

# Analiza laboratorijskih parametara iz krvi trudnica s preeklampsijom i HELLP sindromom

---

**Mijić, Paula**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:652983>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-29**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**PAULA MIJIĆ**

**ANALIZA LABORATORIJSKIH PARAMETARA IZ KRVI TRUDNICA S  
PREEKLAMPSIJOM I HELLP SINDROMOM**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2015./2016.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Jelena Marušić, dr. med.**

**Split, srpanj 2016.**

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. DEFINICIJA PREEKLAMPSIJE I HELLP SINDROMA .....	2
1.2. KLASIFIKACIJA PREEKLAMPSIJE I HELLP SINDROMA.....	3
1.3. EPIDEMIOLOŠKI PODACI .....	4
1.4. ETIOPATOGENEZA.....	5
1.4.1. Mogući mehanizmi aktivacije endotela i vazokonstrukcije pri preeklampsiji .....	6
1.4.1.1. Oksidativni stres .....	6
1.4.1.2. Poremećaj sinteze dušikova oksida .....	6
1.4.1.3. Poremećaj odnosa prostaciklina i tromboksana A <sub>2</sub> .....	6
1.4.1.4. Poremećaj renin-angiotenzin-aldosteronskoga sustava .....	6
1.4.1.5. Povećana koncentracija endotelina-1 (ET-1).....	7
1.4.1.6. Povećana koncentracija čimbenika rasta trombocita .....	7
1.4.1.7. Citokini.....	7
1.4.1.8. Ostali čimbenici .....	7
1.5. KLINIČKA SLIKA .....	8
1.5.1. Preeklampsija .....	8
1.5.1.1. Hipertenzija .....	8
1.5.1.2. Proteinurija .....	8
1.5.1.3. Edem.....	8
1.5.1.4. Ostali znakovi.....	9
1.5.2. HELLP sindrom .....	9
1.6. DIJAGNOZA.....	10
1.6.1. Preeklampsija .....	10
1.6.2. HELLP sindrom .....	11
1.7. LIJEČENJE.....	12
1.7.1. Preeklampsija .....	12

1.7.1.1. Antihipertenzivna terapija – konzervativno liječenje .....	12
1.7.1.2. Korištenje kortikosteroida za unaprjeđenje ishoda trudnoće u žena sa teškom preeklampsijom ili HELLP sindromom.....	13
1.7.1.3. Nadoknada tekućine i elektrolita .....	13
1.7.1.4. Prevencija konvulzija i kontrola akutnih konvulzija.....	14
1.7.1.5. Porodaj .....	14
1.7.1.6. Postpartalna preeklampsija.....	14
1.7.2. HELLP sindrom .....	15
1.7.2.1. Konzervativno liječenje .....	15
1.7.2.2. Vrijeme i način porođaja .....	16
1.7.2.3. Liječenje postpartalnog HELLP sindroma .....	17
<b>2. CILJ</b> .....	<b>19</b>
<b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....	<b>21</b>
<b>4. REZULTATI</b> .....	<b>24</b>
4.1. Demografska obilježja skupine .....	25
4.2. Laboratorijski parametri ispitivanih skupina I. dio (Leukociti, Eritrociti, Hemoglobin, Hematokrit, CRP, Fibrinogen, D-dimeri, Trombociti) .....	28
4.3. Laboratorijski parametri ispitivanih skupina II. dio (AST, ALT, LDH, urea, kreatinin, urati, ukupni proteini, albumini).....	30
<b>5. RASPRAVA</b> .....	<b>33</b>
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	<b>41</b>
<b>7. LITERATURA</b> .....	<b>43</b>
<b>8. SAŽETAK</b> .....	<b>48</b>
<b>9. SUMMARY</b> .....	<b>51</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>54</b>

*Zahvalila bih svojoj mentorici doc. dr. sc. Jeleni Marušić na nesebičnoj pomoći, toplim savjetima i stručnom vodstvu prilikom izrade diplomskog rada.*

*Od srca zahvaljujem i svojoj obitelji na beskrajnoj podršci kroz ovo akademsko putovanje.*

## **1. UVOD**

## **1.1. DEFINICIJA PREEKLAMPSIJE I HELLP SINDROMA**

Preeklampsija (PE) je poremećaj nepoznate etiologije, specifičan za trudnoću, koji karakterizira novonastala hipertenzija i proteinurija nakon 20. tjedna trudnoće u prethodno normotenzivnih žena (1). Karakterizirana je sistemskom endotelnom aktivacijom stanica i pretjeranim upalnim odgovorom (2).

HELLP (od engl. H – haemolysis, EL – elevated liver enzymes te LP – low platelet count) sindrom je oblik teške preeklampsije karakteriziran hemolizom, povišenim vrijednostima jetrenih enzima i trombocitopenijom. Smatra se da se najčešće pojavljuje kao komplikacija preeklampsije, iako može biti i zaseban klinički entitet (3,4).

## 1.2. KLASIFIKACIJA PREEKLAMPSIJE I HELLP SINDROMA

Preeklampsija se klasificira kao jedan od četiri poremećaja visokog krvnog tlaka, koji se mogu pojaviti u trudnoći. Danas se najčešće primjenjuje nova, osuvremenjena klasifikacija Američkog društva ginekologa i opstetritičara, koja klasificira hipertenziju kao kroničnu hipertenziju, preeklampsiju/eklampsiju, preeklampsiju superponiranu na kroničnu hipertenziju i gestacijsku hipertenziju (4).

Za klasifikaciju HELLP sindroma danas se primjenjuju dvije klasifikacije: Tennessee ili Mississippi klasifikacija (5).

Tennessee klasifikacija se temelji na broju pokazatelja koji su prisutni, pa razlikujemo parcijalni HELLP sindrom (prisutne jedna ili dvije abnormalnosti) te kompletni HELLP sindrom pri kojemu su prisutna sva tri poremećaja.

Mississippi klasifikacija se temelji na broju trombocita te razlikujemo tri stupnja:

1. Stupanj:  $<50 \times 10^9/L$
2. Stupanj:  $50-100 \times 10^9/L$
3. Stupanj:  $100-150 \times 10^9/L$ .



### 1.3. EPIDEMIOLOŠKI PODACI

Komplicirajući 2 do 8 % svih trudnoća, preeklampsija, zajedno sa drugim hipertenzivnim poremećajima trudnoće, je jedan od glavnih poremećaja koji doprinosi maternalnoj smrtnosti diljem svijeta (6).

Korisno je identificirati trudnice koje su u skupini povišenog rizika za nastanak preeklampsije. Među nosiocima povećana rizika za nastanak preeklampsije na prvom mjestu su primigravide (2/3 slučajeva), mlađe žene, žene s pozitivnim naslijeđem, žene s autoimunim bolestima, trudnoće iz medicinski potpomognute oplodnje, one s polihidramnijem te pri višeplođnim trudnoćama (4).

Učestalost HELLP sindroma otprilike je 0,1 do 0,6 % svih trudnoća. Incidencija HELLP sindroma među ženama sa teškim oblikom preeklampsije je 10 do 20 %. Većina slučajeva se dijagnosticira između 28. i 36. tjedna gestacije. U 70 % slučajeva HELLP sindrom se prezentira prije, a u 30 % slučajeva poslije poroda i to obično unutar 48 h od porođaja, ali povremeno najkasnije sedam dana od porođaja. Nadalje, HELLP sindrom se također može pojaviti u normotenzivnih pacijenata bez proteinurije (3).

#### 1.4. ETIOPATOGENEZA

Preeklampsija je multisistemni poremećaj nepoznatog uzroka koji je jedinstven ljudskoj trudnoći (1). Iako o patofiziologiji preeklampsije postoje brojne teorije, dvije su osnovne: imunološka i vaskularna teorija. Imunološka teorija vidi preeklampsiju kao maternalno - paternalno - imunu maladaptaciju, tj. imunološki poremećaj (7). Vaskularna teorija je najuvjerljivija i najobuhvatnija. Ona govori o preeklampsiji kao o generaliziranoj disfunkciji endotela. Prema toj hipotezi, smanjena perfuzija posteljice dovodi do oksidativnog stresa te oslobađanja cirkulirajućih čimbenika koji uzrokuju generaliziranu aktivaciju endotela. Postoje nalazi koji govore u prilog navedenoj teoriji. U krvi preeklamptične trudnice mogu se naći povećane koncentracije pojedinih tvari koje govore u prilog disfunkciji endotela; tromboksana A<sub>2</sub>, endotelina-1, fibronektina i dr (4). Izvor faktora koji dovode do disfunkcije endotela nije do kraja razjašnjen, ali dokazi upućuju na placentu (1,8). Smatra se da „starenjem“ sinciotrofoblasta dolazi do pomicanja njihovih jezgara prema vrhovima resica i stvaranja sincicijskih čvorića. Oni se postupno otpuštaju u majčinu cirkulaciju i uklanjaju u plućima uz pomoć plućnih makrofaga. Sincicijski čvorići su multinuklearni fragmenti koji se odvajaju od sinciotrofoblasta u maternalnu cirkulaciju u procesu nazvanom „deportacija trofoblasta“. Prvi put su identificirani prije više od 100 godina u plućnim kapilarama žena koje su umrle od eklampsije. Broj tih sincicijskih čvorića koji se oslobađa iz placente je značajno viši u žena s preeklampsijom za razliku od žena s urednom trudnoćom (9,10). Smatra se da upravo oni dovode do aktivacije endotela i da imaju ulogu u hemostazi, trombozi, inflamaciji i angiogenezi.

Dok se simptomi preeklampsije manifestiraju najranije u 20. tjednu trudnoće trudnoće, osnove patogeneze počinju mnogo ranije, u vrijeme invazije trofoblasta i remodeliranja spiralnih arterija za vrijeme prvih 12 tjedana trudnoće. To je dovelo do opisivanja preeklampsije kao „two-stage“ bolesti, gdje se stadij 1 odnosi na neodgovarajuću placentaciju u ranoj trudnoći, dok se stadij 2 odnosi na događaje koji direktno rezultiraju početkom sistemske aktivacije endotela i drugih kliničkih manifestacija u trećem tromjesečju (2).

Trudnoća sama po sebi je stanje sistemske upale, barem u trećem tromjesečju. Oslanjajući se na ovaj koncept, preeklampsija nije odvojeni entitet, već jednostavno krajnji i pretjerani upalni odgovor majčinog imunološkog sustava potaknut samom trudnoćom (8).

### **1.4.1. Mogući mehanizmi aktivacije endotela i vazokonstrikcije pri preeklampsiji**

U prilog teoriji o disfunkciji endotela govori i činjenica da su neka patogenetska stanja pri kojima postoje prethodna oštećenja endotela, kao hipertenzija, dijabetes i trombofilija, predisponirajuća stanja za razvoj preeklampsije (4).

#### **1.4.1.1. Oksidativni stres**

Naziv koji označava opterećenje organizma visoko reaktivnim oksidativnim reaktantima. Koncentracija lipidnih peroksida pokazatelj je oksidativnog stresa. I u normalnoj trudnoći povećava se oksidativni stres ali ne i koncentracija lipidnih peroksida. Razlog tomu je porast antioksidacijskog kapaciteta organizma (vitamin E). U trudnica s preeklampsijom uočava se porast oksidativnog stresa uz pad antioksidativnog kapaciteta. Inicijalno mjesto tog događanja je posteljica. Lipidni peroksidi dovode do porasta tromboksana A<sub>2</sub> i vazokonstrikcije (4).

#### **1.4.1.2. Poremećaj sinteze dušikova oksida**

Istraživanja su pokazala smanjenu koncentraciju dušikova oksida u trudnica s preeklampsijom. Posljedično, dolazi do smanjenja arterijske vazodilatacije (4).

#### **1.4.1.3. Poremećaj odnosa prostaciklina i tromboksana A<sub>2</sub>**

Trudnice s preeklampsijom imaju smanjenu sintezu prostaciklina (snažan vazodilatator i inhibitor agregacije trombocita), te se mijenja odnos prostaciklina i tromboksana A<sub>2</sub> u plazmi u korist tromboksana. Isti događaj se odvija i u posteljici, što pridonosi sustavnoj vazokonstrikciji (4).

#### **1.4.1.4. Poremećaj renin-angiotenzin-aldosteronskoga sustava**

Bez obzira na efektivnu hipovolemiju, aktivnost RAA-sustava paradoksnno je smanjena u preeklampsiji. Regulacija RAA-sustava poremećena je i prije pojave kliničkih znakova preeklampsije, što se može uočiti pri testu stimulacije. Međutim, u bolesnica s preeklampsijom povećava se osjetljivost krvnih žila na angiotenzin II. U preeklampsijskim trudnicama dokazana je prisutnost stimulirajućih protutijela na receptore tipa 1 za angiotenzin II (AT<sub>1</sub>), što bi moglo pridonositi vazokonstrikciji (4).

#### 1.4.1.5. Povećana koncentracija endotelina-1 (ET-1)

ET-1 snažan je vazokonstriktor, a proizvode ga endotelne stanice. Koncentracija ET-1 u plazmi trudnica s preeklampsijom povećana je u usporedbi s normotenzivnim trudnicama. Osobito su visoke plazmatske vrijednosti endotelina izmjerene u trudnica s HELLP – sindromom (4).

#### 1.4.1.6. Povećana koncentracija čimbenika rasta trombocita

Čimbenik aktivacije trombocita (PAF) fosfolipid je s mnogobrojnim biološkim učincima: potiče agregaciju trombocita, sintezu tromboksana, povećava propusnost kapilara i izravno djeluje vazokonstriktorski. Njegovu moguću ulogu u preeklampsiji indicira nalaz da u trudnice s preeklampsijom imaju povećanu koncentraciju PAF-a u plazmi u trećem trimestru (4).

#### 1.4.1.7. Citokini

Trudnoća je jedinstveno stanje u kojem organizam stranog antigena koegzistira i razvija se unutar majke. Preživljavanje fetalnog alografta u trudnoćama sisavaca se odavno smatra paradoksom (majka prepoznaje antigene fetusa kao strane ali fetus ipak i dalje nastavlja rasti neodbačen). Međutim, to je mnogo složenije od samo prihvatanja tog alografta. Doista, održavanje trudnoće podrazumijeva kompleksnu komunikacijsku mrežu između majke i djeteta s ciljem da se omogući normalna trudnoća. Svi ti složeni procesi su kontrolirani različitim tipovima fetalnih i majčinih imunoloških stanica, kao što su dendritičke stanice, NK stanice, T stanice, makrofazi i dr. Sve te stanice proizvode različite molekule, uključujući faktore rasta i hormone kao i citokine i kemokine. Profil citokina tijekom trudnoće je predmet istraživanja različitih studija, s obzirom da je poznato da disregulacija tih procesa može ugroziti trudnoću, što se vidi u upalnim poremećajima kao što je preeklampsija (11).

#### 1.4.1.8. Ostali čimbenici

Još se mnogi čimbenici spominju kao mogući aktivatori endotela i uzročnici vazokonstrikcije. Među njima su serotonin, neuropeptid Y, neurokinin, čimbenik rasta iz endotela krvnih žila (VEGF) i dr (4).

## **1.5.KLINIČKA SLIKA**

### **1.5.1. Preeklampsija**

Preeklampsija je definirana kao novonastala hipertenzija (sistolički tlak > 140 mm Hg te dijastolički tlak > 90 mm Hg) i znatna proteinurija (>300 mg u 24 h) za vrijeme i nakon 20. tjedna gestacije (12).

#### **1.5.1.1. Hipertenzija**

Hipertenzijom se smatra povišenje sistoličkog tlaka za 30 mm Hg ili više i/ili dijastoličkog za 10 mm Hg i više u odnosu prema tlaku prije trudnoće ili u ranoj trudnoći. Gornja granica normale smatra se sistolički tlak od 140 mm Hg, odnosno dijastolički od 90 mm Hg. Povišeni je krvni tlak središnji simptom preeklampsije. Od primarne je važnosti loša perfuzija zbog nastanka vazospazma, ali povišeni krvni tlak ne mora korelirati sa smanjenom perfuzijom kroz tkiva i posljedičnim oštećenjem (4).

#### **1.5.1.2. Proteinurija**

Proteinurija se definira kao izlučivanje proteina urinom od 300 mg/ 24 h. Proteinurija združena s hipertenzijom najsnažniji je pokazatelj fetalne ugroženosti. Količina proteinurije korelira s perinatalnim mortalitetom i IUGR – om (4).

#### **1.5.1.3. Edem**

Katkad edemi mogu prethoditi ostalim znakovima preeklampsije, iako oni sami nisu važni za postavljanje dijagnoze, odnosno nisu dijagnostički kriterij. Retencija tekućine može se manifestirati kao brzi porast tjelesne mase. Porast tjelesne mase više od 500 mg na tjedan upozoravajući je znak preeklampsije. Edem nastaje uslijed retencije natrija. Važni kao simptom su edemi lica i ruku, za razliku od pretibijalnih edema koji nastaju zbog hidrostatičkog mehanizma (registriraju se kao simptom samo ako ne nestaju nakon noćnog odmora) (4).

#### 1.5.1.4.Ostali znakovi

Promjene retine – Važan i stalan znak jesu retinalne vaskularne promjene koje se nađu pregledom fundusa oka. Lokalizirane ili generalizirane promjene nastaju u arteriolama retine najmanje u 50 % trudnica s preeklampsijom. Taj klinički znak najbolje korelira s promjenama bubrega u žena s preeklampsijom. Preeklampsija ne uzrokuje kronične arterijske promjene.

Od ostalih kliničkih znakova mogu se javiti i hiperrefleksija, ascites, hidrotoraks, i drugi (4).

#### 1.5.2. HELLP sindrom

HELLP sindrom obično nastaje tijekom trećeg trimestra trudnoće, iako u oko 11 % trudnica može nastati i prije 27. tjedna trudnoće. Antepartalnu prezentaciju obično ima 70 % trudnica sa vrškom pojavnosti između 27. i 37. tjedna, dok se postpartalno pojavljuje u otprilike 30 % trudnica. Pri postpartalnom HELLP sindromu početak je tipično unutar 48 h nakon porođaja. Žene koje razvijaju HELLP sindrom su uglavnom višerotke i starije od žena s preeklampsijom (3,13,14).

Simptomatologija HELLP sindroma može biti raznolika. Većina žena sa HELLP sindromom ima hipertenziju i proteinuriju, ali je moguće da one izostanu u 10 – 20 % slučajeva (15). Pretjerano povećanje težine i generalizirani edemi mogu prethoditi sindromu u više od 50 % slučajeva (16).

Tipični simptomi su bolovi u gornjem desnom kvadrantu, epigastrična bol, mučnina, povraćanje. Bol u gornjem desnom kvadrantu može biti fluktuirajuća, nalik kolikama. Mnogi pacijenti izvještavaju o općoj slabosti, opisuju to simptomima nalik virozi, nekoliko dana prije prezentacije bolesti. 30 – 60 % žena ima glavobolju, oko 20 % ima vizualne simptome.

Simptomi obično kontinuirano napreduju i njihov intenzitet često se spontano mijenja. HELLP sindrom je karakteriziran egzacerbacijama noću a oporavkom danju. Žene sa parcijalnim oblikom HELLP sindroma imaju manje simptoma i razvijaju manje komplikacija od onih sa kompletnom formom. Međutim, i parcijalna se forma može razviti u kompletnu (14,15).

## 1.6. DIJAGNOZA

### 1.6.1. Preeklampsija

Preeklampsija se uobičajeno dijagnosticira u prisutnosti hipertenzije povezane sa proteinurijom. Hipertenzija je definirana kao krvni tlak s minimalnim sistoličkim tlakom od 140 mm Hg i minimalnim dijastoličkim od 90 mm Hg, mjereno u najmanje dvije prilike i barem u razmaku od 4-6 h nakon 20. tjedna gestacije u žena koje su prethodno bile normotenzivne. Dva mjerenja ne bi smjela biti u većem razmaku od 7 dana. Hipertenzija se smatra ozbiljnom ako je sistolički tlak najmanje 160 mm Hg a dijastolički najmanje 110 mm Hg.

Proteinurija je definirana kao izlučivanje 300 mg ili više proteina u 24 h. Ako 24-satni uzorci nisu dostupni, proteinurija se definira kao koncentracija proteina 300 mg/L ili više (više od jedan pozitivan na test traki) u najmanje dva uzorka uzeta u razmaku od barem 4-6 h.

U odsutnosti proteinurije, preeklampsija bi se trebala imati u vidu ako je hipertenzija povezana s perzistirajućim cerebralnim simptomima, epigastričnom boli ili boli u gornjem desnom kvadrantu sa mučninom i povraćanjem, ili sa trombocitopenijom i abnormalnim jetrenim enzimima (1,17,18).

Preeklampsija se smatra ozbiljnom ako je proteinurija veća od 5 mg na dan. Nadalje, smatra se teškom u slučaju multiorganskog zahvaćanja kao što su plućni edem, epileptički napadaji, oligurija, trombocitopenija, abnormalni jetreni enzimi sa perzistirajućom epigastričnom boli ili boli u gornjem desnom kvadrantu ili perzistirajućim i ozbiljnim CNS simptomima.

Hipertenzija i proteinurija mogu biti odsutni u 10-15% žena koje razviju HELLP sindrom i u 38% žena koje razviju eklampsiju.

Kriteriji spomenuti do sada nisu pouzdani u žena koje imaju hipertenziju ili proteinuriju prije 20. tjedna gestacije, pogotovo u onih koje uzimaju antihipertenzivnu terapiju (17,18).

### 1.6.2.HELLP sindrom

HELLP razred	Tennessee klasifikacija	Mississippi klasifikacija
1.	Trombociti $\leq 100 \times 10^9/L$ AST $\geq 70$ IU/L LDH $\geq 600$ IU/L	Trombociti $\leq 50 \times 10^9/L$ AST ili ALT $\geq 70$ IU/L LDH $\geq 600$ IU/L
2.		Trombociti $\leq 100 \times 10^9/L \geq 50 \times 10^9/L$ AST ili ALT $\geq 70$ IU/L LDH $\geq 600$ IU/L
3.		Trombociti $\leq 150 \times 10^9/L \geq 100 \times 10^9/L$ AST ili ALT $\geq 40$ IU/L LDH $\geq 600$ IU/L

Trenutno, postoje dvije glavne klasifikacije za dijagnozu HELLP sindroma. U Tennessee klasifikaciji predložen je strogi kriterij za „pravi“, odnosno, „kompletni“ HELLP sindrom. Intravaskularna hemoliza je dijagnosticirana putem abnormalnog krvnog razmaza., povišenog serumskog bilirubina ( $\geq 20.5 \mu\text{mol/L}$  or  $\geq 1.2 \text{ mg/100 ml}$ ) i povišenog LDH ( $\geq 600$  jedinica/L).

U Mississippi klasifikaciji postoje tri razreda. 1. i 2. su povezani sa hemolizom i povišenim AST, dok se razred 3 smatra samo klinički značajnom prijelaznom fazom ili fazom HELLP sindroma koja ima sposobnost progredirati (15,19).

Dijagnoza HELLP sindroma je često bila bazirana na drugačijim kriterijima. Stanje može biti dijagnosticirano samo na biokemijskim nalazima. Neki autori zahtijevaju prisutnost ozbiljne preeklampsije zajedno sa biokemijskim pokazateljima da bi dijagnosticirali HELLP sindrom. Drugi dijagnosticiraju HELLP sindrom kao parcijalni ili inkompletni. Neke od studija su uključile žene sa manjkom dokaza o hemolizi. Sindrom ELLP je bio opisan kao onaj bez hemolize. Očito, korištenje različitih definicija i kriterija otežava usporedbu i analizu slučajeva oboljelih od HELLP sindroma (15,20).



## 1.7. LIJEČENJE

### 1.7.1. Preeklampsija

Antenatalna briga uključuje identifikaciju žena visokog rizika, rana detekcija putem prepoznavanja kliničkih znakova i simptoma i uočavanje progresije stanja prema ozbiljnijem. Nakon dijagnoze, sljedeći način brige će ovisiti o početnim rezultatima majčine i fetalne procjene. Glavni objekt u liječenju preeklampsije bi uvijek trebala biti sigurnost majke. Iako je porod uvijek odgovarajući za majku, isto se ne može reći za nezreli fetus. Odluka između poroda i ekspektativnog načina liječenja ovisi o fetalnoj gestacijskoj dobi, fetalnom statusu i ozbiljnosti majčinog stanja u vrijeme procjene (1,17).

Jedina definitivna terapija preeklampsije koja zaustavlja patofiziološki proces prouzročen samom bolešću jest porođaj. Svi ostali oblici terapije imaju samo palijativni učinak, tj. ne zaustavljaju bolest već samo dovode do ublažavanja postojećih simptoma i znakova bolesti te produljuju trajanje trudnoće (4).

Općenito, žene koje razviju blagi oblik bolesti u 38. tjednu ili kasnije imaju skoro sličan ishod trudnoće koji se viđa i u normotenzivnim trudnoćama. Tako bi te pacijentice trebalo nadzirati i podvrgnuti indukciji poroda. Indukcija poroda se također preporuča za one u 34. tjednu i kasnije u prisutnosti ozbiljnije preeklampsije, intrauterinog i teškog intrauterinog zastoja rasta, rezistencije na terapiju, multiorganske disfunkcije te suspektne abrupcije placente. Iako postoje nesuglasice oko načina liječenja težeg oblika preeklampsije prije 34. tjedna kada je majčino i fetalno stanje uredno. Ipak, smatra se da bi morbiditet ploda mogao biti smanjen odgovarajućim nadzorom i liječenjem te pravovremenim dovršenjem trudnoće (1,18).

#### 1.7.1.1. Antihipertenzivna terapija – konzervativno liječenje

Svrha je antihipertenzivne terapije pri teškoj preeklampsiji sniziti krvni tlak na onu razinu na koju na kojoj će rizik nastanka cerebralnog krvarenja biti minimalan, vodeći računa da se istodobno ne ugrozi uteroplacentarni protok krvi i sam fetus. S druge strane, sniženje krvnog tlaka omogućuje produljenje trudnoće i u slučajevima teške hipertenzije koja zahtijeva hitan porođaj. Općenito je prihvaćeno mišljenje da je granična vrijednost krvnog tlaka pri kojoj treba započeti antihipertenzivnu terapiju vrijednost sistoličkog tlaka veća od 160 mmHg

a dijastoličkog tlaka veća od 110 mmHg. Pritom treba voditi računa o tome da se krvni tlak ne snizi ispod vrijednosti dijastoličkoga tlaka od 90 do 100 mmHg kako se ne bi ugrozio uteroplacentarni protok krvi koji je pri preeklampsiji ionako znatno reduciran. Danas postoji velik broj lijekova koji se primjenjuju za liječenje akutne hipertenzije u trudnoći. Prema podacima iz literature ni jednom od njih ne može se dati apsolutna prednost pa će izbor prije svega ovisiti o osobnoj preferenciji samoga liječnika te o dostupnosti lijeka. Najčešće primjenjivani lijekovi su urapidil (jedan od lijekova prvog izbora u liječenju hipertenzivne krize u trudnoći), hidralazin (jedan od najčešće primjenjivanih lijekova za liječenje akutne hipertenzije u trudnoći), diazoksid, labetalol, alfa metildopa (važna prednost metildope jest u tome što se pokazala sigurnim lijekom i za majku i za dijete), nifedipin, amlodipin (4).

#### 1.7.1.2. Korištenje kortikosteroida za unaprjeđenje ishoda trudnoće u žena sa teškom preeklampsijom ili HELLP sindromom

U istraživanju koje je proučavalo žene u trajanju trudnoće između 26. i 34. tjedna sa teškom preeklampsijom dokazana je znatno smanjenje respiratornog distres sindroma u žena koje su primale betametazon u odnosu na one koje su primale placebo. Korištenje kortikosteroida je također bilo povezano sa smanjenim rizikom neonatalne intraventrikularne hemoragije, infekcije i neonatalne smrti. Nije bilo razlika u majčinih komplikacijama. Podatci podupiru učinkovitost i sigurnost kortikosteroida u smanjenju neonatalnih komplikacija u žena sa teškom preeklampsijom u 34. tjednu ili ranije. Prema podacima, preporučuje se njihova primjena od 29. tjedna do 34. tjedna (1,21).

#### 1.7.1.3. Nadoknada tekućine i elektrolita

Za razliku od normalne trudnoće, neke žene sa teškom preeklampsijom imaju znatno reduciran intravaskularni volumen te postoji nerazmjer u distribuciji tekućine između intravaskularnog i ekstravaskularnog prostora (ekstravaskularni prostor povećan na račun intravaskularnog). To je dovelo do preporuke da bi se trebale koristiti koloidne ili kristaloidne otopine. Najčešće se primjenjuje Ringerova otopina u količini od 60 do 100 mL/h. Međutim, intravaskularna ekspanzija volumena često zahtijeva invazivni monitoring (koji i sam za sebe nosi određene rizike), također postoji rizik od plućnog ili cerebralnog edema. Neka novija istraživanja govore da plazma ekspanderi i nisu toliko blagotvorni (1,22).

#### 1.7.1.4. Prevencija konvulzija i kontrola akutnih konvulzija

Eklampsija je definirana kao početak konvulzija u žena sa gestacijskom hipertenzijom ili preeklampsijom. Jedan od najčešće primjenjivanih antikonvulziva je magnezijev sulfat. U istraživanjima je bio povezan sa smanjenom stopom napada i maternalne smrti u usporedbi s drugim antikonvulzivima. U trudnica s teškom preeklampsijom opravdana je profilaktička primjena antikonvulzivne terapije jer u takvih trudnica postoji povećana opasnost od nastanka eklampsije. Sekundarna dobit također uključuje smanjeni maternalni i perinatalni morbiditet u žena sa teškom preeklampsijom. Primjena antikonvulzivne terapije u trudnica s blagom preeklampsijom nije opravdana (1,23).

#### 1.7.1.5. Porodaj

Porodaj je definitivna terapija preeklampsije. Za njega se treba odlučiti kad je trudnica stabilizirana, kad su prekinute konvulzije, ostvarena adekvantna kontrola krvnog tlaka te iskorrigirana eventualna hipoksija. Tijekom samog porođaja treba nastaviti s primjenom magnezijeva sulfata da bi se izbjegla pojava novih eklamptičnih napada. Izbor načina porođaja prije svega će ovisiti o gestacijskoj dobi te stanju majke i fetusa. Prednost treba dati vaginalnom porođaju kako bi se izbjegao dodatni stresni učinak kirurškog zahvata na ionako poremećene fiziološke funkcije organizma. Carski rez treba rezervirati za uobičajene opstetričke indikacije. Tijekom porođaja, stanje majke i fetusa treba intenzivno nadzirati jer je vjerojatnost da fetus bude ugrožen tijekom porođaja veća nego u normalnih trudnica (4).

#### 1.7.1.6. Postpartalna preeklampsija

Općenito, preeklampsija je izliječena porođajem placente, iako u nekih žena bolest nastavi napredovati tijekom prvih 48 h od poroda. Takve žene su pod rizikom plućnog edema, zatajenja bubrega, HELLP sindroma, postpartalne eklampsije i moždanog udara. Stoga, takve žene trebaju strogi monitoring krvnog tlaka, maternalnih simptoma te mjerenja unosa i gubitka tekućine.

Teška hipertenzija ili preeklampsija se mogu razviti po prvi puta tek nakon poroda. Stoga, bi žene trebale biti educirane o znakovima i simptomima preeklampsije. Dodatno, svi pružatelji zdravstvene njege o važnosti odgovora na ove simptome na vrijeme. Žene koje

prijavljaju stalne teške glavobolje, promjene vida, epigastričnu bol sa mučninom i povraćanjem ili dišne simptome trebaju trenutačnu procjenu i potencijalnu bolničku brigu (1, 24).

### **1.7.2. HELLP sindrom**

Uspješna terapija HELLP sindroma koja je preduvjet za uspješni ishod trudnoće i za majku i za dijete temelji se na ranoj dijagnostici te na pravodobnom započinjanju liječenja. Današnji pristup u terapiji HELLP sindroma više nije hitan porođaj kao što je bio slučaj kad je sindrom prvi put prepoznat, nego se smatra da terapiju treba prilagoditi individualno stanju majke i djeteta te gestacijskoj dobi. Nedavno provedeno istraživanje pokazalo je da morbiditet i mortalitet nisu znatno povećani ako se u pravilno izabраних pacijentica s HELLP sindromom primijeni konzervativno liječenje (4).

Općenito, postoje tri opcije kako postupati sa ženama sa teškom preeklampsijom i HELLP sindromom. Oni uključuju:

- 1) Trenutačni porođaj koji je prvi izbor za one u 34. tjednu gestacije ili kasnije.
- 2) Porođaj u roku 48 h nakon evaluacije, stabilizacije majčinog kliničkog stanja te kortikosteroidnog tretmana. Od 27. do 34. tjedna gestacije, ova opcija se pojavljuje kao prikladna i racionalna u većini slučajeva
- 3) Konzervativno liječenje koje traje dulje od 48 – 72 h može se razmatrati kao opcija u onih trudnica s razvijenim HELLP sindromom prije 27. tjedna gestacije. U ovoj situaciji, kortikosteroidni tretman se često koristi, ali se načini uporabe razlikuju (13,15).

#### **1.7.2.1. Konzervativno liječenje**

U trudnica koje su pogodne za konzervativno liječenje treba bit postignuta adekvantna kontrola krvnog tlaka, oligurija treba odgovarati na primjenu tekućine, a povišene vrijednosti jetrenih enzima ne bi trebale biti udružene s bolovima u gornjem dijelu abdomena. U takvih se trudnica pokazalo da se trudnoća može produljiti do 15 dana ako je osigurana adekvantna skrb u centrima tercijarne razine s pristupom jedinici intenzivne neonatalne skrbi.

Trudnice s HELLP sindromom također bi trebale rutinski primati kortikosteroidnu terapiju. Naime, pokazalo se da je antenatalna primjena kortikosteroida u velikim dozama od 10 mg svakih 12 sati udružena sa znatnim poboljšanjem laboratorijskih parametara koji su povezani s HELLP sindromom. Kortikosteroidnu terapiju u trudnica s HELLP sindromom trebalo bi započeti ako je broj trombocita manje od  $100 \times 10^9$  stanica/L i treba je kontinuirano primjenjivati do poboljšanja laboratorijskih parametara.

U terapiji HELLP sindroma opravdana je i profilaktična primjena magnezijeva sulfata za prevenciju eklampsičnih konvulzija bez obzira na prisutnost hipertenzije. Magnezijev sulfat se primjenjuje po standardnoj shemi kao početna doza od 4 do 6 g, nakon čega slijedi kontinuirana iv. infuzija od 2 g/h (4).

#### 1.7.2.2. Vrijeme i način porođaja

U dostupnoj literaturi nema randomiziranih istraživanja koja uspoređuju maternalni i neonatalni ishod nakon vaginalnog poroda ili carskog reza žena s HELLP sindromom. Indikacija za porod, vrijeme i metodu poroda se više-manje oslanja na iskustvo i uobičajenu porodničku praksu koju provodi neko rodilište.

Žena sa stupnjem 3 HELLP sindroma bi mogla čekati do početka prirodnog načina poroda u terminu. Trudne žene sa umjerenim (stupanj 2), kompletnim ili teškim (stupanj 1) HELLP sindromom bi trebale nakon 34. tjedna gestacije biti porođene odmah nakon uspostave kontrole majčine hipertenzije. Način porođaja se određuje prema opstetričkim indikacijama: cervikalni status, opstetrička anamneza, majčino i fetalno stanje.

Prije 34. tjedna gestacije, treba odabrati porod ako majčino stanje ne može biti strogo kontrolirano, ako se njezino stanje pogoršava ili ako postoje znaci fetalnog distresa. Majčine indikacije za hitni porod uključuju: krvni tlak  $>160/110$  mmHg unatoč antihipertenzivnoj terapiji, perzistirajući ili pogoršavajući simptomi, pogoršanje bubrežne funkcije, teški ascites, abrupcija placente, oligurija, plućni edem ili eklampsija. U takvim slučajevima većina kliničara će radije odabrati carski rez.

U trudnih žena između 24. i 34. tjedna gestacije puni tretman kortikosteroida se daje nakon stabilizacije majke (naročito krvnog tlaka i koagulacije), a zatim se inducira porod 24 h nakon. Ipak, potpora za ovakav način liječenja je slaba.

Carski rez bi trebao biti poduzet u žena koje su razvile HELLP sindrom prije 30. tjedna gestacije te u onih u kojih postoji oligohidramniji i nepovoljan Bishop score.

Transfuzija trombocita prije carskog reza se predlaže za razred 1 HELLP sindroma i za one koje rađaju vaginalnim putem sa trombocitima ispod  $20 - 25 \times 10^9/L$ . Antihipertenzivna terapija se primjenjuje da održava tlak ispod 155/105 mmHg, žene bi, osim toga, trebale biti pažljivo praćene barem 48 h nakon poroda. Većina pacijentica pokazuje oporavak tijekom tog vremena (15,25).

### 1.7.2.3. Liječenje postpartalnog HELLP sindroma

U većine žena sa HELLP sindromom, majčini trombociti nastavljaju padati odmah nakon porođaja sa trendom porasta trećeg dana. Oko 30 % HELLP sindroma se razvije nakon poroda, većina u prvih 48 h. ipak, vrijeme početka može varirati od par sati do sedam dana. U žena sa postpartalnim HELLP sindromom rizik bubrežnog zatajenja i plućnog edema je znatno povećan. Do sada se davala terapija kortikosteroidima. Ipak, istraživanja su pokazala da uporaba iv. kortikosteroida nije smanjila ni ozbiljnost ni trajanje postpartalnog HELLP sindroma.

One u kojih se uočava daljnji porast bilirubina ili kreatinina dulje od 72 h nakon poroda mogu imati koristi od izmjene plazme sa svježom smrznutom plazmom. U slučaju progredirajuće hemolize, perzistirajuće trombocitopenije i hipoproteinemije, postpartalna supstitucija trombocita i eritrocita, kao i supstitucija albumina su standardni postupci. Furosemid se nije pokazao korisnim niti u prevenciji niti u liječenju akutnog renalnog zatajenja. Premalo tekućine može dovesti do egzacerbacije već postojeće vazokonstrikcije intravaskularnog volumena i posljedično dovesti do oštećenja bubrega kod teške preeklampsije ili u HELLP sindromu. Ako oligurija perzistira, preporučuje se dati iv. bolus tekućine 250 – 500 ml i ako je potrebno, monitoring nad pacijentom. Neki pacijenti sa HELLP sindromom, naročito oni sa DIK-om, mogu pokazivati odgođeni oporavak ili čak pogoršanje u postpartalnom periodu. Stoga je upotreba heparina predložena za pacijente sa preeklampsijom, HELLP sindromom i DIK-om. Međutim, pri retrospektivnoj analizi istraživanje je pokazalo da je 6 od 9 žena razvilo postpartalno krvarenje uključujući retroperitonealni hematoma. Stoga, većina autora se ipak suprostavlja rutinskoj primjeni heparina (15,25,26).

Uobičajena laboratorijska obrada Klinike za ženske bolesti i porode KBC Split kod trudnica sa sumnjom na hipertenziju u trudnoći (postupnik napravljen prema važećoj stručnoj literaturi):

1. KG, Rh, HBSAg
2. Hematološki laboratorij: KKS
3. Urin kompletni
4. Biokemijski laboratorij: ŠUK (OGTT), urea, kreatinin, elektroliti, bilirubin, AST, ALT, LDH, CRP
5. EKG
6. Fundus oculi
7. Urinokultura (3x)
8. UZV s dopplerom
9. \*24. satni urin: kreatinin klirens, ukupni proteini, imunoelektroforeza proteina u urinu ili mikroalbuminurija – ovisno o količini proteina u urinu

\*individualna procjena

Uobičajena laboratorijska obrada Klinike za ženske bolesti i porode KBC Split kod trudnica sa preeklampsijom u trudnoći:

1. KG, Rh, HBSAg
2. Hematološki laboratorij: KKS, DKS
3. \*Koagulogram: PV (samo INR), APTV, fibrinogen, D – dimeri, FDP
4. Urin kompletni
5. Biokemijski laboratorij: OGTT, urea, kreatinin, urati, elektroliti, bilirubin ukupni, AST, ALT, LDH, ukupni proteini, albumini
6. \*24. satni urin: kreatinin klirens, ukupni proteini, imunoelektroforeza proteina u urinu ili mikroalbuminurija – ovisno o količini proteina u urinu
7. EKG
8. Fundus oculi
9. Urinokultura (3x)
10. UZV s dopplerom
11. \*lupus antikoagulant, antikardiolipinska At, ANA

\*individualna procjena (27)

**2. CILJ**



Cilj rada je analizirati laboratorijske parametre iz krvi trudnica oboljelih od preeklampsije i HELLP sindroma i prikazati njihov značaj u postavljanju dijagnoze kod trudnica sa sumnjom na preeklampsiju i HELLP sindrom u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split, u razdoblju od 1. siječnja 2011. do 31. prosinca 2013. godine.

### **3. ISPITANICI I METODE**

**Organizacija istraživanja:** Retrospektivno epidemiološko istraživanje

**Ispitanici:** Sve žene koje su hospitalizirane zbog preeklampsije i HELLP sindroma, u trogodišnjem razdoblju, od siječnja 2011. do prosinca 2013. godine.

**Mjesto studije:** Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Split (Klinika).

**Metode prikupljanja podataka:** Podaci su prikupljeni popisnom metodom iz povijesti bolesti arhiva Klinike.

**Promatrani parametri:**

- Osnovna demografska obilježja ispitivane skupine trudnica:
  - dob (godine)
  - gestacijska dob (tjedni)
  - graviditet (broj trudnoća)
  - paritet (broj porođaja)
  - BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )
  - sRR (mmHg)
  - dRR (mmHg)
  - proteini (test traka: +, ++, +++)
  - porodna težina (g)
  - porodna dužina (cm)
- Laboratorijski parametri ispitivanih skupina:
  - leukociti
  - eritrociti
  - hemoglobin
  - hematokrit
  - CRP (C reaktivni protein)
  - fibrinogen
  - D-dimeri
  - trombociti
  - AST
  - ALT
  - LDH
  - urea

- kreatinin
- urati
- ukupni proteini
- albumini
- Analizirane značajke (materijal): krv (serum), urin

**Statistička analiza:** Statistička obrada podataka rađena je pomoću računalnog programa SPSS. Za analizu je korištena deskriptivna statistika te testovi ANOVA te za post-hoc usporedbu Tukey-ev test. Podatci su prikazani tablično, a za kriterij statističke značajnosti korištena je razina signifikantnosti  $P < 0,05$ , odnosno  $P < 0,01$ .

#### **4. RESULTATI**

U Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split prikupljeni su podatci iz 35 trudnoća kompliciranih preeklampsijom, 35 trudnoća kompliciranih HELLP sindromom i 35 kontrolnih trudnoća u trogodišnjem razdoblju (2011.-2013.).

#### **4.1. Demografska obilježja skupine**

Izračunata je srednja vrijednost dobi pacijentica. U skupini pacijentica sa PE ona je iznosila 29,2, za pacijentice sa HELLP sindromom ona je iznosila 30,1, a u kontrolnoj skupini srednja vrijednost dobi iznosila je 29,9 godina. Nije pronađena statistički značajna razlika između trudnica ispitivanih skupina prema životnoj dobi, Tablica 1 (F=0,26; P=0,77). Srednja vrijednost gestacijske dobi (u tjednima) za skupinu pacijentica sa PE iznosila je 33,2, za skupinu pacijentica sa HELLP sindromom iznosila je 32,7, a u kontrolnoj skupini je iznosila 33,7 tjedna. Nije pronađena statistički značajna razlika između trudnica ispitivanih skupina prema gestacijskoj dobi, Tablica 1 (F=1,04; P=0,36). Srednja vrijednost graviditeta (broj trudnoća) za skupinu žena sa PE iznosila je 1,6, za skupinu sa HELLP sindromom iznosila je 1,9, a u kontrolnoj skupini ta vrijednost je bila 2,2 trudnoća. Nije pronađena statistički značajna razlika između trudnica ispitivanih skupina prema broju trudnoća, Tablica 1 (F=1,55; P=0,22). Srednja vrijednost pariteta (broj djece) za skupinu pacijentica sa PE iznosila je 1,3, za skupinu pacijentica sa HELLP sindromom iznosila je 1,6, a u kontrolnoj skupini ta vrijednost je bila 1,9 djece. Pronađena je statistički značajna razlika između trudnica ispitivanih skupina prema broju djece, Tablica 1 (F=4,50; P=0,01). Post-hoc usporedbom (Tukey-ev test) pokazano je statistički značajno više višerotkinja u kontrolnoj skupini u odnosu na skupinu s PE (P<0,01), dok razlika u broju djece između trudnica s HELLP sindromom i PE (P=0,29) te trudnica s HELLP sindromom i kontrola nije značajna (P=0,29). Srednja vrijednost indeksa tjelesne mase za skupinu pacijentica sa PE iznosila je 30,2, za skupinu pacijentica s HELLP sindromom iznosila je 27,8, a u kontrolnoj skupini njena vrijednost je bila 26,2 kg/m<sup>2</sup>. Pronađena je statistički značajna razlika između trudnica ispitivanih skupina prema indeksu tjelesne mase, Tablica 1 (F=12,5; P<0,001). Post-hoc usporedbom (Tukey-ev test) pokazano je da trudnice s PE imaju statistički značajno veći indeks tjelesne mase od trudnica kontrolne skupine (P<0,001) te od trudnica s HELLP sindromom (P=0,01), dok razlika u indeksu tjelesne mase između trudnica s HELLP sindromom i kontrola nije značajna (P=0,09). Srednja vrijednost sistoličkog krvnog tlaka za trudnice s PE iznosila je 172,6, za trudnice sa HELLP sindromom iznosila je 158,0, a u

kontrolnoj skupini ta vrijednost je iznosila 118,8 mmHg. Pronađena je statistički značajna razlika između trudnica ispitivanih skupina prema vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka, Tablica 1 ( $F=125,0$ ;  $P<0,001$ ). Post-hoc usporedbom (Tukey-ev test) pokazano je da trudnice s PE imaju statistički značajno viši sistolički krvni tlak od trudnica kontrolne skupine ( $P<0,001$ ) te od trudnica s HELLP sindromom ( $P<0,001$ ) i viši sistolički krvni tlak kod trudnica s HELLP sindromom nego kod kontrola ( $P<0,001$ ). Srednja vrijednost dijastoličkog krvnog tlaka za trudnice s PE iznosila je 108,2, za trudnice sa HELLP sindromom iznosila je 99,7, a u kontrolnoj skupini ta vrijednost je iznosila 72,1 mmHg. Pronađena je statistički značajna razlika između trudnica ispitivanih skupina prema vrijednosti dijastoličkog krvnog tlaka, Tablica 1 ( $F=103,9$ ;  $P<0,001$ ). Post-hoc usporedbom (Tukey-ev test) pokazano je da trudnice s PE imaju statistički značajno viši dijastolički krvni tlak od trudnica kontrolne skupine ( $P<0,001$ ) te od trudnica s HELLP sindromom ( $P<0,01$ ) i viši dijastolički krvni tlak kod trudnica s HELLP sindromom nego kod kontrola ( $P<0,001$ ). Srednja vrijednost proteina u urinu za trudnice s PE iznosila je 2,1, za trudnice s HELLP sindromom iznosila je 0,8, a u kontrolnoj skupini ta vrijednost je iznosila 0,0 proteina određenih test trakicom iz urina. Pronađena je statistički značajna razlika između trudnica ispitivanih skupina prema vrijednosti proteina u urinu, Tablica 1 ( $F=82,2$ ;  $P<0,001$ ). Post-hoc usporedbom (Tukey-ev test) pokazano je da trudnice s PE imaju statistički značajno više vrijednosti proteina u urinu od trudnica kontrolne skupine ( $P<0,001$ ) te od trudnica s HELLP sindromom ( $P<0,001$ ) i više vrijednosti proteina u urinu kod trudnica s HELLP sindromom nego kod kontrola ( $P<0,001$ ). Srednja vrijednost porodne težine novorođenčadi u skupini trudnica oboljelih od PE iznosila je 1736,3, u skupini trudnica s HELLP sindromom iznosila je 1727,1, a u kontrolnoj skupini ta vrijednost je iznosila 2316,3 grama. Pronađena je statistički značajna razlika između trudnica ispitivanih skupina prema porodnoj težini novorođenčadi, Tablica 1 ( $F=10,8$ ;  $P<0,001$ ). Post-hoc usporedbom (Tukey-ev test) pokazano je da su novorođenčad iz trudnoća s PE značajno manje porođajne težine u odnosu na novorođenčad iz kontrolne skupine ( $P<0,001$ ) te da su novorođenčad iz trudnoća s HELLP sindromom značajno manje porođajne težine u odnosu na novorođenčad iz kontrolne skupine ( $P<0,001$ ). Za razliku od toga, razlika u porođajnim težinama između novorođenčadi iz trudnoća s PE i novorođenčadi iz trudnoća s HELLP sindromom nije statistički značajna ( $P=0,99$ ). Srednja vrijednost porodne dužine novorođenčadi u skupini trudnica oboljelih od PE iznosila je 42,5, u skupini trudnica s HELLP sindromom iznosila je 42,1, a u kontrolnoj skupini ta vrijednost je iznosila 45,2 cm. Pronađena je statistički značajna razlika između trudnica ispitivanih skupina prema porodnoj dužini novorođenčadi, Tablica 1 ( $F=4,72$ ,  $P=0,01$ ). Post-hoc usporedbom (Tukey-ev test)

pokazano je da su novorođenčad iz trudnoća s PE značajno manje porođajne dužine u odnosu na novorođenčad iz kontrolne skupine (P=0,04) te da su novorođenčad iz trudnoća s HELLP sindromom značajno manje porođajne dužine u odnosu na novorođenčad iz kontrolne skupine (P=0,02). Za razliku od toga, razlika u porođajnim dužinama između novorođenčadi iz trudnoća s PE i novorođenčadi iz trudnoća s HELLP sindromom nije statistički značajna (P=0,94).

Tablica 1. Demografska obilježja ispitivanih skupina

	PE (n=35)	HELLP (n=35)	Kontrola (n=35)	P <sup>a</sup>
Dob roditelje (godina)	29,2±5,7	30,1±6,7	29,9±5,2	NS
Gestacijska dob (tjedan)	33,2±2,7	32,7±3,3	33,7±2,8	NS
Graviditet (broj trudnoća)	1,6±1,3	1,9±1,4	2,2±1,2	NS
Paritet (broj porođaja)	1,3±0,5	1,6±1,1	1,9±1,0	0,01
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	30,2±4,4	27,8±3,1	26,2±2,4	<0,001
sRR (mmHg)	172,6±10,4	158,0±21,7	118,8±8,2	<0,001
dRR (mmHg)	108,2±9,2	99,7±15,1	72,1±7,1	<0,001
Proteini u urinu	2,1±0,7	0,8±1,0	0,0±0,0	<0,001
Porodna težina (gram)	1736,3±581,3	1727,1±629,0	2316,3±615,6	<0,001
Porodna dužina (cm)	42,5±4,3	42,1±5,6	45,2±3,7	0,01

ITM, indeks tjelesne mase; sRR, sistolički krvni tlak; dRR, dijastolički krvni tlak; NS, nema statistički značajne razlike. Podatci su izraženi kao srednja vrijednost±standardna devijacija.

<sup>a</sup>-ANOVA test.



#### **4.2. Laboratorijski parametri ispitivanih skupina I. dio (Leukociti, Eritrociti, Hemoglobin, Hematokrit, CRP, Fibrinogen, D-dimeri, Trombociti)**

Izračunata je srednja vrijednost leukocita pacijentica. U ispitivanoj skupini pacijentica sa PE ona je iznosila 10,8, u skupini pacijentica sa HELLP sindromom ta je vrijednost iznosila 13,3, a u kontrolnoj skupini ta je vrijednost iznosila  $10,2 \times 10^9/L$ . Pronađena je statistički značajna razlika između trudnica ispitivanih skupina prema broju leukocita, Tablica 2 ( $F=11,4$ ;  $P<0,001$ ). Post-hoc usporedbom (Tukey-ev test) pokazano je da trudnice s PE imaju značajno manje vrijednosti leukocita u odnosu na trudnice s HELLP sindromom ( $P=0,001$ ) te da trudnice iz kontrolne skupine imaju značajno manje vrijednosti leukocita u odnosu na trudnice s HELLP sindromom ( $P<0,001$ ). Za razliku od toga, razlika u vrijednostima leukocita između trudnica s PE u odnosu na kontrole nije statistički značajna ( $P=0,66$ ). Izračunata je srednja vrijednost eritrocita pacijentica. U ispitivanoj skupini pacijentica sa PE ona je iznosila 3,8, u skupini pacijentica sa HELLP sindromom ta je vrijednost iznosila 3,4, a u kontrolnoj skupini ta je vrijednost iznosila  $3,7 \times 10^{12}/L$ . Pronađena je statistički značajna razlika između trudnica ispitivanih skupina prema broju eritrocita, Tablica 2 ( $F=6,61$ ;  $P=0,002$ ). Post-hoc usporedbom (Tukey-ev HSD test) pokazano je da trudnice s HELLP sindromom imaju značajno manje vrijednosti eritrocita u odnosu na trudnice s PE ( $P=0,003$ ) te da trudnice s HELLP sindromom imaju značajno manje vrijednosti eritrocita u odnosu na kontrolnu skupinu ( $P=0,015$ ). Za razliku od toga, razlika u vrijednostima eritrocita između trudnica s PE u odnosu na kontrole nije statistički značajna ( $P=0,85$ ). Izračunata je srednja vrijednost hemoglobina pacijentica. U ispitivanoj skupini pacijentica sa PE ona je iznosila 129,1, u skupini pacijentica sa HELLP sindromom ta je vrijednost iznosila 111,1, a u kontrolnoj skupini ta je vrijednost iznosila 131,1 g/L. Pronađena je statistički značajna razlika između trudnica ispitivanih skupina prema vrijednosti hemoglobina, Tablica 2 ( $F=60,32$ ;  $P<0,001$ ). Post-hoc usporedbom (Tukey-ev test) pokazano je da trudnice s HELLP sindromom imaju značajno manje vrijednosti hemoglobina u odnosu na trudnice s PE ( $P<0,001$ ) te da trudnice s HELLP sindromom imaju značajno manje vrijednosti hemoglobina u odnosu na kontrolnu skupinu ( $P<0,001$ ). Za razliku od toga, razlika u vrijednosti hemoglobina između trudnica s PE u odnosu na kontrole nije statistički značajna ( $P=0,55$ ). Izračunata je srednja vrijednost hematokrita pacijentica. U ispitivanoj skupini pacijentica sa PE ona je iznosila 0,3, u skupini pacijentica sa HELLP sindromom ta je vrijednost iznosila 0,3, a u kontrolnoj skupini ona je također iznosila 0,3 L/L. Pronađena je statistički značajna razlika između trudnica ispitivanih skupina prema vrijednosti hematokrita,

Tablica 2 ( $F=11,91$ ;  $P<0,001$ ). Post-hoc usporedbom (Tukey-ev test) pokazano je da trudnice s HELLP sindromom imaju značajno manje vrijednosti hematokrita u odnosu na trudnice s PE ( $P<0,001$ ), te da trudnice s HELLP sindromom imaju značajno manje vrijednosti hematokrita u odnosu na kontrolnu skupinu ( $P=0,002$ ). Za razliku od toga, razlika u vrijednosti hematokrita između trudnica s PE u odnosu na kontrolnu skupinu nije statistički značajna ( $P=0,45$ ). Izračunata je srednja vrijednost CRP-a u pacijentica. U ispitivanoj skupini pacijentica sa PE ona je iznosila je 2,6, u skupini pacijentica sa HELLP sindromom ta je vrijednost iznosila 4,3, a u kontrolnoj skupini ta je vrijednost iznosila 2,8 mg/dL. Pronađena je statistički značajna razlika između trudnica ispitivanih skupina prema vrijednosti CRP-a, Tablica 2 ( $F=3,52$ ;  $P=0,033$ ). Post-hoc usporedbom (Tukey-ev test) pokazano je da trudnice s HELLP sindromom imaju statistički značajno višu vrijednost CRP-a u odnosu na trudnice s PE ( $P=0,049$ ). Za razliku od toga, razlika u vrijednosti CRP-a između trudnica s HELLP sindromom u odnosu na kontrole nije statistički značajna ( $P=0,077$ ) te da ne postoji statistički značajna razlika u vrijednosti CRP-a između trudnica s PE u odnosu na kontrole ( $P=0,98$ ). Izračunata je srednja vrijednost fibrinogena u pacijentica. U ispitivanoj skupini pacijentica sa PE ona je iznosila 4,9, u skupini pacijentica sa HELLP sindromom ta je vrijednost iznosila 2,7, a u kontrolnoj skupini ta je vrijednost iznosila 4,5 g/L. Pronađena je statistički značajna razlika između trudnica ispitivanih skupina prema razini fibrinogena, Tablica 2 ( $F=29,66$ ;  $P<0,001$ ). Post-hoc usporedbom (Tukey-ev test) pokazano je da trudnice s HELLP sindromom imaju statistički značajno manje vrijednosti fibrinogena u odnosu na trudnice s PE ( $P<0,001$ ) te da trudnice s HELLP sindromom imaju značajno manje vrijednosti fibrinogena u odnosu na kontrolnu skupinu ( $P<0,001$ ). Za razliku od toga, razlika u vrijednosti fibrinogena između trudnica s PE u odnosu na kontrolnu skupinu nije statistički značajna ( $P=0,48$ ). Izračunata je srednja vrijednost D-dimera pacijentica. U ispitivanoj skupini pacijentica sa PE ona je iznosila 1,9, u skupini pacijentica sa HELLP sindromom ta je vrijednost iznosila 11,5, a u kontrolnoj skupini ta je vrijednost iznosila 1,6  $\mu\text{g/L}$ . Pronađena je statistički značajna razlika između trudnica ispitivanih skupina prema vrijednosti D-dimera, Tablica 2 ( $F=53,41$ ;  $P<0,001$ ). Post-hoc usporedbom (Tukey-ev test) pokazano je da trudnice sa HELLP sindromom imaju statistički značajno više vrijednosti D-dimera u odnosu na trudnice sa PE ( $P<0,001$ ) te da trudnice s HELLP sindromom imaju značajno više vrijednosti D-dimera u odnosu na kontrolnu skupinu ( $P<0,001$ ). Za razliku od toga, razlika u vrijednosti D-dimera između trudnica s PE u odnosu na trudnice u kontrolnoj skupini nije statistički značajna ( $P=0,95$ ). Izračunata je srednja vrijednost trombocita pacijentica. U ispitivanoj skupini pacijentica sa PE ona je iznosila 216,1, u skupini pacijentica sa HELLP sindromom ta je

vrijednost iznosila 71,4, a u kontrolnoj skupini ta je vrijednost iznosila  $219,0 \times 10^9/L$ . Pronađena je statistički značajna razlika između trudnica ispitivanih skupina prema vrijednosti trombocita, Tablica 2 ( $F=155,1$ ;  $P<0,001$ ). Post-hoc usporedbom (Tukey-ev test) pokazano je da trudnice s HELLP sindromom imaju statistički značajno niže vrijednosti trombocita u odnosu na skupinu trudnica sa PE ( $P<0,001$ ) te da trudnice s HELLP sindromom imaju statistički značajno niže vrijednosti trombocita u odnosu na kontrolnu skupinu ( $P<0,001$ ). Za razliku od toga, razlika u vrijednosti trombocita između trudnica s PE u odnosu na trudnice iz kontrolne skupine nije statistički značajna ( $P=0,95$ ).

Tablica 2. Laboratorijski parametri ispitivanih skupina (I. dio)

	PE (n=35)	HELLP (n=35)	Kontrola (n=35)	P <sup>a</sup>
Leukociti	10,8±2,2	13,3±4,0	10,2±2,0	<0,001
Eritrociti	3,8±0,4	3,4±0,4	3,7±0,5	0,00
Hemoglobin	129,1±7,6	111,1±8,3	131,1±9,1	<0,001
Hematokrit	0,3±0,0	0,3±0,0	0,3±0,0	<0,001
CRP	2,6±1,1	4,3±4,6	2,8±1,5	0,03
Fibrinogen	4,9±1,1	2,7±1,7	4,5±0,7	<0,001
D-dimeri	1,9±0,9	11,5±7,9	1,6±0,5	<0,001
Trombociti	216,1±52,4	71,4±23,8	219,0±38,8	<0,001

NS, nema statistički značajne razlike. Podatci su izraženi kao srednja vrijednost±standardna devijacija. <sup>a</sup>-ANOVA test.

#### **4.3. Laboratorijski parametri ispitivanih skupina II. dio (AST, ALT, LDH, urea, kreatinin, urati, ukupni proteini, albumini)**

Izračunata je srednja vrijednost AST-a pacijentica. U ispitivanoj skupini pacijentica sa PE ona je iznosila 27,8, u skupini pacijentica sa HELLP sindromom ta je vrijednost iznosila 225,6, a u kontrolnoj skupini ta je vrijednost iznosila 22,3 U/L. Pronađena je statistički značajna razlika između trudnica ispitivanih skupina prema vrijednosti AST-a, Tablica 3 ( $F=15,07$ ;  $P<0,001$ ). Post-hoc usporedbom (Tukey-ev test) pokazano je da trudnice s HELLP sindromom imaju statistički značajno više vrijednosti AST-a u odnosu na trudnice s PE ( $P<0,001$ ) te da trudnice s HELLP sindromom imaju značajno više vrijednosti AST-a u

odnosu na trudnice u kontrolnoj skupini ( $P < 0,001$ ). Za razliku od toga, razlika u vrijednostima AST-a između trudnica s PE u odnosu na kontrole nije statistički značajna ( $P = 0,99$ ). Izračunata je srednja vrijednost ALT-a pacijentica. U ispitivanoj skupini pacijentica sa PE ona je iznosila 23,5, u skupini pacijentica sa HELLP sindromom ta je vrijednost iznosila 187,6, a u kontrolnoj skupini ta je vrijednost iznosila 18,9 U/L. Pronađena je statistički značajna razlika između trudnica ispitivanih skupina prema vrijednosti ALT-a, Tablica 3 ( $F = 25,78$ ;  $P < 0,001$ ). Post-hoc usporedbom (Tukey-ev test) pokazano je da trudnice s HELLP sindromom imaju statistički značajno više vrijednosti ALT-a u odnosu na trudnice s PE ( $P < 0,001$ ) te da trudnice s HELLP sindromom imaju značajno više vrijednosti ALT-a u odnosu na trudnice iz kontrolne skupine ( $P < 0,001$ ). Za razliku od toga, razlika u vrijednosti ALT-a između trudnica s PE u odnosu na kontrole nije statistički značajna ( $P = 0,98$ ). Izračunata je srednja vrijednost LDH-a pacijentica. U ispitivanoj skupini pacijentica sa PE ona je iznosila 247,9, u skupini pacijentica sa HELLP sindromom ta je vrijednost iznosila 938,3, a kontrolnoj skupini ta je vrijednost iznosila 185,7 U/L. Pronađena je statistički značajna razlika između trudnica ispitivanih skupina prema vrijednostima LDH, Tablica 3 ( $F = 19,0$ ;  $P < 0,001$ ). Post-hoc usporedbom (Tukey-ev test) pokazano je da trudnice s HELLP sindromom imaju statistički značajno više vrijednosti LDH u odnosu na trudnice s PE ( $P < 0,001$ ) te da trudnice s HELLP sindromom imaju značajno više vrijednosti LDH u odnosu na trudnice iz kontrolne skupine ( $P < 0,001$ ). Za razliku od toga, razlika u vrijednosti LDH između trudnica s PE u odnosu na trudnice iz kontrolne skupine nije statistički značajna ( $P = 0,89$ ). Izračunata je srednja vrijednost ureje u serumu pacijentica. U ispitivanoj skupini pacijentica sa PE srednja vrijednost je bila 3,9, u skupini pacijentica sa HELLP sindromom ta je vrijednost iznosila 4,0, a u kontrolnoj skupini njena vrijednost je iznosila 4,3 mmol/L. Nije pronađena statistički značajna razlika između trudnica ispitivanih skupina prema vrijednostima ureje, Tablica 3 ( $F = 1,82$ ;  $P = 0,17$ ). Izračunata je srednja vrijednost kreatinina u serumu pacijentica. U ispitivanoj skupini pacijentica sa PE njena vrijednost je iznosila 63,6, u skupini pacijentica sa HELLP sindromom srednja vrijednost je iznosila 61,8, a u kontrolnoj skupini ta je vrijednost iznosila 59,6  $\mu\text{mol/L}$ . Nije pronađena statistički značajna razlika između trudnica ispitivanih skupina prema vrijednostima kreatinina u pacijentica, Tablica 3 ( $F = 2,22$ ;  $P = 0,11$ ). Izračunata je srednja vrijednost urata u serumu pacijentica. U ispitivanoj skupini pacijentica sa PE srednja vrijednost je iznosila 273,5, u skupini pacijentica sa HELLP sindromom srednja vrijednost je iznosila 338,9, a u kontrolnoj skupini njena vrijednost je iznosila 185,3  $\mu\text{mol/L}$ . Pronađena je statistički značajna razlika između trudnica ispitivanih skupina prema vrijednostima urata kod pacijentica, Tablica 3 ( $F = 57,1$ ;  $P < 0,001$ ). Post-hoc

usporedbom (Tukey-ev test) pokazano je da trudnice s HELLP sindromom imaju statistički značajno više vrijednosti urata u odnosu na trudnice s PE ( $P<0,001$ ) te da trudnice s HELLP sindromom imaju značajno više vrijednosti urata u odnosu na trudnice iz kontrolne skupine ( $P<0,001$ ). Također, utvrđeno je da trudnice s PE imaju statistički značajno više vrijednosti urata u odnosu na trudnice iz kontrolne skupine ( $P<0,001$ ). Izračunata je srednja vrijednost ukupnih proteina u serumu pacijentica. U ispitivanoj skupini pacijentica sa PE srednja vrijednost je iznosila 58,9, u skupini pacijentica sa HELLP sindromom srednja vrijednost je iznosila 58,1, a u kontrolnoj skupini ta je vrijednost iznosila 61,9 g/L. Nije pronađena statistički značajna razlika između trudnica ispitivanih skupina prema vrijednostima ukupnih proteina, Tablica 3 ( $F=2,46$ ;  $P=0,09$ ). Izračunata je srednja vrijednost albumina u pacijentica. U ispitivanoj skupini pacijentica sa PE srednja vrijednost je iznosila 31,9, u skupini pacijentica sa HELLP sindromom srednja vrijednost je iznosila 32,8, a u kontrolnoj skupini ta je vrijednost iznosila 33,7 g/L. Nije pronađena statistički značajna razlika između trudnica ispitivanih skupina prema vrijednostima albumina, Tablica 3 ( $F=1,44$ ;  $P=0,24$ ).

Tablica 3. Laboratorijski parametri ispitivanih skupina (II. dio)

	PE (n=35)	HELLP (n=35)	Kontrola (n=35)	P <sup>a</sup>
AST	27,8±9,7	225,6±305,6	22,3±3,8	<0,001
ALT	23,5±9,1	187,6±193,7	18,9±4,3	<0,001
LDH	247,9±70,8	938,3±978,8	185,7±26,8	<0,001
Urea	3,9±1,0	4,0±1,0	4,3±1,0	NS
Kreatinin	63,6±7,9	61,8±10,1	59,6±4,9	NS
Urati	273,5±55,5	338,9±77,7	185,3±41,6	<0,001
Ukupni proteini	58,9±7,7	58,1±7,2	61,9±7,8	NS
Albumini	31,9±4,7	32,8±4,2	33,7±4,6	NS

NS, nema statistički značajne razlike. Podatci su izraženi kao srednja vrijednost±standardna devijacija. <sup>a</sup>-ANOVA test.

## **5. RASPRAVA**

Preklampsija je glavni uzrok maternalne smrtnosti i morbiditeta (akutnog i kroničnog tijeka), perinatalne smrtnosti, prijevremenog poroda i intrauterinog zastoja rasta. Ključni pronalasci podupiru uzročni ili patogenetski model superficijalne placentacije predvođene imunom maladaptacijom, zatim, reduciranim koncentracijama angiogenetskih faktora rasta i povišenom razinom placentnog debrisa u majčinoj cirkulaciji koja dovodi do majčinog upalnog odgovora. Konačni fenotip, preeklampsični sindrom, je nadalje modificiran već postojećim majčinim kardiovaskularnim ili metaboličkim stanjem. Trenutačno se rizične žene identificiraju na temelju epidemioloških i kliničkih rizičnih faktora, ali dijagnostički kriterij preeklampsije i dalje je nejasan, bez uvjerljivih biomarkera. Tretman i dalje uključuje prenatalni nadzor, pravovremenu postavljenu dijagnozu, pravilan i na vrijeme potaknut porođaj. Mnoge intervencije u cilju produljenja trudnoće (antihipertenzivna terapija, plazma ekspanderi, upotreba kortikosteroida) nemaju značajne rezultate (1).

HELLP sindrom je multisistemski poremećaj sa incidencijom 0,2-0,8% svih trudnoća. Njegova etiopatogeneza nije u potpunosti poznata. Najšire prihvaćene hipoteze su: poremećaj u fetomaternalnoj imunološkoj ravnoteži, agregacija trombocita, endotelna disfunkcija, arterijska hipertenzija i urođena greška oksidativnog metabolizma masnih kiselina. Sudjelovanje i jetrene uloge se pojavljuje u sklopu intravaskularnog fibrinskog taloženja i hipovolemije. Maternalno-fetalne komplikacije uzrokuju 6,7-70% perinatalne smrtnosti i 1-24% maternalne smrtnosti. Prepoznavanje HELLP sindroma i brz početak terapije je potreban da bi se poboljšala maternalno-fetalna prognoza (28).

U radu su prikazane trudnice prema podacima dostupnima iz medicinske dokumentacije. Podaci su prikupljeni iz arhiva za povijesti bolesti Klinike za ženske bolesti i porode, KBC Split za trogodišnje razdoblje (2011.-2013.). Bitno je naglasiti da smo odabirali trudnice koje su rodile u istom tjednu trudnoće, čime smo isključili mogućnost da se pojedini laboratorijski parametri upravo zbog toga razlikuju. Poznato je da se pojedini laboratorijski parametri fiziološki mijenjaju u trudnoći, te ovisno o tjednu trudnoće (Tablica 4) (29). Pri našim usporedbama bilo je riječ o trudnicama koje su oboljele od PE i HELLP sindroma i kontrolama (trudnice s idiopatskim prijevremenim porodom ili urednim terminskim porodom). Što znači da smo u trudnica u kojih je tijekom trudnoće bio uredan očekivale blage fiziološke promjene a rezultati koje smo dobili u trudnica s PE ili HELLP sindromom su se još dodatno razlikovale naspram tih fizioloških dopuštenih granica (29).

Tablica 4. Tablica referentnih vrijednosti laboratorijskih pretraga u nekomplikiranim trudnoćama u odnosu na netrudne žene (promjene laboratorijskih parametara kroz tromjesečja)\*.

	Netrudnice	1. Tromjesečje	2. Tromjesečje	3. Tromjesečje
Hemoglobin <sup>b</sup> (g/dL)	12-15.8 <sup>d</sup>	11.6-13.9	9.7-14.8	9.5-15.0
Hematokrit (%)	35.4-44.4	31.0-41.0	30.0-39.0	28.0-40.0
Eritrociti (x10 <sup>9</sup> /L)	165-415	174-391	155-409	146-429
Bijele krvne stanice (WBC) (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	3.5-9.1	5.7-13.6	5.6-14.8	5.9-16.9
Neutrofil (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	1.4-4.6	3.6-10.1	3.8-12.3	3.9-13.1
Limfociti (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.7-4.6	1.1-3.6	0.9-3.9	1.0-3.6
Monociti (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.1-0.7	0.1-1.1	0.1-1.1	0.1-1.4
Ddimeri (g/mL)	0.22-0.74	0.05-0.95	0.32-1.29	0.13-1.7
Fibrinogen (mg/dL)	233-496	244-510	291-538	301-696
ALT (U/L)	7-41	3-30	2-33	2-25
AST (U/L)	12-38	3-23	3-33	4-32
Albumin (g/dL)	4.1-5.3 <sup>d</sup>	3.1-5.1	2.6-4.5	2.3-4.2
Kreatinin (mg/dL)	0.5-0.9 <sup>d</sup>	0.4-0.7	0.4-0.8	0.4-0.9
Ukupni proteini (g/dL)	6.7-8.6	6.2-7.6	5.7-6.9	5.6-6.7
Urea (mg/dL)	7-20	7-12	3-13	3-11
Urična kiselina (mg/dL)	2.5-5.6 <sup>d</sup>	2.0-4.2	2.4-4.9	3.1-6.3
CRP (mg/L)	0.2-3.0	Not reported	0.4-20.3	0.4-8.1

\*Williams Obstetrics. 23. izdanje.

U našim rezultatima nije bila prisutna statistički značajna razlika između ispitivanih skupina prema dobi (godine), gestacijskoj dobi (tjedni) te graviditetu (broj trudnoća). Paritet se značajno razlikovao između trudnica ispitivanih skupina. U kontrolnoj skupini bilo je statistički značajno više višerotkinja u odnosu na skupinu s PE, za razliku od toga, paritet



između trudnica s HELLP sindromom i PE te trudnica s HELLP sindromom i kontrola nije bila statistički značajna. Iz prethodnih istraživanja poznato je da se PE češće javlja u mlađih i prvoročkinja, a HELLP sindrom u starijih i višeročkinja. Dobiveni rezultat možda je moguće objasniti manjim brojem ispitanica u našem istraživanju odnosu na prethodna (3,29,30).

Usporedbom BMI ispitanica uočena je statistički značajna razlika između ispitivanih skupina. Skupina trudnica s PE je imala statistički značajno viši BMI u odnosu na trudnice s HELLP sindromom i na kontrole. Dok ta razlika nije bila prisutna pri usporedbi trudnica s HELLP sindromom u odnosu na kontrolnu skupinu. Dakle, naši su se rezultati podudarali s rezultatima dosadašnjih istraživanja gdje je poznato da je upravo povećana tjelesna težina jedan od rizičnih faktora za nastanak preeklampsije (31).

Pri proučavanju visine sRR i dRR uočena je statistički značajna razlika između svih ispitivanih skupina, pri čemu je najvažnije naglasiti da su značajno najviše vrijednosti sRR i dRR bile prisutne u trudnica oboljelih od PE u odnosu na trudnice oboljele od HELLP sindroma i u odnosu na kontrole. Što se podudara s mnogim dosadašnjim ispitivanjima jer je upravo pojava novonastale hipertenzije ( $sRR \geq 140\text{mmHg}$  te  $dRR \geq 90\text{mmHg}$ ) jedan od dijagnostičkih kriterija za dokazivanje preeklampsije. Poznato je i da je kronična hipertenzija jedan od rizičnih faktora za nastanak preeklampsije. U našem radu uočena je i statistička značajnost za pojavu viših tlakova i u HELLP sindromu u odnosu na kontrole, međutim u većini dosadašnjih ispitivanja vezanih uz HELLP sindrom arterijska hipertenzija nije konstantna pa čak je i odsutna (28,31,32).

Porodna težina i dužina su se statistički značajno razlikovale prema skupinama. I to na način da je postojalo zaostajanje i u porodnoj dužini i porodnoj težini kod trudnica s PE i HELLP sindromom u odnosu na kontrole, dok ta razlika nije bila prisutna pri usporedbi trudnica s PE u odnosu na one s HELLP sindromom. Taj rezultat se podudara s dosadašnjim saznanjima u kojima se PE i HELLP sindrom mogu prezentirati s određenim komplikacijama, među kojima je i intrauterino zaostajanje u rastu, iznenadni fetalni distress itd (15,33).

U Klinici za ženske bolesti i porode, KBC Split, prilikom primitka trudnica sa hipertenzijom postoji prijedlog postupnika primarne obrade hospitaliziranih trudnica koji uključuje: KG, Rh, HBSAg, zatim hematološki laboratorij (KKS), urin kompletni, biokemijski laboratorij (ŠUK – OGTT, urea, kreatinin, elektroliti, bilirubin, AST, ALT, LDH,

CRP), EKG, fundus oculi, urinokulturu (3x), UZV s dopplerom te prema individualnoj procjeni 24-satni urin koji uključuje kreatinin klirens, ukupne proteine, imunoelektroforezu proteina u urinu ili mikroalbuminuriju – ovisno o količini proteina u urinu. Prilikom sumnje na preeklampsiju još se, uz sve to, dodatno inicira: uz KKS još i DKS, u biokemijskom laboratoriju još i urate, ukupne proteine i albumine te prema individualnoj procjeni moguće još i koagulogram (PV-samo INR, APTV, fibrinogen, D-dimere, FDP) i lupus antikoagulant, antikardiolipinska At, ANA (27).

Proteinurija obično nije vidljiva tijekom trudnoće osim iznimno, za vrijeme ili netom nakon težeg poroda. Higby i suradnici su mjerili ekskreciju proteina u 270 zdravih žena za vrijeme trudnoće. Srednja vrijednost 24-h ekskrecije je bila 115 mg. Ovi istraživači su također pokazali da je izlučivanje albumina minimalno i kreće se od 5 do 30 mg/dan (29). Vrijednost proteina u urinu se statistički značajno razlikovala među svim skupinama, s tim da je statistički značajno najviša vrijednost proteinurije pronađena u trudnica s PE u odnosu na kontrole ali u odnosu i na HELLP sindrom. Najviše vrijednosti proteina u urinu trudnica oboljelih od preeklampsije je očekivan rezultat s obzirom da se preeklampsija definira (jedan od dijagnostičkih kriterija) kao znatna proteinurija ( $\geq 300$  mg u 24 h) za vrijeme ili nakon 20. tjedna trudnoće, a u normalnim trudnoćama ne smije ni biti prisutna (6).

U trudnoći je inače prisutna „upalna reakcija“, dosadašnja istraživanja tvrde da intrinzični događaji u preeklampsiji nisu toliko različiti od normalne trudnoće, već da su samo jedan ekstremni kraj kontinuiranog upalnog spektra koji je potaknut samom trudnoćom (8,32). U sklopu toga, u radu smo proučavali vrijednosti leukocita i CRP-a (34,35). Iako tijekom trudnoće broj leukocita značajno varira, uglavnom je između  $5-12 \times 10^3/\text{mm}^3$ . Za vrijeme poroda i ranog puerperija može narasti i do većih vrijednosti ( $25 \times 10^3/\text{mm}^3$ ), iako je u većini slučajeva između  $14-16 \times 10^3/\text{mm}^3$ . Osim što varira broj leukocita, dolazi i do promjena u diferencijalnoj krvnoj slici, naročito u trećem tromjesečju (porast granulocita i CD8 T limfocita na račun pada CD4 T limfocita i monocita) (29). Stoga, ne čudi podatak da smo i u našem istraživanju potvrdili povišenu vrijednost leukocita u odnosu na netrudne žene, te ujedno statistički značajan porast u odnosu na kontrole uočen je kod oboljelih od PE i HELLP sindroma a najviše vrijednosti su uočene upravo u trudnica s HELLP sindromom. Nije postojala statistički značajna razlika između onih s PE i kontrola. Poznato je iz prethodnih istraživanja da se javlja znatni porast majčinih leukocita u perifernoj krvi u trećem trimestru

kod bolesnica koje razviju HELLP sindrom (28). Pronađeno je da je vrijednost CRP-a statistički značajno povišena jedino kod trudnica s HELLP sindromom u odnosu na trudnice s PE. U prethodnim istraživanjima je otkriveno da više razine CRP-a mogu biti povezane sa težom kliničkom slikom, odnosno, višim srednjim arterijskim tlakom te da se razina CRP-a može koristiti kao prediktivni pokazatelj težine preeklampsije dok istraživanja koja govore o značajnijim promjenama CRP-a kod HELLP sindroma u odnosu na preeklampsije nismo pronašli u dostupnoj literaturi (36).

U trudnoći dolazi do porasta krvnog volumena i to na račun plazme i eritrocita (zbog povećanog stvaranja eritrocita povećava se i potreba za željezom), međutim ipak je izrazitiji porast plazme. Zbog toga u trudnoći nalazimo izmjenjene vrijednosti pojedinih laboratorijskih parametara: relativan pad hematokrita i hemoglobina te smanjenja koncentracije bjelancevina u krvi (fiziološka hemodilucija). Ipak, koncentraciju hemoglobina nižu od 11.0 g/dl, naročito kasno u trudnoći, bi se trebalo smatrati abnormalnom (29). HELLP sindrom sam po sebi je kratica za hemolizu (H - hemolysis), povišene jetrene enzime (EL – elevated liver enzymes) i niske trombocite (LP – low platelets) (3). Sve to nas upućuje da bismo upravo u HELLP sindromu trebali imati najuvjerljivije rezultate u smislu hemolize. Što su naši rezultati i pokazali (37). Vrijednosti eritrocita, hemoglobina i hematokrita su bile najniže kod trudnica s HELLP sindromom, a vrijednosti LDH najviše. Postojala je statistički značajna razlika među ispitivanim skupinama. Razlika je bila prisutna pri usporedbi trudnica s HELLP sindromom u odnosu na trudnice s PE i u odnosu na kontrolnu skupinu. Nije postojala statistički značajna razlika prilikom usporedbe trudnica s PE u odnosu na kontrole.

Trudnoća sama po sebi je prokoagulantno stanje, tome u prilog govore povišene vrijednosti fibrinogena za negdje 50%, također se povećavaju i vrijednosti nekih čimbenika u kaskadi procesa koagulacije (faktori VII, VIII, IX, X), skraćuje se protrombinsko i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, itd (38). S druge strane, javljaju se i promjene u broju trombocita. U normalnim trudnoćama prisutan je fiziološki pad trombocita na razinu od 213,000/<sup>μ</sup>L u usporedbi sa netrudnim ženama čija je prosječna vrijednost trombocita 250,000/<sup>μ</sup>L. Abnormalnu trombocitopeniju definiraju kao vrijednost ispod 116,000/<sup>μ</sup>L (5,28,29). PE može pokrenuti kompleksni poremećaj u endogenim koagulativnim putevima i izazvati potrošnju trombocita, potom aktivirajući i trombopoezu i fibrinolizu. Trombinsko vrijeme i srednji volumen trombocita (MPV) mogu poslužiti kao rani markeri za početak i težinu preeklampsije (39). Imajući to na umu, proučavali smo vrijednosti fibrinogena, D-dimera i trombocita. Trombociti i fibrinogen su bili najniži u skupini trudnica s HELLP

sindromom. Poznato je da su vrijednosti trombocita snižene u trudnica s HELLP sindromom te da je vrijednost trombocita ključna i za klasifikaciju samog HELLP sindroma. Broj trombocita ispod  $100 \times 10^9/L$  povezan je s povećanim rizikom od abnormalnog zgrušavanja i majčinog nepovoljnog ishoda u žena s HELLP sindromom (40). Fibrinogen je važan protein u procesu zgrušavanja krvi. Kada postoji oštećenje u tkivu, on omogućuje formiranje ugruška i tako sprječava gubitak krvi. Niske vrijednosti fibrinogena u skupini trudnica s HELLP sindromom možemo objasniti činjenicom da postoji i hemoliza i pojačano stvaranje ugruška pri čemu dolazi do povećane potrošnje fibrinogena (36). D-dimeri nastaju kao rezultat razgradnje fibrinskog ugruška, koriste se kao markeri za produkciju/degradaciju fibrina in vivo. Povećane vrijednosti D-dimera ukazuju na povećano stvaranje ugruška. Iz prethodnih istraživanja možemo zaključiti da se razina D-dimera u plazmi može koristiti kao screening test za hiperkoagulabilno stanje preeklampsije pacijentica što nam indicira da praćenje tih parametara može pomoći u dijagnostici i terapiji oboljelih trudnica (41,42). S tim u korelaciji su i rezultati našeg istraživanja. Naime, trudnice s HELLP sindromom su imale statistički značajno više vrijednosti D-dimera u odnosu na trudnice s PE i u odnosu na kontrole.

Iz dostupne literature je prikazano da vrijednosti AST-a i ALT-a čak blago padaju prilikom normalne trudnoće u usporedbi sa netrudnim ženama (29). U radu smo proučavali vrijednosti jetrenih enzima: AST-a i ALT-a. Statistički značajno više vrijednosti su bile prisutne u skupini trudnica s HELLP sindromom te je postojala statistički značajna razlika između ispitivanih skupina trudnica s HELLP sindromom u odnosu na trudnice s PE i u odnosu na kontrole. Ta razlika nije postojala pri usporedbi trudnica s PE u odnosu na kontrole. Taj rezultat je opravdan jer upravo povišeni jetreni enzimi jesu jedan od dijagnostičkih kriterija i služe nam za klasifikaciju HELLP sindroma (5,15,28,31).

Poznato je da se zbog prilagodbe na trudnoću mnogi testovi bubrežne funkcije mijenjaju tijekom trudnoće, pa je stoga kriterij normalnih vrijednosti bitno različit ako je riječ o trudnoći. Primjerice, vrijednosti ureje i kreatinina niže su tijekom trudnoće, a klirens kreatinina je tijekom trudnoće oko 30% viši no izvan nje. Vrijednosti serumskog albumina padaju u trudnoći (29,38). U radu smo proučavali vrijednosti ureje, kreatinina, ukupnih proteina i albumina. Nije bilo statistički značajne razlike među skupinama, što je moguće objasniti manjim brojem ispitanica u našem istraživanju. Poznato je da u normalnoj trudnoći razine serumskog kreatinina padaju na srednju vrijednost od 0,7 do 0,5 mg/dl. Vrijednosti od 0,9 mg/dl sugeriraju bubrežnu bolest i trebaju potaknuti daljnju procjenu. Klirens kreatinina je u trudnoći 30% veći nego što je to 100 do 115 ml/min u netrudnih žena. Vrijednosti ukupnih

proteina i albumina također padaju za vrijeme trudnoće (Tablica 4) (29). Vrijednosti urata bi trebale biti niže za vrijeme trudnoće i tek se neznatno povećati u trećem tromjesečju (Tablica 4). Poznato je da je razina urata značajno povišena u trudnica s gestacijskom hipertenzijom i preeklampsijom u usporedbi s normotenzivnim trudnicama te da može poslužiti kao marker za detekciju preeklampsije ali ne i kao prognostički pokazatelj za pojavu majčinih ili fetalnih komplikacija (43,44). Povišena razina urata je čest nalaz u preeklampničnim trudnoćama vidljiva već od rane trudnoće. Unatoč činjenici da su povišene razine urata često uočljive i prije početka kliničkih manifestacija preeklampsije, smatra se da je to posljedica promjenjene bubrežne funkcije iako točan patofiziološki mehanizam povišenih urata nije dokraja jasan. Povišene razine urata su povezane s hipertenzijom, bubrežnom bolešću i štetnim kardiovaskularnim događajima u netrudnoj populaciji te sa štetnim fetalnim ishodima u hipertenzivnim trudnoćama (45). Novija istraživanja pokušavaju dokazati da povišene razine urata nisu samo pokazatelj težine bolesti već da su izravno povezane i sa patogenezom poremećaja te sposobnošću urata da unaprijede upalu, oksidativni stres i endotelnu disfunkciju i potencijalni utjecaj na razvoj i funkciju posteljice i majčinog vaskularnog zdravlja (45). U našem istraživanju statistički značajno veće vrijednosti urata pronađene su kod trudnica s HELLP sindromom u odnosu na trudnice s PE i kontrole, te statistički značajno veće vrijednosti urata u preeklampsiji u odnosu na kontrole. Pronađena je statistički značajna razlika između svih skupina. Podatci o povišenim vrijednostima urata u preeklampsiji u skladu su sa dosadašnjim istraživanjima dok istraživanja koja govore o značajnijim promjenama urata kod HELLP sindroma u odnosu na preeklampsije nismo pronašli u dostupnoj literaturi. Sve navedeno ukazuje kako je vrijednostima urata u preeklampsiji i HELLP sindromu potrebno posvetiti zasluženu pozornost pri analizi serumskih vrijednosti parametara oboljelih trudnica.

## **6. ZAKLJUČCI**

Analizom 105 trudnoća, na temelju podataka prikupljenih u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split, u razdoblju od 1.siječnja 2011. do 31.prosinca 2013. godine, mogu se donijeti sljedeći zaključci:

1. Prosječna gestacijska dob oboljelih trudnica od 32.-33. tjedna opravdava činjenicu da je pojavnost PE i HELLP sindroma češća u kasnom drugom i trećem tromjesečju. Pojavnost PE češća je kod prvorotki te raste s porastom BMI-a.
2. U pacijentica s PE i HELLP sindromom prisutno je zaostajanje u rastu fetusa, što nas upućuje na važnost praćenja rasta i ugroženosti plodova iz tih trudnoća.
3. Vrijednosti sRR i dRR u trudnica oboljelih od PE značajno su više u odnosu na trudnice s HELLP sindromom i kontrole. Najviše vrijednosti proteinurije zapažene su u trudnica s PE.
4. Statistički značajno najveće vrijednosti leukocita i CRP-a uočene su u trudnica s HELLP sindromom što ukazuje na najizraženiji upalni odgovor.
5. Snižene vrijednosti eritrocita, hemoglobina, hematokrita te povišen LDH govore u prilog hemolize i upravo su najizraženije u trudnica s HELLP sindromom. To nas upućuje na opravdanost tih pretraga kao jednim od pomoćnih kriterija za dokazivanje HELLP sindroma.
6. Poremećaj vrijednosti fibrinogena, D-dimera i trombocita markeri su poremećaja koagulacije te ukazuju na moguću prisutnost PE i HELLP sindroma u trudnoći.
7. Jetreni enzimi ALT i AST su i dalje ostaju jedan od značajnih kriterija za dokazivanje HELLP sindroma na što nas upućuju i naši rezultati.
8. Nismo uočili statističku značajnu razliku među skupinama prilikom određivanja ureje, kreatinina, ukupnih proteina i albumina. Značajno povišeni urati sa značajnom razlikom među skupinama (najveće vrijednosti uočene su kod oboljelih od HELLP sindroma) ukazuju na važnost praćenja vrijednosti urata kao mogućeg prediktora i pokazatelja težine bolesti.
9. Naše istraživanje nam je pokazalo da upravo ove jednostavne laboratorijske pretrage: leukociti; CRP; eritrociti; hemoglobin; hematokrit; trombociti; fibrinogen; AST; ALT; LDH; urati, imaju svoju značajnost te da bi nam mogle biti dovoljne za početnu obradu trudnica sa sumnjom na PE i HELLP sindrom.

## **7. LITERATURA**



1. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99.
2. James JL, Whitley GS, Cartwright JE. Pre-eclampsia: fitting together the placental, immune and cardiovascular pieces. *J Pathol* 2010;221:363-378.
3. Landi B, Tranquilli AL. HELLP syndrome and placental inflammatory pathology. *MINERVA GINECOL* 2008;60:389-98.
4. Đelmiš J. Hipertenzija, preeklampsija/eklampsija. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J, i sur. *Porodništvo*. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 374-87.
5. Deepak J, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010;375:594-605.
6. Steegers EAP, Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:631-44.
7. Chaouat G, Ledee-bataille N, Zourbas S, i sur. Implantation: can immunological parameters of implantation failure be of interest for pre-eclampsia? *J Reprod Immunol* 2003;59:205-17.
8. Redman CWG, Sargent IL. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response-a review. *Placenta* 2003;24:S21-S27.
9. Redman CVG, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:499-506.
10. Lee SM, Romero R, Lee YJ, i sur. Systemic inflammatory stimulation by microparticles derived from hypoxic trophoblast as a model for inflammatory response in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:337.e1-8.
11. Barrera D, Diaz L, Noyola-Martinez N, Halhali A. Vitamin D and Inflammatory Cytokines in Healthy and Preeclamptic Pregnancies. *Nutrients* 2015;7:6465-6490.
12. Milne F, Redman C, Walker J, i sur. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ* 2005;330:576-80.
13. Barton JR, Sibai BM: Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol* 2004;31:807-33.
14. Sibai BM: Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004;103:981-991.
15. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A review. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2009;9:8.
16. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:311-6.

17. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181-92.
18. Brown MA, Hague WM, Higgins J, i sur. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: executive summary. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000;40:133-38.
19. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:369-77.
20. Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1373-1384.
21. Amorim MMR, Santas LC, Faundes A. Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1283-88.
22. Heilmann L, Gerhold S, von Templehoff GF, Pollow K. The role of intravenous volume expansion in moderate pre-eclampsia. *Clin Hemorheol Microcirc* 2001;25:83-89.
23. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia. Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1520-26.
24. Chames MC, Livingston JC, Ivestor TS, Barton JR, Sibai BM. Late postpartum eclampsia: a preventable disease? *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1174-77.
25. Magann EF, Martin JN Jr. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:532-550.
26. OBrien JM, Barton JR. Controversies with the diagnosis and management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:460-477.
27. Roje D. Prijedlog postupnika primarne obrade hospitaliziranih trudnica prema najčešćim prijernim dijagnozama. *Klinika za ženske bolesti i porode KBC Split, Split* 2009.
28. Mihi D, Costin N, Mihi CM, Seicean A, Ciortea R. HELLP Syndrome – a Multisystemic Disorder. *Clin Obstet Gynecol* 2007 Dec;16(4):419-24.
29. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Williams Obstetrics*. 23 izd. New York: McGraw-Hill Education; 2009.
30. Robillard PY, Dekker G, Chaouat G, Hulsey TC, Saftlas A. Epidemiological studies on primipaternity and immunology in preeclampsia – a statement after twelve years of workshops. *J Reprod Immunol* 2011;89:104-17.

31. Leeman L, Fontaine P. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am Fam Physician* 2008;78(1):93-100.
32. Ramma W, Ahmed A. Is inflammation the cause of pre-eclampsia? *Biochem Soc Trans* 2011;39:1619-27.
33. Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dallenbach R, Tercanli S, Holzgreve W, Hahn S, i sur. Potential markers of preeclampsia – a review. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2009;7:70.
34. Hwang HS, Kwon JY, Kim MA, Park YW, Kim YH. Maternal serum highly sensitive C-reactive protein in normal pregnancy and pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol India* 2016;66(1):23-9.
35. Kumru S, Godekmerdan A, Kutlu S, Ozcan Z. Correlation of maternal serum high-sensitive C-reactive protein levels with biochemical and clinical parameters in preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;98(2):105-9.
36. Ustun Y, Engin-Ustun Y, Kamaci M. Association of fibrinogen and C-reactive protein with severity of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 Aug 1;121(2):154-8.
37. Dave A, Maru L, Jain A. LDH (Lactate Dehydrogenase): A Biochemical Marker for the Prediction of Adverse Outcomes in Pre-eclampsia and Eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;124(2):164-7.
38. Škrablin S. Fiziološke promjene u tijelu trudnice–prilagodba na trudnoću. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J, i sur. *Porodništvo*. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 63-7.
39. Han L, Liu X, Li H, Zou J, Yang Z, Han J, i sur. Blood Coagulation Parameters and Platelet Indices: Changes in Normal and Preeclamptic Pregnancies and Predictive Values for Preeclampsia. *PLoS ONE* 2014;9(12):e114488.
40. Laskin S, Payne B, Hutcheon JA, Qu Z, Douglas MJ, Ford J, i sur. The role of platelet counts in the assessment of inpatient women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(9):900-8.
41. Rahman R, Begum K, Khondker L, Majumder NI, Nahar K, Sultana R, i sur. Role of D-dimer in determining coagulability status in pre-eclamptic and normotensive pregnant women. *Mymensingh Med J* 2015;24(1):115-20.
42. Pinheiro MB, Junqueira DRG, Coelho FF, Freitas LG, Carvalho MG, Gomes KB, i sur. D-dimer in preeclampsia: Systematic review and meta-analysis. *Clinica Chimica Acta* 2012;166-170.

43. Williams KP, Galerneau F. The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2002 Aug;24(8):628-32.
44. Thangaratinam S, Ismail K, Sharp S, Coomarasamy A, Khan K. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG* 2006;113:369-378.
45. Bainbridge SA, Roberts JM. Uric Acid as a Pathogenic Factor in Preeclampsia. *Placenta* 2008;29:S67-S72.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj:** Prikazati značaj pojedinih laboratorijskih parametara u postavljanju dijagnoze kod trudnica sa sumnjom na preeklampsiju i HELLP sindrom u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split, u razdoblju od 1. siječnja 2011. do 31. prosinca 2013. godine.

**Pacijenti i metode:** U studiju su uključene žene hospitalizirane zbog PE i HELLP sindroma tijekom 2011.-2013. godine. Na temelju podataka dobivenih iz povijesti bolesti Klinike za ženske bolesti i porode KBC Split, analizirana su osnovna demografska obilježja ispitivane skupine trudnica koja su uključivala: dob (godine), gestacijsku dob (tjedni), graviditet (broj trudnoća), paritet (broj porođaja), BMI ( $\text{kg/m}^2$ ), sRR (mmHg), dRR (mmHg), proteine, porodnu težinu (gr) te porodnu dužinu (cm). Osim toga, proučavani su i osnovni laboratorijski parametri ispitivanih skupina trudnica što je uključivalo: leukocite, eritrocite, hemoglobin, hematokrit, CRP, fibrinogen, D-dimere, trombocite, AST, ALT, LDH, ureju, kreatinin, urate, ukupne proteine i albumine. Osim što smo računali srednje vrijednosti, također smo uspoređivali skupine međusobno te analizirali razlike tamo gdje smo ih uočili.

**Rezultati:** Nije pronađena statistički značajna razlika među skupinama prema dobi, gestacijskoj dobi te graviditetu. Statistički značajna razlika je postojala između skupina prema paritetu. Najmanji broj porođaja su imale trudnice iz skupine s PE. Statistički značajna razlika je postojala između skupina prema indeksu tjelesne mase (BMI). Trudnice iz skupine s PE su su statistički imale najviše vrijednosti indeksa tjelesne mase. Prisutna je i statistički značajna razlika između skupina prema vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog tlaka. Najviše vrijednosti su prisutne u trudnica s PE, zatim nešto manje u trudnica s HELLP sindromom a najmanje vrijednosti u kontrolnoj skupini. Statistička značajnost u razlikama je pronađena i kod vrijednosti proteina u urinu. Najviše vrijednosti su prisutne u trudnica s PE, vrijednosti ispod njih su imale one s HELLP sindromom a najniže vrijednosti imaju kontrole. Prisutan je statistički značajan zastoj u rastu fetusa kod trudnica s PE i HELLP sindromom u odnosu na kontrole. Statistički značajan porast leukocita je prisutan u HELLP sindromu u odnosu na skupinu s PE i kontrole. Eritrociti, hemoglobin i hematokrit su statistički značajno nižih vrijednosti u trudnica s HELLP sindromom u odnosu na trudnice s PE i kontrole. CRP je statistički značajno viših vrijednosti jedino u odnosu trudnica s HELLP sindromom naspram onih s PE. Fibrinogen i trombociti su značajno nižih vrijednosti u trudnica s HELLP sindromom u odnosu na one s PE i kontrole, dok su vrijednosti D-dimera značajno više u skupini trudnica s HELLP sindromom naspram trudnica s PE i kontrola. Vrijednosti ALT-a i AST-a su statistički značajno više u trudnica s HELLP sindromom u odnosu na one s PE i kontrole. Isto vrijedi i za vrijednosti LDH. Vrijednosti ureje, kreatinina, ukupnih proteina i

albumina nisu pokazale statistički značajniju razliku među skupinama. Vrijednosti urata su statistički značajno više u trudnica s HELLP sindromom u odnosu na one s PE i kontrole, te u trudnica s PE u odnosu na kontrole.

**Zaključak:** Preeklampsija predstavlja čest i važan javnozdravstveni problem. Pravilnim prenatalnim nadzorom mogli bismo na vrijeme prepoznati i što bolje liječiti trudnice s PE i HELLP sindromom. Trudnoća prate određene fiziološke promjene u laboratorijskim pretragama trudnih žena u odnosu na netrudne žene. Trudnice s PE i HELLP sindromom ipak imaju još više izražene patološke promjene serumskih laboratorijskih parametara. Iz većeg skupa pretraga koje se rade prilikom primitka trudnica sa sumnjom na PE ili HELLP sindrom, možda bismo u budućnosti mogli izdvojiti samo neke kao što su: leukociti, CRP, eritrociti, hemoglobin, hematokrit, trombociti, fibrinogen, AST, ALT, LDH i urati, koje imaju veliku statističku značajnost a pritom su jeftinije, brže i jednostavnije za početnu obradu.

## **10. SUMMARY**



**Diploma thesis title:** The analysis of the importance of particular laboratory parameters from blood of pregnant women that have preeclampsia and HELLP syndrome in Clinical Hospital Centre Split during the period 2011-2013.

**Objective:** In this research we analysed the importance of the particular laboratory parameters in pregnant women that are doubted to have preeclampsia and HELLP syndrome, in our clinic, during the period of 3 years (from January 2011 to December 2013).

**Design:** Retrospective study

**Patients and methods:** All women with diagnosed PE and HELLP syndrome, hospitalized in our Clinic during 2011.-2013., were included in this study. We analysed the basic demographic characteristics in interrogated pregnant women that included: age, gestational age, pregnancy, parity, BMI, sRR, dRR, proteins, birth weight, birth length. In addition, the basic laboratory parameters in interrogated pregnant women were also studied: leukocytes, erythrocytes, haemoglobin, hematocrit, CRP, fibrinogen, D-dimer, platelets, AST, ALT, LDH, urea, creatinine, urate, total protein and albumin. Not only we calculated middle values, we also compared groups to each other and analysed differences where we have noticed them.

**Results:** It is not found statistically significant difference between groups according to age, gestational age and pregnancy. Statistically, significant difference was between groups according to parity. The pregnant women from PE group had the lowest number of deliveries. Statistically significant difference was between groups with body mass index (BMI). The pregnant women from PE groups had the maximum value of BMI. Statistically significant difference was also present between groups according to values in systolic and diastolic blood pressure. The pregnant women with PE had the maximum values, then something lower values had pregnant women with HELLP syndrome and the minimum value in control groups. Furthermore, statistically significant difference was found in urine's protein values. The maximum values were presented in pregnant women with PE, the ones with HELLP syndrome had something lower values and the minimum value had control groups. In relation to control groups, the pregnant women with PE and HELLP syndrome had statistically significant intrauterine growth restriction (IUGR). Moreover, the statistically significant increase of leukocytes was presented in HELLP syndrome in relation to PE groups and control groups. Erythrocytes, haemoglobin and

haematocrit are in statistically lower values in pregnant women with HELLP syndrome than in pregnant women with PE and in control groups. Only in the relation to pregnant women with HELLP syndrome CRP has statistically significant higher values in contrast to ones with PE. Pregnant women with HELLP syndrome have significantly lower values of fibrinogen and platelets than those who have PE and those in control groups, while the values of D-dimer are significantly higher in the group of pregnant women with HELLP syndrome than in those with PE and those in control groups. In relation to those with PE and in control groups the values of ALT and AST are statistically and significantly higher in pregnant women with HELLP syndrome. The same thing is with LDH values. The values of urea, creatinine, total proteins and albumins did not show statistically significant difference between groups. The values of urate are statistically and significantly higher in pregnant women with HELLP syndrome in relation to those in PE and in control groups, and in pregnant women with PE in relation to control groups.

**Conclusion:** Preeclampsia represents common and important public health problem. With proper prenatal care we could recognize on time and take better care of pregnant women with PE and HELLP syndrome. Pregnancy itself is followed by certain physiological changes in laboratory tests of pregnant women compared to non-pregnant women. Still, pregnant women with PE and HELLP syndrome have more expressed pathological changes of serum laboratory parameters. From a larger set of searches which are done upon receipt of pregnant women with suspected PE and HELLP syndrome, we might be able to extract only some of them in the future, such as: leukocytes, CRP, erythrocytes, haemoglobin, haematocrit, platelets, fibrinogen, AST, ALT, LDH and urate which have high statistical significance and are also cheaper, faster and easier for initial analysis.

## **11. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNİ PODACI**

**IME I PREZIME:** Paula Mijić

**DATUM I MJESTO ROĐENJA:** 1. studenog 1991. godine, Split, Republika Hrvatska

**DRŽAVLJANSTVO:** Hrvatsko

**ADRESA:** Sukoišanska 2, 21 000 Split

**BROJ TELEFONA:** +385 91 5839115

**E-ADRESA:** paulamijic@gmail.com

## **OBRAZOVANJE**

1998. – 2006. godine pohađala Osnovnu školu „Skalice“ u Splitu.

2006. – 2010. godine pohađala Gimnazijski kolegij „Kraljica Jelena“ s pravom javnosti u Splitu.

2010. godine upisala Medicinski fakultet u Splitu, smjer doktor medicine

2016. godine izradila diplomski rad na temu „Analiza laboratorijskih parametara iz krvi trudnica s preeklampsijom i HELLP sindromom – KBC Split“ pod mentorstvom doc.dr.sc. Jelene Marušić.

**Vještine:** Aktivno se služim engleskim i talijanskim jezikom.

**Ostale aktivnosti:** Članica CROMSIC-a

Akademski godina 2011./2012. – demonstratorica na Katedri za anatomiju

14. 2. 2015. – sudjelovanje u tečaju trajne edukacije „Hitna stanja u ORL“