

Analgezija tijekom poroda u roditelja s poremećajem zgrušavanja.

Šutić, Ingrid

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:268351>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ingrid Šutić

**ANALGEZIJA TIJEKOM PORODA U RODILJA S POREMEĆAJEM
ZGRUŠAVANJA**

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ingrid Šutić

**ANALGEZIJA TIJEKOM PORODA U RODILJA S POREMEĆAJEM
ZGRUŠAVANJA**

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Vlatka Sotošek Tokmadžić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv.prof.dr.sc. Alen Protić, dr.med. (predsjednik Povjerenstva)
2. Doc.dr.sc. Aleks Finderle, dr.med.
3. Prof.dr.sc. Alan Šustić, dr.med

Rad sadrži 39 stranica, 5 slika, 2 tablice, 60 literaturnih navoda.

Zahvala

Zahvaljujem mentorici, izv. prof. dr. sc. Vlatki Sotošek Tokmadžić na savjetima, strpljenju i pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji: mami Ines, tati Ivu, baki Miri, sestrama Ivani i Izabeli koji su bili uz mene i pružali mi podršku kroz sve godine moga studija. Posebnu zahvalu dugujem svom dečku Antoniu na iznimnom strpljenju i razumijevanju.

Zahvaljujem i svojim prijateljima uz koje je ovih 6. godina studiranja proletjelo u trenu i dobrom raspoloženju.

Sadržaj

| | |
|---|----|
| 1. Uvod..... | 1 |
| 2. Svrha rada..... | 3 |
| 3. Promjene organskih sustava u trudnoći..... | 3 |
| 3.1. Promjene hematopoetičkog sustava..... | 3 |
| 3.2. Promjene kardiovaskularnog sustava | 5 |
| 3.3. Promjene dišnog sustava | 6 |
| 4. Opstetričke koagulopatije..... | 7 |
| 4.1. Abrupcija placente | 8 |
| 4.2. Produljena retencija mrtvog fetusa | 11 |
| 4.3. Embolija plodovom vodom | 12 |
| 4.4. Pobačaji inducirani hipertoničnom otopinom natrijeva klorida i ureje | 12 |
| 4.5. Intrauterina infekcija i endotoksični šok | 12 |
| 4.6. Sindrom antifosfolipidnih protutijela | 13 |
| 4.7. Preeklampsija..... | 13 |
| 5. Analgezija tijekom poroda | 15 |
| 5.1. Principi opće analgezije u carskom rezu | 16 |
| 5.2. Principi regionalne analgezije u trudnica | 16 |
| 5.3. Regionalna analgezija pri vaginalnom porodu | 18 |
| 5.4. Komplikacije neuroaksijalne analgezije | 19 |
| 5.4.1. Epiduralni hematoma..... | 19 |
| 5.5. Analgezija u bolesnica s hemoglobinopatijama | 21 |
| 5.6. Analgezija u bolesnica s manjkom željeza | 21 |
| 5.7. Analgezija u bolesnica sa trombocitopenijom..... | 22 |
| 5.8. Analgezija u deficijencijama pojedinih čimbenika zgrušavanja | 24 |

| | |
|--|----|
| 5.8.1. Analgezija u hemofiliji..... | 24 |
| 5.8.2. Analgezija u von Willebrandovoj bolesti..... | 24 |
| 5.8.3. Analgezija u antitrombinskoj deficijenciji..... | 25 |
| 5.8.4. Analgezija u deficijenciji čimbenika XI | 26 |
| 5.9. Analgezija u bolesnice sa Bernard-Soulierovim sindromom | 26 |
| 5.10. Analgezija u preeklampsiji | 27 |
| 6. Zaključak | 30 |
| 7. Sažetak | 31 |
| 8. Summary | 32 |
| 9. Literatura | 33 |
| 10. Životopis..... | 39 |

Popis skraćenica i akronima

AFP – α -fetoprotein

aPTT – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

AT1AA – agonistička autoantitijela tipa 1 angiotenzina

AT – antitrombin

COMT – katehol-o-metiltransferaza

CRP – C-reaktivni protein

CSE – kombinirana spinalno-epiduralna analgezija

DDAVP – desmopresin

DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija

EPH-gestoza – akronim od edem, proteinurija, hipertenzija

FDP – raspadni produkti fibrina/fibrinogena

FFP – svježe smrznuta plazma

HELLP sindrom – akronim u engleskom jeziku označuje: haemolysis/ hemolizu, elevated

liver enzymes/ povišene jetrene enzime i low platelet count/ niske trombocite

HTC – centar za liječenje hemofilije

Humate-P – humani antihemofilički faktor

HUS – hemolitičko-uremijski sindrom

IDA – anemija zbog nedostatka željeza

IUGR – iz engl. intrauterine growth retardation/restriction označava zastoje fetalnog rasta

LMWH – heparin male molekularne težine

2ME – 2-metoksiestradiol

MRI – magnetska rezonancija

PCA – analgezija kontrolirana od strane pacijenta

PT – protrombinsko vrijeme

PGI2 – prostaciklin I2

PIGF – faktor rasta placente

RiCoF – FVIII ristocetin kofaktor

sFlt1 – fms-slična tirozin kinaza-1

SSEH – spontani epiduralni hematomi kralježnice

TENS – transkutana električna nervna stimulacija

TGFp1 – iz engl. transforming growth factor-pi, transformirajući faktor rasta – pi

TXA2 – tromboksan A2

VEGF – vaskularni endotelni faktor rasta

VTE – venska tromboembolija

vWD – von Willebrandova bolešt

vWf – von Willebrandov čimbenik

vWF: Ag – vWF antigen

1. Uvod

Za vrijeme trudnoće koagulacijski i fibrinolitički sustavi znatno se mijenjaju. Dolazi do povećanog stvaranja fibrina i smanjene sposobnosti njegova uklanjanja. U ljudskom organizmu postoji prirodni proces kojim se krvarenje zaustavlja, a naziva se hemostaza. Hemostaza je složeni proces u kojem sudjeluju ekstravaskularni, vaskularni i intravaskularni čimbenici. Uzajamnim i gotovo istodobnim djelovanjem svih koagulacijskih čimbenika ostvaruje se normalna hemostaza (1).

Osim čimbenika koagulacije, čijom se aktivacijom zaustavlja krvarenje, važnu ulogu u održavanju normalnog protoka kroz krvne žile ima fibrinolitički mehanizam. Fibrinoliza predstavlja najsnažniji fiziološki mehanizam za razgradnju već nastalog fibrina. Njome se ostvaruje rekanalizacija krvne žile koju je začepio tromb, ali uklanja i istaloženi fibrin izvan krvnih žila. Ukoliko se poremeti ravnoteža između komponenti fibrinolitičkog sustava (plazminogeno-plazminski sustav) nastupit će opća fibrinoliza koja može izazvati po život opasna krvarenja. U okolnostima fizičkog ili psihičkog stresa fibrinoliza se može povećati, dok je kod trudnoće ona smanjena, iz tog razloga kažemo da trudnoća uzrokuje hiperkoagulabilno stanje organizma (1, 2).

Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) predstavlja po život opasno stanje, koje može nastati iz raznih opstetričnih i neopstetričkih uzroka. Opstetrički DIK je povezan s cijelim nizom komplikacija u trudnoći, uključujući slijedeće: 1. akutno peripartalno krvarenje (atonija maternice, cervikalna i vaginalna laceracija i ruptura maternice); 2. placentarni poremećaj; 3. preeklampsija/eklampsija/hemoliza, povišeni jetreni enzimi i sindrom slabih trombocita; 4. zadržana mrtvorodenost; 5. septički pobačaj i intrauterinska infekcija; 6. embolija amnionskom tekućinom i 7. akutna masna jetra u trudnoći. Za povoljan ishod ove bolesti od izuzetne je važnosti brza dijagnoza i razumijevanje osnovnih patofizioloških mehanizama bolesti koja dovodi do ove komplikacije. Posljednjih godina razvijeni su novi dijagnostički

rezultati i modaliteti liječenja zajedno s testovima na licu mjesta, koji mogu pomoći kliničarima u dijagnozi i upravljanju DIK-om. Timski rad i brzo liječenje su neophodni za uspješno upravljanje bolesnicima s DIK-om (3).

Anestezija i analgezija u roditelja s hematološkim poremećajima zahtijeva multidisciplinarni pristup i suradnju stručnjaka iz područja hematologije, opstetricije i anesteziologije. Tijekom anesteziološkog liječenja trudnica s hematološkim bolestima i izrade plana anestezije, neophodno je posebnu pažnju usmjeriti na specifičnost hematološkog problema pacijentice, te komorbiditete i osobitosti opstetričke situacije. Povećana popularnost regionalne anestezije u posljednjih nekoliko desetljeća znatno je promijenila načine poroda (4).

2. Svrha rada

Svrha ovoga rada bila je prikazati najčešće uzroke opstetričkih koagulopatija i navesti mjere kojima ih suzbijamo, rano dijagnosticiramo i liječimo. Nekontrolirano krvarenje tijekom trudnoće i porođaja još uvijek predstavlja vodeći uzrok majčinog mortaliteta i morbiditeta, upravo iz tog razloga javio se interes za ovom temom. Razvojem i sve većom upotrebom regionalne anestezije smanjuje se stopa majčinog mortaliteta, međutim zbog upotrebe antikoagulacijskih i antitrombotskih lijekova u trudnica dolazi do povećanog rizika od razvoja komplikacija primjenom iste.

3. Promjene organskih sustava u trudnoći

Tijekom trudnoće u buduće majke dolazi do niza promjena, psiholoških i fizioloških, koje prilagođavaju njezin organizam na trudnoću, porođaj i dojenje. Promjene nastupaju već nakon prvih par tjedana trudnoće i gotovo su sve reverzibilne te prolaze tijekom babinja.

U daljnjem tekstu opisane su fiziološke promjene u određenih organskih sustava.

3.1. Promjene hematopoetičkog sustava

Tijekom trudnoće sastav plazme, stvaranje krvotvornih stanica i volumen krvi se mijenja i prilagođava trudnoći. Volumen cirkulirajuće krvi počinje se povećavati u 6. tjednu trudnoće, a vrhunac dostiže u 34. tjednu i do kraja trudnoće ostaje nepromijenjen. Volumen krvi se povećava za 45-50% a uzrok tog povećanja je povećanje volumena plazme dok povećanje broja eritrocita ima manju ulogu. Zbog povećanja broja eritrocita u žena se javlja nedostatak željeza koje je potrebno nadoknaditi preparatima željeza. Obzirom na nesrazmjerno povećanje krvnih stanica naspram volumena plazme, vrijednosti laboratorijskih parametara biti će izmijenjene u vidu pada hematokrita, smanjene koncentracije bjelancevina u krvi i snižene vrijednosti serumskog željeza, folata i vitamina. Hipervolemijom trudnica lakše podnosi

gubitak krvi tokom poroda, vaginalnim porodom gubi se oko 500 mL krvi a carskim rezom duplo, oko 1000 mL krvi (1).

U trudnica mijenja se i učinkovitost imunskog sustava, pada titar protuvirusnih i protubakterijskih antitijela, broj leukocita raste i vrijednosti C reaktivnoga proteina (CRP) su normalno povišene (1, 5).

Trudnoća predstavlja hiperkoagulabilno stanje organizma pa je očekivano da se koagulabilnost krvi mijenja. Vrijednost fibrinogena raste za 50%, povećava se vrijednost čimbenika koagulacije (VII, VIII, IX i X), skraćuje se protrombinsko i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme i usporava fibrinoliza (1, 6). Kako je trudnoća povezana s fiziološkim promjenama sustava hemostaze, da bi se spriječio prekomjerni gubitak krvi tijekom poroda i postpartum, neravnoteža prokoagulacijskih čimbenika postupno potiče aktivaciju endotela praćenu povećanom sintezom koagulacijskih čimbenika u jetri te smanjenom aktivnošću inhibitora koagulacije i fibrinolize (7). Ovaj dinamički proces je veoma osjetljiv i može se prebaciti na trombotičko stanje nakon dodatne aktivacije koagulacije ili obrnuto, može dovesti do teškog hemoragičnog sindroma kada se potrošnja čimbenika hemostaze više ne može nadoknađivati ili je fibrinoliza izmakla kontroli. To su patofiziološki razlozi koji mogu uzrokovati nastanak DIK-a, a povezani su sa značajnim majčanim i fetalnim morbiditetom i mortalitetom te je neophodna brza dijagnoza i točno praćenje DIK-a u trudnoći (8). Nalaz blagoga DIK normalan je u trudnoći, pa navedene promjene koagulacijskih parametra možemo pripisati posljedicama DIK-a (1). Upravo zbog činjenice da je tumačenje ovih brzih i složenih promjena koagulacije veoma zahtjevan proces, koji se temelji na pouzdanim, brzim i reproducirajućim parametrima, razvoj novih dijagnostičkih postupaka može pomoći u ovim situacijama. Obzirom na složenost promjena koagulacije u opstetričkim situacijama, Međunarodno društvo za trombozu i hemostazu (iz engl. International Society for Thrombosis and Hemostasis-ISTH) je predložilo DIK skalu,

koja predstavlja kombiniranje DIK promjena u određenim patološkim stanjima, a vrednuje akutne promjene parametara hemostaze - broj trombocita, protrombinsko vrijeme (PT), fibrinogen i D-dimer ili raspadne produkte fibrina (9). Mnoge studije su pokazale dobru korelaciju između ove ocjenske skale, dijagnoze teških DIK stanja i smrtnosti, osobito tijekom sepse i višestrukih ozljeda tijela (10, 11). Međutim, tijekom trudnoće, fiziološke hemostatske promjene mogu značajno mijenjati ove parametre, a time i rezultat ove skale te ugroziti njenu točnost. Zbog toga je izraelski tim, koristeći retrospektivnu analizu iz velike baze podataka, napravio novu DIK skalu posebno posvećenu samo trudnicama (12). Nova DIK skala se temelji na potvrđenoj dijagnozi DIK-a u slučaju teškog majčinog krvarenja povezanog s produljenim PT i niskom koncentracijom fibrinogena kojima je potrebna transfuzija krvnih pripravaka. U novoj skali autori su za praćenje odabrali broj trombocita, koncentraciju fibrinogena i razliku u PT u odnosu na kontrolu (u sekundama) koja se temelji na određenim pragovima dobivenih praćenjem fizioloških promjena u trudnoći, međutim nisu uključili markere povezane s fibrinom (D-dimeri i raspadni produkti fibrina) zbog toga što je dokazano fiziološko povećanje njihove koncentracije tijekom trudnoće (13, 14). Zahvaljujući novoj DIK skali koja koristi rezultate prilagođene fiziološkim promjenama tijekom trudnoće, pretpostavlja se da će biti moguće postaviti raniju dijagnozu DIK-a, pratiti njegovu evaluaciju te smanjiti morbiditet ove komplikacije. Zbog slabe osjetljivosti, rezultat ISTH skale se ne bi trebao koristiti u trudnica. Ovaj novi sustav bodovanja prilagođen fiziološkim promjenama trudnoće vrlo je diskriminantna (15).

3.2. Promjene kardiovaskularnog sustava

Funkcija kardiovaskularnog sustava u trudnoći se mijenja zbog porasta volumena krvi i hormona (estrogena, progesterona i vazoaktivnih prostaglandina). Dolazi do hipertrofije miokarda, porasta kontraktilnosti miokarda, frekvencije i udarnog volumena. Zbog podizanja

ošita mijenja se položaj srca i stvara dojam da je sjena srca povećana. Navedene promjene uzrokuju promjenu auskultacijskog nalaza pa je za trudnoću tipičan sistolički šum, procijepani prvi i drugi ton nad trikuspidalnim ušćem i ušćem plućne arterije i treći srčani ton.

U zdrave trudnice, promjene u kardiovaskularnom sustavu su potpune i ne odražavaju se na opće stanje majke. Ukoliko se radi o trudnici s određenim komorbiditetima ili o trudnici s bolestima kardiovaskularnog sustava, opterećenje trudnoćom može izazvati srčanu dekompenzaciju i smrt.

U osmom tjednu trudnoće minutni volumen je veći za 22% s obzirom na vrijednosti prije trudnoće, a do 24. tjedna trudnoće je veći i za 50%. Minutni volumen odgovara umnošku srčane frekvencije i udarnog volumena. U prvih par tjedana trudnoće udarni volumen raste brže od srčane frekvencije, a nakon toga rast srčane frekvencije je glavni uzrok porasta minutnog volumena.

Sustavna vaskularna rezistencija u trudnoći je smanjena, a krvotok placente ima funkciju mimotoka (shunt), pa unatoč porastu minutnog volumena sustavni krvni tlak opada.

3.3. Promjene dišnog sustava

Zbog višeg položaja ošita funkcionalni rezidualni kapacitet pluća u trudnoći je smanjen. Funkcionalni rezidualni kapacitet pluća smanjuje se u drugom tromjesječju trudnoće, sukladno s time smanjen je i izdisajni rezervni volumen.

Tijekom trudnoće bitno se mijenja plućna ventilacija iz razloga što se minutni volumen disanja povećava. Glavni razlog ovih promjena je učinak progesterona na respiracijski centar čime se ubrzava ventilacija i raste inspiracijski volumen. Zbog anatomskih promjena totalni plućni kapacitet je smanjen, disanje se ubrzava zbog učinka progesterona, a udisajni kapacitet povećava. Ove promjene osiguravaju da se minutna ventilacija povećava od 30 do 50%.

Izmjena plinova, odnosno difuzijski kapacitet u tijeku trudnoće je smanjen iako hiperventilacija osigurava dovoljno kisika za majku i dijete tijekom trudnoće.

Zbog nižih vrijednosti ugljikova dioksida u arterijskoj krvi i viših vrijednosti kisika u trudnica nastupa alkalozna, koja olakšava difuziju ugljikovog dioksida kroz membranu posteljice (1, 5).

4. Opstetričke koagulopatije

Uzrok opstetričkih koagulopatija dugo je bio nepoznat, sve dok Dieckmann nije opisao dva slučaja trudnica s teškom abrupcijom placente. Dokazao je da je fibrinogen u plazmi tih trudnica izrazito nizak, te zaključio da je upravo to uzrok nastalih opstetričkih komplikacija.

Danas se zna da manjak fibrinogena nije izolirani defekt u trudnoćama praćenim nekontroliranim krvarenjem, već je uz njega prisutan manjak trombocita i niska razina čimbenika koagulacije V i VIII. Poremećaji hemostaze u patološkim trudnoćama nastaju zbog potrošnje čimbenika koagulacije i trombocita koji se gube procesom DIK-a.

Na poremećaj koagulacije u trudnica posumnjat ćemo ukoliko bolesnica pokazuje lokalne ili sistemske znakove nenormalnog krvarenja poput obilnijeg krvarenja iz uterusa za vrijeme ili nakon porođaja, perzistirajućeg krvarenja za vrijeme operacije, krvarenja nakon venepunkcije, spontanog krvarenja u kožu, krvarenja iz usta ili nosa i kod nastanka hematoma nakon injekcije (1, 6).

U daljnjem tekstu opisat ću najčešće opstetričke komplikacije udružene s DIK-om (tablica 1).

Tablica 1. Patološke trudnoće komplicirane DIK-om (1).

| | |
|-----------------------------|------------------------------------|
| Abrupcija placente | Placenta accreta |
| Embolija plodovom vodom | Ruptura uterusa |
| Eklampsija i preeklampsija | Produljen šok bilo koje etiologije |
| Retinirana odumrla trudnoća | Pobačaj induciran intraamnijskom |

| | |
|---------------------------------------|--|
| (missed abortion i missed labor) | instilacijom hipertonične otopine NaCl-a |
| Antepartalna i postpartalna infekcija | Transfuzija inkompatibilne krvi |
| Septični pobačaj | Teško fetomaternalno krvarenje i hemolitičko-uremijski sindrom (HUS) |
| Mola hydatidosa | |

4.1. Abrupcija placente

Abrupcija placente javlja se u 0,7% trudnoća, a definira se ako dođe do prijevremenog odljuštenja normalnog posteljičnog sijela nakon 20. tjedna trudnoće. Predstavlja hitno stanje u opstetriciji i najčešći je uzrok opstetričke koagulopatije. Abrupcija posteljice povećava perinatalnu smrtnost, broj prijevremenih porođaja, zastoj fetalnog rasta i učestalost fetalnih asfiksija. Čimbenici rizika za razvoj abrupcije placente dijele se na one koji su vezani uz majku i čimbenike rizika vezane uz fetus. U majčine čimbenike rizika ubrajamo: starije trudnice i višerodilje, traumu, preeklampsiju, kronična hipertenziju, abrupcija u prethodnoj trudnoći, prijevremeno prsnuće vodenjaka, naglu dekompresija prerategnutog uterusa, trombofiliju, antifosfolipidni sindrom, miome, manjak folata, neobjašnjivi porast α -fetoproteina (AFP), pušenje, uživanje u alkoholu i kokainu. Fetalni čimbenici rizika jesu: višeploidne trudnoće i polihidramnij (1).

Što je veći stupanj abrupcije placente i retroplacentarnog krvarenja veća je vjerojatnost nastanka koagulopatije. Ukoliko se radi o većem stupnju abrupcije placente maternica je obično tvrda i ne čuju se kucaji fetalnog srca. Uzimajući u obzir samo jačinu krvarenja iz maternice prije porođaja ne možemo pouzdano zaključiti o stupnju odljuštenja posteljice, količini izgubljene krvi niti o prisutnosti oštećenja hemostaze. Krvarenje kod abrupcije placente je uvijek majčinog podrijetla a vanjsko krvarenje ovisi o lokaciji retroplacentnog hematoma i jakosti krvarenja. Ukoliko je hematom ograničen na centralne dijelove posteljice,

vanjskog krvarenja neće biti. Ako se retroplacentni hematoma širi prema periferiji ili se u startu razvija kao periferni hematoma, krv između maternične stijenke i vodenjaka ulazi u rodnicu i istječe van. U normalnih porođaja odljuštenje posteljice je brzo, a uterina cirkulacija se zatvara aktivacijom koagulacijskog mehanizma. Kod abrupcije placente posteljica, koja je djelomično ili potpuno odljuštena, ostaje u maternici dok se ne završi porod. Za to vrijeme u cirkulaciju ulazi tromboplastin koji je stimulans za intravaskularnu koagulaciju te se brzo razvija potrošna koagulopatija i DIK. Kontinuirani i obilan uteroplacentni protok od 500 do 800 mL/min dodatno pojačava i ubrzava patofiziološki mehanizam koagulacije. Zbog razgradnje fibrina raste količina raspadnih produkata fibrina/fibrinogena (FDP) u cirkulaciji. FDP ima antikoagulacijski učinak na organizam, na način da utječe na funkciju trombocita i polimerizaciju fibrina. Istodobno dolazi do lize cirkulirajućeg fibrinogena koji označava patološku fibrinolitičku aktivnost, a u oko 30% trudnica s abrupcijom posteljice nađe se teška hipofibrinogenemija (fibrinogen <150 mg/dL). Hipovolemijski šok koji se razvija, u trudnica će dodatno ubrzati DIK. Najteži oblici DIK-a nastat će kod masivnih abrupcija bez vidljivog vanjskog krvarenja ili kod abrupcija sa smrću fetusa (1).

Klinička slika abrupcije posteljice može varirati, a ovisi o opsežnosti krvarenja i brzini razvoja DIK-a. Najčešći simptom abrupcije posteljice je krvarenje iz vagine, bol u području maternice i leđa, opće loše stanje, strah, nesvjestica, mračenje pred očima i pomanjkanje zraka. Uterus je stalno tvrd zbog hipertonusa i često trudnica ne može registrirati pokrete ploda zbog smrti ili teškog fetalnog distresa. Usljed masivnog krvarenja i DIK razvija se hipovolemijski šok koji je često popraćen akutnim bubrežnim oštećenjem, ishemijskim oštećenjem jetre, nadbubrega i hipofize (1). Treba naglasiti da je majčina smrtnost značajno smanjena tijekom posljednjih desetljeća. Ipak i danas se mogu razviti komplikacije koje ugroze majčin život. Gledajući općenito, oko 0,2% trudnica će trebati intenzivnu njegu u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL), a u slabije razvijenim zemljama taj se postotak može

popeti na 1-2% (16, 17). Glavni uzroci koji zahtijevaju intenzivnu njegu su: krvarenja poslije poroda, preeklampsija i srodne bolesti te sepsa (18, 19). Ovisno o težini kliničke slike i na osnovu laboratorijskih nalaza abrupciju posteljice možemo svrstati u 4 stupnja (tablica 2) (1).

Tablica 2. Stupnjevi abrupcije posteljice (1).

| Stupanj abrupcije | Klinička slika i laboratorijski nalazi |
|-------------------|--|
| 0. stupanj | Supklinički oblik bolesti. |
| 1. stupanj | Izostanak krvarenja ili blaže vaginalno krvarenje, lagano osjetljiv uterus, normalno bilo i tlak majke, izostanak koagulopatije i fetalnog distresa. |
| 2. stupanj | Izostanak krvarenja ili srednje teško vaginalno krvarenje, srednje do jako bolan uterus, moguće tetaničke kontrakcije, tahikardija i hipotenzija majke u uspravnom položaju, fetalni distres, hipofibrinogenemija < 250 mg/dL. |
| 3. stupanj | Izostanak krvarenje ili teško vaginalno krvarenje, bolan i tetanički uterus, hipovolemijski šok majke, smrt ploda, teška koagulopatija s hipofibrinogenemijom < 150 mg/dL. |

Prvi korak u liječenju bit će brza korekcija izgubljenog volumena krvi, time ćemo ujedno prevenirati razvoj akutnog bubrežnog oštećenja. Učestalost akutnog bubrežnog oštećenja je od 1960-ih godina do danas smanjena na incidenciju od 1/3000 do 1/20 000 oboljelih (20, 21). U terapiji treba dati što svježiju krv, ukoliko ona nije dostupna treba dati svježe smrznutu plazmu, a kao zadnja opcija ostaje transfuzija fibrinogena. Svježe smrznutoj plazmi dajemo prednost u odnosu na fibrinogen jer će se transfuzijom svježe smrznute plazme dati uz fibrinogen i čimbenike koagulacije V i VIII te antitrombin III. Uz navedeno, transfuzija

koncentriranog fibrinogena nosi veći rizik za nastanak hepatitisa, a njegovom transfuzijom dolazi i do naglog pada antitrombina III zbog pretvaranja infundiranog fibrinogena u intravaskularne nakupine fibrina. Za procjenu nadoknađenog volumena krvi i tekućine te perfuzije vitalnih organa, možemo mjeriti diurezu. Nakon korekcije volumena krvi što prije treba dovršiti porođaj vaginalnim putem uz izbjegavanje epiziotomije, možemo ga dodatno ubrzati amniotomijom i oksitocinskom ili prostaglandinskom stimulacijom. Carski rez je malokad indiciran jer postoji opasnost od krvarenja iz mjesta incizije. Indiciran je iznimno kad je dijete živo a dokazana je abrupcija posteljice i rijetko kad je fetus mrtav, a porođaj ne napreduje unatoč oksitocinskoj ili prostaglandinskoj stimulaciji. Operaciju, kada postoji trombocitopenija ili perzistentni poremećaj koagulacije, treba odgoditi dok se ne transfundira dovoljna količina svježe krvi. Histerektomija je indicirana samo u slučaju atonije uterusa (1).

4.2. Produljena retencija mrtvog fetusa

U 1/3 trudnica razvit će se koagulopatija ako retencija odumrle trudnoće traje dulje od 4 do 5 tjedna. Danas je ova koagulopatija rijetkost jer se ovakve trudnoće dovršavaju brzo, većina trudnica s mrtvim fetusom rađa unutar 2 do 3 tjedna od njegove smrti. U tom periodu obično se ne može dijagnosticirati sniženje čimbenika koagulacije jer je ono postupan proces i teško se dijagnosticira prije 3 do 4 tjedna od smrti fetusa. Poremećaj koagulacije se razvija zbog prodora tromboplastina u majčinu cirkulaciju. Dolazi do povišenja razine FDP-a, smanjenja fibrinogena, trombocita i čimbenika koagulacije VIII.

Potrošnu koagulopatiju, pri intrauterinoj smrti fetusa, korigirat ćemo injiciranjem heparina u dozi od 1000 i.j./h. Ovom dozom vrijednosti čimbenika koagulacije i trombocita doseći će normalne vrijednosti već unutar 24 do 48 sati terapije (1).

4.3. Embolija plodovom vodom

Embolija plodovom vodom može nastupiti za vrijeme porođaja ili neposredno nakon njega. Kod ove opasne komplikacije nastaje masivna intravaskularna koagulacija i potpuna potrošnja koagulacijskih čimbenika. Trombocitno-fibrinski trombi se nakupljaju u plućnoj cirkulaciji i uzrokuju opstrukciju protoka krvi kroz pluća. Rodilja ima snažne trudove, u porođaju je, a plodove ovojnice ostaju intaktne. Dolazi do razvoja šoka, respiracijskog distresa, cijanoze i krvarenja iz svih tkiva, posebno iz maternice. Točan mehanizam razvoja embolije plodovom vodom nije poznat, a pretpostavlja se da ruptura plodovih ovojnica ili posteljice može biti mjesto ulaska plodove vode u majčinu cirkulaciju. Definitivnu dijagnozu moguće je postaviti samo obdukcijom nakon roditeljine smrti. Smrt u roditelje nastupa kao posljedica zatajenja srca (1).

4.4. Pobačaji inducirani hipertoničnom otopinom natrijeva klorida i ureje

Kao komplikacija indukcije pobačaja hipertoničnom otopinom NaCl-a i ureje može se razviti teška koagulopatija i smrt u trudnice. Instilacija hipertonične otopine NaCl-a ili ureje može oštetiti posteljicu i time dovesti do prodora tromboplastina u majčin krvotok, kao posljedica toga ravija se potrošna koagulopatija i DIK u trudnice (1).

4.5. Intrauterina infekcija i endotoksični šok

Pri intrapartalnim i postpartalnim infekcijama uterusa ili u žena sa septičnim pobačajem u kojih dolazi do razvoja šoka, kao posljedica endotoksičnog šoka može nastati DIK. Zbog odlaganja fibrina u male krve žile dolazi do fragmentacije i hemolize eritrocita (3).

U kliničkoj slici dominira slika šoka, koja se očituje hipotenzijom i tahikardijom. Pacijentica je obično zbunjena, a transfuzija krvi ne utječe najčešće na popravak hipotonije. Ukoliko se DIK razvije u vrijeme pobačaja, klinička slika slična je abrupciji placente.

U terapiji je najvažnije eliminirati infekciju, a ukoliko nastupi teško krvarenje i dokazana je DIK treba dati i heparin (1).

4.6. Sindrom antifosfolipidnih protutijela

Lupus i lupusu slični antikoagulansi *in vitro* produljuju koagulaciju bez izravnog utjecaja na koagulacijske čimbenike. Pacijentice s povišenom razinom antifosfolipidnih protutijela imaju povećanu sklonost krvarenju, ali se u njih i češće razvija tromboembolijska bolest (1).

4.7. Preeklampsija

Preeklampsija je naziv za uz trudnoću udruženu hipertenziju, ona obično prethodi razvoju konvulzija i stanju koje onda zovemo eklampsija. Javlja se u oko 7% trudnica, a rizični faktori su: primigravide, mlade trudnice, nasljeđe, višeploidne trudnoće i polihidramnion. U preeklampsiji dolazi do tri osnovne hemodinamičke promjene koje uzrokuju povišenje krvnog tlaka. Dolazi do 1. povišenja perifernog žilnog otpora zbog arterijske i venske konstrikcije, 2. smanjenja minutnog volumena i 3. smanjenja ukupnog volumena plazme zbog povećane propusnosti endotela i transudacije plazme. Osim hemodinamičkih promjena dolazi i do insuficijencije uteroplacentnog krvotoka i posljedičnog intrauterinog zastoja u rastu djeteta (1).

Patofiziološke promjene u preeklampsiji posljedica su prevage tromboksana A₂ (TXA₂) nad prostaciklinom I₂ (PGI₂). Kao posljedica ove neravnoteže nastaje hipertenzija, oštećenje bubrega, aktivacija trombocita te poremećaji u koagulaciji krvi. Zbog smanjene produkcije PGI₂ u majčinoj krvi i placentnoj cirkulaciji izostaje njihov prostaglandinski učinak. Posljedično dolazi do vazokonstrikcije, agregacije trombocita, porasta TXA₂ te do koagulacije i tromboze uteroplacentnih arterija. Zbog hipertenzije često nastaju promjene u koagulacijskom sustavu trudnica koje mogu uzrokovati DIK. Promjene se očituju:

aktivacijom i potrošnjom trombocita, odlaganjem fibrina u mikrocirkulaciju, porastom FDP-a, povišenjem von Willebrandova čimbenika (vWf) i sniženjem čimbenika VIII (1).

Hipertenzija predstavlja središnji simptom preeklampsije, a označava povišenje sistoličkog tlaka za 30 mmHg ili više uz ili bez povišenje dijastoličkog tlaka za 15 mmHg ili više u odnosu na tlak prije trudnoće. Uz hipertenziju, preeklampsija se očituje proteinurijom i razvojem edema. Stoga je uzevši u obzir samo klinički sliku, drugi uvriježeni naziv za preeklampsiju EPH-gestozu kao akronim glavnih simptoma ovog stanja. Kao komplikacija preeklampsije može se javiti HELLP-sindrom. HELLP sindrom je akronim u engleskom jeziku koji označuje: haemolysis/hemolizu, elevated liver enzymes/povišene jetrene enzime i low platelet count/ niske trombocite. Simptomi u HELLP-sindromu su nespecifični pa često bude zamijenjen drugim bolestima. Najčešće se javlja osjećaj opće slabosti, bol ili nelagodnost u epigastriju, mučnina, povraćanje i glavobolja (1). Akutno bubrežno zatajenje, kao što je ranije navedeno, može biti povezano s trudnoćom. Prvi val incidencije se javlja u prvom tromjesečju trudnoće i uzrokovan je najčešće infekcijom i ilegalnim pobačajima u zemljama gdje on nije dozvoljen. Drugi val vezuje se uz treći trimestar trudnoće, kao posljedica preeklampsije, hemolize, povišenih jetrenih enzima, niske razine trombocita, HELLP sindroma, akutne masne jetre tijekom trudnoće ili postpartalnog krvarenja (22). Vjeruje se da se akutno bubrežno zatajenje javlja u 1% teških preeklampsije, 3% do 15% HELLP sindroma i u oko 60% tijekom akutne masne jetre u trudnoći, kada s preeklampsijom i HELLP sindromom pokriva 40% svih slučajeva (23).

Jedina prava terapija preeklampsije je porođaj, ostali oblici terapije imaju samo palijativni učinak dok se porođajem zaustavlja patofiziološki proces prouzročen bolešću. Pri donošenju odluke o dovršenju trudnoće treba odvagati korist i štetnost samog postupka, voditi računa o trajanju trudnoće, težini bolesti i stanju fetusa. Cilj je roditi dijete dobre kondicije s maksimalnim mogućnostima za preživljenje. U slučaju terminske trudnoće, dovršenje

trudnoće je apsolutno indicirano. Ukoliko je trudnoća udaljena od termina, a preeklampsija je blaga, važno je ambulantno redovito kontrolirati: krvni tlak, tjelesnu masu, proteinuriju i broj trombocita majke te stanje fetusa kako bi se eventualna pogoršanja stanja na vrijeme uočila i liječila. Preporuča se mirovanje i ležanje na boku kako bi se uteroplacentni protok krvi povećao. Ukoliko se razvila teška preeklampsija prije 24. tjedna trudnoće, trudnoću treba dovršiti jer konzervativno liječenje povećava perinatalni i maternalni mortalitet i morbiditet. Nakon 34. tjedna, trudnice s teškom preeklampsijom imaju povoljniji ishod i treba ih poroditi. U trudnica s teškom preeklampsijom između 32. i 34. tjedna daju se glukokortikoidi da se pospješuje dozrijevanje fetalnih pluća. Opravdana je i profilaksa antikonvulzivnom terapijom zbog velikog rizika od razvoja eklampsije, kao lijek izbora daje se magnezijev sulfat. Profilaksa hipertenzije malim dozama aspirina se ne preporuča zbog mogućeg razvoja nuspojava u djece. Čimbenike koagulacije možemo korigirati heparinom (1).

5. Analgezija tijekom poroda

Odgovarajući odabir analgezije u roditelja s hematološkim poremećajima zahtijeva multidisciplinarni pristup i pažljivu, individualno propisanu terapiju za svaku trudnicu obzirom na njenu početnu bolest. Regionalna analgezija je s jedne strane dovela do pada morbiditeta i mortaliteta majke, međutim s druge je strane prisutnost nekorigiranih koagulopatija, te upotreba antikoagulanata ili antitrombotičnih lijekova dovela do povećanog rizika za razvoj hematoma nakon neuroaksijalne analgezije, kao veoma rijetke komplikacije epiduralne bolesti (4).

Koagulacija je dobro organizirani fiziološki proces našeg organizma, koji ovisi o unutrašnjoj ravnoteži između prokoagulanata, antikoagulanata i fibrinolitičkog sustava. Tijekom trudnoće ova ravnoteža može na različite načine biti poremećena i postati kritična uslijed fizioloških promjena i obaveznog krvarenja nakon poroda (24).

5.1. Principi opće analgezije u carskom rezu

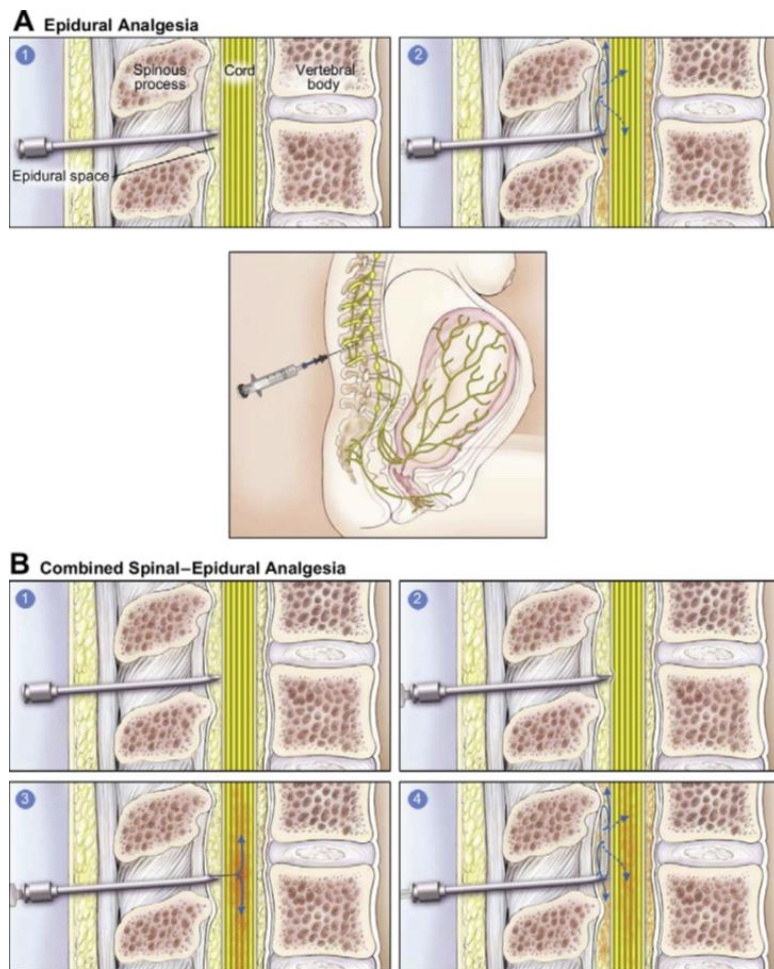
Kada je potrebna opća analgezija za primjenu carskog reza, obično se koristi tehnika brzih sekvenci. Pri ovoj tehnici najčešće se daje intravenozno indukcijsko sredstvo (natrij tiopental ili propofol) i parcijalni agens sukcinilkolin u brzom slijedu, nakon čega slijedi endotrahealna intubacija primjenom krikoidnog tlaka kako bi se spriječilo pasivno regurgitiranje sadržaja želuca. Analgezija se potom održava upotrebom hlapljivog inhalacijskog anestetičkog agensa uz dodatak dušičnog oksida nakon zatvaranja pupkovine kako bi se smanjila koncentracija hlapljivog sredstva i rizik od atonije maternice i postpartalnog krvarenja. Parenteralni opioidni bolusi ili intravenska opioidna analgezija kontrolirana od strane pacijenta (iz engl. patient-controlled analgesia-PCA) se koristi za suzbijanje poslijeoperacijske boli (25).

Učestalost carskog reza se povećala u posljednjem desetljeću za oko 40% u nekim zemljama. Relativni rizik smrtnosti majke je veći s općom analgezijom u usporedbi s neuraksijalnom analgezijom jer se opća analgezija obično izvodi u prisutnosti komorbiditeta ili komplikacija u porodu. Približno 25% carskih rezova se obavlja u hitnoći uslijed nastale hitne indikacije od strane majke ili fetusa. Smrtnost majki dramatično se smanjila u posljednjih 50 godina, u velikoj mjeri uslijed široko prihvaćenih neuraksijalnih analgetskih tehnika (26).

5.2. Principi regionalne analgezije u trudnica

Neuroaksijalne tehnike kao što su spinalna, epiduralna i kombinirana spinalno-epiduralna (CSE) analgezija mogu se koristiti za ublažavanje boli tijekom poroda ali i za kiruršku analgeziju za vrijeme carskog reza.

Slika 1 prikazuje spinalnu i kombiniranu spinalno-epiduralnu analgeziju u trudnica (4).

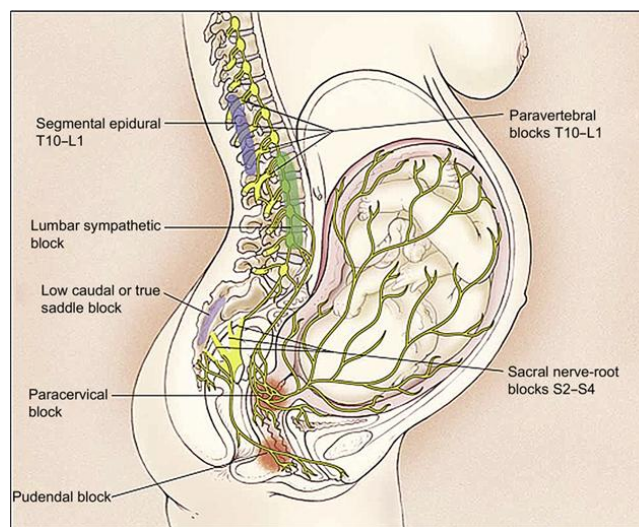


Slika 1. Tehnike epiduralne i kombinirane spinalno-epiduralne analgezije u trudnica (4).

Izbor tehnike ovisi o osobitostima same pacijentice, potrebnoj brzini i pouzdanosti same tehnike, sposobnosti titracije i redukcije putem katetera, kao i o individualnim zahtjevima. Spinalna analgezija oslanja se na korištenje lokalnog anestetika (obično u kombinaciji s opioidom) u cerebrospinalnu tekućinu. Ova tehnika je brza, pouzdana i pruža izvrsnu kiruršku anesteziju. Nedostatak spinalnih anestetika je rizik od hipotenzije zbog brzog početka simpatektomije i vazodilatacije, kao i ograničeno trajanje djelovanja (obično 1-2 sata). Epiduralna analgezija se izvodi postavljanjem katetera u epiduralni prostor, s mogućnošću za trajnom infuzijom ili povremenim bolusima kroz kateter (Slika 1A). Epiduralna analgezija je sporija u samom početku i povezana je s manjom hemodinamskom nestabilnošću u usporedbi sa spinalnom analgezijom (4).

5.3. Regionalna analgezija pri vaginalnom porodu

Porodajni bolovi nastaju zbog kontrakcije maternice i proširenja vrata maternice. Bolni impulsi prenose se kroz donje torakalne, lumbalne i sakralne korijene živaca, te su podložni epiduralnoj blokadi (27). Korištenje epiduralne analgezije tijekom porođaja varira od regije do regije, ali oko 60% žena u SAD-u i Ujedinjenom Kraljevstvu odabiru ovaj oblik ublažavanja porodajnih bolova (25).



Slika 2. Putevi širenja porodajne boli (4).

Sve veći broj trudnica za ublažavanje porodajne boli odabire lumbalnu epiduralnu analgeziju, pri čemu se primjenjuje kontinuirana infuzija razrijeđene otopine lokalnog anestetika, opioida, ili oboje u lumbalni epiduralni prostor (28). Studije su potvrdile povećanu analgetičku učinkovitost epiduralne analgezije u usporedbi s korištenjem parenteralnih opioida (29). Porodajna bol ima visceralnu i somatsku komponentu. Uterine kontrakcije mogu dovesti do miometrijske ishemije, uzrokujući oslobađanje kalija, bradikina, histamina i serotonina. Osim toga, istežanje i distenzija nižih segmenata uterusa i cerviksa stimulira mehanoreceptore. Ovi štetni impulsi slijede osjetilna živčana vlakna koja prate simpatičke živčane završetke, putuju kroz paracervikalnu regiju, zdjelicu i hipogastrični pleksus i ulaze u lumbalni simpatički lanac. Kroz bijele grane Th10, Th11, Th12 i L1 kralježničnih živaca, impulsi ulaze u stražnji

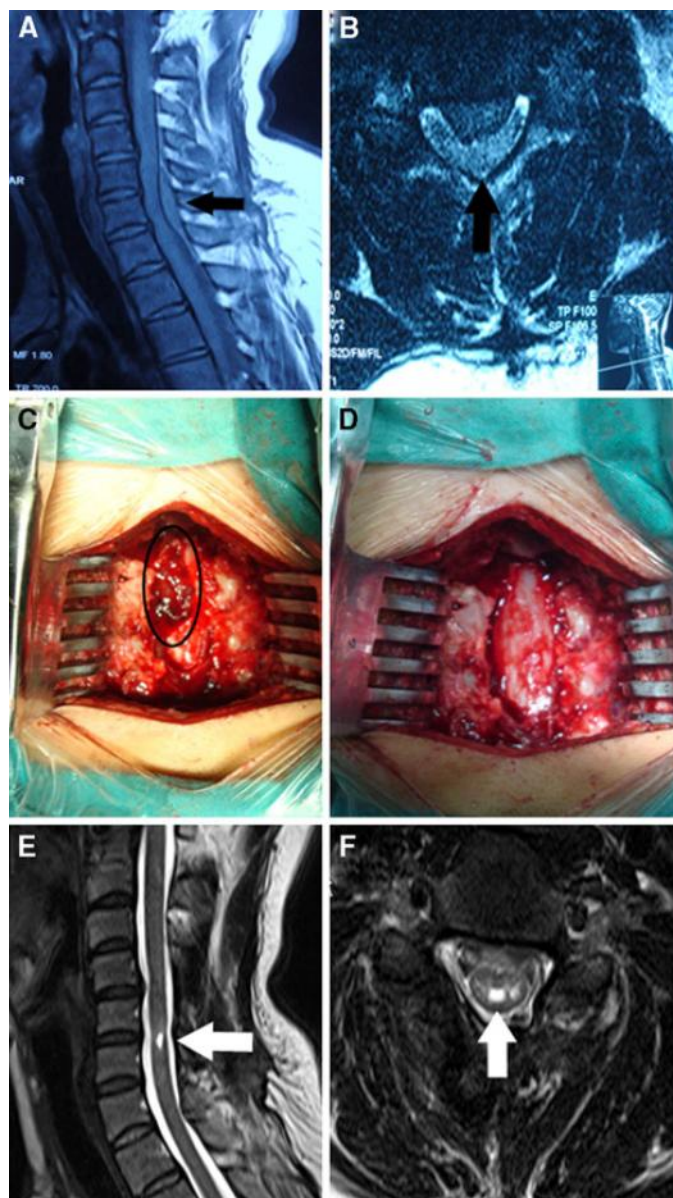
rog leđne moždine. Putevi impulsa mogu biti uspješno blokirani na različitim razinama ovog puta (sakralni korijeni S2 do S4, pudendalni blok, paracervikalni blok, niski kaudalni blok, lumbalni simpatički blok, segmentalni epiduralni blokovi Th10 do L1 i paravertebralni blokovi Th10 do L1) i ublažiti visceralnu komponentu porođajne boli.

5.4. Komplikacije neuroaksijalne analgezije

Epiduralna analgezija i anestezija su općenito sigurne metode, ali ipak se ozbiljne komplikacije mogu pojaviti u obliku ozljede živaca, glavobolje zbog ulaska analgetika u duru, epiduralnog apscesa i meningitisa. Epiduralni hematoma je rijetka komplikacija, ali bolesnice s temeljnim hematološkim poremećajima nalaze se u skupini s povećanim rizikom za njegovim razvojem i posljedice su potencijalno veoma opasne. Analgetske metode u trudnica sa smanjenom funkcijom zgrušavanja zahtijevaju posebnu pažnju kako anesteziologa, tako i hematologa (4).

5.4.1. Epiduralni hematoma

Spontani epiduralni hematoma kralježnice (iz engl. Spontaneous spinal epidural hematoma. SSEH) tijekom trudnoće je rijetka komplikacija i može rezultirati trajnim oštećenjem ukoliko se ne liječi odmah. Malo je studija koje analiziraju etiologiju i liječenje SSEH tijekom trudnoće. Autori Wang P i sur. opisali su spontani epiduralni hematoma cerviksa tijekom trudnoće, koji je dijagnosticiran magnetskom rezonancijom (MRI) i uspio se kirurški odstraniti. Precizna dijagnoza i brz kirurški zahvat neophodni su za rješavanje SSEH tijekom trudnoće (30).



Slika 3. MR kralježnice s epiduralnim hematomom (30).

Simptomi akutnog spinalnog hematoma uključuju oštru bol u leđima sa širenjem i s radikularnom komponentom i senzoričkog i motoričkog deficita koji nadmašuju očekivano trajanje spinalne ili epiduralne anestezije. Neuraksijalne hematološke komplikacije u opstetričkoj populaciji su rijetke. Iako se antikoagulacijska terapija s heparinom male molekularne težine (engl. low-molecular-weight-heparin-LMWH) smatra rizikom za razvoj epiduralnog hematoma, nema podataka o epiduralnim hematomima u bolesnika koje koriste enoksaparin ili neki drugi antikoagulantni lijek (31). Međutim, spontani epiduralni hematomi

su opisani u opstetriciji, uključujući jedan slučaj kod bolesnice liječene enoksaparinom, 60 mg subkutano dva puta dnevno, kao terapija za antifosfolipidni sindrom (32).

5.5. Analgezija u bolesnica s hemoglobinopatijama

Srpasta anemija i talasemija su dvije najveće i najznačajnije skupine hemoglobinopatija. Perioperativno praćenje bolesnica sa srpastom anemijom uključuje potvrdu prijeoperacijske dijagnoze, kliničku procjenu, prevenciju te usmjeravanje pažnje na poslijeoperacijske komplikacije. Akutne krize bolesnica sa srpastom anemijom se javljaju u 16,9% bolesnica nakon carskog reza i histerektomije. Načela upravljanja anestezijom uključuje održavanje oksigenacije, hidratacije, termoregulacije i acidobazne regulacije. Upotreba regionalne analgezije može smanjiti bolno udisanje i poboljšati oksigenaciju u ovih bolesnica. Odgovarajući položaj u bočnom nagibu je veoma važan kod ovih bolesnica, jer gravidni uterus može pridonijeti venskoj stazi zahvaljujući kompresiji donje šuplje vene i na taj način pridonijeti krizi srpaste anemije (33, 34).

Bolesnice s talasemijom razvrstavaju se prema tome je li poremećena proizvodnja lanaca a ili b. Klinička težina varira s različitim genotipovima. Za one s teškom anemijom i ekstramedularnom hematopoezom, koštane abnormalnosti maksilofacijalnog područja mogu komplicirati pristup dišnim putevima. Većina bolesnica s talasemijom ima blagu mikrocitnu anemiju, s normalnom sposobnošću podvrgavanja analgeziji.

5.6. Analgezija u bolesnica s manjkom željeza

Nedostatak željeza je najčešće posljedica nedostatne prehrane fertile populacije. Anemija zbog nedostatka željeza (engl. iron deficiency anaemia- IDA) povezana je sa značajnim morbiditetom majke, fetusa i novorođenčadi. Trenutačne opcije za liječenje su ograničene, a uključuju oralni nadomjestak željeza, koji može biti neučinkovit i slabo podnošljiv te

transfuzije eritrocita, koje nose inherentni rizik i treba ih izbjegavati. Ferična karboksimaltoza željeza je nova opcija liječenja koja se može bolje tolerirati, naročito trudnice s blagom, umjerenom i teškom anemijom u drugom i trećem tromjesečju (35). Anesteziološke i analgetske metode se ne naglašavaju posebno u ovih bolesnica, te shodno tome zadovoljavajuća terapija osnovne bolesti, omogućava i uspjeh u analgetskim i anesteziološkim metodama.

5.7. Aalgezija u bolesnica s trombocitopenijom

Nakon ozljede krvnih žila, trombociti igraju ključnu ulogu u uspostavljanju početnog hemostatičkog čepa i naknadne aktivacije koagulacijske kaskade. Nizak broj trombocita može smanjiti kiruršku hemostazu, dovodeći posljedično do povećanog rizika od krvarenja i anestetskih komplikacija, kao što je epiduralni hematoma. Najčešći uobičajeni uzroci trombocitopenije u trudnoći uključuju gestacijsku trombocitopeniju, preeklampsiju, DIK, idiopatsku trombocitopeničnu purpuru i vaskularne poremećaje kolagena. Ostali rijetki uzroci uključuju anomaliju May-Hegglin, Bernard-Soulierov sindrom i Glanzmannovu trombasteniju (36).

Prevalencija blage trombocitopenija (broj trombocita $<150 \times 10^9/L$) zabilježen je u oko 6,6% trudnica. Pristup pacijentu s trombocitopenijom počinje temeljitim pregledom povijesti bolesti koji može sadržavati krvarenje te simptome menoragije, epistakse, dugotrajno krvarenje tijekom stomatoloških zahvata i prethodne anamneze u kojima se naglašavaju nepredviđene transfuzije krvi. Također je važno ispitati korištenje lijekova koji mogu utjecati na funkciju trombocita, uključujući nesteroidne antiinflamatorne lijekove poput aspirin i nekih biljnih pripravaka (37). Fizikalni pregled može otkriti podkožna krvarenja, splenomegaliju, petehije, ekhimoze ili prekomjerno krvarenje oko perifernih intravenskih mjesta. Međutim, trudnoća može fizikalni pregled učiniti nešto nepouzdačijim jer neki znakovi, kao što su epistaksa,

krvarenje iz desni ili modrice, mogu biti povezani s normalnim fiziološkim učincima trudnoće. Ako postoji sumnja na DIK u trudnoći treba pripaziti jer ova dijagnoza može uključivati placentalnu abrupciju, masivno krvarenje i transfuziju, intrauterinu smrt fetusa i emboliju amnionskom tekućinom (38).

Budući da je aktivacija koagulacijskog puta fiziološki odgovor na ozljedu, razvoj DIK-a je signal upozorenja kliničaru da je primarna bolest dekompenzirana. U trudnoći, DIK se može pojaviti u nekoliko postavki, uključujući hitna stanja kao što su ablacija placente i embolija amnionskom tekućinom te komplikacije kao što je preeklampsija. Premda težini bolesti može varirati i koagulacijski i fibrinolitički odgovor. Ključnu ulogu u DIK-u povezanom s trudnoćom igra placenta i hemostatski mehanizmi unutar nje. Uklanjanje posteljice je glavni način liječenja u većini slučajeva, ali odgovarajuća podrška krvnim pripravcima je također neophodna, jer DIK može imati patološke posljedice koje klinički sliku pogoršavaju (7). Uz apsolutni broj trombocita, treba biti zadovoljavajuća i funkcija trombocita da bi se provela uspješna neuroaksijalna analgezija. U preeklampsiji se pokazalo da je funkcija trombocita abnormalna usprkos normalnom broju trombocita, a sam mehanizam je još ostao u nizu slučajeva. U 7 poroda kod 3 sestre s anomalijom May-Hegglin bez nepovoljnih neuroloških nuspojava korištene su neuraksijalne tehnike (5 epiduralnih i 2 spinalne) s brojem trombocita u rasponu od $14 \times 10^9/L$ do $100 \times 10^9/L$ (39).

Ako je odabrana neuroaksijalna tehnika za pacijentice s trombocitopenijom, jednokratna spinalna tehnika pomoću male gauge igle je sigurnija od velike epiduralne igle (40).

Iako analgezija pri porodu općenito zahtijeva upotrebu epiduralnog katetera. Kod pacijentica s trombocitopenijom korištenje mekanog fleksibilnog epiduralnog katetera u usporedbi s oštrijim kateterima manje venske kanulacije može biti sigurnije. Vrijeme uklanjanja epiduralnog katetera jednako je važno kao i vrijeme postavljanja jer se epiduralni hematoma može pojaviti u bilo kojem trenutku. Kada je trombocitopenija povezana s hipertenzivnim

poremećajima tijekom trudnoće, nadiranje velikog broja trombocita se može javljati 24 do 48 sati nakon poroda i trombocitne vrijednosti mogu biti abnormalne još nekoliko dana. Zbog toga je kod ovih bolesnica, dobro ukloniti epiduralni kateter čim on više ne bude potreban pod uvjetom da nema kliničkih dokaza o koagulopatiji. Pacijentice s povećanim rizikom za razvoj epiduralnog hematoma se treba pažljivo pratiti zbog neuroloških simptoma kompresije leđne moždine nakon bilo koje neuroaksijalne tehnike.

5.8. Analgezija u deficiencijama pojedinih čimbenika zgrušavanja

5.8.1. Analgezija u hemofiliji

Hemofilija A i B su X vezani recesivni poremećaji krvarenja uzrokovani mutacijama u genu za faktore VIII (FVIII) i IX (FIX). U većini slučajeva žena koja je nosioc bolesti proizvodi dovoljno FVIII ili FIX tako da sveukupne razine faktora prelaze 50 i.j./L (50%). Epiduralna analgezija korištena je pri porodima bolesnica s hemofilijom A i B bez neuroloških posljedica. Većina bolesnica (5 od 6 bolesnica) je imalo razine faktora veće od 50. Neuroaksijalna analgezija se obično može provesti ako su razine faktora veće od 50 i.j./L i ako je preostali koagulacijski profil normalan, a zamjenu faktora treba uzeti u obzir ako su razine manje od 50 IU / L prije poroda ili neuroaksijalne analgezije.

5.8.2. Analgezija u von Willebrandovoj bolesti

Von Willebrandova bolest (vWD) je obiteljski poremećaj krvarenja povezan s nedostatkom von Willebrandovog faktora (vWF) i paralelno sa smanjenjem aktivnosti FVIII. Stečena vWD povezana je s određenim limfoproliferacijskim poremećajima, patološkim plazma stanicama i autoimunim poremećajima kao što su sistemski lupus erythematosus (41). Tijekom trudnoće, većina žena s tipom 1 vWD pokazuje poboljšanje aktivnosti FVIII i vWF razine u neuraksalnoj analgeziji i nema potrebe za desmopresinom (DDAVP) (42). Budući da se

hiperkoagulabilno stanje tijekom trudnoće smanjuje nakon poroda, bilo koji epiduralni kateter koji se nalazi bi trebalo ukloniti ubrzo nakon poroda. Aktivnosti FVIII i FVIII ristocetin kofaktora (RiCoF), kao i razina vWF antigena (vWF: Ag) treba da su unutar normalnog raspona prije uvođenja spinalne ili epiduralne igle (36). DDAVP je općenito učinkovit za liječenje tipa 1 vWD i treba o njegovoj primjeni razmisliti prije neuroaksijalne analgezije. Cilj je održavati vWF: Ag i RiCoF razine testa veće od 50 i.j./L. Bolesnici s drugim podtipovima vWD (tipovi 2 i 3), ili oni koji ne reagiraju na DDAVP, zahtijevaju antihemofilički faktor (humani) (Humate-P) za povećanje razine FVIII. Administracija Humate-P prije neuroaksijalne analgezije opisana je u bolesnika s vWD (43). Ako normalizacija vWF: Ag i FVIII razina nije moguća, onda se općenito preporučuje regionalna analgezija.

5.8.3. Analgezija u antitrombinskoj deficijenciji

Bolesnica s nedostatkom antitrombina (AT) je razvila rekurentnu vensku tromboemboliju (VTE) u trudnoći unatoč terapiji heparinom male molekularne mase (LMWH, engl. Low molecular weight heparin). Literaturni podaci su kontraverzni i cijeli niz pitanja ostaje neriješen. Ključna je ulogu anti-Xa monitoringa za bolesnice sa preboljelom VTE tijekom trudnoće, a koje su na LMWH, koji se preporuča za trudnice koje razvijaju rekurentni VTE. Kao terapijska antikoagulacija, koristi se profilaksa koncentrata AT prije poroda, te epiduralna analgezija i postpartum antikoagulacija. Također se može praktično koristiti AT koncentrat, uključujući i podučavanje bolesnika da si sami daju u infuziji AT koncentrat kod kuće kao profilaksu, uz potporu centra za liječenje hemofilije (HTC) i izravnih i neizravnih troškova AT koncentrata (44).

5.8.4. Analgezija u deficijenciji čimbenika XI

Nedostatak čimbenika XI (FXI) rijedak je nasljedni poremećaj krvarenja pretežno vidljiv u askenazijskom židovskom stanovništvu. Rizik krvarenja kod ovih bolesnika je nepredvidljiv i ne korelira s niskom razinom FXI u plazmi. Singh i kolege (45) su izvijestili o nizu bolesnika unutar iste obitelji s nedostatkom FXI u kojem je bilo 9 od 13 žena. Bolesnici je pomogao sa neuraksijalnom analgezijom bez komplikacija. Ženama s teškim FXI nedostatkom i produženim aktiviranim parcijalnim tromboplastinskim vremenom (aPTT) može se pomoći svježom transfuzijom smrznute plazme (FFP) u iznosu od 10-20 mL/ kg prije neuroaksijalne analgezije.

5.9. Analgezija u bolesnice sa Bernard-Soulierovim sindromom

Bernard-Soulierov sindrom je rijedak kongenitalni poremećaj krvarenja, koji se nasljeđuje uglavnom autosomno recesivno. Karakterizira ga genetsko oštećenje na jednom od četiri gena koji kodiraju podjedinicu transmembranskog proteinskog kompleksa GPIb-V-IX, fiziološki eksprimiranog samo u trombocitima. Točan fenotip varira široko od pojedinca do pojedinca, ovisno o određenoj mutaciji. Trenutno, ne postoji konsenzus o idealnom praćenju, niti liječenju zahvaćenih trudnica (46). Glavne kliničke osobine su trombocitopenija, produljeno vrijeme krvarenja i prisutnost divovskih trombocita. Podaci o kliničkom tijeku i ishodu trudnoće kod žena s Bernard-Soulierovim sindromom su različita. Primarna krvarenja nakon poroda objavljena su u 10 (33%) a sekundarna u 12 (40%) trudnoća, što zahtijeva transfuziju krvi u 15 trudnoća. Dvije su žene imale hitnu opstetričku histerektomiju. Aloimune trombocitopenije prijavljene su u 6 novorođenčadi, s jednom intrauterinom smrću i jednom neonatalnom smrću. Sindrom Bernard-Soulier u trudnoći povezan je s visokim rizikom od ozbiljnih krvarenja i kod majke i kod novorođenčeta. Za smanjenje tih rizika potreban je multidisciplinarni timski pristup i individualizirani plan poroda kod tih žena. Preporuča se

međunarodni registar za stjecanje daljnjih znanja o porodu kod bolesnica s ovim rijetkim poremećajem (47).

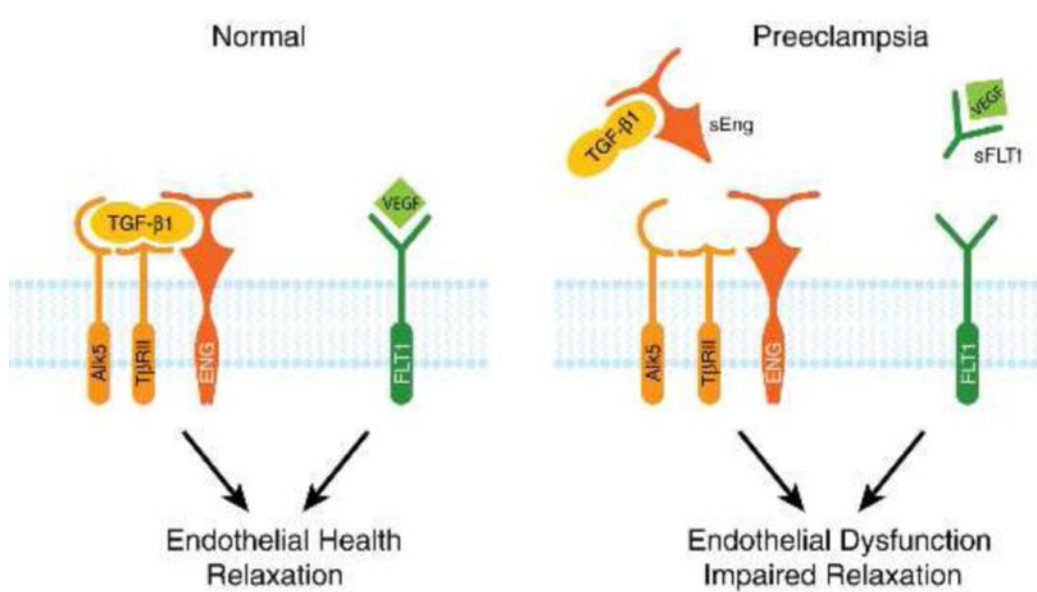
5.10. Analgezija u preeklampsiji

Preeklampsija, hipertenzivni poremećaj karakterističan za trudnoću, je sistemski sindrom koji potječe iz placente i karakterizira ga široko rasprostranjena disfunkcija majčinog endotela (48). Preeklampsija se uglavnom pojavljuje u drugoj polovici trudnoće kod oko 3-5% trudnica i predstavlja glavni uzrok smrtnosti majke, prijevremenog poroda i posljedičnog neonatalnog morbiditeta i mortaliteta. U zemljama u razvoju, gdje nisu toliko dostupne mogućnosti hitnog poroda, preeklampsija uzima gotovo 60.000 života majki svake godine (49).

Do nedavno, molekularna patogeneza fenotipske preeklampsije bila je uglavnom nepoznata, ali nedavna zapažanja podupiru hipotezu da promijenjena ekspresija placentarnih anti-angiogenih čimbenika snosi odgovornost za kliničku manifestaciju bolesti. Veliki broj novijih literaturnih navoda sugerira ključnu ulogu cirkulirajućih angiogenih čimbenici u patogenezi preeklampsije. Povećana ekspresija topljive fms-slične tirozin kinaze-1 (sFlt1, engl. soluble fms-like tyrosine kinase-1), zajedno sa smanjenim faktorom rasta placente (PlGF, engl. placental growth factor) i vaskularnim endotelnim faktorom rasta (VEGF, engl. vascular endothelial growth factor), bile su prve opisane abnormalnosti (50, 51). Topljivi Flt1 i topljivi endoglin, koje izlučuje placenta se povećavaju u majčinoj cirkulaciji tjednima prije pojave znakova preeklampsije. Ovi antiangiogeni čimbenici proizvode sistemsku disfunkciju endotela, što rezultira hipertenzivnim, proteinurijskim i drugim sistemskim manifestacijama preeklampsije. Molekularna osnova za poremećaj placentarnog poremećaja tih patogenih čimbenika i dalje ostaje nepoznata, a od 2010. su se počele istraživati uloge angiogenih bjelančevina u ranom razvoju placentarnog vaskularnog zida. Podaci koji povezuju angiogene

čimbenike s preeklampsijom imaju velike kliničke implikacije i vjerojatno će značajno promijeniti načine liječenja.

Najčešći čimbenici rizika za razvoj preeklampsije su kronična hipertenzija, šećerna bolest i pretilost te se vjerojatno odnose na temeljnu majčinu endotelnu disfunkciju, koja može povećavati osjetljivost krvnih žila na učinke cirkulirajućih antiangiogenih čimbenika (52). Ako je tako, manifestacije preeklampsije mogu se pojaviti na nižem pragu cirkulirajućih sFlt1 nego u prethodno zdravih žena. Zaista, razine sFlt1 su niže u pretilih osoba u odnosu na žene s normalnom težinom s preeklampsijom (48), bez obzira na to jesu li prisutni drugi čimbenici rizika za krvožilni sustav, kao što su kronična hipertenzija i diabetes mellitus. Promijenjena funkcija endotela zahtijeva veliku pažnju u odabiru analgetskih tehnika, bez obzira na primarnu aktivnost kojom se osoba bavi.

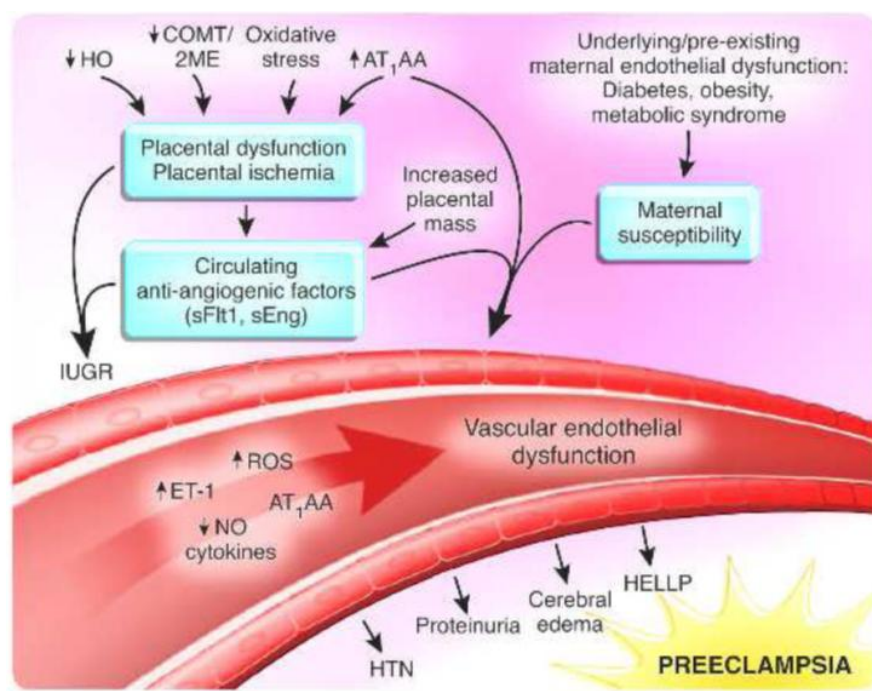


Slika 4. Endotelna disfunkcija u preeklampsiji (52).

sFlt1 uzrokuje disfunkciju endotela antagoniziranjem VEGF i TGFp1 (iz engl. „transforming growth factor-pi“, transformirajući faktor rasta-pi) signalizacije. Pod fiziološkim uvjetima i tijekom normalne trudnoće, VEGF i TGF-p1 održavaju zdravu endotelnu interakciju s njihovim odgovarajućim endogenim endotelnim receptorima. U preeklampsiji, višak

placentarnog izlučivanja sFlt1 i sEng inhibiraju VEGF i TGF- β 1 signalizaciju, odnosno njihovo izlučivanje u krvotok.

Angiogeni proteini se mogu pokazati korisnima u utvrđivanju dijagnoze preeklampsije (slika 4 i 5). Na primjer, angiogeni biomarkeri mogu razlikovati preeklampsiju od drugih uzroka hipertenzije u trudnoći kod bolesnica s već postojećom bubrežnom bolesti (53), također od drugih uzroka gestacijske trombocitopenije kao što je npr. idiopatska trombocitopenička purpura (54), ili u slučajevima gestacijske hipertenzije ili proteinurije koja se javlja prije 20. tjedna trudnoće (55). Dokazano je da se poremećaji angiogenih biomarkera u cirkulaciji javljaju u korelaciji s težinom preeklampsije (56, 57) i komplikacijama kao što su abrupcija placente (58), i IUGR (iz eng. intrauterine growth retardation/restriction označava zastoj fetalnog rasta) (58, 59) te je predloženo da oni mogu biti korisni za procjenu rizika.



Slika 5. Hipotetski način patogeneze preeklampsije (52).

Placentarna disfunkcija biva potaknuta slabo razumljivim mehanizmima (genetski, imunološki i čimbenici okoliša), koji predstavljaju ranu i primarnu ulogu u razvoju preeklampsije. Promjene u regulaciji štetnih čimbenika uključujući HO, katehol-o-

metiltransferazu (COMT) / 2-metoksiestradiol (2ME) i agonistička autoantitijela tipa 1 angiotenzina (AT1AA) dovode do viška lučenja placentalnih angiogenih čimbenika u majčinu cirkulaciju. Ti čimbenici dovode do oštećenja signaliziranja VEGF/PIGF i TGF α 1, što dovodi do sustavne disfunkcije stanica endotela. Disfunkcija može biti posredovana različitim čimbenicima, rezultirajući sustavnim manifestacijama preeklampsije.

6. Zaključak

Analgezija ima ključnu ulogu u utjecaju na majčino zadovoljstvo tijekom jednog od najtežih razdoblja u ženinom životu. Za pružanje najbolje moguće analgezije neophodno je da se ženama pruže odgovarajuće relevantne informacije o analgeticima za porod i kontinuirana potporu tijekom samog čina poroda. Postoji cijeli niz farmakoloških i nefarmakoloških metoda. Bez obzira na uzrok i vrstu boli, epiduralna analgezija ostaje zlatni standard za tešku bol. Većina ljudi može dobiti epiduralnu analgeziju, ali neki poremećaji u trudnoći kao i poremećaji zgrušavanja krvi mogu je učiniti neprikladnom. Posljednjih desetljeća zbile su se velike promjene u analgeziji poroda i u shvaćanju pojedinca, ali i društva u cjelini. Od nefarmakoloških metoda liječenja, posljednjih desetljeća najveće promjene u analgeziji su se zbile u svijetlu djelovanja novih metoda poput: kontinuirane podrške jedne osobe i njege, muzike, aromaterapije, porođajne lopatice i posture, transkutane električne nervne stimulacije (TENS), sterilnih injekcije vode, vodene imerzije, hipnoze, vježba disanja, masaže i biološke povratne sprege (60).

7. Sažetak

Trudnoća, za ženski organizam, predstavlja jedno novo, promijenjeno stanje karakterizirano brojnim anatomskim, histološkim, hormonskim, imunološkim, prehrabnim, psihološkim i drugim promjenama. Tokom trudnoće koagulacijski i fibrinolitički sustavi znatno se mijenjaju, dolazi do povećanog stvaranja fibrina i smanjene sposobnosti njegova uklanjanja procesom fibrinolize. Zbog svega navedenog trudnoća uzrokuje hiperkoagulabilno stanje organizma.

U patološkim trudnoćama, poremećaji hemostaze nastaju zbog potrošnje čimbenika koagulacije i trombocita koji se gube procesom diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). Najčešće opstetričke komplikacije udružene s DIK-om su: abrupcija placente, produljena retencija mrtvog fetusa, embolija plodovom vodom, pobačaji inducirani hipertoničnom otopinom natrijeva klorida i ureje, intrauterina infekcija i endotoksični šok, sindrom antifosfolipidnih protutijela i preeklampsija.

Analgezija roditelja s poremećajem zgrušavanja zahtijeva multidisciplinarni pristup i suradnju stručnjaka iz područja hematologije, opstetricije i anesteziologije. Tijekom anesteziološkog liječenja trudnica s hematološkim bolestima i izrade plana anestezije, neophodno je posebnu pažnju usmjeriti na specifičnost hematološkog problema, te komorbiditete i osobitosti opstetričke situacije. Neovisno o uzroku i vrsti boli, epiduralna analgezija ostaje zlatni standard za tešku bol.

Ključne riječi: analgezija roditelja s poremećajem zgrušavanja, DIK, epiduralna analgezija, opstetričke komplikacije.

8. Summary

Pregnancy is a new, changed condition characterized by numerous anatomic, histological, hormonal, immune, nutritional, psychological and other changes of the body. During pregnancy, coagulation and fibrinolytic systems change considerably, resulting in increased fibrin formation and reduced ability to remove it by fibrinolysis. Because of all these changes pregnancy causes the hypercoagulable state of the organism.

In pathological pregnancies, haemostatic disorders are caused by the consumption of coagulation and platelets which are lost through the process of Disseminated Intravascular Coagulation (DIC). The most common obstetric complications associated with DIC are: placental abruption, prolonged retention of the dead fetus, amniotic fluid embolism, hypertensive sodium chloride and urea-induced abortions, intrauterine infections and endotoxic shock, antiphospholipid antibody syndrome and preeclampsia.

Analgesia in maternity with hematological disorders requires a multidisciplinary approach and collaboration of experts in the field of hematology, obstetrics and anesthesiology. During the anesthetic treatment of pregnant women with hematological diseases and the preparation of an anesthesia plan, special attention should be paid to the specificity of the hematological problem, as well as the comorbidities and peculiarities of the ophthalmic situation. Regardless of the cause and type of pain, epidural analgesia remains the gold standard for severe pain.

Keywords: analgesia in patients with clotting disorder, DIC, epidural analgesia, obstetric complications.

9. Literatura

1. Đelmiš J, Orešković S. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 120-4, str. 325-39.
2. Guyton A, Hall J. Medicinska fiziologija XII. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 451-61.
3. Erez O, Mastrolia SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management. *Am J Obst Gynecol* 2015; 213(4): 452-63.
4. Chow L, Farber MK, Camann WR. Anesthesia in the pregnant patient with hematologic disorders. *Hematol/Oncol Clin North Am* 2011; 25(2): 425-43.
5. Dražančić A i sur. *Porodništvo* II. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 1999. str. 104-9.
6. Katz D, Beilin Y. Disorders of coagulation in pregnancy. *BJA* 2015; 115(S2): ii75–ii88.
7. Thachil J, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management. *Blood Rev* 2009; 23: 167-76.
8. Rattray DD, O'Connell CM, Baskett TF. Acute disseminated intravascular coagulation in obstetrics: a tertiary centre population review (1980 to 2009). *J Obstet Gynaecol Canada* 2011; 34: 341-7.
9. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemostasis* 2001; 86: 1327-30.
10. Toh CH, Hoots WK on behalf of the SCC on Disseminated Intravascular Coagulation of the ISTH. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemostasi*; 2007; 5: 604-6.

11. Angstwurm MW, Dempfle CE, Spannagl M. New disseminated intravascular coagulation score: A useful tool to predict mortality in comparison with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Logistic Organ Dysfunction scores. *Crit Care Med* 2006; 34: 314-20.
12. Erez O, Novack L, Beer-Weisel R i sur. DIC score in pregnant women - a population based modification of the International Society on Thrombosis and Hemostasis score. *PLoS One* 2014; 9(4): e93240.
13. Szecsi PB, Jørgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *J Thromb Haemostasis* 2010; 103(4): 718-27.
14. Levi M1, Meijers JC. DIC: which laboratory tests are most useful. *Blood Revi* 2011; 25(1): 33-7.
15. Jonard M, Ducloy-Bouthors AS, Fourrier F. Comparison of Two Diagnostic Scores of Disseminated Intravascular Coagulation in Pregnant Women Admitted to the ICU. *PLoS One* 2016; 11(11): e0166471.
16. Soubra SH, Guntupalli KK. Critical illness in pregnancy: an overview. *Crit Care Med* 2005; 33: S248-55.
17. Munnur U, Karnad DR, Bandi VD i sur. Critically ill obstetric patients in an American and an Indian public hospital: comparison of case-mix, organ dysfunction, intensive care requirements, and outcomes. *Inten Care Med* 2005; 31(8): 1087-94.
18. Baskett TF. Epidemiology of obstetric critical care. *Best Practice & Research. Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22(5): 763-74.
19. Rios FG, Risso-Vázquez A, Alvarez J i sur. Clinical characteristics and outcomes of obstetric patients admitted to the intensive care unit. *Int J Gynecol Obstet* 2012; 119(2): 136-40.

20. Gammill HS, Jeyabalan A. Acute renal failure in pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33: S372-84.
21. Jonard M, Ducloy-Bouthors AS, Boyle E i sur. Postpartum acute renal failure: a multicenter study of risk factors in patients admitted to ICU. *Annals Inten Care* 2014; 4: 36.
22. Gul A, Aslan H, Cebeci A, Polat I, Ulusoy S, Ceylan Y. Maternal and fetal outcomes in HELLP syndrome complicated with acute renal failure. *Renal Failure* 2004; 26(5): 557-62.
23. Koroshi A, Babameto A. Acute renal failure during acute fatty liver of pregnancy. *Nephrol Dial Transplant*; 2002; 17: 1110-2.
24. Gonzalez-Fiol A, Eisenberger A. Anesthesia implications of coagulation and anticoagulation during pregnancy. *Semin Perinatol* 2014; 38(6): 370-7.
25. Gatt S, Camann W. Principles of obstetric anesthesia. In: Powrie RO, Greene MF, Camann W, editors. *De Swiet's medical disorders in obstetric practice*. 5th edition. Chichester (West Sussex): Wiley-Blackwell; 2010, str. 625–32.
26. Ross BK. ASA closed claims in obstetrics: lessons learned. *Anesth Clin North Am* 2003; 21(1): 183–97.
27. Eltzschig HG, Lieberman ES, Camann WR. Regional anesthesia and analgesia for labor and delivery. *New Engl J Med* 2003; 348(4): 319–32.
28. Bucklin BA, Hawkins JL, Anderson JR i sur. Obstetric anesthesia workforce survey: twenty-year update. *Anesthesiology* 2005; 103: 645–53.
29. Wong CA, Scavone BM, Peaceman AM i sur. The risk for cesarean delivery with neuraxial analgesia given early versus late in labor. *New Engl J Med* 2005; 352(7): 655–65.
30. Wang P, Xin XT, Lan H, Chen C, Liu B. Spontaneous cervical epidural hematoma during pregnancy: case report and literature review. *European Spine J* 2011; 2: S176-9.
31. Loo CC, Dahlgre G. Neurological complications in obstetric regional anesthesia. *Int Jo of Obstetic J Obstet Anesth* 2000; 9(2): 99–124.

32. Forsnes E, Occhino A, Acosta R. Spontaneous spinal epidural hematoma in pregnancy associated with using low molecular weight heparin. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 532–3.
33. Firth PG. Anesthesia and hemoglobinopathies. *Anesth Clin* 2009; 27: 321–36.
34. Firth PG, Head CA. Sickle cell disease and anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 101(3): 766–85.
35. Froessler B, Collingwood J, Hodyl NA, Dekker G. Intravenous ferric carboxymaltose for anaemia in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 115.
36. McLintock C, Repke JT, Bucklin B. Hematologic disease in pregnancy. U: Powrie RO, Greene MF, Camann W, editors *DeSwiet's medical disorders in obstetric practice*. 5th edition. Chichester (West Sussex): Wiley-Blackwell; 2010, str. 48–81.
37. Hepner DH, Harnett M, Segal S, et al. Herbal medicine use in parturients. *Anesth Analgesia* 2002; 94: 690–3.
38. Douglas MJ. Platelets, the parturient and regional anesthesia. *Int J Obstet Anesth* 2001; 10(2): 113–20.
39. Fishman EB, Connors JM, Camann WR. Anesthetic management of seven deliveries in three sisters with the May-Hegglin Anomaly. *Anesth Analgesia* 2009; 108(5): 1603–5.
40. Cook TM, Counsell D. Major complications of central neuraxial block: report on the third national audit project of the Royal College of Anaesthetists. *BMJ* 2009; 102(2): 179–90.
41. Cuker A, Connors JM, Katz JT, et al. A bloody mystery. *New Engl J Med* 2009; 361: 1887–94.
42. Stedeford JC, Pittman JA. Von Willebrand's disease and neuraxial anaesthesia. *Anaesthesia* 2000; 55(12): 1228–9.
43. Cohen S, Zada Y. Neuraxial block for von Willebrand's disease. *Anaesthesia* 2001; 56(4): 397.

44. Skeith L, Aw A, Hews-Girard J, Rydz N. A case that illustrates the challenges of managing pregnant patients with antithrombin deficiency: More questions than answers. *Thrombosis Res* 2017; 157: 1-6.
45. Singh AJ, Harnet MJ, Connors MJ i sur. Factor XI deficiency and obstetrical anesthesia. *Anesth Analgesia* 2009; 108(6): 1882–5.
46. Macêdo MB, Brito Jde M, Macêdo Pda S, Brito JA. Primigravida with Bernard-Soulier Syndrome: a case report. *BMC Research Notes* 2015; 8: 178.
47. Peitsidis P, Datta T, Pafilis I, Otomewo O, Tuddenham EG, Kadir RA. Bernard Soulier syndrome in pregnancy: a systematic review. *Haemophilia* 2010. 16(4): 584-91.
48. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic Factors and Preeclampsia. *Semin Nephrol* 2011; 31(1): 33–46.
49. WHO. World health report: make every mother and child count. Geneva: WHO; 2005. str. 63.
50. Maynard SE, Min JY, Merchan J i sur. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Investi* 2003; 111: 649–58.
51. Ahmad S, Ahmed A. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. *Circul Res* 2004; 95: 884–91.
52. Suwaki N, Masuyama H, Nakatsukasa H i sur. Hypoadiponectinemia and circulating angiogenic factors in overweight patients complicated with pre-eclampsia. *Am J Obst Gynecol* 2006; 195: 1687–92.
53. Shan HY, Rana S, Epstein FH, et al. Use of circulating antiangiogenic factors to differentiate other hypertensive disorders from preeclampsia in a pregnant woman on dialysis. *Am J Kidney Dis*; 2008; 51: 1029–32.

54. Young B, Levine RJ, Salahuddin S, et al. The use of angiogenic biomarkers to differentiate non-HELLP related thrombocytopenia from HELLP syndrome. *J Mat Fet Neonat Med* 2009; 1–6.
55. Hladunewich MA, Steinberg G, Karumanchi SA, et al. Angiogenic factor abnormalities and fetal demise in a twin pregnancy. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 658-62.
56. Robinson CJ, Johnson DD, Chang EY, Armstrong DM, Wang W. Evaluation of placenta growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 receptor levels in mild and severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 255–9.
57. Levine RJ, Lam C, Qian C i sur. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *New Engl J Med* 2006; 355: 992–1005.
58. Signore C, Mills JL, Qian C i sur. Circulating soluble endoglin and placental abruption. *Prenat Diagnos* 2008; 28: 852–8.
59. Levine RJ, Maynard SE, Qian C i sur. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *New Engl J Med* 2004; 350: 672–83.
60. Alleemudder DI, Kuponiyi Y, Kuponiyi C, McGlennan A, Fountain S, Kasivisvanathan R. Analgesia for labour: an evidence-based insight for the obstetrician. *Obstet Gynaecol* 2015; 17: 147–55.

10. Životopis

Ingrid Šutić rođena je 07. 11. 1993. godine u Rijeci. Osnovnoškolsko obrazovanje završila je u Osnovnoj školi Pećine, u Rijeci. Za vrijeme osnovne škole osvojila je treće mjesto na državnoj smotri „Lidrano“ 2007. godine. Srednju školu, Prvu sušačku hrvatsku gimnaziju, opći smjer, upisuje 2008. godine. Tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja aktivno se bavi skijanjem i tenisom. Po završetku gimnazije 2012. godine upisuje integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Za vrijeme studija sudjelovala je u studentskim kongresima kao koautor u pisanju tri znanstvena rada i osam poster prezentacija. Na Godišnjem kongresu Hrvatskog društva za vaskularnu kirurgiju, u Poreču 2017. godine, dobila je nagradu za najbolji poster. Od 2013. godine je demonstrator na Zavodu za kemiju i biokemiju.

Aktivno se služi engleskim i talijanskim jezikom. Dobitnica je stipendije za izvrsnost Sveučilišta u Rijeci za 2014. godinu, a od 2016. godine stipendije grada Rijeke. Tijekom studija bila je članica CroMSIC-a (Croatian Medical Students International Committee) u sklopu čije je organizacije, 2017. godine, bila na profesionalnoj studentskoj razmjeni u Španjolskoj, na odjelu za Dermatovenerologiju bolnice „Hospital Universitario Virgen de la Victoria“ u Malagi. U sklopu Erasmus + projekta Europske unije dva mjeseca će odrađivati stručnu praksu na odjelu za Anesteziologiju i odjelu za Ginekologiju u Coimbri (Portugal) 2018. godine.