ozbiljnog krvarenja [10].

Sa druge strane, incidenca i prevalenca ovog stanja rastu širom sveta i iz tog razloga, kao i zbog ozbiljnosti i posledica koje može da ostavi, veoma je važno pravovremeno prepoznati problem. Ipak, nedostaju dokazi o prevenciji i ranoj dijagnostici. Neophodne su dalje nasumične kontrolisane studije sa ciljem prikupljanja dokaza i postavljanjem i ažuriranjem kliničkih smernica [268].

Abnormalna placentna invazija mišićnog sloja uterusa se naziva placenta akreta, sa nekoliko podkategorija [10,116,180]. Sa druge strane, placenta perkreta je stanje u kom placenta napada sve slojeve uterusa, sa invazijom izvan uterusa, na primer u bešiku ili druge pelvične strukture. Placenta inkreta zahvata samo mišićni sloj uterusa [10,116,180]. Placenta akreta je najčešći podtip i dešava se u 75% slučajeva, dok se placenta perkreta dešava u oko 7% slučajeva [116]. Neki epidemiološki podaci ukazuju na to da carski rez predstavlja faktor rizika za placentu akretu zbog toga što postoje neki dokazi da stopa placente akrete prati stopu carskog reza [365]. Starost iznad 36 godina je takođe povezana sa rizikom od placente akrete, zatim pušenje, hipertenzija tokom trudnoće, prethodne ginekološke intervencije, naročito ako su ostavile ožiljke unutar uterusa, kao što su miomektomije i kiretaže [44,98,192,258].

Abnormalna placentna invazija se dešava zbog neadekvatnog placentnog vezivanja za mišićni sloj uterusa. Prema nekim teorijama, placenta akreta je rezultat defekta bazalne membrane zajedno sa nepotpunim razvojem Nitabuch membrane. Nitabuch membrana predstavlja fibrinski sloj između kompaktnog endometrijalnog sloja i citotrofoblasta. To dalje vodi ka abnormalnom procesu decidualizacije i loše placentacije [44,98]. Druga teorija se oslanja na povećanu ekspresiju CR-1 proteina i u invazivnim placentnim ćelijama i trofoblastnim ćelijama, što dovodi do disfunkcije i loše placentacije [27]. U slučajevima kada je u uterusu prisutan ožiljak, on fizički onemogućava proces placentacije usled mehaničkog oštećenja [270].

Kada se razvije abnormalna placenta, poput placente akrete, postoji urgentna potreba da se stanje dijagnostikuje što je pre moguće, a rizik od komplikacija trudnoće se povećava [44,98,144,192]. Prenatalna dijagnoza se oslanja na tri dijagnostičke mere, tj. prepoznavanje simptoma i znakova, kao i korišćenje metoda vizuelizacije, kao što su ultrazvuk i magnetna rezonanca (MRI) tokom drugog i trećeg trimestra. Ultrazvuk je moguće primeniti rano u trudnoći, tokom prvog tromesečja, ali njegova senzitivnost i specifičnost su mnogo veći kasnije tokom trudnoće [64,297]. Prvi ultrazvuk koji je korišćen za dijagnozu placentnih abnormalnosti je naravno bio grayscale ultrazvuk, koji je mogao da prikaže placentne abnormalnosti kao takozvani „gubitak hipoehoične retroplacentne (čiste) zone“ što se smatralo da predstavlja abnormalnu ekstenziju placentnih vilusa u mišićni sloj [161]. Takođe, brojne lakunarne formacije su ukazivale da postoje neke abnormalnosti u pogledu placentacije i smatralo se da su pouzdan znak [115,161]. Međutim, ukupna senzitivnost „grayscale“ ultrazvuka nije tako visoka, nalazi se u rasponu od 50% do 87%, i ponekad nije dovoljna [73,115,159,161,166]. Ali, nakon uvođenja kolor Dopplera u kliničku praksu, omogućena je bolja vizuelizacija, uteroplacentna cirkulacija postaje vidljivija, a abnormalnosti očiglednije [65,73,159,161]. U većini slučajeva, loša placentacija je povezana sa hiper-vaskularizacijom u placenti i između placente i osnovnih struktura, poput uterusa odnosno miometrijuma. Neki klinički

lekari kombinuju “grayscale” ultrazvuk sa kolor Dopplerom u cilju postizanja bolje senzitivnosti od oko 90%, dok su prediktivne vrednosti u rasponu između 95% i 98% [73].

Kao što je već pomenuto, fetus započinje svoj razvoj u stanju niskog nivoa kiseonika, ali se placentna oksigenacija menja tokom trudnoće, s tim da je ovo najizraženije između prvog i drugog tromesečja [360,361,367]. Tako se koncentracije kiseonika povećavaju sa manje od 20 mmHg u 10. nedelji gestacije na preko 50 mmHg u 12. nedelji, zajedno sa početkom maternalne intravilozne cirkulacije [160].

Tokom trudnoće, loša placentacija i invazija maternih krvnih sudova su odgovorni za loše ishode trudnoće, uključujući i komplikacije i kod majke i kod deteta [275]. Zahvaljujući istraživanjima Doppler protoka, što uključuje merenje indeksa rezistencije, indeksa pulsatilnosti i bilateralni dijastolni zarez uterine arterije (bilateral uterine artery notching - BN), obezbeđuje se uvid u proces placentacije. Ove metode se često koriste kao metod skrininga za predviđanje budućeg ishoda trudnoće [62,145].

Najnovije ultrazvučne metode su poboljšale uvid u vaskularnost jajnika, uterusa, placentne i fetusa. Zahvaljujući poboljšanom ultrazvučnom procenjivanju, određena patološka stanja koja se dešavaju tokom trudnoće sada mogu biti preciznije i brže opisana. Ovo je naročito važno u smislu sprečavanja loših ishoda trudnoće povezanih sa placentnom insuficijencijom [118]. Kolor Doppler je koristan i često se primenjuje kada se procenjuje fiziologija fetusa ili placentne. Kolor Doppler je naročito važan kod visokorizičnih trudnoća, kada su ugroženi placentna cirkulacija ili fetalni protok krvi. Na primer, u slučaju viscelarno-cerebralnog šanta, on može da opiše protok u umbilikalnoj arteriji i srednjoj cerebralnoj arteriji sa jedne strane, i u venskim krvnim sudovima, kao što je ductus venosus, sa druge strane. Takođe je važan u proceni uteroplacentnog protoka krvi, prepoznajući mesta različitog otpora u uterinoj arteriji i bazalnoj oblasti [187]. Ovo je način merenja i procene protoka kroz uterinu arteriju i umbilikalne krvne sudove. Ova procena je veoma važna pošto je protok ugrožen kod preeklampsije i može imati negativne posledice na trudnoću. Dijastolni zarez, koji je prisutan u 26. nedelji gestacije i uočen tačno korišćenjem kolor Dopplera, jeste indikator rizika za preeklampsiju tokom rane trudnoće. Drugi važni nalazi koji se mogu zabeležiti korišćenjem kolor Dopplera uključuju povećan dijastolni protok u srednjoj cerebralnoj arteriji fetusa, ukazujući na postojanje šanta između visceralne i cerebralne cirkulacije. Reverzan dijastolni protok u umbilikalnoj arteriji ukazuje na povišen intervilozni pritisak u okviru placentne i neobično visoku pulsatilnost u umbilikalnoj veni, što dalje ukazuje na to da je frekvencija srca fetusa povišena i da fetus može biti ugrožen. S obzirom na to da je vaskulatura placentne u ranoj trudnoći prilično primitivna, svako uočavanje protoka krvi je verovatno patološki nalaz [165,238]. Tako da kolor Doppler može da bude veoma koristan u proceni smanjenja placentne perfuzije, na primer u slučaju retroplacentnog krvarenja [118]. Ukoliko je krvarenje prisutno u okviru placentne, kolor Doppler može takođe biti od koristi za uočavanje ovih patoloških nalaza, s obzirom na činjenicu da placenta ima tendenciju da pokaže hipohogena područja koja se mogu videti uz pomoć kolor Dopplera [119].

Doppler ultrazvuk se dosta koristi za proučavanje normalne placentacije i formiranja krvnih sudova. Brojne grane uterinih arterija se vide tokom ovog procesa remodelovanja, a ceo proces može da se vidi i zabeleži korišćenjem Doppler ultrazvuka [169]. Tokom trudnoće, protok krvi se menja u smislu otpora, a može se uočiti progresivno pogoršanje otpora u uterinoj arteriji koje se nastavlja do kraja trudnoće [110,164]. Sredinom trudnoće, otpor u spiralnim arterijama je niži u centralnom delu, u poređenju sa perifernim krvnim sudovima [230]. Ovo je u skladu sa anatomskim nalazom izduživanja i širenja uterine vaskularne mreže [146]. U tom smislu, protok krvi u spiralnim arterijama se povećava sa nekoliko mililitara na početku na čak 700 mL u minutu na kraju trudnoće [284]. Ovo je najizraženija promena, koja se dešava tačno na nivou spiralnih arterija, koje postaju flakcidne i

raširene, a to je posledica gubitka miocita i njihove zamene sa fibrinom [272,273]. Ovaj proces je moguć samo u prisustvu trofoblastnih ćelija [173].

Još pre više od dve decenije tražena je korelacija Doppler protoka, visine D-dimera i efekata primene LMWH. Praćeno je 165 žena i 202 trudnoće kod naslednih i stečenih trombofilija. Sve pacijentkinje su dobijale dozu od 500 IU dalteparina dnevno potkožno, a doze su podešavane zavisno od nivoa D-dimera i vrednosti anti Xa aktivnosti na 2 do 3 nedelje. Kod 86% trudnica praćenjem je podizana doza LMWH. Srednja dnevna doza LMWH bila je 5000 do 11200 IU između 6-40 ng. Zaključeno je da je potrebno podizati doze LMWH da bi se adekvatno pratila trudnoća [42].

U opsežnoj studiji koja je obuhvatila 1096 pacijentkinja, praćen je nivo D-dimera i efikasnost antikoagulantne terapije. Sprovedena je kod osoba koje su imale RPL u svojim podacima. Obuhvatila je vremenski period od 2012. do 2015. godine, a randomizacijom su pacijentkinje podeljene u dve grupe. Jedna grupa je dobijala samo aspirin, dok je druga imala LMWH. Praćen je nivo D-dimera, kao i navedeni parametri koji upoređuju primenu LDA u kombinaciji sa LMWH u odnosu na samostalnu primenu aspirina (92,71% vs 61,68%, $P < .0001$). Ipak ako se prati samo nivo vrednosti D-dimera (87,08% vs 83,76%, $P = .48$), nije uočena statistička značajnost. Ipak, kod pacijentkinja gde je postignut zadovoljavajući nivo D-dimera, povećana je živorođenost (92,88%), u odnosu na grupu pacijentkinja gde vrednosti D-dimera nisu bile adekvatne ($P < .001$) [30].

Rad koji je objavljen u BJOG, gde je praćen efekat davanja LMWH i aspirina na rast ploda, protok arterije uterine, kao i arterije umbilikalne kod trudnoće opterećene hereditarnom trombofilijom, kao i multicentrična internacionalna studija, poređena sa FRUIT studijom, uključila je 139 pacijentkinja pre 12. nedelje gestacije. Kriterijume za definisanje ranijeg porođaja ograničila je na porođaje pre 34 ng, rađanje dece sa IUGR, a u ispitivanoj grupi sprovedla je primenu kombinacije LMWH i aspirina, sa jedne strane, dok je druga grupa pacijentkinja primala samo terapiju aspirinom. Analizom parametara cirkulacije nisu našli statističku značajnost u vremenskim intervalima od 20-24 ng, 28-30ng, 34-36ng [2].

Iako je dobro poznato da praćenjem protoka kroz umbilikalnu arteriju možemo upotpuniti sliku stanja trudnoće ipak, u stanjima hereditarnih trombofilija, nisu sprovedene precizne studije. Poređenje uteroplacentne, kao i fetoplacentne cirkulacije, sa histopatološkim stanjem posteljice dalo bi mnogo relevantniju sliku kompletnog stanja.

Interesantni su podaci sedmostrukog povećanja rizika od fetoplacentne trombotične vaskulopatije (odds ratio [OR]: 7.5, 95% interval poverenja [CI]: 1.3–44.3) uz ishemične lezije (OR: 7.5, 95% CI: 1.2–46.1). Ispitivanja nisu dala ubedljivu statističku relevantnost ukoliko je majka bila nosilac Leiden mutacije (OR: 8.2, 95% CI: 1.5–43.5), ali zato postoji sedmostruko veći rizik ishemičnih lezija ukoliko je fetus nosilac ishemične mutacije (OR: 6.7, 95% CI: 1.3–35). Time se potvrđuje da je osnova patološkog zbivanja dominantnije klinički izražena ukoliko je nosilac mutacije Leiden fetus [313].

Značaj praćenja Dopplera, posebno analizom cirkulacije kroz telo fetusa, pandan je praćenju cirkulacije kroz telo odrasle osobe. Uz klasične poremećaje cirkulacije, pažnju moramo usmeriti i na bubrežnu perfuziju, što predstavlja fiziološki proces formiranja plodove vode.

Istraživanje Doro i sar. ukazuje na korelaciju renalnog vaskularnog indeksa (VI), indeksa protoka (FI), kao i na vaskularizaciju. Tehnikom VO-CAL praćen je vaskularni indeks fetalne i placentalne hemodinamike kod svih fetusa ispod desetog percentila za očekivanu telesnu masu. Rađena je korelaciona analiza renalnog korteksa i starosti gestacije, uz sprovedenu podelu na 4 podgrupe prema dobijenoj slici hemodinamizma u odnosu na renalne indekse. Omogućeno je poređenje kroz dve globalne grupe. Ukupno je analiziran 81 fetus. Zaključeno je da poremećaj perfuzije bubrega pozitivno korelira sa poremećajem količine plodove vode, ali se ne uočavaju poremećaji protoka kroz ductus venosus. Kod plodova gde je postojala najizraženija patologija hemodinamske slike, sa

poremećajem cirkulacije kroz umbilikalnu arteriju, arteriju cerebri mediju, kao i ductus venosus pulsatilni indeks, postojao je značajno manji perfuzioni indeks renalnih arterija. Zaključuje se da je vaskularni renalni indeks visoko statistički značajno povezan sa poremećajem protoka kroz ductus venosus, ali autori daju sugestiju koja se odnosi na kasnije sprečavanje mogućih adultnih bolesti, jer kod ovakve intrauterine patnje bubrega moguće je kasnije očekivati pojavu morbiditeta nefrološke prirode kod neonatusa i u adultnoj fazi života [90].

Relevantnost Doppler protoka kroz umbilikalnu arteriju, posebno u stanjima hereditarnih trombofilija, potvrđuje studija Lindquista i sar. Kod Leiden mutacije sedmostruko je povećan otpor protoka kroz umbilikalnu arteriju odds ratio [OR]: 7.5, 95% interval poverenja [CI]: 1.3–44.3). Ishemične lezije su nađene (OR: 7.5, 95% CI: 1.2–46.1), dok su manje zastupljene kod stanja Leidena majki (OR: 8.2, 95% CI: 1.5–43.5), ali su dominantno izraženi kod stanja Leidena fetusa, što pokazuje i sedmostruko povećan nivo lezija placente (OR: 6.7, 95% CI: 1.3–35) [213].

Arias i sar. su uspeli da uoče trombotičke lezije kod 11 žena sa lošim ishodima trudnoće. Kod 54% žena je pronađen Faktor V Leiden, dok je 23% žena imalo deficit proteina S [18]. Dizon-Townson [85] je sa saradnicima otkrio da je placentna infarkcija bila prisutna kod fetusa koji su bili nosioci mutacije za Faktor V Leiden. Vern sa saradnicima [351] je otkrio da je stopa placentne infarkcije bila značajno viša kod fetusa koji su bili nosioci Faktora V Leiden i G20210A mutacija u poređenju sa normalnim placentama. Sa druge strane, neki autori nisu pronašli vezu između loših ishoda trudnoće i patoloških trombotičkih promena u ispitivanim placentama [244]. Kao što možemo videti, nalazi su kontroverzni. U normalnim trudnoćama protok krvi se povećava tokom trudnoće. Ovo je praćeno dilatacijom spiralnih arterija, a ceo proces se okončava do 20. nedelje gestacije [48].

Pošto nije moguće koristiti invazivne tehnike tokom trudnoće, jedina opcija je neinvazivni Doppler ultrazvuk i određeni indeksi koji pokazuju protok krvi. Ovi pokazatelji uključuju odnos sistola i dijastola (S/D), rezistentni indeks (RI) i indeks pulsabilnosti (PI). Uterina rezistentnost se reflektuje putem otpora u arkuatnim, spiralnim i radijalnim arterijama.

Otpor bi trebalo da se smanjuje tokom trudnoće [235,320,344]. Umbilikalna arterija reflektuje otpor u placentnim krvnim sudovima. Otpor u umbilikalnoj arteriji bi takođe trebalo konstantno da se smanjuje, a ovo je u direktnoj vezi sa placentnim razvojem [320,344]. Kada je placentacija loša otpor je visok, a cirkulacija ugrožena. U ekstremnim slučajevima koji su obično povezani sa FGR, odsutan ili reverzan dijastolni protok će se videti u umbilikalnoj arteriji [117,301]. Postoji pretpostavka da trombofilija uzrokuje abnormalni protok krvi u uteroplacentnoj jedinici i kompromituje fetus. Intrauterini zastoj u rastu može takođe da se poveže sa ovim fenomenom, kako navode rezultati nekih studija. Doppler nalazi takođe ukazuju na visok S/D odnos u slučajevima intrauterinog zastoja u rastu što dalje implicira da je otpor u uteroplacentnoj jedinici visok, a protoci nedovoljni [117,301]. Ovo je takođe podržano nalazima u krvnim sudovima nakon porođaja, naročito kada se uporede sa normalnim trudnoćama [122,131,234].

Ova Doppler ispitivanja se uglavnom vrše na ženama sa antifosfolipidnim antitelima. U poređenju sa normalnim trudnoćama, pronađeni su povišeni nivoi antikardiolipinskih antitela [89]. Najveći rizik za komplikacije i loše ishode trudnoće su bili abnormalni rezistentni indeksi u 18. i 24. nedelji trudnoće [72].

Tokom trudnoće, pojačana je proizvodnja PAI-1 tako da je to razlog zašto neki naučnici veruju da trudnoća prirodno predstavlja prokoagulantno stanje. Takođe, povećana je i proizvodnja PAI-2, što dalje dovodi do prokoagulantnog stanja [290]. Međutim, kod žena sa preeklampsijom, ovi nivoi su još viši [100] i čini se da su koncentracije u pozitivnoj vezi sa placentnim i fetalnim oštećenjem [369]. Neke studije su imale za cilj da istraže fibrinolizu tokom drugog tromesečja i da pokažu da li je postojala razlika između žena sa BN koje su razvile preeklampsiju/IUGR i onih sa BN koje nisu [155].

Studija koju je sproveo Hunt sa saradnicima, pokazala je da je globalna fibrinolitička aktivnost merena nivoima D-dimera bila niža kod onih sa BN u poređenju sa zdravom kontrolnom grupom [155]. Žene sa BN i prethodno postojećim IUGR i/ili preeklampsijom su imale ozbiljnije promene u fibrinolitičkoj aktivnosti u poređenju sa zdravim ženama, sa nižim PAI-2 nivoima, višim PAI-1 nivoima, višim PAI-1/PAI-2 odnosom i tkivnim aktivatorom plazminogena (t-PA) nivoima [155]. t-PA nivoi su povišeni kod žena sa preeklampsijom, a ta vrednost je u negativnoj korelaciji sa telesnom težinom na rođenju [53].

Pokazano je da D-dimer ima tendenciju rasta tokom trudnoće, što je povezano sa gestacijskom starošću, ali ovo povećanje varira u zavisnosti od podtipa D-dimera, senzitivnosti i specifičnosti [183,189,196,288,357]. Neke studije ukazuju na to da povećanje D-dimera može da bude povezano sa komplikacijama trudnoće, kao što su IUGR i preeklampsija [75,151,310,338] ili naslednim trombofilijama što takođe može da doprinese lošim ishodima trudnoće [96].

Intrauterini zastoj u rastu ploda (IUGR) ili fetalni zastoj u rastu (FGR) je stanje koje se dešava kada fetus nije sposoban da dostigne svoj pun potencijal rasta. Ovo je relativno uobičajeno stanje sa procenjenom incidencom od oko 5% u opštoj populaciji. Izuzetno je važno zbog posledica koje može imati na dalji psihomotorni razvoj. Takođe, perinatalne komplikacije pripisane IUGR mogu biti ozbiljne, uključujući smrt fetusa, prevremeno rođenje, neonatalnu smrt, ugrožavanje fetusa tokom porođaja, čest morbiditet u neonatalnom periodu, indukciju porođaja i potrebu za porođajem carskim rezom [155]. IUGR je u vezi sa preeklampsijom čak u jednoj trećini slučajeva [99,298]. Ukoliko je preeklampsija ozbiljna i opasna po život, prevremeni porođaj može biti jedina opcija, te je ovo razlog za 15% prevremenih rođenja [298]. Rizik od mortaliteta je u ovim slučajevima petostruko povećan [204].

Doppler ultrazvuk može da bude korisna alatka u otkrivanju žena koje su pod visokim rizikom od loših ishoda trudnoće. Doppler pregled i beleženje BN uterine arterije ili povišen indeks pulsatilnosti mogu da uoče kod onih žena koje su pod visokim rizikom od komplikacija trudnoće [8,52,216]. Doppler ultrazvuk je naročito senzitivan u smislu uočavanja žena pod rizikom od rane preeklampsije i IUGR [95]. Endotelijalna disfunkcija koja se brzo dešava je ključni nalaz u otkrivanju i preeklampsije i IUGR, dok abnormalna placentacija i ishemija uteroplacentne jedinice predstavljaju osnovne mehanizme dejstva [95,298].

Dijagnoza IUGR može ponekad predstavljati izazov i ima malu stopu detekcije u rutinskoj kliničkoj praksi [112].

Sa druge strane, za SGA se mogu uzeti u razmatranje bebe koje su konstitucionalno male i ne predstavljaju ciljnu grupu za ranu dijagnostiku i prevenciju [71]. Studija koju je sproveo Crovetto sa saradnicima je pokazala da se biofizički parametri koji uključuju krvni pritisak i Doppler umbilikalne arterije mogu koristiti za predikciju SGA, sa malo većom prediktivnom vrednošću u poređenju sa starim epidemiološkim podacima [71]. Moguće objašnjenje je to da placentna insuficijencija koja u osnovi IUGR nije važna kao u slučaju preeklampsije, a biofizičke mere su manje senzitivne za ovo stanje [71]. Pokazalo se da je kombinacija Dopplera uterine arterije i percentila koji se koriste za izražavanje fetalnog rasta najbolja kombinacija u smislu predviđanja IUGR i SGA [113,114]. U kliničkoj praksi je osnovno napraviti razliku između SGA beba i onih koje su konstitucionalno male. Pokazalo se da je do danas Doppler uterine arterije najbolji alat za ovu svrhu [333]. Pošto postoji pretpostavka da SGA fetusi sa normalnim protokom krvi umbilikalne arterije imaju dobar perinatalni ishod, izuzetno je važno razlikovati ih od fetusa sa ograničenjem rasta [333]. Međutim, prethodne studije su izvestile loše perinatalne ishode kod SGA fetusa sa normalnim umbilikalnim Doppler nalazima [343]. Trudinger je sa saradnicima otkrio da je 76% SGA beba sa normalnim Dopplerom uterine arterije imalo neke perinatalne komplikacije, kao i produženi boravak u bolnici [343].

U studiji koju je sproveo Gazziano sa saradnicima [127], izveštena je stopa mortaliteta od 3% i 6% za intraventrikularno krvarenje, bez obzira na to što su bebe imale normalne Dopplere uterine arterije. McCowan je sa saradnicima pronašao hipoglikemiju kod 25% SGA beba sa normalnim Dopplerom uterine arterije [233]. Doppler umbilikalne arterije ne može da odredi precizno blage forme placentne abnormalnosti [114,117].

Rigiano sa saradnicima [296] je pokazao da je kod SGA beba protok umbilikalne vene poremećen pre nego što Doppler uterine arterije pokaže insuficijenciju, ukazujući na to da Doppler ne pokazuje pod obavezno placentnu abnormalnost u ranom stadijumu.

IUGR je još uvek jedan od najčešćih razloga za perinatalni morbiditet i mortalitet. U velikom broju slučajeva, on je rezultat placentne insuficijencije. Ako je placentna abnormalnost preterano izražena i preti fetusu, urgentan carski rez može biti opcija, obično pre 32. nedelje gestacije. Za oko 40% ovih trudnoća [179] carski rez je neophodan kako bi se izbegao maternalni mortalitet. U nekim slučajevima IUGR placentna cirkulacija može biti kompromitovana što se ispoljava kao abnormalni Doppler nalaz umbilikalne arterije [186]. Ove abnormalnosti uključuju loš uteroplacentni protok krvi, abnormalni oblik placente sa ekscentričnom insercijom pupčane vrpce [257] i neadekvatnim formiranjem perifernih horionskih resica zbog ugrožene fetalne angiogeneze [199].

Dalja patologija se odnosi na trombotičku okluziju spiralnih arterija u nekim slučajevima, što dodatno kompromituje već oštećenu uteroplacentnu jedinicu. Mehanizmi odgovorni za ovaj fenomen uključuju aktivaciju kaskade koagulacije, što dalje vodi ka taloženju fibrina i okluziji fetalnih krvnih sudova [315].

Progresivna hipoksija i acidoza mogu da ugroze fetus [255] dovodeći do male procenjene fetalne težine (< 600g) i/ili LGA (< 26 nedelja) i predstavljaju rizik za fetalnu/neonatalnu smrt i morbiditet. Prema nekim autorima, 78% ispitane populacije žena je imalo abnormalni Doppler uterine arterije sa BN, što je bilo u vezi sa decidualnom vaskulopatijom i brzom maturacijom resica [352].

Kohortna studija sa 47 IUGR fetusa je otkrila da je abnormalan Doppler uterine arterije imao značajnu prediktivnu vrednost za ishemične vilozne promene i placentne infarkcije [156]. Pored toga, kontrolna studija koja je uključila 90 IUGR fetusa je pokazala da je abnormalni Doppler uterine arterije bio povezan sa ishemijom i trombozom placente [111]. Neki autori takođe ističu činjenicu da je placentna vaskulopatija odgovorna za IUGR, kao i druge komplikacije trudnoće, a ne trombofilija majke [352], što je u skladu sa nalazima placentnog oštećenja u histopatološkim uzorcima resica [322].

Tokom praćenja našeg uzorka, napravili smo studiju slučajeva i kontrole, ispitujući vezu između IUGR i naslednih trombofilija majke. Ova studija je analizirala prevalencu naslednih trombofilija kod žena sa IUGR nepoznatog uzroka (slučajevi) i kod žena čije su trudnoće sa neželjenim događajima (kontrole), i testirala je vezu između naslednih trombofilija sa IUGR nepoznatog uzroka kod ženama koje su se porodile na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog Centra Srbija u periodu od decembra 2014. do decembra 2017. godine. IUGR je jedan od najčešćih razloga za upućivanje trudnica na našu kliniku. Identifikovani fetusi sa manje od 10. percentila težine za gestacijski uzrast se prate radi fetalnog rasta i fetalne fiziologije tokom vremena na našoj klinici. Normalna dinamika rasta, normalne vrednosti Doppler protoka umbilikalne arterije i normalna količina amniotske tečnosti ukazuju na konstitucionalno mali fetus ili minimalni uticaj uteroplacentne insuficijencije na fetus, i te pacijentkinje se otpuštaju sa klinike i prate se ambulantno i nisu uključene u studiju. U slučajevima potvrđenog IUGR primenili smo protokole slične Protokolu rukovođenja zasnovanog na studijama koji su predložili Gratakos i Figueras.

Kriterijumi za uključivanje su bili pojedinačno živo rođenje sa prenatalno dijagnostikovanom IUGR nepoznatog uzroka (što je potvrđeno rođenjem novorođenčadi sa telesnom težinom na rođenju ispod 10. percentila za gestativni uzrast i pol) i obavljenim testiranjem na nasledne trombofilije: Protrombin G20210A mutaciju, Faktor V Leiden mutaciju, homozigotnost na MTHFR C677T, homozigotnost na 4G/4G mutaciju u plazminogen aktivator inhibitor 1 (PAI-1) gen mutaciji.

Kriterijumi za isključivanje su bili sistemska stanja majke (pregestacioni dijabetes klase C, D, R i F, hronična hipertenzija, hronična bubrežna oboljenja, sistemski lupus eritematosus, antifosfolipidni sindrom), hronična hipoksemija majke (zbog srčanog oboljenja, pulmonalnog oboljenja ili hematoloških poremećaja), pothranjenost majke i gastrointestinalna stanja/oboljenja, kratak period između trudnoća, uteri faktori (veliki fibroidi, anomalije jajovoda), zloupotreba određenih supstanci (korišćenje droga od strane majke ili preterano korišćenje alkohola), kao i trudnoće postignute asistiranim tehnikama reprodukcije. Kontrolna grupa su bile žene sa pojedinačnim trudnoćama bez neželjenih događaja koje su se porodile na našoj Klinici i ispunjavale kriterijume za uključivanje i isključivanje.

Pošto su FVL i PT mutacije gena jedine nasledne trombofilije koje nisu pod uticajem trudnoće i koje mogu adekvatno da se testiraju u trudnoći, svi slučajevi su odabrani među tim ženama sa IUGR u ispitivanoj trudnoći, a koje su bile testirane na nasledne trombofilije najmanje osam nedelja postpartum. Posledično, sve kontrolne žene su bile odabrane među ženama testiranim na nasledne trombofilije pre ispitivane trudnoće prema antenatalnim smernicama za skrining (lična ili porodična anamneza sa venskim tromboembolizmom, veća starost, gojaznost, pušenje i akušerski faktori rizika kao što su rekurentni gubitak trudnoće, prethodne trudnoće sa abrupcijom placente, prevremeni porođaj ili preeklampsija). Svi slučajevi su testirani na nasledne trombofilije u puerperalnom periodu u DiaLab laboratoriji, a testiranje je uključivalo FVL, PAI-1, MTHFR i PT mutacije gena. Testiranje je izvršeno na genetičkom analizatoru ABI 3130 – Applied Biosystems®; kit Elucigene® TRP-F Thrombosis Risk Panel+PAI-1.

Grupa sa slučajevima se sastojala od 33 slučaja sa IUGR nepoznatog uzroka, a kontrolna grupa je uključivala 66 žena sa trudnoćama bez neželjenih događaja. Kako bi se izbegla pristrasnost selekcije, primenili smo neophodne principe u dizajnu studija slučajeva i kontrola. Stoga smo u odabiru slučajeva jasno definisali šta je slučaj (žene sa neobjašnjenim IUGR koje su obavile testiranje na nasledne trombofilije), primenili objektivne kriterijume za dijagnozu stanja koje se proučava (IUGR), i uključili sve vezane slučajeve koji su razvili stanje (IUGR) tokom perioda proučavanja na našoj klinici. Dalje, primenili smo sve kriterijume za uključivanje na kontrolnu grupu. Štaviše, odabir kontrolne grupe je reprezentativan za populaciju koja je proizvela slučajeve (isto geografsko područje gde žive proučavani slučajevi, ista rasa, ista klinika, itd). Odluka da odaberemo kontrole među ženama koje su već prenatalno testirane na trombofilije je zasnovana na činjenici da su šanse za nasledne trombofilije manje kod žena sa niskim rizikom, a obavljanje testa na polimorfizam trombofilija je skupo. Kako bismo izbegli druge potencijalne izvore pristrasnosti, izvršili smo pojedinačno uklapanje. Da bismo postigli da kontrole budu slične slučajevima primenili smo pojedinačno uklapanje za vreme hospitalizacije (od decembra 2014. do decembra 2017. godine), uzrast, etnička pripadnost i pušački status. Zbog brige oko dovoljnih brojeva u stratifikovanoj analizi, i da bismo dodali snagu studiji, s obzirom na očekivanu nisku prevalencu naslednih trombofilija među kontrolama, odabrali smo jače šeme uklapanja. Svaki slučaj je uparen sa dve zdrave žene koje su imale najmanje jednu normalnu trudnoću i koje su se porodile u okviru proučavanog perioda i te žene su formirale kontrolnu grupu (66 žena).

Uzorak od 99 učesnica rezultuje snagom od više od 80% za uočavanje OR od 1,5 na nivou značaja od 5%. Dve grupe su poređene korišćenjem Student testa, Fisher testa i Pearson chi squared testa. Tačne p vrednosti su korišćene tamo gde je bilo prikladno. Veza između binarne zavisne

varijable i nezavisnih varijabli je ispitivana korišćenjem logističke regresione analize. Svi podaci su analizirani korišćenjem SPSS 22 (IBM corp.). Sve p vrednosti manje od 0.05 su smatrane značajnim. Statističke analize su izvršene sa SPSS softverom za Windows verziju 6 (SPSS, Čikago). Vrednosti su smatrane kao značajne na $P < 0.05$.

Ova studija slučajeva i kontrola je pokazala značajno veću prevalencu naslednih trombofilija kod žena sa IUGR nepoznatog uzroka u poređenju sa ženama sa trudnoćama bez neželjenih događaja. Dalje, pokazana je visoko značajna veza između PAI i MTHFR trombofilija i IUGR nepoznatog uzroka.

Pronašli smo visoku prevalencu naslednih trombofilija u grupi slučajeva u poređenju sa kontrolnom grupom, što je u skladu sa rezultatima meta-analize koju su izvršili Alfirevic i sar. i drugih studija slučajeva i kontrola. Ipak, prevalenca svih naslednih trombofilija u studiji Jamala i sar. je bila 55,9% u grupi slučajeva, naspram 10,3% u kontrolnoj grupi, što je mnogo niže od prevalencu u našim proučavanim grupama. Razlike među ovim rezultatima bi mogle da budu posledica varijacija među našim ispitanicama i onima koje su proučavali Jamal i sar. Njihovi slučajevi su uključivali sve IUGR subjekte, dok smo mi uključili samo one sa nepoznatim uzrokom IUGR. Osim toga, njihova kontrolna grupa je izabrana iz opšte populacije žena, gde je prevalenca naslednih trombofilija viša u poređenju sa populacijom žena visoko rizičnih za trombofilije odakle je naša kontrolna grupa. Dalje, svesni smo činjenice da prevalenca svih trombofilija i različitih vrsta naslednih trombofilija zavisi od rase i etničkog porekla. U populaciji Istočne Azije, deficiti proteina C i proteina S su daleko više zastupljeni od MTHFR, protrombina i FVL mutacija, što nije slučaj u Evropi.

Značajna veza između IUGR nepoznatog uzroka i PAI-1 i MTHFR gen mutacija pronađena u našoj studiji je u skladu sa rezultatima većine drugih studija slučajeva i kontrola koje su procenjivale vezu ovih stanja u opštoj populaciji žena sa IUGR. Suprotno tome, Said i sar. nisu pronašli vezu između IUGR i PAI-1 i MTHFR gen mutacija. Ipak, ove razlike mogu da se objasne ogromnim razlikama u pogledu rasne i etničke pripadnosti među učesnicama u studijama čiji su rezultati konfliktni.

Prema našem saznanju, naša studija je prva koja proučava vezu između naslednih trombofilija i IUGR nepoznatog uzroka. Dalje, brojni i veoma strogi kriterijumi za isključivanje su omogućili odabir homogenih grupa učesnica u studiji, samim tim eliminišući veliki broj potencijalnih konfiguratora studije. Osim toga, pazili smo prilikom načina dodeljivanja slučajeva sa namerom da izbegnemo pristrasnost. Koristili smo slučajne, umesto prevalentnih slučajeva za opisivanje ispitanica studije. Slučajevi su bile žene bez faktora rizika za nasledne trombofilije pre trenutne trudnoće iskomplikovane sa IUGR. Dalje, prilikom odabira kontrolnih ispitanica, izlaganje faktorima rizika i konfiguratorima je bilo tipično za to u populaciji koja je "pod rizikom" da postane slučaj – da budemo precizniji, osobe koje nemaju procenjivano stanje pod istragom, ali koje bi bile uključene u studiju kao slučajevi da imaju. Pored toga, izvršili smo pojedinačno poklapanje kako bismo dodatno eliminisali konfigurisanje i čak izvršili dodatno statističko podešavanje za konfiguratore. Dodatno, naša studija je procenjivala vezu između naslednih trombofilija i samo IUGR nepoznatog uzroka pregledom medicinskih istorija, podataka i beležaka slučajeva i kontrola u jednom zdravstvenom centru. Vođenje medicinskih podataka u našoj klinici je uniformno i pouzdano, obezbeđujući da su procenjivani podaci precizniji od podataka koji zavise od pamćenja pacijenata ili nekonzistentnih podataka koji se dobijaju iz više zdravstvenih centara.

Međutim, broj proučavanih slučajeva je bio ograničen retkošću stanja koja su istraživana i ovo priznajemo kao ograničenje studije. Pored toga, kontrole su odabrane iz opšte populacije žena, ali iz visoko rizične populacije za nasledne trombofilije, pošto trenutne smernice za antenatalni skrining na

nasledne trombofilije kod nisko-rizične populacije ne preporučuje skrining, pošto je takav skrining skup. Ovo je dodatno ograničenje ove studije.

Možemo reći da neki tipovi naslednih trombofilija, kao što su PAI i MTHFR, predstavljaju faktor rizika za IUGR nepoznatog uzroka. Međutim, potrebne su veće, prospektivne studije da bismo imali dodatni uvid u vezu između ovih stanja i da bismo izvršili nasumična kontrolisana ispitivanja za procenu potencijalnih benefita primene male doze aspirina i/ili heparina u slučajevima IUGR nepoznatog uzroka kod žena sa naslednim trombofilijama.

Poznata je činjenica da kod trudnica koje su pod rizikom od duboke venske tromboze (DVT), i za koje se sumnja da pate od trombofilije, heparin male molekularne težine (LMWH) predstavlja najčešće pripisan lek. Ali ova grupa lekova može da uzrokuje hipersenzitivnost i kožne reakcije, uz mogućnost ukrštene reakcije kada se primenjuju drugi heparini [29]. Trombocitopenija indukovana heparinom (HIT) je jedna od negativnih reakcija upotrebe heparina tokom trudnoće i, iako retka, može da bude ozbiljna i opasna po život sa pojavom tromboze u oko 50% netretiranih trudnica [359].

Incidenca ovog stanja tokom trudnoće je manja od 0,1%, a uticaj antikoagulantne terapije se ne sme prevideti. Ovo je potencijalno fatalno stanje, koje se dešava kao rezultat primene heparina. Klinički tok ovog stanja ukazuje na ozbiljno smanjenje broja trombocita sa paradoksalnom aktivacijom kaskade koagulacije zbog aktivacije trombocita preko antitela. Ovo je imunološka reakcija na primenjeni heparin.

PF4 (faktor pločica 4) se otpušta, vezujući heparin i druge velike molekule koji formiraju kompleks protiv B ćelija i antitela [139]. Antitela takođe aktiviraju monocite i endotelijalne ćelije koje dalje izražavaju faktor tkiva i proizvode trombin [139].

HIT je naročito važna u trudnoći zato što je njeno zbrinjavanje tokom trudnoće veoma komplikovano s obzirom na činjenicu da trudnoća prirodno predstavlja stanje hiperkoagulabilnosti [368]. Uopšteno govoreći, heparin je bezbedan u trudnoći i relativno često primenjivan kod žena sa trombofilijom, dok je HIT retka pojava [108,214]. Ukoliko se dogodi, čak i ukoliko se samo posumnja na nju, primena heparina mora odmah da se prekine i da se uvedu neheparinski agenti u terapiju, sa smanjenjem rizika od tromboze za oko 50% [214]. Terapija HIT mora brzo da se započne sa nekim od preporučenih medikamenata; međutim, podaci o upotrebi većine ovih lekova tokom trudnoće su ograničeni [231,250,228].

6. ZAKLJUČAK

Analizom trudnoća opterećenih hereditarnim trombofilijama u grupama trudnica sa i bez antikoagulantne terapije došli smo do sledećih zaključaka:

1. Na osnovu podataka iz porodične i lične anamneze moguće je posumnjati na postojanje hereditarnih trombofilija. U porodičnoj anamnezi trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju, zapažen je statistički visoko značajno veći broj hipertenzija, kao i statistički značajno veći broj tromboza. Infarkt miokarda, CVI, embolija i trombofilija u porodičnoj anamnezi bili su češći kod trudnica sa antikoagulantnom terapijom, bez statistički značajne razlike. U ličnoj anamnezi trudnica kod kojih je primenjivana antikoagulantna terapija značajno češće su bile bolesti štitne žlezde i insulinska rezistencija, embolija pluća i tromboza vene porte.

2. Najčešći tip trombofilije bio je PAI, samostalno (22,6%) ili udružen sa MTHFR (35,9%), zatim MTHFR (14,9%), Leiden mutacija (6,2%) i protrombin G20210A mutacija (4,6%), a tri ili četiri udružene trombofilije imalo je 6,2% trudnica. Zapažena je akumulacija efekata dve ili više hereditarnih trombofilija koje koegzistiraju kod iste pacijentkinje.

3. Loši ishodi prethodnih trudnoća su bili statistički značajno češći (72%) kada nije primenjivana antikoagulantna terapija.

4. Komplikacije trudnoće kao što su preeklampsija, hipertenzija, abrupcija placente i trombocitopenija su bile češće kod trudnica koje nisu dobijale antikoagulantnu terapiju, ali te razlike nisu statistički značajne.

5. Veći broj porođaja završen je operativnim putem, posebno kod ispitanica koje su imale loše ishode prethodnih trudnoća. Pacijentkinje koje su dobijale antikoagulantnu terapiju značajno češće su imale vaginalni porođaj u odnosu na veću zastupljenost carskog reza u grupi bez terapije.

6. Prosečne vrednosti D-dimera i RiAu bile su veće kod trudnica bez antikoagulantne terapije, sa statistički visoko značajnom povezanošću - veće vrednosti D-dimera su u korelaciji sa većim vrednostima RiAu. Kod obe grupe ispitanica dokazana je statistički visoko značajna negativna povezanost između Doppler protoka i trajanja trudnoće, kao i vrednosti D-dimera i trajanja trudnoće. Najveći broj trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju (91,8%) imao je porođaj u 38/39 nedelji gestacije.

7. Broj živorođene dece je bio značajno veći u grupi trudnica sa terapijom. Značajno veći broj dece telesne mase na rođenju ispod 2500g bio je u grupi trudnica bez terapije. Utvrđena je statistički visoko značajna negativna povezanost između telesne mase novorođenčadi i RiAu, kao i vrednosti D-dimera i telesne mase. Prosečna vrednost Apgar skora bila je statistički značajno veća kod novorođenčadi trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju.

8. Nepovoljni ishodi trudnoće kao što su prevremeni porođaj, intrauterina smrt ploda, restrikcija fetalnog rasta i venski tromboembolizam bili su statistički visoko značajno zastupljeniji kod trudnica koje nisu primale antikoagulantnu terapiju. Primena antikoagulantne terapije i Doppler merenja u periodu 28-30 ng predstavljaju značajne protektivne prediktore nepovoljnih ishoda trudnoće. Trudnice koje dobijaju antikoagulantnu terapiju imaju 64% manju verovatnoću da razviju neki od nepovoljnih ishoda trudnoće u odnosu na trudnice koje ne dobijaju terapiju. Doppler protok je značajan nezavisni prediktor nepovoljnog ishoda trudnoće.

7. LITERATURA

1. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (2):CD002252.
2. Abheiden C, Van Hoorn ME, Hague WM, Kostense PJ, van Pampus MG, de Vriesa J. Does low-molecular-weight heparin influence fetal growth or uterine and umbilical arterial Doppler in women with a history of early-onset uteroplacental insufficiency and an inheritable thrombophilia? Secondary randomised controlled trial results. *BJOG* 2016; 123(5):797-805.
3. Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2011; 128:77–85.
4. Aharon A, Brenner B, Katz T, Miyagi Y, Lanir N. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in trophoblast cells: implications for placental haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2004; 92:776–786.
5. Aharon A, Lanir N, Drugan AB, Brenner B. Placental TFPI is decreased in gestational vascular complications and can be restored by maternal enoxaparin treatment. *J Thromb Haemost.* 2005; 3:2355–2357.
6. Aiach M, Emmerich J (2006). Thrombophilia genetics. In: Colman RW, Mander VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, editors. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice.* 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; p. 779.
7. Akinshina S, Makatsariya A, Bitsadze V, Khizroeva and J, Khamani N. Thromboprophylaxis in pregnant women with thrombophilia and a history of thrombosis. *J Perinat Med.* 2018; 46(8):893-899.
8. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks gestation. *Obstet Gynecol.* 2000; 96:559–564.
9. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002; 101:6-14.
10. Alfirevic Z, Tang AW, Collins SL, Robson SC, Palacios-Jaraquemada J, on behalf of the Ad-hoc International AIP Expert Group. Pro forma for ultrasound reporting in suspected abnormally invasive placenta (AIP): an international consensus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 47:276-278.
11. Ali N, Bhatti FA, Khan SA. Frequency of hereditary thrombophilia in women with recurrent pregnancy loss in Northern Pakistan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 40(6):1561-6.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians, "ACOG Practice Bulletin No. 138: inherited thrombophilias in pregnancy," *Obstetrics and gynecology*, vol. 122, no. 3, pp. 706–717, 2013.
13. Angchaisuksiri P. Venous thromboembolism in Asia-an unrecognised and under-treated problem? *Thromb Haemost.* 2011; 106(4):585-90.
14. Arabkhazaeli N, Ghanaat K, Hashemi-Soteh MB. H1299R in coagulation Factor V and Glu429Ala in MTHFR genes in recurrent pregnancy loss in Sari, Mazandaran. *Int J Reprod BioMed (Yazd).* 2016; 14(5):329-34.
15. Aracic N, Roje D, Alujevic Jakus I, Bakotin M, Stefanovic V. The Impact of Inherited Thrombophilia Types and Low Molecular Weight Heparin Treatment on Pregnancy Complications in Women with Previous Adverse Outcome. *Yonsei Med J.* 2016; 57(5):1230-1235.

16. Aracic N, Roje D, Drmic Hofman I, Capkun V, Stefanovic V. Low molecular weight heparin treatment and impact of inherited thrombophilia type in pregnancies with previous adverse outcome. *Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28(3):306-310.
17. Aracic N, Stipic I, Jakus Alujevic I, Poljak P, Stipic M. The value of ultrasound measurement of cervical length and parity in prediction of cesarean section risk in term premature rupture of membranes and unfavorable cervix. *J PerinatMed.* 2017; 45(1):99-104.
18. Arias F, Romero R, Joist H, Kraus FT. Thrombophilia: a mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta. *J Matern Fetal Med.* 1998; 7:277–286.
19. Armstrong EM, Bellone JM, Hornsby LB, Treadway S, Phillippe HM. Pregnancy-Related Venous Thromboembolism. *J Pharm Pract.* 2014; 27(3):243-52.
20. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2007; 369(9575):1791-1798.
21. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 175:460–464.
22. Backos M, Rai R, Baxter N, Chilcott IT, Cohen H, Regan L. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999; 106(2):102-107.
23. Baczyk D, Drewlo S, Proctor L, Dunk C, Lye S, Kingdom J. Glial cell missing-1 transcription factor is required for the differentiation of the human trophoblast. *Cell Death Differ.* 2009; 16:719–727.
24. Badawy AM, Khiary M, Sherif LS, Hassan M, Ragab A, Abdelall I. Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology. *J Obstet Gynaecol.* 2008; 28(3):280-284.
25. Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010; 149:209-20.
26. Bain E, Wilson A, Tooher R, Gates S, Davis LJ, Middleton P. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (2):CD001689.
27. Bandeira CL, Borbely AU, Pulcineli R, Schultz R, Zugaib M, Bevilacqua E. Tumorigenic Factor CRIPTO-1 is Immunolocalized in Extravillous Cytotrophoblast in Placenta Creta. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:892856.
28. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, Hamulyak K, Van Pampus ECM, Koopman MMW, et al. Elevated levels of FVIII:c within families are associated with an increased risk for venous and arterial thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005; 3: 79–84.
29. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, Van Der Meer J, Buller HR. High rate of skin complications due to low-molecular-weight heparins in pregnant women. *J Thromb Haemost.* 2003; 1:859-861.
30. Bao SH, Sheng SL, Liao H, Zhou Q, Frempong ST, Tu WY . Use of D-dimer measurement to guide anticoagulant treatment in recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol.* 2017; e12770.
31. Baptista FS, Bortolotto MRFL, Bianchini FRM, Krebs VLJ, Zugaib M, Francisco RPV. Can thrombophilia worsen maternal and perinatal outcomes in cases of severe preeclampsia? *Pregnancy Hypertens.* 2018; 11:81-86.
32. Barker DJP, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1802–1809.

33. Bates S, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2004; 126: 627S–644S.
34. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2):e691S-736S.
35. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 359:92-128.
36. Berks D, Duvekot JJ, Basalan H, De Maat MP, Steegers EA, Visser W. Associations between phenotypes of preeclampsia and thrombophilia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015; 194:199-205.
37. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, deRond, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994; 369: 64–67.
38. Bezemer ID, Doggen CJ, Vos HL, Rosendaal FR. No association between the common MTHFR 677C->T polymorphism and venous thrombosis: results from the MEGA study. *Arch Intern Med*. 2007; 167:497-501.
39. Bleker SM, Buchmüller A, Chauleur C, Ní Áinle F, Donnelly J, Verhamme P, et al. Low-molecular-weight heparin to prevent recurrent venous thromboembolism in pregnancy: Rationale and design of the Highlow study, a randomised trial of two doses. *Thromb Res*. 2016; 359:62-68.
40. Bogdanova N, Horst J, Chlystun M, Croucher PJ, Nebel A, Bohring A, et al. A common haplotype of the annexin A5 (ANXA5) gene promoter is associated with recurrent pregnancy loss. *Hum Mol Genet*. 2007; 16:573-578.
41. Bolton-Maggs PH. The management of factor XI deficiency. *Haemophilia*. 1998; 4(4):683-688.
42. Bombeli T, Raddatz Mueller P, Fehr J. Evaluation of an Optimal Dose of Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis in Pregnant Women at Risk of Thrombosis Using Coagulation Activation Markers. *Haemostasis*. 2001; 31:90–98.
43. Bose P, Black S, Kadyrov M, Weissenborn U, Neulen J, Regan L, et al. Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192:23–30.
44. Bowman ZS, Eller AG, Bardsley TR, Greene T, Varner MW, Silver RM. Risk factors for placenta accreta: a large prospective cohort. *Am J Perinatol*. 2014; 31:799-804.
45. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003; 16:153-168.
46. Brosens I, Dixon HG, Robertson WB. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *Br J Obstet Gynaecol*. 1977; 84(9):656–663.
47. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyssen L, Romero R. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentalation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204:193–201.
48. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol*. 1967; 93:569–579.
49. Brown MA, Lindheimer MD, De SM, Van AA, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy*. 2001; 20: 9–14.
50. Buchholz T, Lohse P, Rogenhofer N, Kosian E, Pihusch R, Thaler CJ. Polymorphisms in the ACE and PAI-1 genes are associated with re-current spontaneous miscarriages. *Hum Reprod*. 2003; 18:2473-2477.

51. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 2009; 30:473–482.
52. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K, Teague MJ. New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet*. 1983; 1: 675–677.
53. Catarino C, Rebelo I, Belo L, Rocha S, Castro EB, Patricio B, et al. Relationship between maternal and cord blood hemostatic disturbances in preeclamptic pregnancies. *Thromb Res*. 2008; 123:219–224.
54. Cerneca F, Ricci G, Simeone R, Malisano M, Alberico S, Guaschino S. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. In: increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1997; 73:31-36.
55. Chan WS, Rey E, Kent NE, VTE in Pregnancy Guideline Working Group, Chan WS, Kent NE, et al. VTE in Pregnancy Guideline Working Group Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2014; 359:527-553.
56. Chatzidimitriou M, Chatzidimitriou D, Mavridou M, Anetakis C, Chatzopoulou F, Lialiaris T, Mitka S. Thrombophilic gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in Greek women. *Int J Lab Hematol*. 2017; 39(6):590-595.
57. Che Yaakob CA1, Dzarr AA, Ismail AA, Zuky Nik Lah NA, Ho JJ. Anticoagulant therapy for deep vein thrombosis (DVT) in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 16;(6):CD007801.
58. Chen CP, Chen CY, Yang YC, Su TH, Chen H. Decreased placental GCM1 (glial cells missing) gene expression in pre-eclampsia. *Placenta*. 2004; 25:413–421.
59. Chen H, Yang X, Lu M. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in China: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 293:283–290.
60. Chen Z, Xu F, Wei Y, Liu F, Qi H. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism and risk of pregnancy hypertensive disorders: a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2012; 13(1):184-195.
61. Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, et al. Scottish Pregnancy Intervention Study (SPIN) collaborators. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood*. 2010; 115(21):4162-4167.
62. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 2008; 178:701–711.
63. Cohen H, O'Brien P, editors (2012). *Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy, A Guide to Management*. London, UK: Springer-Verlag.
64. Comstock CH, Bronsteen RA. The antenatal diagnosis of placenta accreta. *BJOG*. 2014; 121:171-181.
65. Comstock CH, Love JJ Jr, Bronsteen RA, Lee W, Vettraino IM, Huang RR, Lorenz RP. Sonographic detection of placenta accreta in the second and third trimesters of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190:1135–1140.
66. Coppens M, Folkeringa N, Teune M, Hamulyak K, Van Der Meer J, Prins MH, et al. Natural course of the subsequent pregnancy after a single loss in women with and without the factor V Leiden or prothrombin 20210A mutations. *Blood*. 2006; 108(11):85.

67. Coriu L, Copaciu E, Tulbure D, Talmaci R, Secara D, Coriu D, Cirstoiu M. Inherited Thrombophilia in Pregnant Women with Intrauterine Growth Restriction. *Maedica (Buchar)*. 2014; 9(4): 351-355.
68. Coriu L, Ungureanu R, Talmaci R, Uscatescu V, Cirstoiu M, Coriu D, Copaciu E. Hereditary Thrombophilia and thrombotic events in pregnancy: single-center experience. *J Med Life*. 2014; 7(4):567-571.
69. Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol*. 2006; 55(5):360-368.
70. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, Kruip MJ, Meijer K, Leebeek FW. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and Bayesian meta-analysis. *BMJ* 2017; 359:j4452.
71. Crovetto F, Triunfo S, Crispi F, Rodruiguez-Sureda V, Dominguez C, Figueras F, Gratacos E. Differential performance of first trimester screening in predicting small for gestational age neonates or fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 49(3):349-356.
72. Cruso A, De-Carolis S, Ferrazzani S, Valesini G, Caforio L, Mancuso S. Pregnancy outcome in relation to uterine artery flow velocity waveforms and clinical characteristics in women with antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol*. 1993; 82:970-977.
73. D'Antonio F, Iacovella C, Bhide A. Prenatal identification of invasive placentation using ultrasound: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 42:509-517.
74. Dargaud Y, Rugeri L, Vergnes MC, Arnuti B, Miranda P, Negrier C, Bestion A, Desmurs-Clavel H, Ninet J, Gaucherand P, Rudigoz RC, Berland M, Champion F, Trzeciak MC. A risk score for the management of pregnant women with increased risk of venous thromboembolism: a multicentre prospective study. *Br J Haematol*. 2009; 145(6):825-35.
75. De Bonis M, Sabattini L, Galeazzi L, Torricelli M, Calzoni P, Fineschi D, et al. Maternal serum protein S forms in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol*. 2012; 160:142-146.
76. De Jong PG, Quenby S, Bloemenkamp KW, Brams-Lisman BA, de Bruin JP, Coomarasamy MT. ALIFE2 study: low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia - study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015; 359:208.
77. De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb Haemost*. 2013; 110(4):697-705.
78. De Vilbiss EA, Gardner RM, Newschaffer CJ, Lee BK. Maternal folate status as a risk factor for autism spectrum disorders: a review of existing evidence. *Br J Nutr*. 2015; 114(5): 663-672.
79. De Vries JJ, van Pampus MG, Hague WM, Bezemer PD, Joosten JH, Investigators F. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset preeclampsia in women with inheritable thrombophilia: The FRUIT-RCT. *J Thromb Haemost*. 2012; 10:64-72.
80. Dehkordi MA, Soleimani A, Haji-Gholami A, Vardanjani AK, Dehkordi SA. Association of Deficiency of Coagulation Factors (Prs, Prc, ATIII) and FVL Positivity with Preeclampsia and/or Eclampsia in Pregnant Women. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2014; 8(4):5-11.
81. Demetriou CAS, White S, Peskett E, Markoff A, Stanier P, Moore GE, et al. Investigation of the Annexin A5 M2 haplotype in 500 white European couples who have experienced recurrent spontaneous abortion. *Reprod BioMed Online*. 2015; 31:681-688.

82. Den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WB, Bos GM. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost.* 1998; 80: 874-877.
83. Den Heijer M, Willems HP, Blom HJ, Gerrits WB, Cattaneo M, Eichinger S, et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. A randomized, placebo-controlled, double blind trial. *Blood.* 2007; 109:139-44.
84. Di Nisio M, Peters LW, Middeldorp S. Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 18(2): CD 004734.
85. Dizon-Townson DS, Meline L, Nelson LM, Varner M, Ward K. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177:402-405.
86. Djurovic J, Stojkovic O, Todorovic J, Brajic A, Stankovic S, Obradovic S, Stamenkovic G. Genetics of suspected thrombophilia in Serbian females with infertility, including three cases, homozygous for FII 20210A or FV 1691A mutations. *Hum Fertil (Camb).* 2017; 20(2):132-139.
87. Dłuski D, Mierzyński R, Poniedziałek-Czajkowska E, Leszczyńska-Gorzela B. Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia. *J Perinat Med.* 2018; 46(4):411-417.
88. Dolitzky M, Inbal A, Segal Y, Weiss A, Brenner B, Carp H. A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages. *Fertil Steril.* 2006; 86(2):362-366.
89. Donohoe S, Geary M, Kingdom JC, Jauniaux E, Purdy G, Mackie IJ. Maternal cardiolipin, beta 2-glycoprotein-I and prothrombin antibody expression in high-risk pregnancies with bilateral abnormal uterine Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999; 13:317-322.
90. Doro GF, Senra JC, Rodrigues AS, Miyadahira S, Ribeiro RL; Francisko RPV, Bernardes LS. Renal vascularization indexes and fetal hemodynamics in fetuses with growth restriction. *Prenat Diagn.* 2017; 37(8):837-842.
91. Drewlo S, Walker M, Mcleod A, Dodd J, Kingdom J. Heparin in human placental development and the prevention of placental complications of pregnancy. *Fetal Matern Med Rev.* 2010; 21:185-203.
92. Dudding T, Heron J, Thakkinstian A, Nurk E, Golding J, Pembrey M, et al. Factor V Leiden is associated with pre-eclampsia but not with fetal growth restriction: a genetic association study and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2008; 6:1868-1875.
93. Dugoff L. First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol.* 2010; 115:1052-1061.
94. Ebrahimzadeh-Vesal R, Azam R, Ghazarian A, Hajesmaeil M, Ranji N, Ezzati MR, Sadri M, Mohammad MA, Khavandi S. Recurrent pregnancy loss in a subject with heterozygote factor V Leiden mutation; a case report. *Rep Biochem Mol Biol.* 2014; 2(2):98-102.
95. Egbor M, Ansari T, Morris N, Green CJ, Sibbons PD. Pre-eclampsia and fetal growth restriction: how morphometrically different is the placenta? *Placenta.* 2006; 27:727-34.
96. Eichinger S, Weltermann A, Philipp K, Hafner E, Kaider A, Kittl EA, et al. Prospective evaluation of hemostatic system activation and thrombin potential in healthy pregnant women with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost.* 1999; 82:1232-1236.
97. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 2:CD002859.
98. Eshkoli T, Weintraub AY, Sergienko R, Sheiner E. Placenta accreta: risk factors, perinatal outcomes, and consequences for subsequent births. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208:219.e1-7.

99. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S, Elkin EP. Fetal growth retardation in infants of multiparous and nulliparous women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169:1112–1118.
100. Estelles A, Gilabert J, Grancha S, Yamamoto K, Thinnis T, Espana F, et al. Abnormal expression of type 1 plasminogen activator inhibitor and tissue factor in severe preeclampsia. *Thromb Haemost.* 1998; 79:500–508.
101. Facchinetti F, Marozio L, Frusca T, Grandone E, Venturini P, Tiscia GL, et al. Maternal thrombophilia and the risk of recurrence of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200:46.e1-5.
102. Facco F, You W, Grobman W. Genetic thrombophilias and intra-uterine growth restriction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2009; 113:1206-1216.
103. Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D, Martinelli I, Mannucci PM. High prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14:1080–1083.
104. Farquharson RG, Jauniaux E, Exalto N. Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events. *Hum Reprod.* 2005; 20:3008–3011.
105. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol.* 2002; 100: 408–413.
106. Fatini C, Gensini F, Battagliani B, Prisco D, Cellai AP, Fedi S, et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype, angiotensin type 1 receptor CC genotype, and hyperhomocysteinemia increase first-trimester fetal-loss susceptibility. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2000; 11:657-662.
107. Faught W, Garner P, Jones G, Ivey B. Changes in protein C and S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172: 147–150.
108. Fausett MB, Vogtlander M, Lee RM, Esplin MS, Branch DW, Rodgers GM, Silver RM. Heparin-induced thrombocytopenia is rare in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 185:148–152.
109. Fawzy M, Shokeir T, El-Tatongy M, Warda O, El-Refaiey AA, Mosbah A. Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study. *Arch Gynecol Obstet.* 2008; 278(1):33-38.
110. Feldstein VA. Understanding twin-twin transfusion system: role of Doppler ultrasound. *Ultrasound.* 2002; 18:247-254.
111. Ferrazzi E, Bulfamante G, Mezzopane R, Barbera A, Ghidini A, Pardi G. Uterine Doppler velocimetry and placental hypoxic–ischemic lesion in pregnancies with fetal intrauterine growth restriction. *Placenta.* 1999; 20:389–394.
112. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204:288-300.
113. Figueras F, Gratacos E. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014; 36:86-98.
114. Figueras F, Savchev S, Triunfo S, Crovetto F, Gratacos E. An integrated model with classification criteria to predict small-for-gestational fetuses at risk of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 45:279-85.
115. Finberg HJ, Williams JW. Placenta accreta: Prospective sonographic diagnosis in patients with placenta previa and prior cesarean section. *J Ultrasound Med.* 1992; 11:333-343.
116. Fitzpatrick KE, Sellers S, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. Incidence and Risk Factors for Placenta Accreta/Increta/Percreta in the UK: A National Case-Control Study. *PLoS One.* 2012; 7:e52893.
117. Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, Bracero L. Umbilical velocity waveforms in intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 151:502–505.
118. Fleischer A. Recent advances in the sonographic depictions of vascularity flow in gynecological disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193(1):294-301

119. Fleischer AC. Sonographic depiction of microvessel perfusion: principles and potential. *J Ultrasound Med.* 2006; 23:1499-1506.
120. Foka ZJ, Lambropoulos AF, Saravelos H, Karas GB, Karavida A, Ag-orastos T, et al. Factor V leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. *Hum Reprod.* 2000; 15:458-462.
121. Folkeringa N, Brouwer JL, Korteweg FJ, Veeger NJ, Erwich JJ, Holm JP, et al. Reduction of high fetal loss rate by anticoagulant treatment during pregnancy in antithrombin, protein C or protein S deficient women. *Br J Haematol.* 2007; 136:656–661.
122. Fox H (1978). Pathology of the placenta. In: Bennington JL, editor. *Major Problems in Pathology.* London: Saunders; pp. 101–128.
123. Franco C, Walker M, Robertson J, Fitzgerald B, Keating S, McLeod A, et al. Placental infarction and thrombophilia. *Obstet Gynecol.* 2011; 117: 929–934.
124. Gandara E, Carrier M, Rodger MA. Management of pregnancy associated venous-thromboembolism: a survey of practices. *Thromb J.* 2014; 12:12.
125. Gao H, Tao FB. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis update. *Thromb Res.* 2015; 135(2):339-46.
126. Garcia de Frutos P, Fuentes-Prior P, Hurtado B, Sala N. Molecular basis of protein S deficiency. *Thromb Haemost.* 2007; 98(3):543–556.
127. Gaziano EP, Knox H, Ferrera B, Brandt DG, Calvin SE, Knox GE. Is it time to reassess the risk for the growth-retarded fetus with normal Doppler velocimetry of the umbilical artery? *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170:1734–1741.
128. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med.* 2000; 342:374–380.
129. Gerhardt A, Scharf RE, Greer IA, Zotz RB. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Blood.* 2016; 128(19):2343-2349.
130. Gerretsen G, Huisjes HJ, Elema JD. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981; 88(9):876–881.
131. Giles WB, Trudinger BJ, Baired P. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. *Br J Obstet Gynecol.* 1985; 92:31–38.
132. Gils C, Nybo M. Thrombophilia prevalence among women with placenta-mediated pregnancy complications. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016; 134(2):156-9.
133. Goddijn M, Leschot NJ. Genetic aspects of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000; 14:855–65.
134. Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Protein C deficiency. *Haemophilia.* 2008; 14(6):1214–1221.
135. Greer IA, Aharon A, Brenner B, Gris JC. Coagulation and placenta-mediated complications. *Rambam Maimonides Med J.* 2014; 5(4):e0034.
136. Greer IA, Brenner B, Gris JG. Antithrombotic treatment for pregnancy complications: which path for the journey to precision medicine? *Brit J Haemat.* 2014; 165:585–599.
137. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005; 106:401–407.
138. Greer IA. CLINICAL PRACTICE. Pregnancy Complicated by Venous Thrombosis. *N Engl J Med.* 2015; 373(6):540-7.
139. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2015; 373:252–261.
140. Griffin JH, Fernandez JA, Gale AJ, Mosnier LO. Activated protein C. *J Thromb Haemostat.* 2007; 1:73–78.

141. Gris JC, Chauleur C, Faillie JL, Baer G, Marès P, Fabbro-Peray P, et al. Enoxaparin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with abruption placentae. The pilot randomised controlled NOH-AP trial. *Thromb Haemost.* 2010; 104: 771–779.
142. Gris JC, Chauleur C, Molinari N, Mares P, Fabbro-Peray P, Quere I, et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe preeclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thromb Haemost.* 2011; 106:1053–1061.
143. Gris JC, Mercier E, Quere I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood.* 2004; 103:3695–3699.
144. Hall T, Wax JR, Lucas FL, Cartin A, Jones M, Pinette MG. Prenatal sonographic diagnosis of placenta accreta: impact on maternal and neonatal outcomes. *J Clin Ultrasound.* 2014; 42:449-455.
145. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;7:182–188.
146. Harris JWS, Ramsey EM. The morphology of human uteroplacental vasculature. *Contrib Embryol.* 1966; 260:43–58.
147. Hemsworth EM, O'Reilly AM, Allen VM, Kuhle S, Brock JK, Knowledge Synthesis Group on Determinants of Preterm/LBW Births. Association Between Factor V Leiden Mutation, Small for Gestational Age, and Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2016; 38(10):897-908.
148. Hiltunen LM, Laivuori H, Rautanen A, Kaaja R, Kere J, Krusius T, et al. Factor V Leiden as a risk factor for preterm birth – a population-based nested case–control study. *J Thromb Haemost.* 2011; 9:71–78.
149. Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer MD, MacPherson; National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine-Units. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186(3):422-426.
150. Hoffmann E, Hedlund E, Perin T, Lyndrup J. Is thrombophilia a risk factor for placenta-mediated pregnancy complications? *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 286(3):585-9.
151. Hojo S, Tsukimori K, Kinikawa N, Hattori S, Kang D, Hamasaki N, et al. Decreased maternal protein S activity is associated with fetal growth restriction. *Thromb Res.* 2008; 123:55–59.
152. Howard LS, Hughes RJ. NICE guideline: management of venous thromboembolic diseases and role of thrombophilia testing. *Thorax.* 2013; 68:391-3.
153. Howley HE, Walker M, Rodger MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192:694–708.
154. Huisman MV, Bakx R, Coppens M (2016). Richtlijn antitrombotisch beleid. Veneuze tromboembolie tijdens de zwangerschap en postpartum periode. URL: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/preventie_vte_in_de_verloskunde/trombo-embolie_bij_zwangerschap_en_postpartum.html [Accessed November 1st 2016].
155. Hunt BJ, Missfelder-Lobos H, Parra-Cordero M, Fletcher O, Parmar K. Pregnancy outcome and fibrinolytic, endothelial and coagulation markers in women undergoing uterine artery Doppler screening at 23 weeks. *J Thromb Haemost.* 2009; 7:955-961.
156. Iwata M, Matsuzaki N, Shimizu I, Mitsuda N, Nakayama M, Suehara N. Prenatal detection of ischemic changes in the placenta of the growthretarded fetus by Doppler flow velocimetry of the maternal uterine artery. *Obstet Gynecol.* 1993; 82:494–499.

157. Jamal A, Hantoshzadeh S, Hekmat H, Abbasi S. The association of thrombophilia with fetal growth restriction. *Arch Iran Med.* 2010; 13(6): 482-5.
158. James AH. Venous Thromboembolism in Pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29(3):326-31.
159. Jauniaux E, Bhide A. Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after cesarean delivery: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 217:27–36.
160. Jauniaux E, Burton GJ. Pathophysiology of histological changes in early pregnancy loss. *Placenta.* 2005; 26(2-3):114-23.
161. Jauniaux E, Collins S, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: Pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218:75-87.
162. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2006; 21:2116-2222.
163. Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, Burton GJ. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies. *Am J Pathol.* 2003; 162:115–125.
164. Jauniaux E, Jurkovic D, Campbell S. Current topic: in vivo investigation of the placental circulations by Doppler echography. *Placenta.* 1995; 16:323–331.
165. Jauniaux E, Jurkovic D, Campbell S. In vivo investigations of anatomy and physiology of early human placental circulations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1991; 1:435–445.
166. Jauniaux E, Jurkovic D. Placenta accreta: Pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease. *Placenta.* 2012; 33:244–251.
167. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress – a possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol.* 2000; 157:2111–2122.
168. Jauniaux E, Watson, A, Burton G. Evaluation of respiratory gases and acid-base gradients in human fetal fluids and uteroplacental tissue between 7 and 16 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184:998–1003.
169. Jauniaux E, Zaidi J, Jurkovic D, Campbell S, Hustin J. Comparison of colour Doppler features and pathological findings in complicated early pregnancy. *Hum Reprod.* 1994; 9:2432–2437.
170. Jianzhong A, Waitara MS, Bordas M, Arumugam V, Hoffmann RG, Petrich RG, et al. Heparin rescues factor V Leiden-associated placental failure independent of anticoagulation in a murine high-risk pregnancy model. *Blood.* 2013; 121(1):2127–2134.
171. Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ.* 2000; 323:42–46.
172. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyak K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med.* 2010; 362:1586–1596.
173. Kam EPY, Gardner L, Loke YW, King A. The role of trophoblast in the physiological change in decidual spiral arteries. *Hum Reprod.* 1999; 14:2131–2138.
174. Kamali M, Hantoushzadeh S, Borna S, Neamatzadeh H, Mazaheri M, Noori-Shadkam M, Haghghi F. Association between Thrombophilic Genes Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss Susceptibility in the Iranian Population: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran Biomed J.* 2018; 22(2): 78-89.
175. Kamphuisen PW, Houwing-Duistermaat J, Van Houwelingen HC, Eikenboom JCJ, Bertina RM, Rosendaal FR. Familial clustering of factor VIII and von Willebrand factor levels. *Thromb Haemost.* 1998; 79:323–327.

176. Kamphuisen PW, Lensen R, Houwing-Duistermaat JJ, Eikenboom JC, Harvey M, Bertina RM, et al. Heritability of elevated factor VIII antigen levels in factor V Leiden families with thrombophilia. *Br J Haematol.* 2000; 109:519–522.
177. Karadag C, Yoldemir T, Karadag SD, Inan C, Dolgun ZN, Aslanova L. Obstetric outcomes of recurrent pregnancy loss patients diagnosed with inherited thrombophilia. *Ir J Med Sci.* 2017; 186(3):707-713.
178. Karatas A, Eroz R, Albayrak M, Ozlu T, Cakmak B, Keskin F. Evaluation of chromosomal abnormalities and common thrombophilic mutations in cases with recurrent miscarriage. *Afr Health Sci.* 2014; 14(1):216-22.
179. Karsdorp VH, van Vugt JM, van Geijn HP, Kostense PJ, Arduini D, Montenegro N, et al. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet.* 1994; 344:1664–1668.
180. Kaser DJ, Melamed A, Bormann CL, Myers DE, Missmer SA, Walsh BW, et al. Cryopreserved embryo transfer is an independent risk factor for placenta accreta. *Fertil Steril.* 2015; 103:1176-1184
181. Kashif S, Kashif MA, Saeed A. The association of factor V Leiden mutation with recurrent pregnancy loss. *J Pak Med Assoc.* 2015; 65(11):1169-1175.
182. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141:e419S-94S.
183. Khalafallah A, Morse M, Al-Barzan A, Adams M, Dennis A, Bates G, et al. D-dimer levels at different stages of pregnancy in Australian women: a single centre study using two different immunoturbidimetric assays. *Thromb Res.* 2012; 130:171–177.
184. Khalafallah AA, Ibraheem AR, Teo QY, AlBarzan AM, Parameswaran R, Hooper E, Pavlov T, Dennis AE, Hannan T. Clinical Study Review of Management and Outcomes in Women with Thrombophilia Risk during Pregnancy at a Single Institution. *ISRN Obstet Gynecol.* 2014; 2104:381826.
185. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986; 93:1049–1059.
186. Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000; 92:35–43.
187. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blass HG, Hellevik LR. Foramen ovale: an ultrasonographic study of its relation to the inferior vena cava, ductus venosus and hepatic veins. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992; 2:389-396.
188. Kjellberg U, van Rooijen M, Bremme K, Hellgren M. Factor V Leiden mutation and pregnancy-related complications. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203:469e1–e8.
189. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem.* 2005; 51:825–829.
190. Knight M, Kenyon S, Brocklehurst P, editors, on behalf of MBRRACE-UK (2014). Saving lives, improving mothers' care: lessons learned to inform future maternity care from the UK and Ireland confidential enquiries into maternal deaths and morbidity 2009–12. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford.
191. Kocher O, Cirovic C, Malynn E, Rowland CM, Bare LA, Young BA, et al. Obstetric complications in patients with hereditary thrombophilia identified using the LCx microparticle enzyme immunoassay. *Am J Clin Pathol.* 2007; 127:68–75.
192. Kollmann M, Gaulhofer J, Lang U, Klaritsch P. Placenta praevia: incidence, risk factors and outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29:1395-1398.

193. Konje JC, Howarth ES, Kaufmann P, Taylor DJ. Longitudinal quantification of uterine artery blood volume flow changes during gestation in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2003; 110(3):301–305.
194. Kosmas IP, Tatsioni A, Ioannidis JP. Association of C677T poly-morphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with hypertension in pregnancy and pre-eclampsia: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2004; 22:1655-1662.
195. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1995; 345: 152–155.
196. Kovac M, Mikovic Z, Rakicevic LJ, Srzentic S, Mandic V, Djordjevic V, et al. The use of D-dimer with new cutoff can be useful in diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol.* 2010; 148:27–30.
197. Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. Evaluation of the association between hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss. A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 558–563.
198. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics.* 2001; 108(2): E35.
199. Krebs C, Macara LM, Leiser R, Bowman AW, Greer IA, Kingdom JC. Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 175:1534–1542.
200. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med.* 2011; 13(1):1–16.
201. Kupferminc MJ, Rimon E, Many A, Sharon M, Lessing JB, Gamzu R. Low molecular weight heparin treatment during subsequent pregnancies of women with inherited thrombophilia and previous severe pregnancy complications. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011; 24:1042–1045.
202. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174(5):1584-1589.
203. Laberrere CA, DiCarlo HL, Bammerlin E, Hardin JW, Kim YM, Chaemsaitong P, et al. Failure of physiologic transformation of spiral arteries, endothelial and trophoblast cell activation, and acute atherosclerosis in the basal plate of the placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216(3):287.e1-287.e16.
204. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA.* 2002; 287:3183–3186.
205. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol.* 2009; 36(2):279-287.
206. Leduc L, Dubois E, Takser L, Rey E, David M. Dalteparin and lowdose aspirin in the prevention of adverse obstetric outcomes in women with inherited thrombophilia. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007; 29:787–793.
207. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349: 146–153.
208. Lessey BA. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 2011; 96(3):522-529.

209. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med.* 2006; 355:992–1005.
210. Lijfering W, Coppens M, Van Der Poel MH, Middeldorp S, Hamulyak K, Bank I, et al. The risk of venous and arterial thrombosis in hyperhomocysteinemia is low and mainly depends on concomitant thrombophilic defects. *Thromb Haemost.* 2007; 98(2):457-463.
211. Lin J, August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2005; 105:182–192.
212. Lindqvist PG, Merlo J. The natural course of women with recurrent fetal loss. *J Thromb Haemost.* 2006; 4:896–897.
213. Lindqvist PG, Procha'zka M, Laurini R, Mars'ak K. Umbilical artery Doppler in relation to placental pathology and FV Leiden in pregnant women and their offspring. *J Matern Fetal Neonatal Med,* 2013; 26(14): 1394–1398.
214. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona L, Davidson BL, Schulman S, Crowther M. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141:e495S–530S.
215. Linnemann B, Scholz U, Rott H, Halimeh S, Zotz R, Gerhardt A, Toth B, Bauersachs R; Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Hemostasis. Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism - position paper from the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Vasa.* 2016; 45(2):103-18.
216. Livrinova V, Lega MH, Dimcheva AH, Samardziski I, Isjanovska R. Factor V Leiden, Prothrombin and MTHFR Mutation in Patients with Preeclampsia, Intrauterine Growth Restriction and Placental Abruptio. *Open Access Maced J Med Sci.* 2015; 3(4):590-4.
217. Lodigiani C, Di Micco P, Ferrazzi P, Librè L, Arfuso V, Polatti F, et al. Low-molecular-weight heparin in women with repeated implantation failure. *Womens Health (Lond).* 2011; 7(4):425-431.
218. Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, et al. Low-molecular-weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1999; 81: 26–31.
219. Louis-Jacques AF, Maggio L, Romero ST. Prenatal screening for thrombophilias: indications and controversies, an update. *Clin Lab Med.* 2016; 36(2):421-34.
220. Lyall F, Robson SC, Bulmer JN. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction relationship to clinical outcome. *Hypertension.* 2013; 62(6):1046–1054.
221. Lykke JA, Bare LA, Olsen J, Lagier R, Arellano AR, Tong C, et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: Results from the Danish National Birth Cohort. *J Thromb Haemost.* 2012; 10:1320–1325.
222. Lykke JA, Boomsma JJ, Hollegaard B. OP0010. Optimizing time from diagnosis to delivery in preeclampsia based on the future health prospects of offspring. *Pregnancy Hypertens.* 2013; 3(2):65.
223. Lykke JA, Langho-Roos J, Lockwood CJ, Triche EW, Paidas MJ. Mortality of mothers from cardiovascular and non-cardiovascular causes following pregnancy complications in first delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2010; 24:323–330.
224. Lykke JA, Langho-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension.* 2009; 53: 944–951.
225. Lykke JA, Paidas MJ, Damm P, Triche EW, Kuczynski E, Langho-Roos J. Preterm delivery and risk of subsequent cardio-vascular morbidity and type-II diabetes in the mother. *BJOG.* 2010; 117:274–281.

226. Lykke JA, Paidas MJ, Triche EW, Langho-Roos J. Fetal growth and later maternal death, cardiovascular disease and diabetes. *Acta Obstet Gynecol.* 2012; 91:503–510.
227. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, et al. Less-Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med.* 2015; 372(5):407–417.
228. Martinelli I, Ruggenti P, Pardi G, Vergani P, Acaia B, Facchinetti F, et al; HAPPY Study Group. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood.* 2012; 119(14):3269-3275.
229. Masuda EM, Lee RW, Okazaki IJ, Benyamini P, Kistner RL. Thrombophilia testing has limited usefulness in clinical decision-making and should be used selectively. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2015; 3(2):228-35.
230. Matijevic R, Meekins JW, Walkinshaw SA, Neilson JP, McFadyen IR. Spiral artery blood flow in the central and peripheral areas of the placental bed in the second trimester. *Obstet Gynecol.* 1995; 86:289–292.
231. Mauermann E, Vökt C, Tsakiris DA, Tobler D, Girard T. Heparin-induced thrombocytopenia in pregnancy: an interdisciplinary challenge—a case report and literature review. *Int J Obstet Anesth.* 2016; 26:79-82.
232. Mc Lean H, Bernstein IM, Brummel Z. Tissue factor dependent thrombin generation across pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207:e1-e6.
233. McCowan LM, Harding JE, Stewart AW. Umbilical artery Doppler studies in small for gestational age babies reflect disease severity. *BJOG.* 2000; 107:916–925.
234. McCowan LM, Mullen BM, Ritchie K. Umbilical artery flow velocity waveforms in the placental vascular bed. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 157:900–906.
235. McCowan LM, Ritchie K, Mo LY, Bascom PA, Sherret H. Uterine artery flow velocity waveforms in normal and growthretarded pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 158:499–504.
236. McDonnell BP, Glennon K, McTiernan A, O'Connor HD, Kirkham C, Kevane B, Donnelly JC, Ni Áinle F. Adjustment of therapeutic LMWH to achieve specific target anti-FXa activity does not affect outcomes in pregnant patients with venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2017; 43(1):105-111.
237. Mello G, Parretti E, Fatini C, Riviello C, Gensini F, Marchionni M, et al. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension.* 2005; 45(1):86-91.
238. Merce LT, Jurkovic D, Campbell S. Color Doppler sonographic assessment of placental circulation in the first trimester of normal pregnancy. *J Ultrasound Med.* 1996; 15:135-142.
239. Middeldorp S, Levi M. Thrombophilia: an update. *Semin Thromb Hemost.* 2007; 33:563–572.
240. Middeldorp S. Thrombophilia and pregnancy complications: cause or association? *J Thromb Haemost.* 2007; 5(1):276–282.
241. Mikael L, Pancer J, Jiang X, Wu Q, Caudill M, Rozen R. Low dietary folate and methylenetetrahydrofolate reductase deficiency may lead to pregnancy complications through modulation of ApoAI and IFN- in spleen and placenta, and through reduction of methylation potential. *Mol Nutr Food Res.* 2013; 57: 661–670.
242. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4:295–306.
243. Morrison ER, Miedzybrodzka ZH, Campbell DM, Haites NE, Wilson BJ, Watson MS, et al. Prothrombotic genotypes are not associated with pre-eclampsia and gestational hypertension:

- results from a large population-based study and systematic review. *Thromb Haemost.* 2002; 87: 779–785.
244. Mousa HA, Alfirevici Z. Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome? *Hum Reprod.* 2000; 15:1830–1833.
 245. Mumusoglu S, Beksac MS, Ekiz A, Ozdemir P, Hascelik G. Does the presence of autoantibodies without autoimmune diseases and hereditary thrombophilia have an effect on recurrent pregnancy loss? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(14):2352-7.
 246. Munn DH, Zhou M, Attwood JT, Bondarev I, Conway SJ, Marshall B, et al. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science.* 1998; 281:1191–1193.
 247. Mutlua I, Mehmet M F, Biria A, Bulut B, Erdema M, Erdema A. Effects of anticoagulant therapy on pregnancy outcomes in patients with thrombophilia and previous poor obstetric history. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015, 26:267–273
 248. Mutze S, Rudnik-Schoneborn S, Zerres K, Rath W. Genes and the preeclampsia syndrome. *J Perinat Med.* 2008; 36(1):38-58.
 249. Nagirnaja L, Nommemees D, Rull K, Christiansen OB, Nielsen HS, Laan M. Annexin A5 promoter haplotype M2 is not a risk factor for recurrent pregnancy loss in Northern Europe. *PLoS ONE.* 2015; 10:e0131606.
 250. Nahas R, Saliba W, Elias A, Elias M. The Prevalence of Thrombophilia in Women With Recurrent Fetal Loss and Outcome of Anticoagulation Therapy for the Prevention of Miscarriages. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018; 24(1):122-128.
 251. Nanne Croles F, Nasserinejad K, Duvekot JJ, Kruip MJHA, Meijer K, Leebeek FWG. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ.* 2017; 359: j4452.
 252. Nawathe A, David AD. Prophylaxis and Treatment of Fetal Growth Restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 49:66-78.
 253. Nevalainen J, Ignatius J, Savolainen ER, Ryyanen M, Jarvenpaa J. Placenta-mediated pregnancy complications are not associated with fetal or paternal Factor V Leiden mutation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018; 230:32-35.
 254. Nevo O, Many A, Xu J, Kingdom J, Piccoli E, Zamudio S, et al. Placental Expression of Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 is Increased in Singletons and Twin Pregnancies with Intrauterine Growth Restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 93:285–92.
 255. Nicolaides KH, Bilardo CM, Soothill PW, Campbell S. Absence of end diastolic frequencies in umbilical artery: a sign of fetal hypoxia and acidosis. *BMJ.* 1988; 297:1026–1027.
 256. Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin vs. unfractionated heparin. *Fertil Steril.* 2005; 83:684–690.
 257. Nordenvall M, Ullberg U, Laurin J, Lingman G, Sandstedt B, Ulmsten U. Placental morphology in relation to umbilical artery blood velocity waveforms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991; 40:179–190.
 258. Nur Azurah AG, Wan Zainol Z, Lim PS, Shafiee MN, Kampan N, Mohsin WS, et al. Factors associated with placenta praevia in primigravidas and its pregnancy outcome. *Scientific World Journal.* 2014; 2014:270120.
 259. Nurk E, Tell GS, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Factor V Leiden, pregnancy complications and adverse outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. *QJM.* 2006; 99 (5):289–298.
 260. Ormesher L, Simcox L, Tower C, Greer IA. Management of inherited thrombophilia in pregnancy. *Women’s Health.* 2016; 12(4) 433–441.

261. Ota S, Miyamura H, Nishizawa H, Inagaki H, Inagaki A, Inuzuka H, et al. Contribution of fetal ANXA5 gene promoter polymorphisms to the onset of preeclampsia. *Placenta*. 2013; 34:1202–1210.
262. Pabinger I, Nemes L, Rintelen C, Koder S, Lechler E, Loreth RM, et al. Pregnancy-associated risk for venous thromboembolism and pregnancy outcome in women homozygous for factor V Leiden. *Hematol J*. 2000; 1:37-41.
263. Pabinger I, Vormittag R. Thrombophilia and pregnancy outcomes. *J Thromb Haemost*. 2005; 3:1603–1610.
264. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thromb Res*. 2009; 123(3):16–21.
265. Paidas MJ, Ku DH, Arkel YS. Screening and management of inherited thrombophilias in the setting of adverse pregnancy outcome. *Clin Perinatol*. 2004;31:783-805.
266. Paidas MJ, Triche EW, James AH, DeSancho M, Robinson C, Lazarchick J, Ornaghi S, Frieling J. Recombinant Human Antithrombin in Pregnant Patients with Hereditary Antithrombin Deficiency: Integrated Analysis of Clinical Data. *Am J Perinatol*. 2016; 33(4):343-9.
267. Papageorgiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaidis KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001; 18:441–449.
268. Papanikolaou IG, Domali E, Daskalakis G, Theodora M, Telaki E, Drakakis P, Loutradis D. Abnormal Placentation: Current Evidence and Review of The Literature. *Eur J Obstet Gynecol*. 2018; 228:98-105.
269. Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia*. 2008; 14:1229–1239.
270. Patounakis G, Ozcan MC, Chason RJ, Norian JM, Payson M, DeCherney AH, Yaeger BJ. The impact of a prior Cesarean delivery on embryo transfer: a prospective study. *Fertil Steril*. 2016; 106:311-316.
271. Pietropolli A, Giuliani E, Bruno V, Patrizi L, Piccione E, Ticconi C. Plasminogen activator inhibitor-1, factor V, factor II and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in women with recurrent miscarriage. *J Obstet Gynaecol*. 2014; 34(3): 229–234.
272. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Brosens I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta*. 1983; 4:397–414.
273. Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta*. 1980; 1(1):3–19.
274. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996; 88:3698–3703.
275. Prefumo F, Sebire NJ, Thilaganathan B. Decreased endovascular trophoblast invasion in first trimester pregnancies with high-resistance uterine artery Doppler indices. *Hum Reprod*. 2004;19:206–209.
276. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntorp E, Conard J, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilias. *Lancet*. 1996; 348:913-916.
277. Pritchard AM, Hendrix PW, Paidas MJ. Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol*. 2016; 59(3):487–497.
278. Procházka M, Happach C, Maršál K, Dahlbäck B, Lindqvist PG. Factor V Leiden in pregnancies complicated by placental abruption. *BJOG*. 2003; 110:462–466.
279. Proctor LK, Toal M, Keating S, Chitayat D, Okun N, Windrim RC, et al. Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009; 34:274–282.

280. Qublan H, Amarin Z, Dabbas M, Farraj AE, Beni-Merei Z, Al-Akash H, et al. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Hum Fertil (Camb)*. 2008; 11(4):246-253.
281. Rai R, Backos M, Elgaddal S, Shlebak A, Regan L. Factor V Leiden and recurrent miscarriage-prospective outcome of untreated pregnancies. *Hum Reprod*. 2002; 17:442–445.
282. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ*. 1997; 314(7076):253-257.
283. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 2006; 368:601–611.
284. Ramsey EM, Donner NW. Placental Vasculature and Circulation in Primates. *Placental Vascularization and Blood Flow*. 1980; pp. 217-233.
285. Ray JG, Shmorgun D, Chan WS. Common C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of venous thromboembolism: meta-analysis of 31 studies. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002; 32:51–58.
286. RCOG. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2015.
287. Redman CW, Sargent IL. Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2010; 63:534–543.
288. Reger B, Petrfalvi A, Litter I. Challenges in the evaluation of D-dimer and fibrinogen levels in pregnant women. *Thromb Res*. 2013; 131:183–187.
289. Reister F, Frank HG, Kingdom JC, Heyl W, Kaufmann P, Rath W, et al. Macrophage-induced apoptosis limits endovascular trophoblast invasion in the uterine wall of preeclamptic women. *Lab Invest*. 2001; 81:1143–1152.
290. Reith A, Booth NA, Moore NR, Cruickshank DJ, Bennett B. Plasminogen activator inhibitors (PAI-1 and PAI-2) in normal pregnancies, pre-eclampsia and hydatidiform mole. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993; 100:370–374.
291. Reshetnikov E, Zarudskaya O, Polonikov A, Bushueva O, Orlova V, Krikun E, Dvornyk V, Churnosov M. Genetic markers for inherited thrombophilia are associated with fetal growth retardation in the population of Central Russia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017; 43(7):1139-1144.
292. Rey E, Garneau P, David M, Gauthier R, Leduc L, Michon N, et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2009; 7(1):58-64.
293. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*. 2003; 361:901–908.
294. Reynolds L, Borowicz P, Caton J, Vonnahme K, Luther J, Buchanan D, et al. Uteroplacental vascular development and placental function: an update. *Int J Dev Biol*. 2010; 54:355–366.
295. Rezende SM, Simmonds RE, Lane DA. Coagulation, inflammation and apoptosis: different roles for protein S and the protein S-C4b binding protein complex. *Blood*. 2004; 103(4):1192–1201.
296. Rigano S, Bozzo M, Ferrazzi E, Bellotti M, Battaglia FC, Galan HL. Early and persistent reduction in umbilical vein blood flow in the growth-restricted fetus: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 185:834–8.
297. Riteau AS, Tassin S, Chambon G, Le Vaillant C, de Laveaucoupet J, Quéré MP, et al. Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accreta. *PLoS One*. 2014; 9:e94866.
298. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension*. 2005; 46:1243–1249.
299. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: A systematic review. *Br J Haematol*. 2006; 132:171-196.

300. Rocha E, Paramo JA, Aranda A, Cuesta B, Fernández J. Congenital dys-fibrinogenemias: a review. *Ric Clin Lab.* 1985; 15(3):205–229.
301. Rochelson BR, Schulman H, Fleischer A, Farmakides G, Bracero L, Ducey J, et al. The clinical significance of Doppler umbilical artery velocimetry in the small for gestational age fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 156:1223–1226.
302. Rodeghiero F, Tosetto A. The epidemiology of inherited thrombophilia: the VITA Project. Vicenza Thrombophilia and Atherosclerosis Project. *Thromb Haemost.* 1997; 78:636–640.
303. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, et al. The association of factor V leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med.* 2010; 7(6):e1000292.
304. Rodger MA, Carrier M, le Gal G, Martinelli I, Perna A, Rey E et al. Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood.* 2014; 123:822–828.
305. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, Kahn SR, Karovitch A, Sermer M, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): A multinational open-label randomised trial. *Lancet.* 2014; 384:1673–1683.
306. Rodger MA, Walker MC, Smith GN, Wells PS, Ramsay T, Langlois NJ, et al. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J Thromb. Haemost.* 2014; 12:469–478.
307. Roeters van Lennep JE, Meijer E, Klumper FJ, Middeldorp JM, Bloemenkamp KW, Middeldorp S. Prophylaxis with low-dose low-molecular-weight heparin during pregnancy and postpartum: is it effective? *J Thromb Haemost.* 2011; 359:473-80.
308. Rogenhofer N, Bohlmann MK, Beuter-Winkler P, Würfel W, Rank A, Thaler CJ, Toth B. Prevention, management and extent of adverse pregnancy outcomes in women with hereditary antithrombin deficiency. *Ann Hematol.* 2014; 93(3):385–392.
309. Rosenberg IH, Mulrow CD. Trials that matter: should we routinely measure homocysteine levels and “treat” mild hyperhomocysteinemia? *Ann Int Med.* 2006; 145:226–227.
310. Rosenkranz A, Hiden M, Leschnik B, Weiss EC, Schlembach D, Lang U, et al. Thrombin generation in women with preeclampsia. 2008; 28:81–82.
311. Said JM, El-Gharbawi NM, Moneim SEAE, Hafez AA. Association of hereditary antithrombin deficiency with intrauterine growth restriction. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2018; 29(5):442-445.
312. Said JM, Higgins JR, Moses EK, Walker SP, Monagle PT, Brennecke SP. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a case-control study in an Australian population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012; 91(2): 250-5.
313. Said JM, Tsui R, Borg AJ, Higgins JR, Moses EK, Walker SP, et al. The PAI-1 4G/5G polymorphism is not associated with an increased risk of adverse pregnancy outcome in asymptomatic nulliparous women. *J Thromb Haemost.* 2012; 10:881-886.
314. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet.* 2008; 371:261–269.
315. Salafia CM, Pezzullo JC, Minior VK, Divon MY. Placental pathology of absent and reversed end-diastolic flow in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol.* 1997; 90:830–836.
316. Salimi S, Saravani M, Yaghmaei M, Fazlali Z, Mokhtari M, Naghavi A, Farajian-Mashhadi F. The early-onset preeclampsia is associated with MTHFR and FVL polymorphisms. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(6):1303-12.
317. Savvidou MD, Yu CK, Harland LC, Hingorani AD, Nicolaides KH. Maternal serum concentration of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and vascular endothelial growth factor in

- women with abnormal uterine artery Doppler and in those with fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195(6):1668–1673.
318. Scecsi PB, Jorgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *J Thromb Haemost.* 2010; 103:718–727.
 319. Schleussner E, Kamin G, Seliger G, Rogenhofer N, Ebner S, Toth B, et al. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: A multicenter trial with a minimization randomization scheme. *Ann Intern Med.* 2015; 162:601–609.
 320. Schulman H, Weiner Z (1995). Doppler ultrasound in pregnancy. In: Burns P, Taylor G, editors. *Clinical Application of Doppler Ultrasound*, 2nd ed. New York: Raven Press.
 321. Sebire NJ, Regan L, Rai R. Biology and pathology of the placenta in relation to antiphospholipid antibody-associated pregnancy failure. *Lupus.* 2002; 11:641–643.
 322. Sebire NJ. Umbilical artery Doppler revisited: pathophysiology in intrauterine growth restriction revealed. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 21:419–422.
 323. Sekiya A, Taniguchi F, Yamaguchi D, Kamijima S, Kaneko S, Katsu S, Hanamura M, Takata M, Nakano H, Asakura H, Ohtake S, Morishita E. Causative genetic mutations for antithrombin deficiency and their clinical background among Japanese patients. *Int J Hematol.* 2017; 105(3): 287-294.
 324. Sergi C, Al Jishi T, Walker M. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association. *Arch Gynecol Obstet.* 2015; 291(3):671-9.
 325. Sharma A, Bhakuni T, Ranjan R, Kumar R, Kishor K, Kamal VK, Mahapatra M, Jairajpuri MA, Saxena R. Polymorphisms in factor V and antithrombin III gene in recurrent pregnancy loss: a case–control study in Indian population. *J Thromb Thrombolysis.* 2015; 39(4):481-8.
 326. Shen MC, Wu WJ, Cheng PJ, Ma GC, Li WC, Liou JD, Chang CS, Lin WH, Chen M. Low-molecular-weight-heparin can benefit women with recurrent pregnancy loss and sole protein S deficiency: a historical control cohort study from Taiwan. *Thromb J.* 2016; 14:44.
 327. Shigeru S, Nakashima A. A review of the mechanism for poor placentation in early-onset preeclampsia: the role of autophagy in trophoblast invasion and vascular remodeling. *J Reprod Immunol.* 2014; 101–102:80–88.
 328. Shlomo M, Gorodischer R, Daniel S, Wiznitzer A, Matok I, Fishman B, Koren G, Levy A. The Fetal Safety of Enoxaparin Use During Pregnancy: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *Drug Saf.* 2017; 40:1147–1155.
 329. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165(5):1408-1412.
 330. Silver RM, Saade GR, Thorsten V, Parker CB et al. Factor V Leiden, Prothrombin G20210A and MTHFR mutations and Stillbirth: The Stillbirth Collaborative Research Network. *Am J Obstet and Gynecol.* 2016; 215(4):468.e1-468.e17.
 331. Smith GCS, Wood AM, White IR, Pell JP, Hattie J. Birth weight and the risk of cardiovascular disease in the maternal grandparents. *Am J Epidemiol.* 2010; 171:736–744.
 332. Sood R, Kalloway S, Mast AE, Hillard CJ, Weiler H. Fetomaternal cross talk in the placental vascular bed: control of coagulation by trophoblast cells. *Blood.* 2006; 107:3173–3180.
 333. Soothill PW, Bobrow CS, Holmes R. Small for gestational age is not a diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999; 13:225–228.
 334. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet.* 2010; 376:631-644.
 335. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 41:154-64.
 336. Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol.* 1984; 148:140–146.

337. Subrt I, Ulcova-Gallova Z, Cerna M, Hejnalova M, Slovanova J, Bib-kova K, et al. Recurrent pregnancy loss, plasminogen activator inhibitor-1 (-675) 4G/5G polymorphism and antiphospholipid anti-bodies in Czech women. *Am J Reprod Immunol.* 2013; 70:54-58.
338. Tchakovski S, Thomassen MC, Costa S, Peeters LL, Rosing J. Role of protein S and tissue factor pathway inhibitor in the development of activated protein C resistance early in pregnancy in women with a history of preeclampsia. *Thromb Haemost.* 2011; 106:914–921.
339. Thomsen AJ, Greer IA. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium. Green-top guideline no. 37b. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2015: 1-32.
340. Tiscia G, Colaizzo D, Chinni E, Pisanelli D, Sciannone N, Favuzzi G, et al. Haplotype M2 in the annexin A5 (ANXA5) gene and the occurrence of obstetric complications. *Thromb Haemost.* 2009; 102:309–313.
341. Toal M, Chan C, Fallah S, Alkazaleh F, Chaddha V, Windrim RC, et al. Usefulness of a placental profile in high-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196:363e1–7.
342. Toal M, Keating S, Machin G, Dodd J, Adamson SL, Windrim RC, et al. Determinants of adverse perinatal outcome in high-risk women with abnormal uterine artery Doppler images. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198:330e1–7.
343. Trudinger BJ, Cook CM, Giles WB, Ng S, Fong E, Connelly A, Wilcox W. Fetal umbilical artery velocity waveforms and subsequent neonatal outcome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991; 98:378–384.
344. Trudinger BJ, Giles WB. Clinical and pathological correlations of umbilical and uterine artery waveforms. *Clin Obstet Gynecol.* 1989; 32:669–678.
345. Turki RF, Assidi M, Banni HA, Zahed HA, Karim S, Schulten HJ, Abu-Elmagd M, Rouzi AA, Bajouh O, Jamal HS, Al-Qahtani MH, Abuzenadah AM. Associations of recurrent miscarriages with chromosomal abnormalities, thrombophilia allelic polymorphisms and/or consanguinity in Saudi Arabia. *BMC Med Genet.* 2016, 17(Suppl 1):69.
346. Udry S, Aranda FM, Latino JO, de Larranaga GF. Paternal factor V Leiden and recurrent pregnancy loss: a new concept behind fetal genetics? Reply. *J Thromb Haemost.* 2014; 12(10):1759-60.
347. Ueki H, Mizushima T, Laoharatchathanin T, Terashima R, Nishimura Y, Rieanrakwong D, et al. Loss of maternal annexin A5 increases the likelihood of placental platelet thrombosis and foetal loss. *Sci Rep.* 2012; 2:827.
348. van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195(3):723-728.
349. van Vlijmen EF, Veeger NJ, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Kluin-Nelemans HC, Meijer K. The impact of a male or female thrombotic family history on contraceptive counselling: a cohort study. *J Thrombosis Haemost.* 2016; 14(9):1741-8.
350. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006; 12:642–649.
351. Vern TZ, Alles AJ, Kowal-Vern A, Longtine J, Roberts DJ. Frequency of factor V (Leiden) and prothrombin G20210A in placentas and their relationship with placental lesions. *Hum Pathol.* 2000; 31:1036–1043.
352. Viero S, Chaddha V, Alkazaleh F, Simchen MJ, Malik A, Kelly E, et al. Prognostic value of placental ultrasound in pregnancies complicated by absent end-diastolic flow velocity in the umbilical arteries. *Placenta.* 2004; 25:735–741.
353. Villani M, Ageno W, Grandone E, Dentali F. The prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017; 15(5):397-402.
354. Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, Lampinen K, Morin-Papunen L, Bloemenkamp KW, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. *Thromb Haemost.* 2011; 105(2):295-301.

355. Vossen CY, Preston FE, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, Van Der Meer FJM, et al. Hereditary thrombophilia and fetal loss: a prospective follow-up study. *J Thromb Haemost.* 2004; 2:592–596.
356. Walker MC, Finkelstein SA, Rennicks WR, Shachkina S, Smith GN, Wen SW, et al. The Ottawa and Kingston (OaK) Birth Cohort: development and achievements. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011; 33:1124–1133.
357. Wang M, Lu S, Li S, Shen F. Reference intervals of D-dimer during the pregnancy and puerperium period on the STA-R evolution coagulation analyzer. *Clin Chim Acta.* 2013; 425:176–180.
358. Wang X, Bai T, Liu S, Pan H, Wang B. Association between Thrombophilia Gene Polymorphisms and Preeclampsia: A Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 2014; 9(6):e100789.
359. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med.* 1996; 101:502–507.
360. Watson AL, Palmer ME, Jauniaux E, Burton GJ. Variations in expression of copper/zinc superoxide dismutase in villous trophoblast of the human placenta with gestational age. *Placenta.* 1997; 18:295–299.
361. Watson AL, Skepper JN, Jauniaux E, Burton GJ. Changes in concentration, localisation and activity of catalase within the human placenta during early gestation. *Placenta.* 1998; 19:27–34.
362. Weiner Z, Younis JS, Blumenfeld Z, Shalev E. Assessment of uterine placental circulation in thrombophilic women. *Semin Thromb Hemost.* 2003; 29:213–218.
363. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med.* 1988; 319:189–194.
364. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess.* 2006; 10:1–110.
365. Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192:1458–1461.
366. Wu X, Zhao L, Zhu H, He D, Tang W, Luo Y. Association between the MTHFR C677T polymorphism and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012; 16:806–811.
367. Yang C, Fangfang W, Jie L, Yanlong Y, Jie W, Xuefei L, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion (I/D) polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *J Assist Re-prod Genet.* 2012; 29:1167–1173.
368. Yarrington CD, Valente AM, Economy KE. Cardiovascular management in pregnancy: antithrombotic agents and antiplatelet agents. *Circulation.* 2015; 132:1354–1364.
369. Yudkin PL, Aboualfa M, Eyre JA, Redman CW, Wilkinson AR. New birthweight and head circumference centiles for gestational ages 24 to 42 weeks. *Early Hum Dev.* 1987; 15:45–52.
370. Zdoukopoulos N, Zintzaras E. Genetic risk factors for placental abruption: a HuGE review and meta-analysis. *Epidemiology.* 2008; 19:309–323.

8. SKRAĆENICE

ACCP - American College of Chest Physicians

ACE - angiotenzin konvertujući enzim

aCL - antikardiolipinska

AFLS - antifosfolipidni sindrom

AK - antikoagulantnu

ANXA 5 - aneksin A5

APC - aktivirani proteina C

aPL - antifosfolipidnih

APO - adverse pregnancy outcomes (nepovoljni ishodi trudnoće)

ASA - acetilsalicilna kiselina

AT - antitrombin

BMI - body mass index

BN - bilateral uterine artery notching

CRL - crown rump length

CVI - cerebrovaskularni insult

DEF S - deficijencija proteina S

DVT - duboka venska tromboza

EPCOT - European Prospective Cohort on Thrombophilia

ET - embriotransfer (transfera embriona)

FDA - Federal Drug Association

FGR - Fetal Growth Restriction (restrikcija fetalnog rasta)

FI - indeksa protoka

FMU - fetus mortus in utero (intrauterine smrt ploda)

FRUITS - FRactionated heparin in pregnant women with a history of Utero-placental Insufficiency and Thrombophilia Study

FTA - First Trimester Abortion (pobačaj prvog trimestra)

FVL - Faktor V Leiden

HELLP - hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets

HIT - trombocitopenija indukovana heparinom

ICSI - Intracytoplasmatic Sperm Injection

INR - international normalised ratio

IUFD - Intrauterine Fetal Death (intrauterina fetalna smrt),

IVF - in vitro fertilizacija (vantelesne oplodnje)

LA - lupus antitela

LDA - low dose aspirin

LMWH - low molecular weight heparin (niskomolekularni heparin)

MTA - Middle Trimester Abortion (pobačaj srednjeg trimestra)

MTHFR - metilen tetrahidrofolat reduktaza

ng - nedelje gestacije

NKC - natural killer cells

PA - Placental Abruption (abrupcija placente)

PAI - inhibitor aktivatora plazminogena

PC - protein C

PE - preeklampsija

PF4 - faktor pločica 4

PGM - protrombin genska mutacija

PIGF - placentni implantacioni faktor rasta

PMPC - placenta mediated complications of pregnancy

PP - prevremeni porođaj

PS - protein S

RCOG - Royal College of Obstetricians and Gynecologists

RiAu - indeks rezistencije u umbilikalnoj arteriji

RPL - recurrent pregnancy loss (rekurentni (ponovljeni) gubitak trudnoće), habitualni pobačaj

RR - relativni rizik

SC - sectio cesarea (carski rez)

SD - standardna devijacija

sENG - rastvorljivi endoglin

sFlt-1- soluble fms-like tyrosine kinase-1 (rastvorljivi fms-sličan receptor tirozin kinaze 1)

SGA - small for gestational age

TGF - receptor za transformisanje faktora rasta

TIPPS - Thrombophilia in Pregnancy Prophylaxis Study

TORCH - toxoplasmosis, other (syphilis, varicella, mumps, parvovirus i HIV), rubella, cytomegalovirus, herpes simplex

UFH - unfractionated heparin

VEGF - vaskularni endotelijalni faktor rasta

VI - vaskularnog indeksa

VTE - venski tromboembolizam

BIOGRAFIJA

Stefan (Vladimir) Dugalić rođen je 06. novembra 1991. godine u Beogradu gde je i završio Osnovnu školu i Treću Beogradsku gimnaziju, kao dobitnik Vukove diplome.

Integrisane akademske studije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisao je školske 2010/2011. godine, i diplomirao je 30. maj 2016. godine sa prosečnom ocenom 10 (deset).

Tokom svih godina studija bio je stipendista Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije. Bio je stipendista Ministarstva omladine i sporta: Fonda za mlade talente "Dositeja".

Za postignut uspeh u učenju za sve godine studija dobitnik je pohvalnice Medicinskog fakulteta. Takođe, dobio je nagradu „Zadužbine Nikole Spasić“ kao najbolji student druge godine Medicinskog fakulteta.

Nakon diplomiranja usledile su i nagrade: Plaketa Medicinskog fakulteta u Beogradu za najbolje diplomiranog studenta u školskoj 2015/2016 godini, Nagrada Srpskog Lekarskog Društva za najboljeg diplomiranog studenta medicine u 2016. godini i godišnja nagrada „Fonda potporučnik Borko Nikitović za najboljeg studenta Univerziteta u Beogradu 2016. godine.

Obavezan pripravnički staž za lekare obavio u Kliničkom centru Srbije i dana 22.12.2016. godine položio stručni ispit za doktora medicine.

U aprilu 2017. godine započinje specijalizaciju iz ginekologije i akušerstva na Medicinskom fakultetu u Beogradu u nastavnoj bazi Klinika za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije gde ubrzo biva i primljen u radni odnos na određeno vreme, a potom i na neodređeno vreme.

Specijalističke akademske studije, studijski program Medicinske nauke, modul Humana reprodukcija, upisao je školske 2016/2017. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, gde je položio sve propisane ispite sa prosečnom ocenom 10 (deset).

Završni specijalistički rad pod nazivom „Uticaj antioksidanata na razvoj ploda“ odbranio je 27.09.2017. godine, pred komisijom u sastavu: prof. dr Mladenko Vasiljević, doc. dr Marija Matić i prof. dr Miloš Petronjević (mentor).

Završio je master akademske studije na studijskom programu Menadžment u sistemu zdravstvene zaštite, na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu dana 04.07.2018. godine, sa prosečnom ocenom 9,66.

Doktorske akademske studije, modul Human reprodukcija, perinatologija i neonatologija upisao je oktobra 2017. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Veće naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu na sednici održanoj 05.06.2018.godine dalo je saglasnost na predlog teme doktorske disertacije kandidata Stefana Dugalića pod nazivom „Komplikacije trudnoće opterećene naslednom trombofilijom pacijentkinja i efekti terapije na ishode trudnoće“, mentor prof. dr Miloš Petronjević.

Usavršavao se mesec dana na Univerzitetu u Peruđi, Italija, na Odseku ginekologije i akušerstva, 2015. godine kod Prof. dr Gian Carlo Di Renzo, kao i mesec dana na Univerzitetu u Bonu, Nemačka, na Odseku ginekologije i akušerstva, 2015. godine kod Prof. dr Wolfgang Holzgreve.

U istraživačko zvanje istraživač saradnik izabran dana 25.10.2018. godine

Autor je u koautor 9 radova *in extenso* u časopisima sa Journal Citation Report (JCR) liste, sa kumulativnim IF 18,720.

Živi i radi u Beogradu.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani Stefan Dugalić

broj upisa 2017/5004

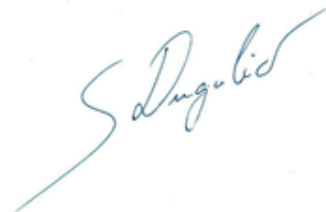
Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Komplikacije trudnoće opterećene naslednom trombofilijom pacijentkinja i efekti terapije na ishode trudnoće“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda



U Beogradu, 10.11.2020. god

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Stefan Dugalić

Broj upisa 2017/5004

Studijski program Humana reprodukcija, perinatologija i neonatologija

Naslov rada „Komplikacije trudnoće opterećene naslednom trombofilijom pacijentkinja i efekti terapije na ishode trudnoće“

Mentor Prof. dr Miloš Petronijević

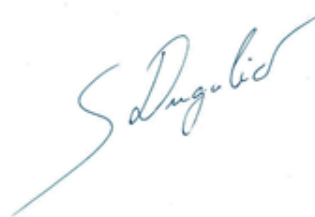
Potpisani Stefan Dugalić

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda



U Beogradu, 10.11.2020. god

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Komplikacije trudnoće opterećene naslednom trombofilijom pacijentkinja i efekti terapije na ishode trudnoće“

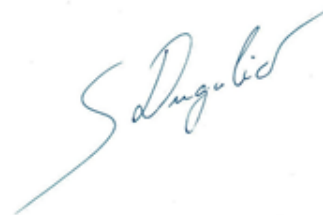
koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

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

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

Potpis doktoranda



U Beogradu, 10.11.2020. god
