

# Predviđanje i prevencija preeklampsije; skrb primalje

---

**Gavran, Matija**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split / Sveučilište u Splitu**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:583874>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-14**



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija  
SVEUČILIŠTE U SPLITU

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

PRIMALJSTVO

**Matija Gavran**

**Predviđanje i prevencija preeklampsije; skrb primalje**

**Završni rad**

Split, 2022.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

PRIMALJSTVO

**Matija Gavran**

**Predviđanje i prevencija preeklampsije; skrb primalje**

**Prediction and prevention of preeclampsia; the care of a  
midwife**

**Završni rad / Bachelor's Thesis**

Mentor:

**prof. prim. dr. sc. Marko Vulić, dr. med.**

Split, 2022.

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

### ZAVRŠNI RAD

Sveučilište u Splitu

Sveučilišni odjel zdravstvenih studija

Primaljstvo

**Znanstveno područje:** biomedicina i zdravstvo

**Znanstveno polje:** kliničke medicinske znanosti

**Mentor:** prof.prim.dr.sc. Marko Vulić, dr.med

### PREDVIĐANJE I PREVENCIJA PREEKLAMPSIJE; SKRB PRIMALJE

Matija Gavran, 211139

**Sažetak:** Cilj ovog rada bio je opisati ulogu primalje u predviđanju i prevenciji preeklampsije. Preeklampsija je najčešći oblik hipertenzivne bolesti u trudnoći. Definira se kao pojava hipertenzije nakon 20.tjedna trudnoće i to vrijednostima krvnog tlaka  $>140/90$  mmHg (18,7/12,0 kPa) u dva mjerenja u razmaku većem od 6 sati te proteinurijom od 300mg u 24-satnom urinu ili 0,1/L urina u 2 uzorka uzeta u razmaku 4-6 sati. Obzirom na javnozdravstveno značenje preeklampsije provedena su brojna istraživanja o etiopatogenezi i prevenciji ove bolesti. Od metoda predviđanja danas postoje upoznavanje sa osobnom i opstetričkom anamnezom, mjerenje arterijskog tlaka, ultrazvučna doplerska mjerenja te biokemijski testovi i njihove kombinacije. Za prevenciju se koristi heparin, pravastatin, magnezijev sulfat, a najšire se primjenjuje aspirin u dozi 100mg od 12. tjedna trudnoće. Postoje brojne podjele preeklampsije od kojih je danas najznačajnija ona s ranim početkom (prije 24.tjedna) te ona s kasnim početkom (nakon 37.tjedna). Uloga primalje u predviđanju je da već prilikom prvog pregleda izdvoji trudnice sa osobnom i opstetričkom anamnezom koje bi mogle rezultirati nastankom preeklampsije u trudnoći. Na sljedećim pregledima primalja treba trudnicu upozoravati na znakove koji mogu dovesti do preeklampsije. Također, u dogovoru s liječnikom može trudnicu upoznati sa ostalim metodama predviđanja. U pogledu prevencije, uloga primalje je da kroz opće higijensko-dijetetske mjere uputi trudnicu kako je moguće odgovornim ponašanjem smanjiti učestalost preeklampsije.

**Ključne riječi:** trudnoća, porođaj, preeklampsija, lijekovi, prevencija

**Rad sadrži:** 35 stranica, četiri slike, dvije tablice, 48 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

## **BASIC DOCUMENTATION CARD**

## **BACHELOR THESIS**

**University of Split**

**University Department for Health Studies**

**Bachelor of Midwives**

**Scientific area:** biomedicine and health care

**Scientific field:** clinical medical sciences

**Supervisor:** full professor Marko Vulić, MD, PhD

### **PREDICTION AND PREVENTION OF PREECLAMPSIA; THE CARE OF A MIDWIFE**

Matija Gavran, 211139

**Summary:** The aim of this paper was to describe the role of the midwife in predicting and preventing preeclampsia. Preeclampsia is the most common form of hypertensive disease in pregnancy. It is defined as the appearance of hypertension after the 20th week of pregnancy, with blood pressure values  $>140/90$  mmHg (18.7/12.0 kPa) in two measurements more than 6 hours apart and proteinuria of 300 mg in 24-hour urine or 0,1/L urine in 2 samples taken 4-6 hours apart. Given the public health significance of preeclampsia, numerous studies have been conducted on the etiopathogenesis and prevention of this disease. Prediction methods today include personal and obstetric anamnesis, arterial pressure measurement, ultrasound Doppler measurements, and biochemical tests and their combinations. Heparin, pravastatin, magnesium sulfate are used for prevention, whilst the most widely used is aspirin in a dose of 100 mg from the 12th week of pregnancy. There are numerous divisions of preeclampsia, the most significant of which nowadays is early onset (before the 24th week) and late onset (after the 37th week). The midwife's role in prediction is to single out pregnant women with a personal and obstetric history that could result in the onset of preeclampsia during the first examination. At the next examinations, the midwife should warn the pregnant woman about the signs that can lead to preeclampsia. Also, in agreement with the doctor, the pregnant woman can be introduced to other prediction methods. In terms of prevention, the midwife's role is to guide the pregnant woman through general hygiene and dietary measures on how to reduce the frequency of preeclampsia through responsible behavior.

**Keywords:** pregnancy, childbirth, preeclampsia, medication, prevention

**Thesis contains:** 35 pages, four figures, two tables, 48 references

**Original in:** Croatian

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. DEFINICIJA.....	2
1.3. KLASIFIKACIJA.....	3
1.3. RIZIČNI ČIMBENICI.....	4
1.4. KLINIČKA SLIKA .....	5
1.4.1. Hipertenzija.....	5
1.4.2. Proteinurija.....	5
1.4.3. Edem .....	5
1.4.4. Promjene mrežnice.....	6
1.4.5. Ostali znakovi .....	6
<b>2. CILJ</b> .....	<b>8</b>
<b>3. RASPRAVA</b> .....	<b>9</b>
3.1. ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA .....	9
3.2. RAZLIKA IZMEĐU BLAGE I TEŠKE PREEKLAMPSIJE.....	10
3.3. DIFERENCIJACIJA I INVAZIJA TROFOBLASTA .....	11
3.3.1. Poremećaj invazije trofoblasta.....	12
3.3.2. Patohistološke i patomorfološke promjene posteljice.....	13
3.4. HEMODINAMSKE PROMJENE.....	14
3.5. MEHANIZAM AKTIVACIJE ENDOTELA I VAZOKONSTRIKCIJE.....	15
3.5.1. Oksidativni stres.....	15
3.5.2. Poremećaj sinteze dušikovog oksida .....	16
3.5.3. Čimbenik rasta iz endotelnih krvnih žila (VEGF) .....	16
3.5.4. Poremećaj renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava .....	16
3.6. PREDVIĐANJE PREEKLAMPSIJE.....	17
3.6.1. Osobna i opstetrička anamneza.....	17
3.6.2. Mjerenje arterijskog tlaka .....	18
3.6.3. Ultrazvuk.....	19
3.6.4. Biokemijski markeri.....	19
3.6.5. Biokemijski testovi .....	22
3.6.6. Kombinacija ultrazvučnog i biokemijskog probira.....	23
3.7. PREVENCIJA PREEKLAMPSIJE.....	23
3.7.1. Aspirin.....	24

3.7.2. Heparin.....	26
3.7.3. Pravastatin.....	27
3.7.4. Magnezijev sulfat (MgSO <sub>4</sub> ) .....	27
3.7.5. Antikonvulzivna terapija.....	28
<b>3.8. LIJEČENJE PREEKLAMPSIJE .....</b>	<b>29</b>
3.8.1. Diazepam .....	29
3.8.2. Urapidil .....	29
3.8.3. Hidralazin.....	30
3.8.4. Diazoksid .....	30
3.8.5. Labetalol .....	30
3.8.6. Nifedipin .....	31
3.8.7. $\alpha$ -metildopa .....	31
3.8.8. Nadoknada tekućine.....	31
3.8.9. Porodaj .....	32
<b>3.9. ULOGA PRIMALJE .....</b>	<b>32</b>
3.9.1. Mjerenje tlaka .....	33
3.9.2. Prehrana .....	34
3.9.3. Edukacija.....	34
<b>4. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>36</b>
<b>5. LITERATURA .....</b>	<b>37</b>
<b>6. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>41</b>

# 1. UVOD

Normalna trudnoća je razdoblje u životu žene u kojem se oplodena jajna stanica, začeta u jajovodu, implantira u endometrij. Trudnoća traje 280 dana, 40 tjedana, 10 lunarnih mjeseci (mjesec iznosi 28 dana) tj. 9 kalendarskih mjeseci, a završava rađanjem novorođenčeta i sekundina (posteljica, plodovi ovoji, pupkovina, plodova voda) od 37. do 42. tjedna (1).

Oko 80% trudnoća i porođaja uglavnom protječe bez komplikacija. Međutim, oko 20% trudnoća popraćane su lakšim ili težim komplikacijama koje takve trudnoće čine više ili manje rizičnima. Pod pojmom rizične trudnoće smatra se svaka trudnoća za vrijeme koje postoji nekakva otežavajuća okolnost koja predstavlja potencijalnu opasnost za krajnji ishod trudnoće (npr. prethodni pobačaji ili prijevremeni porodi, nasljedne i kronične bolesti, šećerna bolest, dob trudnice, itd.). Uz odgovarajući nadzor i primjenu terapije, takve trudnoće ne moraju nužno rezultirati pogoršanjem ili poremetiti normalan tijek trudnoće. To ovisi o pravovremenom obavještanju liječnika o postojećim čimbenicima rizika te o pravovremenim pretragama i probiru za otkrivanje određenih poremećaja. Patološka trudnoća je svaka trudnoća s nazočnim komplikacijama kao što su prijeteći pobačaj, prijevremeni porod, hipertenzija, zastoj rasta fetusa, upale mokraćnog sustava, šećerna bolest u trudnoći, anomalije te poremećaji vezani za višepodne trudnoće (1,2).

Preeklampsija je dakle patološko zbivanje u trudnoći, odnosno sindrom, specifičan samo za ljude, iako je bolest majke, utječe i na rast i razvoj djeteta. Predstavlja ozbiljan problem jer je u oko 20% slučajeva uzrok mortaliteta i morbiditeta kako majki tako i djece (1,2).



## 1.1. DEFINICIJA

Jedinstvene definicije hipertenzije u trudnoći još uvijek nema. Naime, pojedini stručnjaci za hipertenziju i stručna društva temelje definiciju hipertenzije na različitim dijagnostičkim kriterijima: apsolutnim sistoličkim i dijastoličkim vrijednostima ili samo dijastoličkim, srednjem arterijskom tlaku ili na porastu sistoličkih i dijastoličkih vrijednosti u drugom trimestru u odnosu na vrijednosti izmjerene u prvom tromjesečju ili prije trudnoće. Hipertenziju u trudnoći nije jednostavno definirati ne samo zbog različitih dijagnostičkih kriterija koji se rabe, već i zbog toga što promjene tlaka koje se uzimaju kao dijagnostički kriteriji, tj. promjene u sistoličkim i dijastoličkim vrijednostima, mogu biti posljedica hemodinamskih promjena u normalnoj trudnoći i s njima povezanim oscilacijama tlaka (2).

Hipertenzijom u trudnoći smatra se trajno povišen krvni tlak u mirovanju u dva mjerenja, u posljednja dva sata, nakon 20. tj. trudnoće u prethodno normotenzivnih trudnica (18.7/12,0 kPa). Prema staroj nomenklaturi, ovaj se sindrom hipertenzivne bolesti u trudnoći nazivao toksokemijom, gestoza, EPH-gestoza prema početnim slovima simptoma (E-edem, P-proteinurija, H-hipertenzija)(1). Definicija Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) temelji se na apsolutnim vrijednostima krvnog tlaka i/ili njegovom porastu u odnosu na vrijednosti izmjerene u prvom tromjesečju ili prije trudnoće (2).

Danas je sigurno da su hipertenzivna bolest trudnoće i preeklampsija bolesti trudnoće, odnosno malplacentacije s postupnim subkliničkim razvojem bolesti do 20. tjedna (1).

Preeklampsija kao multiorganski sindrom razlikuje se prema vrijednostima krvnog tlaka i proteinurije te kliničkoj slici (1).

### 1.3. KLASIFIKACIJA

Američko udruženje ginekologa i opstetričara, sa skupinom stručnjaka za liječenje hipertenzije, koristeći razne strategije procjene dokaza i preporuka, objavili su klasifikaciju hipertenzije u trudnoći (3):

- Kronična hipertenzija - Povišen krvni tlak  $>140/90$  mmHg (18,7/12,0 kPa) dijagnosticiran prije trudnoće ili trajanje povišenog krvnog tlaka 6 tj. nakon poroda.
- Preeklampsija / eklampsija - Preeklampsija je pojava hipertenzije i proteinurije nakon 20.tjedna gestacije, u dotada normotenzivne žene. Uz proteinuriju, preeklampsija se može dijagnosticirati kao hipertenzija u kombinaciji s trombocitopenijom (broj trombocita je manji od 100 000/mikrolitru), poremećenom funkcijom jetre (povišene razine jetrenih transaminaza u krvi do dvostruko normalne koncentracije), novim razvojem bubrežne insuficijencije (povišen serumski kreatinin veći od 1,1mg/dL ili udvostručenje kreatinina u serumu u odsutnosti druge bubrežne bolesti), plućni edem ili novonastali cerebralni ili vidni poremećaji. Eklampsija predstavlja sindrom koji se očituje pojavom konvulzija epileptiformnog tipa kod žena koje imaju preeklampsiju, a bez drugih bolesti središnjeg živčanog sustava (1,3).
- Preeklampsija superponirana na kroničnu hipertenziju - Poremećaj koji nastaje kod pacijentica s preegzistentnom hipertenzijom, a karakterizira ga pojava proteinurije ili iznenadni porast tlaka, te pojava trombocitopenije ili porast razine aminotransferaza.
- Gestacijska hipertenzija - Povišenje arterijskog tlaka nakon 20.tj. trudnoće u odsutnosti proteinurije ili nekog drugog poremećaja koji bi ukazivao na preeklampsiju, monosimptomatska je bolest.

### 1.3. RIZIČNI ČIMBENICI

**Tablica 1.** Čimbenici rizika i relativni rizik za nastanak preeklampsije

ČIMBENIK RIZIKA	RELATIVNI RIZIK
obiteljska sklonost	2,90
anamnestička preeklampsija	7,19
višeplodna blizanačka trudnoća	2,93
višeplodna trojačka trudnoća	8,39
nuliparitet	2,91
starija trudnica >40 godina	1,96
kronična hipertenzija	2,37
diabetes melitus	3,56
BMI >35	2,47
antifosfolipidni sindrom	9,72

Izvor: D. Habek, Ginekologija i porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.(1)

Sustavni pregledi kontroliranih studija dokazali su da već postojeća medicinska stanja kao što su diabetes melitus, kronična hipertenzija, kardiovaskularne, metaboličke te bubrežne bolesti, autoimune bolesti (sistemske eritemski lupus (SLE), reumatoidni artritis), antifosfolipidni sindrom, kolagenoze te trombofilija također povećavaju rizik za nastanak preeklampsije (4,5).

Zanimljivo, Castlesovom meta-analizom utvrđeno je da pušenje (do 5 cigareta dnevno) smanjuje rizik za nastanak preeklampsije. Ali s obzirom na sve negativne učinke pušenja na trudnoću (povećan rizik za ektopičnu trudnoću, abrupciju placente, placentu previju, štetni utjecaji na dijete itd.), savjetuje se trudnicama prestanak pušenja. (5,6)

## **1.4. KLINIČKA SLIKA**

### **1.4.1. Hipertenzija**

Povišenje sistoličkog tlaka za 3,9kPa (30mmHg) ili više i/ili dijastoličkog za 1,9kPa i više u odnosu na tlak prije trudnoće ili u ranoj trudnoći više nije kriterij za dijagnosticiranje preeklampsije. Gornja granica normale je sistolički tlak 18,7kPa (140mmHg), tj. dijastoličkog od 11,9kPa (90mmHg). Smatra se da je povišenje tlaka posljedica povišenog perifernog otpora (7).

### **1.4.2. Proteinurija**

Definira se kao izlučivanje proteina u urinu od 300mg/24 sata ili u jednom uzorku 300mg/L urina, a kod nepostojanja infekcije urinarnog trakta. Najsnažniji pokazatelj ugroženosti fetusa upravo je proteinurija udružena s hipertenzijom jer prema istraživanjima, količina proteinurije korelira s perinatalnim mortalitetom i intrauterinim zastojem u rastu (IUZR) (7). Dugotrajna proteinurija može dovesti do gubitka bjelančevina s disproteinurijom i posljedično tome, edemu (8).

### **1.4.3. Edem**

Retencija tekućine može se pokazati kao brzi porast tjelesne mase. Ukoliko tjelesna masa poraste više od 500g na tjedan, to može upozoravati na mogućnost preeklampsije. Edemi lica i ruku združeni su s retencijom Na, a pretibijalni edemi nastaju zbog hidrostatskog mehanizma. Pretibijalni edem smatra se simptomom ako ne nastaje nakon noćnog odmora. Albuminurija može zakomplicirati preeklampsiju i pogoršavati

edeme. Edemi se u dijagnosticiranju više ne koriste jer se ionako pojavljuju u do 60% normalnih trudnoća (7).

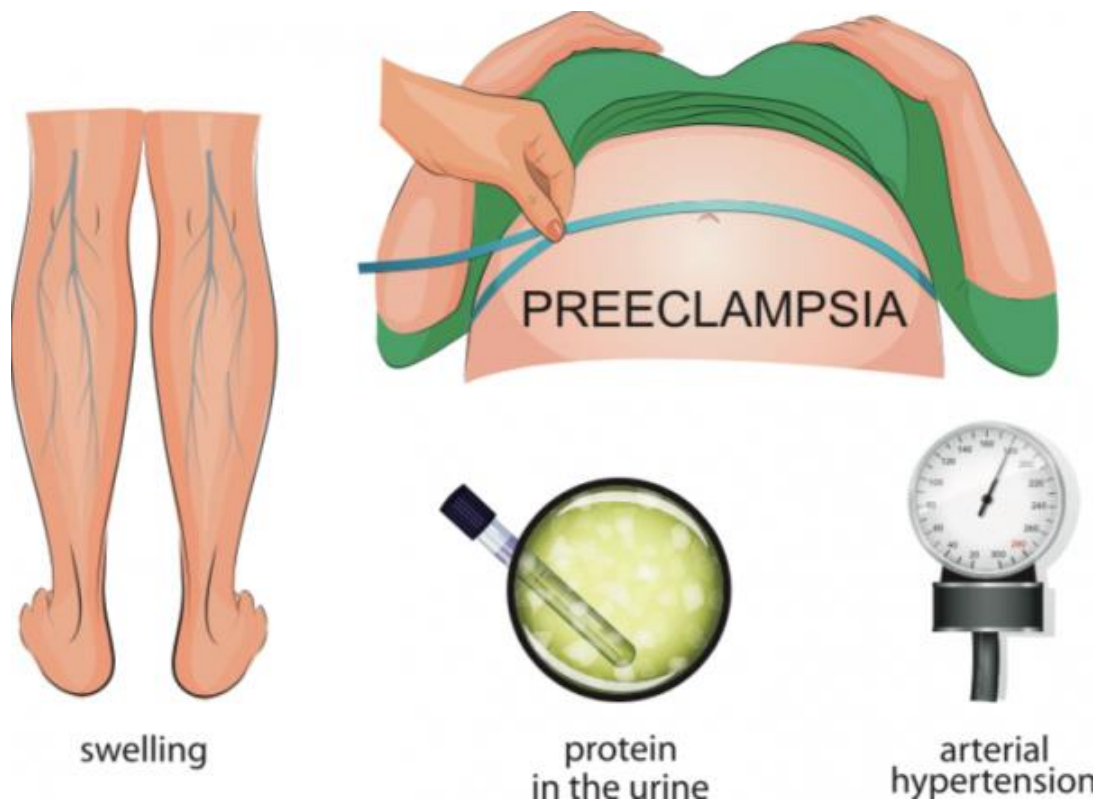
#### **1.4.4. Promjene mrežnice**

Retinalne vaskularne promjene otkrivaju se pregledom očne pozadine. Lokalizirane ili generalizirane promjene nastaju u arteriolama retine. Taj klinički znak najbolje korelira s promjenama u bubrezima. Lokalizirana retinalna vaskularna suženja očituju se kao segmentalni spazam, a generalizirana suženja vide se smanjenjem odnosa arterijsko-venskog promjera (7). Sniženi otpori u oftalmičkoj arteriji znače da nije došlo do vazokonstrikcije što ukazuje na to da očna arterija koja anastomozira s cerebralnom cirkulacijom ima svoje autoregulacijske mehanizme (8).

#### **1.4.5. Ostali znakovi**

Ostali znakovi su ascites i hidrotoraks kod bolesnica s izraženim edemima, distendirane vratne vene i galopni ritam kod bolesnica s kongestivnom bolesti srca, povećana i napeta jetra zbog proširene jetrene čahure, petehije i krvarenja kod diseminirane intravaskularne koagulacije (7). Mogu se vidjeti mučnina slabost, glavobolja, poremećaj vida (skotomi, amauroza, zamagljen pogled, diplopija) zbog spazma retinalnih arteriola, oligurija, epigastrična bol koja se može širiti prema leđima (9).

Subjektivni simptomi ovisni su o težini hipertenzije kao i izraženosti vazospazma u pojedinima organima (8).



**Slika 1.** Simptomi i znakovi preeklampsije

Izvor: <https://lupilu.hr/wp-content/uploads/2020/08/P1-e1598356117122.png>

## **2. CILJ**

Cilj ovog rada je definirati preeklampsiju kao jedan od oblika hipertenzivne bolesti u trudnoći te ukazati na važnost pravovremenog dijagnosticiranja i liječenja. Osim toga cilj je pokazati mogućnost predviđanja i prevencije iste te opisati ulogu primalje u antenatalnoj zaštiti, educiranju, nadzoru i prevenciji preeklampsije.

## 3. RASPRAVA

### 3.1. ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA

Etiologija preeklampsije je složena i nije u potpunosti razjašnjena te postoje brojne teorije, ali je veći dio patofiziologije objašnjen. Smatra se da je podloga nastanka preeklampsije abnormalna invazija trofoblasta u stijenke spiralnih arterija maternice koja dovodi do lošeg razvoja uteroplacentarne perfuzije (10). Trenutni dokazi upućuju na to da je neravnoteža pro i anti angiogenskih čimbenika odgovorna za kliničke manifestacije poremećaja (11). Teorije o generaliziranoj disfunkciji endotela, patofiziologiju preeklampsije objašnjava kao smanjenje perfuzije posteljice što može dovesti do oslobađanja cirkulirajućih čimbenika, a oni uzrokuju generaliziranu aktivaciju endotela (12).

S obzirom na kliničku manifestaciju preeklampsije, vjerojatno je da je patogeneza različita ovisno o čimbenicima rizika i vremenu kliničke manifestacije bolesti. Danas je opće prihvaćena činjenica da postoje dvije različite inačice bolesti; preeklampsije s ranim i kasnim početkom koje imaju različite patohistološke, biokemijske i kliničke značajke. Preeklampsija s ranim početkom naziva se i placentarna (rjeđa je i najčešće povezana s insuficijencijom posteljice, zastojem rasta ploda te je povećan rizik lošijeg perinatalnog ishoda u sljedećoj trudnoći). Preeklampsija s kasnim početkom (majčinska) obuhvaća 80% svih oblika bolesti, a zahvaćenost posteljice je minimalna ili je uopće nema. Sadašnja teorija govori da se preeklampsija razvija u dva stadija. U prvom stadiju nepotpuna je pretvorba spiralnih arterija zbog neodgovarajuće placentacije. U drugom stadiju razvijaju se kliničke značajke (hipertenzija, proteinurija, edemi) koji nastaju zbog ozljeda endotela i sistemskom upalnom reakcijom (13).

U etiologiji preeklampsije sudjeluju cirkulirajući imuni kompleksi tromboksan A<sub>2</sub> kao vazokonstriktor, trombin, povećan hipertenzivni odgovor na angiotenzin II itd. (2).

Zaključno, postoji više teorija o nastanku preeklampsije (koje samo djelomično objašnjavaju njezin nastanak), a sve one proizlaze iz genetskih, imunoloških, ali i



okolišnih čimbenika. Zasižno je da prisustvo trofoblastičnog tkiva u tijelu majke čine okosnicu patofizioloških zbivanja, barem u slučaju rane preeklampsije (2,8,10).

### **3.2. RAZLIKA IZMEĐU BLAGE I TEŠKE PREEKLAMPSIJE**

Točno definirana razlika između blage i teške preeklampsije u potpunosti nije utvrđena s obzirom na to da najnovija teorija nalaže kako je jedina razlika u tome što teška preeklampsija ima dodatne simptome jer je sama preeklampsija progresivna bolest te tako blaga preeklampsija predstavlja početnu fazu preeklampsije koja se može ili ne mora razviti u teški oblik. Blaga preeklampsija bi se tako najbliže mogla definirati kao preeklampsija bez teških simptoma dok bi se tešku preeklampsiju moglo definirati kao preeklampsiju s pojavom teških simptoma. U slučaju prisustva blage preeklampsije zdravstveno stanje trudnice može se kontrolirati ambulantno u slučajevima kada je sa fetusom sve u redu. Kontrola stanja majke mora se redovno provoditi, a to se odnosi na mjerenje krvnog tlaka, tjelesne mase, količine proteina u mokraći te broja trombocita. Potrebno je također redovno kontrolirati i stanje fetusa kako bi se pravovremeno ustanovili simptomi pogoršanja preeklampsije. U slučaju da se stanje kontinuirano pogoršava nakon dvije kontrole ili se stanje znatno pogoršalo kako bi se nadalje smanjio rizik od neželjenih posljedica trudnicu je potrebno hospitalizirati. Mjere opreza kojih se trudnica treba pridržavati uključuju mirovanje kao i ležanje u bočnom položaju uslijed čega se povećava uteroplacentni protok krvi. Mirovanje također pozitivno utječe na redukciju edema i fetalni rast te usporava napredak bolesti što povećava vjerojatnost pozitivnog ishoda trudnoće (13-18).

Pojavu teškog oblika moguće je utvrditi prateći određene simptome s obzirom da ovakav oblik preeklampsije definira pojava minimalno jednog od simptoma među kojima su teška hipertenzija, cerebralne i vidne komplikacije (jaka glavobolja koju ne suzbijaju lijekovi, gubitak vida), otežan i slab rad jetre popraćen bolovima, trombocitopenija (br. trombocita koji iznosi  $<100\ 000/\mu\text{L}$ ), plućni edem i progresivna insuficijencija bubrega. Teška preeklampsija puno više utječe na tijek trudnoće te dovodi u pitanje sam ishod

trudnoće. Razvoj ovakvog oblika preeklampsija prije 24. tjedna trudnoće podrazumijeva praksu prilikom koje se donosi odluka da trudnoću treba dovršiti zbog prisustva velikog rizika od fatalnih posljedica. Konzervativno liječenje moguće je u pojedinim slučajevima i to samo u tercijarnim centrima koja omogućuju intenzivno praćenje stanja majke i fetusa (13-18).

Praksa je pokazala kako trudnice s teškom preeklampsijom nakon 34. tjedna uglavnom imaju povoljan perinatalni ishod pa se u tim slučajevima donosi odluka o nastavku trudnoće. U periodu između 32. i 34. tjedna dolazi u obzir primjena glukokortikoida u svrhu poticanja sazrijevanja fetalnih pluća (18).

### **3.3. DIFERENCIJACIJA I INVAZIJA TROFOBLASTA**

Posteljica (placenta) je privremeni vitalni reproduksijski organ građen od dva dijela; majčin dio (*decidua basalis*, endometriji) uz materničnu stijenku te fetalnog dijela (tercijarne korionske resice). Majčina strana građena je od korijske ploče, septa posteljice i interviloznih prostora. Fetalna strana posteljice građena je od korionske ploče tj. trofoblasta koji tvori korionske resice, od vanjskog sloja (sinciciotrofoblast) i unutarnjeg (citotrofoblast ili Langhansov sloj) (1).

Glavne funkcije posteljice obavljaju stanice trofoblasta (prenose hranjive tvari i tvore zaštitnu barijeru između majke i fetusa) koji je ovisan o deciduama (14). Oko 6. dana razvoja trofoblast izlučuje proteinaze koje razgrađuju zonu pelucidu, kroz nju izlazi blastocista koja se implantira prvo kroz epitel zatim u stomu endometrija. Stanice trofoblasta iz vanjskog sloja blastociste proliferiraju i diferenciraju se u 2 sloja. Citotrofoblast je unutarnji sloj mononuklearnih stanica, a sinciciotrofoblast je vanjski sloj polinuklearnih stanica koji prekrivaju površinu posteljice, a ne podliježu diobi stanica. Kako bi se nadoknadio broj stanica sinciciotrofoblata, stanice citotrofoblata mitotički se dijele, migriraju i stapaju u sinciciotrofoblast (15).

Prema mjestu implantacije razvit će se 3 decidualne ovojnice; bazalna, kapsularna te parijetalna decidua (16). Devetog dana razvoja trofoblata unutar sinciciotrofoblata

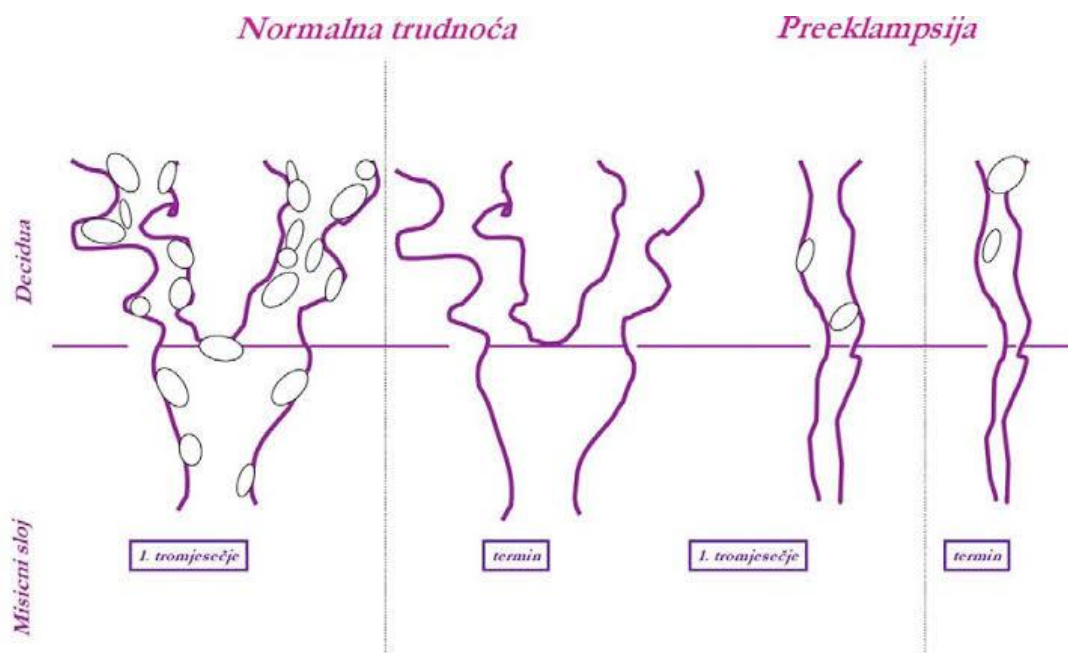
pojavljuju se šupljine koje se nazivaju lakune (lakunarni stadij). One su ispunjene mješavinom majčine krvne plazme i sekreta oštećenih materničnih žlijezda. Kapsularna decidua odvaja blastocistu od sekreta, lakune se spajaju te nastaje intervilozni prostor (15,16).

Ekstravilozni (izvanresični) trofoblast su stanice trofoblasta koje se nalaze izvan posteljinih resica. Nakon 8. tjedna invazivni citotrofoblast razgrađuje ljusku citotrofoblasta pa oksigenirana majčina krv ulazi u intervilozni prostor (15).

Invazivni izvanresični citotrofoblast prodire u deciduu, miomerij te u maternične arterije. U 8. tjednu uspostavlja se djelomična veza interviloznog prostora i spiralnih arterija. 6.-8. tjedna pojavljuje se prvi val invazije izvanstaničnog invazivnog citotrofoblasta, a drugi val (invazija radijalnih arterija) pojavljuje se 12.-14. tjedna. Pretvaranja spiralnih arterija u uteroplacentarne krvne žile završava oko 20. tjedna trudnoće (15,17).

### **3.3.1. Poremećaj invazije trofoblasta**

Zbog smanjenog invazivnog potencijala trofoblasta smanjena je invazija u spiralne arterije te potpuno izostaje invazija u radijalne arterije. Spiralne arterije u preeklampsiji su zavijene, dulje, imaju mali promjer i debelu stijenku. Smanjen dotok krvi i hipoksija posteljice i djeteta posljedica su smanjenog promjera spiralnih arterija te povećanog otpora strujanju krvi. Smatra se da su poremećaj u imunološkom odgovoru majke, povećana količina i aktivnost majčinih stanica ubojica i povećano izlučivanje TGF- $\beta$  također mogući uzroci smanjene invazije trofoblasta (17).

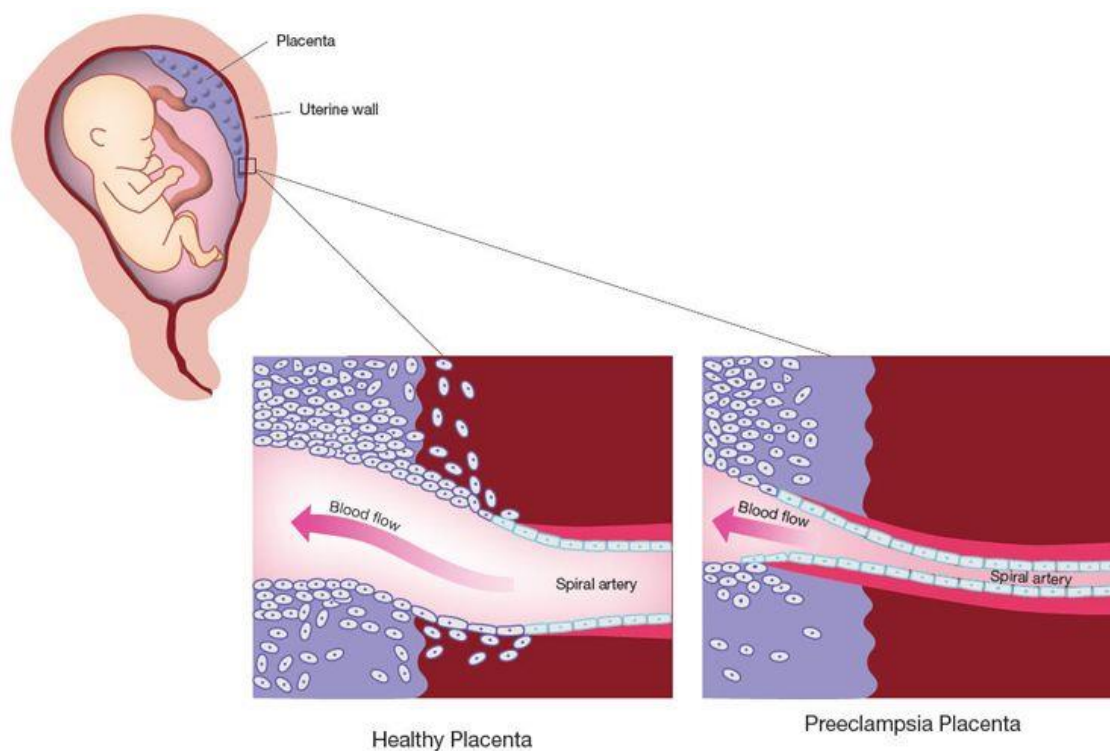


**Slika 2.** Invazija spiralnih arterija trofoblastom u trudnoći

Izvor: Đelmiš J, Ivanišević M. Blizanačka trudnoća i preeklampsija. *Gynaecol Perinatol* 2017;26(1):50–60

### 3.3.2. Patohistološke i patomorfološke promjene posteljice

Promjene posteljice u preeklampsiji zbivaju se zbog neodgovarajuće migracije trofoblasta te manjka fiziološke pretvorbe u miometralnim i decidualnim dijelovima spiralnih arteriola. Zbog poremećaja placentacije očuvan je muskuloelastični sloj spiralnih arteriola, spriječeno je "rastezanje" ležišta posteljice zbog čega je lumen arterija uzak, a stijenka osjetljiva na hemodinamske promjene, a usporenom strujanju krvi pridonosi pretjerana vijugavost. U posteljičnim resicama primijećena je hiperplazija citotrofoblastičnog sloja i zadebljanje bazalne membrane trofoblasta. Uočena je i povećana učestalost infarkta posteljice (33-60%) ovisno o stupnju bolesti. Danas se preeklampsije shvaća kao poremećaj s dva stadija; smanjena je krvna perfuzija posteljice zbog neodgovarajuće implantacije, a posljedice su disfunkcije endotela krvnih žila majke i patofiziološke promjene (18,19,20).



**Slika 3.** Posteljica u normalnoj trudnoći i u preeklampsiji

Izvor: <https://img.medicineh.com/img/pregnancy/pre-eclampsia-and-eclampsia-causes-and-treatments.jpg>

### 3.4. HEMODINAMSKE PROMJENE

Iako se većina hemodinamskih i biokemijskih promjena događa najčešće u drugom dijelu trudnoće, kod trudnica kod kojih će se razviti preeklampsija te promjene nastaju znatno ranije. Prva hemodinamska promjena je pojava hiperkinetičke cirkulacije čije je obilježje povišen minutni volumen srca, a periferni žilni otpor jednak je kao u normotenzivnih trudnica. Zatim se povećava osjetljivost arterija na vazokonstriktore (angiotenzin II). S kliničkim očitovanjem preeklampsije (hipertenzija) povisuje se ukupni periferni otpor, a smanjuje minutni volumen, dolazi do arterijske i venske vazokonstrikcije te se smanjuje popustljivost krvnih žila. Povećava se masa lijeve klijetke što smanjuje funkcijsku sposobnost srca. Smanjenje ukupnog volumena plazme događa

se zbog povećane propusnosti endotela i transudacije plazme što rezultira hipovolemijom. Tkivnu perfuziju otežava hemokoncentracija (zbog transudacije plazme), vazokonstrikcija te agregacija trombocita (stvaranje mikrotromba) (4,18).

### **3.5. MEHANIZAM AKTIVACIJE ENDOTELE I VAZOKONSTRIKCIJE**

Patofiziološke hemodinamske promjene u preeklampsiji događaju se zbog generalizirane disfunkcije endotela tj. njegove aktivacije jer se zbog smanjene opskrbe krvlju posteljice oslobađaju cirkulirajući čimbenici koji uzrokuju generaliziranu aktivaciju endotela. Tako se u laboratorijskim nalazima trudnice može naći povećana koncentracija tromboksana A<sub>2</sub>, endotelina-1, fibronektina i drugih cirkulirajućih markera koji upućuju na endotelnu disfunkciju. Od morfoloških promjena karakteristična je hipertrofija endotela glomerularnih kapilara tj. endotelioza (4, 19).

#### **3.5.1. Oksidativni stres**

Oksidativni stres definira se kao neravnoteža između pro i anti oksidansa koja dovodi do poremećaja signalizacije i kontrole molekularnog oštećenja. Oksidativni stres uključuje reaktivne kisikove spojeve, a najčešći su superoksid, vodikov peroksid, i hidroksilni radikali. U trudnoćama kompliciranih preeklampsijom povećava se koncentracija lipidnih peroksida koji su pokazatelj oksidativnog stresa, zatim koncentracija vitamina E u serumu, a smanjuje se antioksidativni kapacitet. Povećano stvaranje i smanjena razgradnja lipidnih peroksida uzrokuje povećanu sintezu tromboksana A<sub>2</sub> te imaju izravna vazokonstrikcijska svojstva. Reaktivni proizvodi oksidativnog stresa uzrokuju vazokonstrikciju, imaju citotoksični učinak, dovode do aktivacije trombocita te aktivacije neutrofila i monocita. Iz toga se da zaključiti da se

uzimanje antioksidansa u ranoj trudnoći (vitamin C i E) smanjuju učestalost preeklampsije (21).

### **3.5.2. Poremećaj sinteze dušikovog oksida**

Zbog nedostatka dušikovog oksida dolazi do arterijske vazodilatacije. Neka su istraživanja pokazala i smanjenje koncentracije metabolita dušikovog oksida u serumu i smanjeno izlučivanje tih metabolita urinom. Što ukazuje na smanjenu glomerularnu filtraciju te povećanje sistemskog i bubrežnog žilnog otpora (4).

### **3.5.3. Čimbenik rasta iz endotelnih krvnih žila (VEGF)**

VEGF je glikoprotein koji specifično djeluje na endotelne stanice i ima različite učinke kao što su povećanje vaskularne propusnosti, induciranje angiogeneze, vaskulogeneze, rasta endotelnih stanica, promicanje migracije stanica i inhibiranje apoptoze. VEGF bi mogao potjecati iz placenta ili oštećenog vaskularnog endotela. Kod trudnica s težim oblikom preeklampsije uočena je niža razina serumskog VEGF-a što pridonosi sustavnog vazokonstrukciji (4,22).

### **3.5.4. Poremećaj renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava**

Aktivnost renin-angiotenzinskog sustava u preeklampsiji je snižena pa je shodno tome snižena i reninska aktivnost plazme te koncentracija angitenzina II i aldosterona u plazmi. U trudnica s preeklampsijom povećava se osjetljivost krvnih žila na angiotenzin II. U ovom sustavu, vazokonstrukciji pridonosi prisutnost protutijela na tip 1 receptora za angiotenzin II (4).

### **3.6. PREDVIĐANJE PREEKLAMPSIJE**

Mnogo je napora usmjereno na identifikaciju demografskih čimbenika, biokemijskih ili biofizičkih analiza, samih ili u kombinaciji kako bi se rano u trudnoći predvidio kasniji razvoj preeklampsije. Iako postoje neki ohrabrujući nalazi, ti testovi još nisu spremni za kliničku upotrebu. Ne preporučuje se probir za predviđanje preeklampsije bez medicinske anamneze, rizika ili simptoma koji bi upućivali na moguću pojavnost preeklampsije. Žene s prethodnom preeklampsijom izložene su povećanom riziku za štetne ishode trudnoće (prijevremeni porod, zastoj rasta fetusa, abrupcija posteljice, smrt fetusa) te se u sljedećim trudnoćama preporučuje se češće praćenje znakova i simptoma teške hipertenzije ili preeklampsije. Razvoj teške gestacijske hipertenzije, zastoj rasta fetusa ili ponavljajuća preeklampsija zahtijevaju hospitalizaciju trudnice (25-27).

Potencijalni probirni testovi trebali bi biti jednostavni, brzi, jeftini i neinvazivni kako se trudnicu ne bi dodatno izlagalo riziku za njezino zdravlje ili zdravlje njezina djeteta. Test bi trebao imati visoku senzitivnost i specifičnost u predviđanju nastanka bolesti. Na osnovu rezultata testa trebao bi se predvidjeti nastanak bolesti te pružiti mogućnost prevencije bolesti (25-27).

#### **3.6.1. Osobna i opstetrička anamneza**

Jedna od vrlo bitnih stavki pri postavljanju dijagnoze preeklampsije kao i pri utvrđivanju postoji li rizik od pojave preeklampsije i koliki je taj rizik je, uz obavezne dijagnostičke pretrage, uzimanje dobre anamneze. U razgovoru s trudnicom uzima se anamneza u smislu da se prikupljaju svi potrebni podaci koji doprinose postavljanju dijagnoze, a odnose se na sve tipove anamneze posebno osobnu i obiteljsku anamnezu. Osobna anamneza podrazumijeva prikupljanje informacija o osobnim podacima i informacije o aktualnim kao i o preboljenim bolestima i svim poremećajima i poteškoćama koje potencijalno mogu negativno utjecati na trudnoću i njen ishod. Obiteljska anamneza podrazumijeva utvrđivanje postojanja bolesti koje mogu utjecati na



trudnoću unutar obitelji tijekom generacija. Sve informacije vezane uz anamnezu moraju biti unesene u povijest bolesti odnosno trudnički karton ili trudničku knjižicu kako bi se podaci osobne anamneze kombinirali sa podacima opstetričke anamneze koja uključuje tijek i ishod eventualnih prethodnih trudnoća i uz njihovu pomoć se postavila najpreciznija dijagnoza (26,27).

### **3.6.2. Mjerenje arterijskog tlaka**

Kako bi se dijagnoza postavila precizno i pravovremeno potrebno je između ostalog pravilno i redovno mjeriti arterijski tlak. Iako se radi o prilično jednostavnom i kratkotrajnom postupku njegovo pravilno izvođenje je od iznimne važnosti. Pravilan postupak mjerenja arterijskog tlaka podrazumijeva postavljanje orukvice iznad brahijalne arterije (tj. na nadlakticu) s obzirom da to garantira najpreciznije rezultate mjerenja. Bitno je također pravilno namjestiti veličinu orukvice s obzirom na to da nepravilno postavljanje orukvice uglavnom rezultira nepouzdanim i krivim rezultatima. Pri mjerenju arterijskog tlaka treba uzeti u obzir i da određena stanja i okolnosti u kojima se nalazi pacijent također mogu utjecati na rezultate. To se uglavnom odnosi na promjene u temperaturi zraka, uzbuđenost ili stres pacijenta, popunjenost mokraćnog mjehura ili prethodnu povećanu fizičku aktivnost. Vrijednosti arterijskog tlaka koje upućuju na određena nepovoljna stanja:

- Gestacijska hipertenzija podrazumijeva vrijednost arterijskog tlaka koja iznosi 18,7/12 kPa (140/90 mm Hg) nakon 20. tjedna trudnoće bez proteinurije
- Kronična hipertenzija sa superponiranom preeklampsijom podrazumijeva vrijednost arterijskog tlaka koja iznosi 18,7/12 kPa (140/90 mm Hg) prije 20. tjedna trudnoće ili prije trudnoće uz proteinuriju (i edeme) kod oko 13% trudnica sa kroničnom hipertenzijom
- Preeklampsija podrazumijeva vrijednosti arterijskog tlaka 18,7/12 kPa (140/90 mm Hg) poslije 20. tjedna trudnoće uz proteinuriju (7,13,28).

### 3.6.3. Ultrazvuk

Ultrazvuk u dijagnozi preeklampsije idealan je neinvazivan test probira od 20. do 24. tjedna kod trudnica s povećanim rizikom, a doplerska analiza omogućuje procjenu indeksa otpora u svakoj krvnoj žili. Urez („notch“) u uterinoj arteriji nakon 24. tjedna trudnoće također ukazuje na mogući nastanak preeklampsije. Ultrazvuk je omogućio prikaz manjih krvnih žila tj. spiralnih arterija i interviloznog prostora gdje postoje 2 tipa protoka (arterijski i venski), a promjene se prvo javljaju u arterijskoj a zatim u venskoj cirkulaciji što je znak da treba dovršiti trudnoću. Prilikom analiziranja spiralnih arterija vidljive su promjene nakon invazije trofoblasta, a mjesto ispitivanja trebalo bi biti u središnjem dijelu posteljice i periferno. Ultrazvukom se također nadziru i promjene u rastu, ali i oksigenaciji fetusa. Kod preeklampsije rast fetusa u početku trudnoće je uredan, promjene se očituju obično nakon 26. tjedna. Zastoj u rastu i fetalna hipoksija posljedica su insuficijencije uteroplacentarnog protoka krvi. U trudnica s hipertenzijom ultrazvučno je vidljivo smanjenje broj arteriola u tercijarnim resicama te poremećena invazija trofoblasta u spiralne arterije zbog čega dolazi do povišenog perifernog otpora u pupčanoj arteriji. Ako izostaje dijastolički ili obrnuti protok to može biti pokazatelj fetalne acidemije te je povećan rizik od fetalnog morbiditeta i mortaliteta (29-35).

### 3.6.4. Biokemijski markeri

Laboratorijske studije dobivaju se kako bi se procijenila funkcija različitih organskih sustava koji će vjerojatno biti zahvaćeni preeklampsijom. Osnovni kriteriji za sumnju na mogući nastanak preeklampsije uz hipertenziju su i:

- proteinurija (ukupna količina proteina > 300 mg u 24-satnom urinu),
- trombocitopenija (br. trombocita < 100.000/mm<sup>3</sup> ukazuje na DIK ili hemolizu),
- poremećeni jetreni enzimi (AST i ALT dvostruko veći od referentne vrijednosti, visok LDH može upućivati na hemolizu, visok bilirubin na hemolizu ili jetrenu disfunkciju, smanjena razina albumina može biti kod jetrenog zatajenja),

- procjena bubrežne funkcije (serumski kreatinin  $>1,1$  mg/dL;  $\geq 97\mu\text{mol/L}$ ),
- povišena razina hemoglobina može biti zbog smanjenog intravaskularnog volumena, a povećana zbog mikroangiopatskih promjena,
- koagulogram (poremećaj protrombinskog vremena (PT), parcijalnog tromboplastinskog vremena (PTT) te fibrinogena pojavljuju se kod teških trombocitopenija, abrupcije posteljice, teških krvarenja te jetrene disfunkcije).

Neravnoteža između čimbenika povezanih s angiogenezom usko je povezana s razvojem preeklampsije. Mjerenje cirkulacijskih angiogenih i antiangiogenih proteina kao biomarkera moglo bi možda ukazati na disfunkciju posteljice i razlikovati preeklampsiju od drugih poremećaja kao što su gestacijska hipertenzija ili kronični glomerulonefritis (28-34).

Ti nalazi i dalje ne dokazuju stopostotnu dijagnozu preeklampsije, ali mogu biti korisni pri diferencijalnoj dijagnozi ili procjeni težine ili faze bolesti (28).

Topivi Fms-poput tirozin kinaze (*eng. Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1*), faktor rasta posteljice (*eng.placental growth factor*) (PlGF) te faktor rasta vaskularnog endotela (*eng. vascular endothelial growth factor*) (VEGF) su pro i anti angiogeni čimbenici, odnosno produkti posteljice. sFlt-1 može se ukratko definirati kao protein tirozin kinaze koji ima antiangiogena svojstva. Nemembransko povezivanje VEGF receptora 1 i sFlt-1 povezuje angiogene faktore VEGF-a te time dolazi do redukcije rasta krvnih žila smanjenjem slobodnog i VEGF -a i PlGF -a. Jedna od temeljnih uloga koju obavlja u ljudskog organizmu je regulacija formiranja krvnih žila u različitim tipovima tkiva. Uglavnom se to odnosi na tkiva bubrega i maternice. Znatno povišen udio sFlt-1 ima ulogu u pojavi preeklampsije te je povezan s funkcioniranjem maternice on se uglavnom povezuje i s pojmom preeklampsija. Posteljica je jedan od temeljnih elemenata povezanih s nastankom preeklampsije, njen povećan volumen često izazvan nizom trudnoća utječe na povećanje rizika od pojave preeklampsije (30-33).

Ovakva stanja posteljice povezana su i s povećanjem udjela sFlt-1 te je povećana količina ovog proteina pronađena kod gotovo svih žena koje pate od preeklampsije te je zabilježeno kako nivo udjela ovog proteina u krvi značajno opada u razdoblju od 48 sati nakon poroda koji se kako je već navedeno smatra definitivnim "lijekom" za preeklampsiju. Navedeni razlog je još jedan argument za povlačenje paralele između sFlt-

1 i preeklampsije iako ta paralela ipak nije sa sigurnošću potvrđena u svim slučajevima. Preeklampsije koje počinju u kasnijim razdobljima trudnoće smatraju se posljedicom već postojeće endotelne disfunkcije. Uzrok njihova nastanka i povezanost sFlt-1 s endotelnom disfunkcijom nastojao se objasniti teorijom da postoji endotelni prag za angiogene faktore a kada razine sFLT-1 prijeđu navedeni prag, smanjenje angiogenosti čimbenika (VEGF i PlGF) dovodi do endotelne disfunkcije što dovodi do manifestacije preeklampsije (30-33).

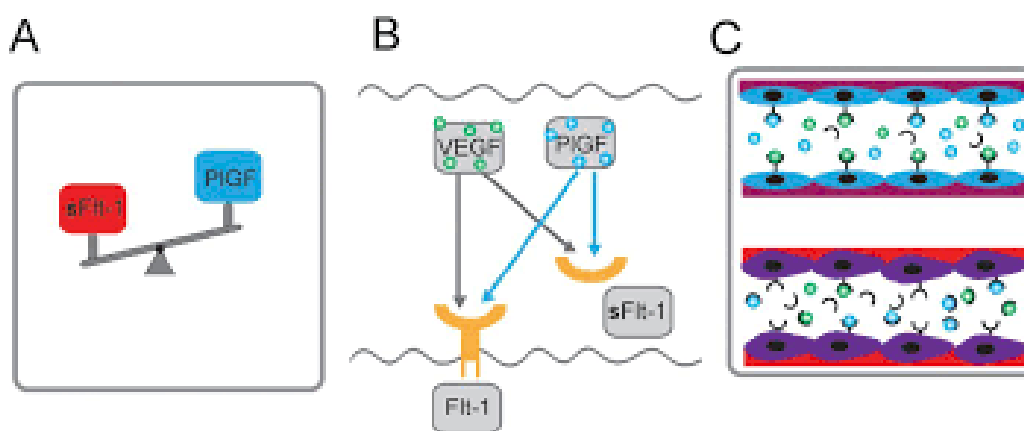
Potvrđena je prisutnost sFlt-1 u posteljici i serumu trudnica s preeklampsijom te je tako postao jedan od indikatora za nastajanje preeklampsije ili već razvijenu preeklampsiju. Jedan od lijekova koji pomaže u prevenciji i liječenju preeklampsije je aspirin za kog je dokazano da snižava razinu udjela sFLT-1 te na taj način beneficijalno djeluje na pojavu preeklampsije. Glavnu ulogu u sintezi placentarnog čimbenika rasta odgovoran ima gen na 14. kromosomu. Tijekom trudnoće koncentracija navedenog čimbenika značajno raste u krvi trudnice te se smanjuje u amnionskoj tekućini. PlGF nastaje u

- sinciotrofoblastu,
- citotrofoblastu,
- endotelu
- decidualnim stanicama.

Jedan od čimbenika koji utječe na povišenu koncentraciju VEGF-a te istovremeno smanjuje izlučivanje PlGF-a je hipoksija. Povećane razine sFlt-1 u serumu i smanjene razine PlGF rezultiraju povećanim omjerom sFlt-1/PlGF. Ovakvu pojavu moguće je otkriti u drugoj polovici trudnoće kod žena koje osim što imaju preeklampsiju imaju i druge poteškoće odnosno poremećaje povezane s placentom. Prisutnost ovog poremećaja lakše se uočava u ranim stadijima bolesti te upućuju na ozbiljnost kliničkog poremećaja. Poremećaji angiogenih čimbenika mogu se otkriti i prije pojave simptoma bolesti te se time mogu identificirati žene s većim rizikom od oboljenja kao i rizicima koji se odnose na prijevremeni porod ili na opasnost od fatalnih posljedica po fetus i majku (29-33).

Kada se uzme u obzir omjer sFlt-1/PlGF postoje tri skupine žena kada je riječ o vjerojatnosti razvoja preeklampsije:

1. sFlt-1/PlGF udio < 38: ova podgrupa žena najvjerojatnije neće razviti preeklampsiju, barem ne na samom početku trudnoće;
2. sFlt-1/PlGF udio > 85 upućuje na veliku vjerojatnost ranog razvoja preeklampsije dok udio > 110 upućuje na kasni razvoj preeklampsije te generalno upućuje na veliku vjerojatnost razvoja preeklampsije i drugih poteškoća vezanih uz stanje posteljice
3. sFlt-1/PlGF udio 38–85 upućuje na veliku vjerojatnost razvoja preeklampsije u razdoblju od četiri tjedna.



**Slika 4.** Angiogeni biljezi

Izvor: [www.hkmb.hr](http://www.hkmb.hr)

### 3.6.5. Biokemijski testovi

Biokemijski testovi koji se danas koriste su:

1. Triage PlGF test - Koristi se najčešće između 20. i 35. tjedna, ali može se koristiti i u prvom tromjesečju. Ako je koncentracija PlGF-a u prvom tromjesečju snižena, rizik za nastanak preeklampsije je visok. Uz ovaj test koriste se i anamnestički podatci, srednji arterijski tlak te dopler uterinih arterija (34).

2. DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test - - test za kvantitativno određivanje PIGF-a u serumu u 2. i 3. tromjesečju
3. BRAHMS sFlt-1 Kryptor/PIGF Kryptor PE - test za kvantitativno određivanje sFlt-1 i PIGF u serumu
4. Test Elecsys sFlt-1/PIGR - mjeri relativnu količinu PIGF-a i sFlt-1 u serumu

### **3.6.6. Kombinacija ultrazvučnog i biokemijskog probira**

Pri preciznoj i pravilnoj dijagnostici preeklampsije ključna je kombinacija primjene metoda tzv. ultrazvučnog i biokemijskog probira. Obje metode na detaljan način prikazuju stanja pojedinih funkcija i dijelova organizma čiji se disbalansi i poremećaji u funkciji povezuju s pojavom preeklampsije i ostalih simptoma koji mogu štetno utjecati na trudnoću. Prednost primjene ovakvih metoda za dobivanje informacije pomoću kojih se prati stanje trudnice je što se radi o neinvazivnim metodama. Ultrazvukom se kao i nizom testova za čije provođenje se uzimaju uzorci neinvazivnim metodama kao što je to npr. PIGF test mogu utvrditi gotovo sve potrebne informacije koje upućuju na postojanje rizika od pojave preeklampsije do već postojeće preeklampsije. Dopler metoda uzimanja uzoraka podrazumijeva ultrazvučni pregled dok su i ostali koraci prikupljanja podataka za ovaj test neinvazivni. Kombinacija primjene ove dvije vrste dijagnostike je dakle vrlo pouzdana i povoljna u smislu da prilikom prikupljanja detaljnih i pouzdanih informacija ne dovodi u značajan rizik zdravstveno stanje majke i djeteta (34,35).

## **3.7. PREVENCIJA PREEKLAMPSIJE**

Prevenција, rano otkrivanje i pravodobno liječenje preeklampsije i njezinih čimbenika rizika tijekom posjeta prenatalne skrbi imaju potencijal za postizanje značajnog poboljšanja zdravlja majki i perinatalnog zdravlja. Nema poznatih načina za

spriječavanje preeklampsije međutim, ishod se može poboljšati brzim prepoznavanjem i liječenjem pa je važno da trudnice imaju rutinske zdravstvene preglede (36).

### **3.7.1. Aspirin**

Aspirin je jedan od lijekova koji se koristi u prevenciji preeklampsije te su prvi pokazatelji njegove učinkovitosti u njenoj prevenciji prikazani 1985. godine u sklopu randomiziranog studija preventivnog liječenja aspirinom koji je uključivao 102 trudnice koje su ispunjavale faktore za visok rizik od pojave preeklampsije i intrauterinog zastoja rasta fetusa. Ispitivanja su pokazala kako je aspirin imao povoljan učinak na pacijentice na kojima je primijenjen te je njihovo zdravstveno stanje pokazivalo znakove poboljšanja i smanjenja pojavnosti preeklampsije u odnosu na neliječenu skupinu. 1991. bila je ključna godina tijekom koje je došlo do dokaza o pozitivnom učinku aspirina jer je tada EPREDA studija dokazala da je aspirin efektivan i u sprječavanju intrauterinog zastoja u rastu fetusa dok tijekom brojnih istraživanja provedenih u periodu od 1992. do 2001. istraživači ipak nisu došli do impresivnih i željenih dokaza o djelotvornosti aspirina pri smanjenju pojavnosti preeklampsije (36,37).

Godine 2001. meta-analiza učinkovitosti aspirina u prevenciji preeklampsije pokazala je konkretnije i pozitivnije rezultate koji se odnose na dokaze o tome da kod visoko rizičnih bolesnica aspirin u manjim dozama koje variraju od 60 do 160 mg smanjuje rizik od preeklampsije za 15% (36).

Primjena niske doze aspirina (60-80mg) za prevenciju preeklampsije ispitana je u metaanalizama više od 30000 žena i čini se da postoji blagi učinak na smanjenje preeklampsije i nepovoljnih prenatalnih ishoda (37,38).

**Tablica 2.** Tablica rezultata analize djelovanja Aspirina u primarnoj i sekundarnoj prevenciji

<b>Nepovoljni aspekti trudnoće</b>	<b>Rezultati utjecaja primjene Aspirina</b>
<b>Preeklampsija</b>	RR 0,90; 95% CI 0,84–0,97
<b>Prijevreteni porođaj</b>	0,90 RR; 95% CI 0,83–0,98)
<b>Nepovoljni ishod trudnoće</b>	RR 0,90; 95% CI 0,85–0,96

Izvor: Herman, M. Prevencija preeklampsije. *Gynaecologia et perinatologia*: 2019;28:1-2

Iako se djelovanje aspirina prilikom suzbijanja preeklampsije nije pokazalo iznimno učinkovito Američki koledž za opstetriciju i ginekologiju (ACOG) i Američko društvo za maternalnu i fetalnu medicinu te još mnogo nacionalnih društava potiču i savjetuju primjenu malih doza aspirina u svrhu prevencije preeklampsije kod pacijentica s faktorima rizika za pojavu iste. Njihova preporuka načina primjene aspirina prilikom prevencije preeklampsije je uzimanje aspirina unutar razdoblja 12. i 28. tjedana trudnoće (optimalno prije 16 tjedana) te kontinuirano uzimanje sve do porođaja. Profilaksa aspirinom preporučuje se i trudnicama koje pokazuju manji broj rizičnih faktora pojave preeklampsije dok se nikako ne preporučuje trudnicama

- koje su prethodno imale slučaj neobjašnjive fetalne smrti
- koje su prethodno imale slučaj intrauterinog zastoja u rastu fetusa
- koje su prethodno imale slučaj prijeвременog porođaja koji nije bio uzrokovan preeklampsijom.



S obzirom na učinke aspirina koji između ostalog podrazumijevaju i razrjeđivanje krvi klinička su istraživanja pokazala kako uzimanje aspirina u malim dozama ne dovodi trudnicu u rizik od krvarenja u trudnoći ili tijekom procesa poroda kao ni rizik od kongenitalnih malformacija. Isto tako nije zabilježeno niti učestalije intrakranijalno krvarenje kod neonatusa čije su majke uzimale aspirin. Jedina razlika koja je pronađena a posljedica je upotrebe aspirina je pojava dvostruko povećane gastroshize. Kontraindikacije za aspirin u trudnoći podrazumijevaju: (37-39).

1. alergiju na aspirin ili druge salicilate zbog koji u tom slučaju mogu dovesti do pojave anafilaksije.
2. anamnezu o utjecaju aspirina na gastrointestinalno ili genitourinarno krvarenje
3. trudnicu s oštećenom jetrom
4. trudnicu s anamnezom Reyevog sindroma

### **3.7.2. Heparin**

Prema informacijama koje su izvedene na temelju kliničkih istraživanja o primjeni heparina prilikom suzbijanja pojava kao što je preeklampsija došlo je do zaključka da fragmentirani heparin, odnosno heparin male molekulske mase utječe na pojavu preeklampsije u smislu da suzbija njenu pojavu, smanjuje rizik od rađanja hipotrofične djece te ujedno smanjuje i rizik od fetalne smrti. Djelovanje heparina potiče proliferaciju citotrofoblasta, sprječava apoptozu trofoblasta te obnavlja funkciju posteljice i normalizira razinu angiogenih čimbenika. Navedeni pozitivni učinci heparina velikim dijelom pomažu u suzbijanju razvoja preeklampsije i pojave komplikacija koje su posredovane placentom. Postoje dakle niz dokaza o tome da fragmentirani heparin uspješno suzbija razvoj teške preeklampsije kod visokorizičnih. Uspješnost i efekti primjene heparinske profilakse mogu se usporediti s primjenom male doze aspirina kada je riječ o smanjenju pojavnosti preeklampsije (38,40).

### 3.7.3. Pravastatin

Pravastatin spada u skupinu lijekova koji se nazivaju Statini. Radi se o lijekovima koji djeluju na način da smanjuju rizik od koronarnih bolesti te moždanog udara snižavanjem razine kolesterola. Radi se o hidrofilnom spoju za kojeg je dokazano da prelazi posteljicu, ali u iznimno maloj količini. Učinci Pravastatina koji podrazumijevaju redukciju razine topljivog receptora Flt-1 i povećanje uspješno preveniraju i liječe preeklampsiju. Prilikom primjene ovog lijeka zabilježene su pojave kao što je pojačana cirkulacija krvi u posteljici te stabilizirana hipertenzija i proteinurija. Njegovi pozitivni učinci odnose se i na produljenje trudnoće nakon postavljene nakon dijagnoze preeklampsije. Istraživanjem koje se odnosilo na ispitivanje učinkovitosti Pravastatina u prevenciji preeklampsije kod visoko rizičnih pacijentica izvedeni su podaci o pozitivnim učincima Pravastatina pri prevenciji preeklampsije kod trudnica koje su imale tešku preeklampsiju u prethodnoj trudnoći te nisu zabilježene posljedice za novorođenčad (41,42).

### 3.7.4. Magnezijev sulfat (MgSO<sub>4</sub>)

Prvi put je primijenjen kao intratekalna injekcija za kontrolu tetaničkih konvulzija, a počeci njegove primjene sežu daleko u povijest te je tijekom duge prakse njegove primjene uočen i njegov pozitivan učinak prilikom kontrole eklamptičnih konvulzija zbog čega je zabilježen znatni porast njegove primjene posebno Sjedinjenim Američkim državama gdje je postao primarni lijek (38,44).

Jedan od efekata primjene magnezijevog sulfata odnosi se na mogućnost uzrokovanja cerebralne vazodilatacije koja ujedno reducira cerebralnu ishemiju najvjerojatnije povezanu s teškim cerebralnim vazospazmom. S obzirom na to da postoji mogućnost da je vazospazam pri preeklampsiji posljedica disfunkcije endotelnih stanica primjena magnezijevog sulfata djeluje tako da povećava produkciju endotelnih vazodilatacijskih prostaglandina. Iz organizma se magnezijev sulfat ili njegov višak izlučuje putem urina. Postoje dvije različite primjene magnezijevog sulfata:

- Intramuskularni način primjene uveden od strane Pritcharda koji se smatra jednostavnijim načinom za primjenu iako potencijalno vrlo bolan za pacijenta.
- Intravenski način predložen od strane Zuspana koji je povoljniji za primjenu u smislu da osigurava opskrbu krvi većim koncentracijama magnezijevog sulfata.

Preporučeni način primjene liječenja magnezijevim sulfatom je početna doza koja iznosi 4 do 6 g te da se navedena doza unese u organizam pomoću intravenske infuzije. Trajanje primanja infuzije koja sadrži navedenu količinu magnezijevog sulfata ne bi trebalo biti duže od 3–5 minuta. Svrha ovog postupka je uspostava terapijske koncentracije  $MgSO_4$  u krvi koja iznosi 2–3,5 mmol/L nakon toga se optimalna doza održava. Održavanje se provodi intramuskularnim unosom 2 x 5 g sulfata u svaki gluteus te se svaka 4 sata unosi po 5 g naizmjenice u svaki gluteus dok se intravenskim načinom primjene pacijentici kontinuirano daje intravenska infuzija od 1 do 2 g/sat. Bilo bi optimalno da se terapija magnezijevim sulfatom kakva je pacijentici potrebna nastavi primjenjivati najmanje 24 h nakon poroda (38,43,44)

Prednost terapijske primjene magnezijeva sulfata sastoji se u činjenici da ne ostavlja nikakve štetne posljedice na fetus i neonatus što je primjerice ponekad slučaj pri upotrebi diazepama koji zbog svog sedacijskog učinka može ostaviti neželjene posljedice. Magnezijev sulfat rizičan je za primjenu samo su slučajevima kada su primijenjene doze veće od propisanih terapijskih doza. U slučaju primjene prevelikih doza može dovesti do gubitka dubinskih tetivnih refleksa kao i fatalne posljedice poput respiracijske depresije i aresta zbog čega se doze trebaju utvrditi i unijeti pažljivo strogo se pridržavajući propisanih količina. U slučajevima kada dođe do eventualnog predoziranja potrebno je unijeti antidot kalcijev glukonat primijenjen u dozi od 1g. Posljedice poput teške respiracijske depresije traže trahealnu intubaciju i mehaničku ventilaciju (38,43,44).

### **3.7.5. Antikonvulzivna terapija**

Antikonvulzivna terapija podrazumijeva primjenu magnezijevog sulfata, diazepama i fenitoina. Od tih lijekova uglavnom se najviše koristi magnezijev sulfat s

obzirom da je prema dosadašnjim istraživanjima i ispitivanjima baš on lijek koji je dao dobre rezultate. Glavni ciljevi primjene ovog tipa terapije je snižavanje krvnog tlaka na razinu prilikom koje će cerebralno krvarenje biti svedeno na minimum te će u isto vrijeme osigurati optimalan uteroplacentni protok krvi i zaštititi fetus (18,45).

### **3.8. LIJEČENJE PREEKLAMPSIJE**

„Glavni cilj antihipertenzivne terapije je sniziti krvni tlak na ovu razinu na kojoj će rizik od nastanka cerebralnog krvarenja biti minimalan, vodeći računa da se istodobno ne ugrozi uteroplacentarni protok krvi i fetus.“ (45)

#### **3.8.1. Diazepam**

Preporuka je da se počne od doze koja iznosi 10 mg iv. tijekom 2 min. U slučaju da konvulzije ne prestaju može se ponavljati te se nakon toga primjenjuje kontinuirana intravenska infuzija od 40 mg u 500 mL fiziološke otopine tijekom 24 h. Rizik upotrebe diazepama prilikom liječenja sastoji se u tome da u slučaju predoziranja može dovesti do hipotonije, hipotermije i respiracijske depresije (18).

#### **3.8.2. Urapidil**

Upotrebljava se često prilikom liječenja eklampsije i teške preeklampsije. Funkcionira tako da blokira postsinaptičke  $\alpha$ 1-adrenergičke receptore. Ima centralno djelovanje u smislu da stimulira 5-HT IA receptore te na taj način ima utjecaj na aktivnost centra zaduženog za regulaciju krvotoka te time nastoji zaustaviti refleksnu aktivaciju simpatičkog živčanog sustava čija aktivacija uglavnom dovodi do znatnog porasta krvnog tlaka. Osim centralno djeluje i periferno na način da blokira postsinaptičke  $\alpha$ 1-

adrenergičke receptore inhibirajući simpatičku vazokonstrikciju te tako dovodi do redukcije perifernog vaskularnog otpora. U organizam se unosi putem intravenske injekcije te optimalna terapijska doza iznosi 10 do 50 mg. U slučaju da se unosi putem infuzije optimalna primijenjena doza trebala bi iznositi 250 mg u 500 mL kompatibilne infuzijske otopine (18,45).

### **3.8.3. Hidralazin**

Hidralazin spada u skupinu vazodilatacijskih antihipertenziva te se uglavnom upotrebljava prilikom liječenja akutne hipertenzije u trudnoći. Njegovi temeljni učinci se sastoje u tome da smanjuje razinu perifernog otpora odnosno krvni tlak uz kompenzatorno povećanje udarnog volumena i frekvencije rada srca. Navedeni učinci dovode do pojačane cirkulacije krvi kroz maternicu. Moguća je pojavnost neželjenih posljedica uslijed primjene ovog lijeka, kao što su glavobolje i bol u epigastriju, a one su ujedno i simptomi koji upućuju na nastanak preeklampsije (18,45).

### **3.8.4. Diazoksid**

Diazoksid karakterizira struktura koja je nalik strukturi tiazidnih diuretika, ali za razliku od njih nema diuretički učinak već posjeduje snažan antihipertenzivni učinak (18).

### **3.8.5. Labetalol**

Labetalol je lijek koji djeluje kao neselektivni blokator  $\beta$ -receptora koji podjednako blokira i  $\alpha_1$ -receptore i  $\beta$ -receptore. Jedna od prednosti koje ga karakteriziraju i zbog kojih se smatra boljim od nekih drugih lijekova je podatak da ima brz učinak (18).

### **3.8.6. Nifedipin**

Ovaj lijek djeluje na način da blokira kalcijске kanale. Ima vazodilatacijski učinak na arteriole i vene te reducira periferni otpor. Optimalna doza unosa varira od 10 mg te se unutar 30 minuta može dodatno unijeti. Prednosti ovog lijeka su brza učinkovitost i dostizanje najveće razine djelovanja u roku do sat vremena nakon konzumacije. Nifedipin, kao i  $\alpha$ -metildopa, ordinirani u prvom trimestru trudnoće ne uzrokuju anomalije fetusa (2,18).

### **3.8.7. $\alpha$ -metildopa**

Radi se o lijeku koji ima antihipertenzivni na način da utječe na središnji živčani sustav, odnosno na skupinu  $\alpha_2$ -adrenergičkih receptora. Nije povoljan za primjenu u hitnim slučajevima kada krvni tlak treba sniziti brzo i efikasno s obzirom da je njegovo djelovanje evidentno tek 4–6 sati nakon uzimanja čak i ako je u organizam unesen intravenskim putem. Relativno je siguran lijek i za majku i za dijete te se primjenjuje uglavnom prilikom liječenja umjerene hipertenzije jer je tada njegovo djelovanje najoptimalnije (45).

### **3.8.8. Nadoknada tekućine**

Tijekom procesa liječenja eklampsije posebno teškog oblika vrlo je važno konzumiranje dovoljne količine tekućine. Temeljni razlog tome je činjenica da je kod trudnica s preeklampsijom intravaskularni volumen znatno sužen te da je prisutna neusklađena i nesrazmjerna distribucija tekućine između intravaskularnog i ekstravaskularnog prostora. Tekućina se uglavnom unosi putem infuzije prilikom čega treba obratiti pažnju da prevelika količina infuzije ne dovede do nastanka plućnog i moždanog edema (18,45).

### **3.8.9. Porodaj**

Definitivna terapije preeklampsije je porod. Iako je najbolji način poroda vaginalni, porod trudnice s preeklampsijom najčešće završava carskim rezom. S porodom bi trebalo započeti kada je zdravstveno stanje trudnice stabilno, kada je krvni tlak pod kontrolom te su prekinute konvulzije. U slučaju eventualne hipoksije i ona mora biti dovedena u stanje u kojem ne predstavlja rizik. Tijekom procesa porođaja potrebna je daljnja primjena magnezijeva sulfata. Tim postupkom nastoji se reducirati rizik od pojave novonastalih eklamptičkih napadaja.

Način porođaja za koji se liječnici odlučuju uglavnom je uvjetovan gestacijskom dobi i stanju majke kao i fetusa. Vaginalni porođaj je u većini slučajeva optimalniji izbor s obzirom da ne podrazumijeva kirurški zahvat koji bi dodatno mogao poremetiti stanje i funkciju organizma. U slučaju blizanačke trudnoće, carski rez se primjenjuje u 92% slučajeva. Kao i prilikom svakog porođaja treba paziti i pomno pratiti stanje majke i djeteta kako bi se hitno i efikasno moglo reagirati u slučaju bilo kakvih neželjenih promjena. To se posebno odnosi na slučajeve s eklampsijom s obzirom na to da je vjerojatnost da fetus bude ugrožen u tijeku porođaja znatno veća nego kada se radi o posve zdravim trudnicama (13,18,35,45).

## **3.9. ULOGA PRIMALJE**

Primalja je važan dio tima i ima brojne uloge kada je riječ o prepoznavanju pacijentica s preeklampsijom i njihovom zbrinjavanju. S obzirom na to da je jedna od primarnih uloga primalje da vodi računa o stanju i zdravlju trudnice što se odnosi na cijeli period trudnoće njena zadaća je da primijeti i eventualne simptome koji mogu uputiti na prisustvo komplikacija koje se mogu pojaviti prije, tijekom i nakon porođaja. Zadaća primalje je da takve simptome detektira i prepozna na vrijeme te da adekvatno reagira u slučaju pogoršanja zdravstvenog stanja trudnice. Kada je riječ o preeklampsiji cilj je primalje da prepozna simptome vezane uz pojavu preeklampsije prije nego pacijentica

postane svjesna da su prisutne određene poteškoće. Važno je da primalja prikupi sve potrebne informacije o simptomima kako bi postavljanje dijagnoze i posljedično planiranje terapije bili što precizniji, točniji i učinkovitiji.

Budući da se trudnice s blažim oblikom preeklampsije mogu kontrolirati ambulantno, ako je stanje fetusa dobro, primalja ima važnu ulogu u antenatalnoj zaštiti koja obuhvaća nadzor i zaštitu trudnice tijekom cijele trudnoće, od začeća do porođaja te se provodi na svim razinama zdravstvene zaštite. Stoga je primalja prilikom svakog pregleda trudnice obavezna izmjeriti krvni tlak i tjelesnu masu te provjeriti moguću proteinuriju. Uloga primalje je da prilikom prvog pregleda u trudnoći sudjeluje u procjeni postojanja predispozicijskih faktora rizika koji upućuju na mogućnost pojave hipertenzivne bolesti (46,47). Pojediniosti na koje primalja treba obratiti pažnju su:

- pojava edema na licu (koji se manifestira oteklinom očnih kapaka te treba pomno obratiti pažnju kada se radi o ovom simptomu s obzirom da je u ranim stadijima teško uočljiv)
- visok tlak (tlak bi se trebao provjeravati svaka četiri sata, noću to nije potrebno osim u slučaju povećanja tlaka u noćnim satima)
- unos i eliminacija tekućine (provjera ovih stavki obavlja se na dnevnoj bazi te je uzorak mokraće potrebno svaki dan slati u laboratorij kako bi se obavila analiza proteina)

### **3.9.1. Mjerenje tlaka**

S obzirom da je krvni tlak različit ovisno o položaju u kojem se trudnica nalazi, mjerenje tlaka pokušava se standardizirati kako bi se smanjile greške u mjerenju. Predlaže se da prije mjerenja tlaka trudnica treba mirovati barem 5-10 minuta, zatim sjedne s nogama oslonjenim na pod, a ruka na kojoj se mjeri tlak bude u razini srca. Manžeta veličinom mora biti prilagođena obujmu nadlaktice. Prilikom mjerenja tlaka u ležećem položaju trudnice trebala bi ležati na lijevom boku, a tlak mjeriti na desnoj nadlaktici. Bez obzira na način mjerenje tlaka, najbitnije je da je brahijalna arterija u visini srca (2,7,28).



### **3.9.2. Prehrana**

Tijekom prenatalnog razdoblja primalja je obvezna uputiti i educirati pacijentice o važnosti pravilne prehrane tijekom trudnoće te od čega se ta pravilna prehrana sastoji kao i o simptomima komplikacija poput preeklampsije kako bi pacijentice mogle same potražiti liječničku pomoć. Komplikacije pa i preeklampsija u trudnoći povezane su s lošom prehranom te je iz tog razloga edukacija o pravilnoj prehrani kao i praćenje načina prehrane trudnice od iznimne važnosti. Još jedna od uloga primalje je da sastavi raspored aktivnosti i prehrane pacijentice. Prehrana mora biti bogata bjelančevinama i namirnicama visoke energetske vrijednosti. Unos tekućine i natrija se ne ograničava, ali mora biti u referentnim vrijednostima (2.5 – 7.0g/dan , 15-2000 ml/dan) te se mora unositi tako da bude prilagođen potrebama trudnice kao i njenom individualnom rasporedu aktivnosti (47,48).

### **3.9.3. Edukacija**

U sklopu antenatalne zaštite, neovisno o stupnju zdravstvene zaštite, primalja je dužna pridržavati se Etičkog kodeksa primalja, dakle biti ljubazna, strpljiva, samostalna, sigurna, empatična i komunikativna kako bi stekla povjerenje trudnice te ju aktivno potaknula da aktivno sudjeluje u učenju i odlučivanju (48,49).

Trudnicu s preeklampsijom je potrebno educirati o:

- osobnoj higijeni
- značaju fizičke aktivnosti
- promjeni načina života
- samokontroli krvnog tlaka
- uzimanju antihipertenzivne terapije
- važnosti redovitih pregleda

kontroli tjelesne težine

kontroli unosa tekućine

upute za vođenje dnevnika

pravilnoj prehrani

štetnosti pušenja/alkohola/droga

osigurati ugodnu atmosferu

## 4. ZAKLJUČAK

Preeklampsija je patološko zbivanje u trudnoći, odnosno kompleksan sindrom vezan isključivo za ljude. Uzrokovan je spojem rizičnih faktora, a uzrok je čak 20% slučajeva mortaliteta i morbiditeta kako majki tako i djece. Glavni simptomi preeklampsije su hipertenzija, proteinurija i edemi. Smanjenje učestalosti preeklampsije jedan je od glavnih ciljeva u području perinatologije. Zajedničkim djelovanjem liječnika, trudnice i primalje moguće je djelovati u smislu smanjenja učestalosti preeklampsije. Bilo bi poželjno da žene koje planiraju trudnoću korigiraju svoje zdravstveno stanje, ukoliko je to potrebno, kako bi smanjile daljnje rizike od oboljenja tijekom trudnoće od kojih su pojedina navedena u ovom radu. Trudnice koje boluju od kroničnih bolesti, a čija bi trudnoća mogla biti rizična, moraju uz pomoć odabranog liječničkog tima izabrati najbolje metode koje su adekvatne za njihov slučaj kako bi period trudnoće i porođaja bio što ugodniji i sigurniji.

S obzirom na to da postoje brojni rizici kojima su trudnice izložene tijekom trudnoće i riziku od pojave preeklampsije provedena su brojna istraživanja i zabilježeni brojni pozitivni učinci djelovanja pojedinih lijekova na njeno suzbijanje i liječenje te su mnogi od tih lijekova, poput aspirina, odavno prisutni u medicinskoj praksi. Istraživanja su u ovom slučaju poslužila pokušaju utvrđivanja odgovora na pitanje koji od ponuđenih lijekova daje najbolje rezultate te koji je najsigurniji. Uz sve dokaze koji su doneseni na osnovu različitih istraživanja ipak još nije službeno utvrđen najbolji lijek za preeklampsiju ili lijek koji se isključivo koristi za njeno tretiranje. S obzirom na to da medicinska industrija s vremenom kontinuirano napreduje može se očekivati da će i na tom polju doći do promjena.

Vrlo je bitno da se nastoje pronalaziti nove metode kojima bi se osiguralo smanjenje broja komplikacija tijekom trudnoće i porođaja te smanjenje broja primjera koji uslijed posljedica istih završavaju fatalnim ishodom bilo za dijete, za majku ili za oboje. Time bi se i strah od trudnoće i porođaja koji ovakvi slučajevi izazivaju kod pojedinih žena znatno smanjio.

## 5. LITERATURA

1. Habek D. Ginekologija i porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
2. Sabljar-Matovinović M. Hipertenzija u trudnoći. U: Đelmiš J. Hipertenzija u trudnoći. Zagreb: vlastita naklada; 2002.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists et al. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122(5):1122-31.
4. English FA, Kenny LC, McCarthy FP. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr Blood Press Control*. 2015;8:7-12.
5. Vuković Bobić M. Perinatal Epidemiological risk factors for preeclampsia. *Acta clinica Croatica* 2015;54:1.
6. Castles A, Adams EK, Melvin CL, Kelsch C, Boulton ML. Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. *Am J Prev Med*. 1999;16(3):208-215.
7. Đelmiš J. i Bljajić D. Hipertenzija u trudnoći. U: Kurjak A. i sur. Ginekologija i perinatologija. Varaždinske Toplice : Tonimir, 2003.
8. Franičević J. EPH gestoze. U: Dražančić A. i sur. Porodništvo. Zagreb: Školska knjiga; 1999.
9. Đelmiš J. Akutne komplikacije preeklampsije. U: Đelmiš J. Hitna stanja u ginekologiji i porodništvu. Zagreb: Medicinska naklada; 2003.
10. Knotek M. Patofiziologija preeklampsije. U: Đelmiš J. Hipertenzija u trudnoći. Zagreb: vlastita naklada; 2002.
11. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99.
12. Delmiš J., Hipertenzija i trudnoća. U: Kurjak A. Ginekologija i perinatologija. Varaždinske toplice: Tonimir 2003.
13. Vulić M. Etiologija preeklampsije. *Gynaecologia et perinatologia* 2019;28:1-2.
14. Y. Turco M, Moffett A. Development of the human placenta 2019;146:22.
15. Grbeša Đ. Razvoj i građa posteljice. U: Đelmiš J. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
16. Đelmiš J. Razvoj posteljice. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. *Gynaecol Perinatol* 2019;28(1–2):20–26.

17. Červar-Živković M. Uloga trofoblasta u nastanku preeklampsije. U: Đelmiš J. Hipertenzija u trudnoći. Zagreb: vlastita naklada; 2002.
18. Đelmiš J. Hipertenzija, preeklampsija/eklampsija. U: Đelmiš J. Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
19. Kos M. Patomorfološke promjene posteljice, fetusa, novorođenčeta i trudnice koje prate hipertenziju. U: Đelmiš J. Hipertenzija u trudnoći. Zagreb: vlastita naklada; 2014.
20. Ivanišević M, Đelmiš J. Blizanačka trudnoća i preeklampsija. *Gynaecol Perinatol* 2017;26(1):50–60.
21. Aouache R, Biquard L,. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19(5):1496.
22. . Holmes DI, Zachary I. The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: angiogenic factors in health and disease. *Genome Biol.* 2005;6(2):209.
23. Dejhalla E., Zavidic T. Antifosfolipidni sindrom – prikaz slučaja. *Medicina familiaris Croatica* : časopis Hrvatske udružbe obiteljske medicine 2021;29:1-2.
24. Zuo Y, Shi H, Li C, Knight JS. Antiphospholipid syndrome: a clinical perspective. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(8):929-940.
25. J.Mayrink ,M. L. Costa. Preeclampsia in 2018: Revisiting Concepts, Physiopathology, and Prediction. *The Scientific World Journal.* Volume 2018;6268276.
26. Liona C. Poon1, Andrew Shennan. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on Preeclampsia (PE): A Pragmatic Guide for First Trimester Screening and Prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145:1-33.
27. Leona C. Poon and Kypros H. Nicolaidis. Early Prediction of Preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology International* 2014;297397.
28. 28.. Živkovi Jakica A. Intenzivno liječenje bolesnica s eklampsijom (Diplomski rad, University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet) 2019;105:051187.
29. Đelmiš, J., & Blajić, J. (2019). Utjecaj čimbenika angiogeneze na razvoj posteljice. *Gynaecologia et perinatologia: journal for gynaecology, perinatology, reproductive medicine and ultrasonic diagnostics*, 28(1-2), 27-33.

30. The authors. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 241–246.
31. K.R. Palmer., S. Tong. Placental-specific sFLT-1: role in pre-eclamptic pathophysiology and its translational possibilities for clinical prediction and diagnosis. *Molecular Human Reproduction* 2017;23:69-78.
32. Harald Zeisler, M.D., Elisa Llurba, M.D. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia 2016;374:1.
33. Leslie Myatt, PhD, FRCOG. The prediction of preeclampsia: the way forward. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2022;226(2S):S1102-S1107.
34. Đelmiš J. Biokemijske metode probira za preeklampsiju, *Gynaecol Perinatol* 2019;28(1–2):51–54.
35. Latin V., Ujević B. Ultrazvuk i preeklampsije. U: Đelmiš J. Hipertenzija u trudnoći. Zagreb: Vlastita naklada; 2002.
36. Bilano VL, Ota E, Ganchimeg T, Mori R, Souza JP. Risk factors of pre-eclampsia/eclampsia and its adverse outcomes in low- and middle-income countries: A WHO secondary analysis. *PLoS One*. 2014;9(3):e91198.
37. Dedeić D. Novi podaci o preeklampsiji potvrđuju dobar učinak aspirina. Društvo za fetomaternalnu medicinu (SMFM), 2017.g. Godišnji sastanak.
38. García Benavides L., Hernandez Molina D. New Pharmacological Opportunities for Prevention of Preeclampsia. *Journal of Clinical & Experimental*. García Benavides, J *Clin Exp Cardiol* 2016;7:7.
39. Low-dose aspirin use during pregnancy. ACOG Committee Opinion No. 743. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2018;132:e44–52.
40. McLaughlin K, Scholten RR. Low molecular weight heparin for the prevention of severe preeclampsia: where next?. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(4):673-678.
41. Maged M. Costantine, M.D. and Kirsten Cleary, M.D. Pravastatin for the Prevention of Preeclampsia in High-Risk Pregnant Women. *Obstet Gynecol*. 2013;121:349-353.
42. Vasiliki Katsi1, Georgios Georgountzos. The Role of Statins in Prevention of Preeclampsia: A Promise for the Future? Mini review 2017;8:247.

43. Andrea G.Witlin., Baha M.Sibai. Magnesium sulfate therapy in preeclampsia and eclampsia. *Obstetrics & Gynecology* 1998;92(5):883-889.
44. Baha M.Sibai. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: lessons learned from recent trials. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;190(6):1520-1526.
45. Đelmiš J., Tuzović T. Terapija preeklampsije i eklampsije. U: Đelmiš J. Hipertenzija u trudnoći. Zagreb: vlastita naklada; 2002.
46. Franičević J. Nadzor u trudnoći. U: Juretić M, Balarin L, i sur. *Pedijatrija za više medicinske sestre*. Split: Klinička bolnica Split; 1995.
47. Lalić I. Zdravstvena njega trudnica s EPH gestozama. *Sestrinski glasnik*. 2013;18(3):225-239.
48. Pecigoš-Kljuković K. Zdravstvena njega i liječenje trudnice, roditelje i babinjače. Zagreb : Školska knjiga, 2009.

## 6. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Matija Gavran  
Datum rođenja: 25.03.1994.  
Mjesto rođenja: Slavonski Brod  
Adresa prebivališta: Mostarska 25, 35000 Slavonski Brod  
e-mail adresa: [matija.gavran1@gmail.com](mailto:matija.gavran1@gmail.com)

### OBRAZOVANJE

2001. – 2009. OŠ Bogoslav Šulek, Slavonski Brod  
2009. – 2013. Srednja medicinska škola Slavonski Brod  
2019. – 2022. Sveučilišni odjel zdravstvenih studija Split; Primaljstvo

#### Iskustvo stečeno na studiju:

Položen tečaj reanimacije, 2022. u Splitu

### RADNO ISKUSTVO

2014. – 2015. Pripravnički staž u KBC „Sestre milosrdnice“ Zagreb  
Od 2015. primalja u KBC Split

### OSTALE VJEŠTINE

Vozačka dozvola: B kategorija  
Poznavanje rada na računalu: MS Word, MS Office  
Jezici: engleski aktivno u govoru i pismu