

ТРОМБОФИЛИЈА КАО УЗРОК НЕПЛОДНОСТИДанијела Младеновић¹, Ивана Младеновић²**THROMBOPHILIA AS A CAUSE OF INFERTILITY**

Danijela Mladenović, Ivana Mladenović

Сажетак

Тромбофилија представља склоност ка настанку крвног угрушка (тромба), који настаје као последица урођеног или стеченог поремећаја згрушавања крви. Тако настали тромб може да зачепи крвни суд што доводи до венске/артеријске тромбозе. Трудноћа је сама по себи повезана са појачаним ризиком за тромбозу, јер организам природном хиперкоагулацијом спречава појачано крварење у трудноћи и након порођаја. Када се такво стање удружи са урођеном или стеченом тромбофилијом ризик од настанка бројних компликација, па и губитка плода више-струко расте.

У раду је приказан случај пацијенткиње старе 27 година која се јавља хематологу ради тестирања на тромбофилију због генетске оптерећености, а на предлог гинеколога, као и због 4 IUI и 2 IVF/ICSI, где ни у једном случају није дошло до зачећа. Хематолошким испитивањима је утврђено постојање урођене тромбофилије и то: мутације гена за фактор V Лајден (хетерозигот) и мутације гена за MTHFR (хетерозигот). Због тога је саветовано увођење профилактичких доза нискомолекуларног хепарина (LMWH), аспирина, пронизона и фолне киселине пред наредни покушај IVF (in vitro фертилизације).

Циљ: указати на значај тромбофилије која у великој мери повећава ризик од тромбоза, тромбоемболијских компликација и раних губитака плода.

Summary

Thrombophilia is a tendency of having of a blood clot (thrombus), which occurs as a result of an inborn or acquired blood clotting disorder. The resulting thrombus can clog the blood vessel leading to venous / arterial thrombosis. Pregnancy by itself is associated with an increased risk of thrombosis because the body's natural hypercoagulation prevents increased bleeding during pregnancy and after delivery. When this condition aggregates with congenital or acquired thrombophilia, the risk of a number of complications, and even loss of the fetus, is multiplying.

The paper presents the case of a 27 year old patient that has come to the hematologist for testing for thrombophilia due to genetic load, and on the proposal of a gynecologist, as well as due to 4 IUI and 2 IVF / ICSI where in none of these cases there was a conception. Hematological tests have revealed the existence of congenital thrombophilia, namely: gene mutations for factor V Layden (heterozygote) and mutations of the MTHFR gene (heterozygote). It is therefore advisable to introduce prophylactic doses of low molecular weight heparin (LMWH), aspirin, pronysone and folic acid before the next attempt at IVF (in vitro fertilization).

Objective: to indicate the importance of thrombophilia that greatly increases the risk of thrombosis, thromboembolic complications, and early fetal losses.

¹ Др Данијела Младеновић, Дом здравља Врање, Врање, Србија.

² Др Ивана Младеновић, Дом здравља Врање, Врање, Србија.

Закључак: врло је важно на време препознати и издвојити ризичне групе пацијената, посебно трудница и жена које планирају трудноћу, да би се тестирале на тромбофилију. Откривањем оваквог поремећаја и његовим превенирањем могуће је одржати ризичне трудноће и спречити бројне компликације.

Кључне речи: Тромбофилија, трудноћа, тромбоза, нискомолекуларни хепарин.

Conclusion: it is very important to recognize and identify risky groups of patients, especially pregnant women and women planning pregnancy to test for thrombophilia in time. By detecting such a disorder and by preventing it, it is possible to maintain risky pregnancies and prevent numerous complications.

Key words: thrombophilia, pregnancy, thrombosis, low molecular weight heparin.

УВОД

Тромбофилија представља склоност ка настанку крвног угрушка (тромба), који настаје као последица урођеног или стеченог поремећаја згрушавања крви. Тако настали тромб може да зачепи крвни суд што доводи до венске/артеријске тромбозе. Најтипичнији облик испољавања тромбофилије је тромбоза дубоких вена на ногама (праћена отоком, болом и црвенилом). Тромбофилије могу бити урођене и стечене. Урођене су последице генетских мутација, док стечене настају током живота. Додатни фактор ризика за настанак тромбозе може бити старије животно доба, пол, пушење, гојазност, оперативни захвати, дуго мировање, малигна обољења, шећерна болест, примена хормонских контрацептива, трудноћа итд.

Од урођених тромбофилија посебан значај се придаје APC резистенцији, дефициту антитромбина III, дефициту протеина C и S, протромбина G20210A итд. Од стечених се издвајају оне са лупус антикоагулансом (LA), тј. антифосфолипидним антителима. Жене које узимају контрацептиве повећавају ризик од дубоке венске тромбозе са 0,4–0,8 на 10.000 до 3,0 на 10.000, а оне са доказаном мутацијом FV Лајден чак 28,5 на 10.000. Венске тромбоемболије се сматрају једним од водећих узрока матерналног морталитета са учесталашћу од 0,76 до 1,72 на 100.000 трудноћа, што је сматра се 4 пута више него код жена које нису трудне. Због урођене или

стечене тромбофилије трудноћа може да буде веома ризична, а тај ризик се одржава и шест недеља након порођаја. Компликације које се јављају су: интраутерина смрт плода, понављани побачаји, интраутерини застој раста плода, прееклампсија, абрупција плаценте и превремени порођај. Најчешћа компликација је губитак плода, а он се јавља у око 15% свих клинички препознатих трудноћа. Код једног броја парова (око 1%) константно се понављају побачаји. Нискоризичне наследне тромбофилије су: хетерозиготност за FV Лајден, хетерозиготност за протромбин G20210A, недостатак протеина C или недостатак протеина S. Високоризичне наследне тромбофилије су: истовремен недостатак антитромбина са мутацијом протромбина G20210A (хетерозигот) и FV Лајден (хомозигот) или мутација протромбина G20210A (хомозигот).

Стечена тромбофилија се најчешће јавља као антифосфолипидни синдром (присуство лупус антикоагуланса, антикардиолипинска антитела, V₂ гликопротеинска антитела). Критеријуми за ову аутоимуноу болест су: артеријска и венска тромбоза, тромбоцитопенија и понављани побачај (најчешће у другом и трећем триместру трудноће).

ПРИКАЗ

Ради се о пацијенткињи старој 27 година која се јавља хематологу ради тестирања на тромбофилију, а на предлог ординирајућег гинеколога због вишегодишњег стерилитета. Из медицинске документације сазнајемо да се ради о жени са уредним, безболним менструалним циклусима у временском размаку од 25 до 30 дана, са крварењем које траје пет дана. Менарха у 14 години живота. Операција жучне кесе у 21 години живота. Негира остале болести од значаја, али напомиње да тетка има урођену тромбофилију. Затим, ординирајући гинеколог поред клиничког прегледа, УЗ прегледа вагиналном сондом, ради и стандардне лабораторијске анализе, хормонски статус, микробиолошка и

серолошка испитивања која су битна за вантелесну оплодњу. Испитивању је подвргнут супруг (спермограм, спремокултура и основне лабораторијске анализе): Спермограм је увек био са лошим резултатима (Asthenozoospermia); FSH – 5,49; тестостерон – 13,59; LH – 10,33. У седмој години му је рађена десцензија оба тестиста. Анализом бриса уретре изолована је микоплазма и уреаплазма због чега су оба партнера била подвргнута терапији.

Изабрани гинеколог предлаже још и хистерсалпинографију која је у границама нормале, а нешто касније и хистероскопију где је рађена ресекција субсептума. Због генетске оптерећености на тромбофилију консултује хематолога који препоручује да се ураде следеће анализе.

Табела 1: Тестови на урођене тромбофилије – резултати.

Редни број	Урођене тромбофилије	Резултат	Референтне вредности
0	1	2	3
1	FV Лајден	Носилац мутације – хетерозигот	
2	F II G20210A	Није носилац мутације	
3	MTHFR C677T	Носилац мутације – хетерозигот	

Табела 2: Тестови на стечене тромбофилије – резултати.

Редни број	Стечене тромбофилије	Резултат	Референтне вредности
0	1	2	3
1	АСА – антикардиолипинска IgM	3,1	Нер. < 13 MPL U/ml
2	АСА – антикардиолипинска IgG	4,8	Нер. < 20 GPL U/ml
3	Анти-бета-2-гликопротеин IgM	1,1	Нер. < 5 U/ml
4	Анти-бета-2-гликопротеин IgG	2,2	Нер. < 5 U/ml
5	LAC	0,67	Нер. < 1,2

Табела 3: Скрининг коагулације – резултати.

Редни број	Скрининг коагулације	Резултат	Референтне вредности
0	1	2	3
1	Протромбинско време (ПТ)	100%; INR–1.00	(75-130%); INR (0,80-1,24)
2	aPTT	29 сек.	25–45 сек.
3	ТТ (тромбинско време)	14 сек.	14–22 сек.

На основу добијених резултата хематолог даје коначну дијагнозу: thrombophilia FV Лајден (хетерозигот); thrombophilia MTHFR C677 (хетерозигот). Због овакве дијагнозе хематолог даје препоруку даље терапије пред нови покушај IVF-а од дана аспирације фоликула у поступку IVF-а: увођење једне дневне дозе нискомолекуларног хепарина (LMWH), пронизона, аспирина и фолне киселине, а за даље праћење евентуалне трудноће биће потребан даљи редовни надзор хематолога.

ДИСКУСИЈА

Суштина претходног приказа пацијенткиње је да се истакне значај тромбофилије као потенцијалног разлога за понављане побачаје, односно немогућности зачећа уопште. Тек у последњих 15-ак година је пронађена веза између наследне тромбофилије и понављаних спонтаних побачаја. Контроверзно је да ли постоји веза између наследних тромбофилија и утеро-плацентарне тромбозе која доводи до негативних резултата трудноће као што су: губитак фетуса, прееклампсија, ограничење раста за плод и прекид плаценте. Ова могућа повезаност резултирала је повећаним скринингом тромбофилија у трудноћи.

У случају наше пацијенткиње, где након 4 IUI и 2 IVF није ни у једном случају дошло до зачећа, то значи да се она упућује се хематологу ради даље опсервације у правцу тромбофилије. Тромбофилије се последњих деценија помињу и као могући узрок неуспелих поступака IVF, тј. подаци указују на статистички значајну разлику у броју трудноћа и трајању неплодности која је знатно дужа код жена са тромбофилијом. Промене у хемостазном систему у току трудноће доприносе настанку стечене тромбофилије, а уколико постоји још и наследна тромбофилија ризик од настанка тромбозе се додатно увећава. У оваквим случајевима би требало да се тестира свака пацијенткиња са анамнезом (стеченом или наследном) венске тромбозе која је трудна или планира трудноћу, жене са анамнезом смрти плода у трудноћи, застоја у расту плода, прееклампсије, абрупције плаценте, хабитуалних побачаја, као и све жене које су развиле венску тромбозу, а у одсуству дуготрајне имобилизације, малигнитета, хируршких захвата итд.

Дијагноза тромбофилије код ризичних група пацијената подразумева скуп анализа јер универзални тест (скрининг) за детектовање тромбофилије не постоји.

Табела 4: Тестови на тромбофилије.

Редни број	Рутински тестови	Потврдни тестови
0	1	2
1	АРС резистенција (модификовано аРТТ)	FV Лајден
2	Активност протеина С	АТ III
3	Активност протеина S	Протеин С и протеин S антиген
4	АТ III	Антикардиолипинска антитета (IgM, IgG)
5	Хомоцистеинемија	Полиморфиза метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR)
6	Протромбин G20210A мутација	Липопротеин (a)
7	LA сензитивни аРТТ	GP IIb/IIIa полиморфизам

Тестирање индикованих група пацијената се обавља у високо специјализованим лабораторијама, а тумачење резултата обављају субспецијализовани хематолози који одлучују о даљим профилактичким дозама нискомолекуларног хепарина (LMWH) чијом применом је уочено знатно побољшање исхода трудноће нарочито за мутације FV Лајден и FII G20210A као најчешће присутне урођене тромбофилије. У случају наше пацијенткиње доказано је да се ради о постојању урођених тромбофилија – мутација гена за FV Лајден – хетерозигот и мутација гена MTHFR C677 – хетерозигот. Удруженост тромбозе са FV Лајден настаје због мутације само једне нуклеобазе у гену одговорном за синету FV. Због тога долази до замене само једне аминокиселине у FV и он је врло важан за заустављање крварења код повреде зида крвног суда. Код особа са тим поремећајем, FV успешно зауставља крварење, али се процес згрушавања крви због непостојања активног протеина С неконтролисано наставља и настаје тромбоза. Носилац MTHFR C677 – хетерозигот смањује метилацију за 40%, а хомозиготна мутација на оба гена смањује метилацију за 70%, што је врло озбиљно јер таква особа има само 30% функционалан MTHFR ензим што значи да фолна киселина из хране и врло често лоших суплемената се не претвара у свој активан облик *methyl folat*, не ствара се довољно глутатиона као главног антиоксиданса. Само у хомозиготном облику води повећању нивоа хомоцистеина и тако повећава ризик од артеријске и венске тромбозе.

Клиничке препоруке за евалуацију жена са позитивним тестом на тромбофилију су: ординирање терапије и одлука о дози. Кандидати за примену антикоагулантне терапије током трудноће у терапијским опсезима су жене са акутним венским тромбоемболизмом. Профилактичка или по потреби терапијска примена антикоагулантне терапије намењена је женама са анамнезом тромбозе или значајним ризиком од венског тромбоемболизма током

трудноће и постпартално, као што су оне са високоризичним стеченим или урођеним тромбофилијама. У току примене терапије препоручује се праћење нивоа антифактора Ха или аРТТ ради процене ефективног дозирања.

За клиничаре је важно препознати дубоковенску тромбозу (бол, отицање екстремитета), што је индикација за ехо-доплер проксималних вена. Д-димер је протеин који се налази у крви и који говори о ризику за тромбозу. Праћење нивоа Д-димера може бити од користи у искључивању венског тромбоемболизма код негравидних жена, а код трудница чак и високи нивои Д-димера немају значај за венски тромбоемболизам јер у трудноћи његове вредности расту. Код пацијенткиња на терапији хепарином његове вредности не смеју да пређу дво-струку вредност од референтне.

ЗАКЉУЧАК

Тромбофилије представљају поремећај хемостазе које у знатној мери повећавају ризик од тромбоза и тромбоемболијских компликација. Сматра се да високоризичне урођене тромбофилије, а посебно антифослипидни синдром, као стечена тромбофилија могу бити повезане са губитком ране трудноће. Постоје студије које тромбофилије повезују са узроцима примарног стерилитета (што је немогућност затрудњавања уопште), као последица многобројних крвих угрушака који се стварају на ендометријуму и спречавају имплантацију ембриона. Све то намеће потребу да треба издвојити ризичне групе пацијената, а поготово трудница и жена које планирају трудноћу како би биле тестиране на тромбофилију. Само тако се може правовремено профилактички или терапијски деловати и дати најбоља шанса за одржавање ризичне трудноће и спречити бројне компликације.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакић М. Тромбофилија, дијагностика и третман. Едукативни чланак, 2002.
2. Спарић Р, Лазовић Б, Стајић З. Thromboembolic complications during pregnancy and delivery. 2013.
3. Митић Г, Поважан Љ, Лазић Р, Спасић Д. Недостатак природних инхибитора коагулације код жена са венским тромбозама у трудноћи. 2009.
4. Митић Г, Поважан Љ, Лучић А. Терапија венског тромбоемболизма током трудноће. 2009.
5. Шимунић В. Брачна неплодност. Загреб, 2001.
6. Митић Г. Наследна тромбофилија и тромбозне компликације у трудноћи. Дисертација, Нови Сад, 2008.

Контакт: Др Данијела Младеновић, Дом здравља Врање, Ул. Боре Станковића 16, 17501 Врање, Србија, тел. 064/2330899, e-mail: danimladenovic75@gmail.com