

# Bolesti jetre u trudnoći

---

Čičak, Mirko

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:184:018360>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI, MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI  
STUDIJI MEDICINE



Mirko Čičak

BOLESTI JETRE U TRUDNOĆI

Diplomski rad

U Rijeci, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI, MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI  
STUDIJI MEDICINE



Mirko Čičak

BOLESTI JETRE U TRUDNOĆI

Diplomski rad

U Rijeci, 2019.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Vedran Frančišković, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc.dr.sc. Aleks Finderle, dr.med.
2. Doc.dr.sc. Tea Štimac, dr. med.
3. Doc.dr.sc. Emina Babarović, dr.med.

Rad sadrži \_\_\_45\_\_\_ stranica, \_\_\_2\_\_\_ slike, \_\_\_0\_\_\_ tablica i 51 literaturna navoda.

## **Zahvala**

*Zahvaljujem se svom mentoru Doc.dr.sc.Vedranu Frančiškoviću, koji mi je pomogao pri pisanju ovog diplomskog rada, ali prije svega na njegovom trudu u radu sa nama studentima, da nam približi naš budući poziv zbog čega sam i zavolio ginekologiju. Isto tako, veliko hvala svim mojim prijateljima, a pogotovo mojoj obitelji, koji su mi bili neiscrpan izvor podrške tokom svih ovih godina studiranja, koje ću zasigurno pamtit, kao jedan od najljepših perioda u mom životu.*

# SAŽETAK

1. Uvod .....	1
1.2. Normalne fiziološke promjene tijekom trudnoće .....	1
1.3. Komplikacije rane trudnoće .....	3
2. Svrha rada.....	3
3. Klasifikacija bolesti jetre u trudnoći .....	4
4. Hyperemesis gravidarum .....	4
4.1. Etiologija.....	5
4.2. Povezanost hyperemesis gravidarum i razine humanog korionskog gonadotropina u trudnoći .....	5
4.3. Ostali čimbenici .....	6
4.4. Znakovi i simptomi: .....	6
4.5. Komplikacije .....	7
4.6. Liječenje.....	7
5. Intrahepatička kolestaza trudnoće.....	9
5.1. Epidemiologija .....	9
5.2. Etiologija .....	9
5.3. Simptomi i znakovi .....	10
5.4. Dijagnostika .....	11
5.5. Liječenje.....	12
6. Akutna masna atrofija jetre trudnoće .....	14
6.1. Patofiziologija .....	15
6.2. Simptomi i dijagnoza .....	16
6.3. Liječenje.....	17
7. Akutni virusni hepatitis.....	18
7.1.1. Hepatitis A virusna infekcija .....	18
7.1.2. Prijenos sa majke na dijete.....	19
7.1.3. Dijagnoza infekcije.....	19
7.1.4. Prevencija/ liječenje .....	20
7.2. Infekcija hepatitis B virusom u trudnoći.....	20
7.2.1. Epidemiologija.....	20
7.2.2. Dijagnostika i profilaksa .....	21
7.2.3. Liječenje.....	22
7.3. Infekcija hepatitis C virusom .....	22

7.3.1. Epidemiologija .....	22
7.3.2. Utjecaj trudnoće .....	23
7.3.3. Metaboličko djelovanje .....	23
7.3.4. Koinfekcija sa HIV-om .....	24
7.3.5. Dijagnoza .....	25
7.3.6. Liječenje .....	25
8. Preeklampsija, eklampsija i HELLP sindrom .....	26
8.1. Etiologija .....	27
8.2. Dijagnoza .....	27
8.3. Liječenje .....	28
9. HELLP sindrom .....	29
10. Ruptura /infarkt jetre. ....	30
11. Autoimuni hepatitis i trudnoća .....	31
12. Trudnoća i tromboza .....	33
13. Rasprava .....	34
14. Zaključak .....	36
15. Sažetak .....	37
16. Summary .....	38
17. Literatura: .....	39
18. Životopis .....	45

## Popis skraćenica i akronima

HELLP sindrom( hemoliza, povišeni jetreni enzimi, sniženi trombociti).

AST-aspartat aminotransferaza

ALT- alanin aminotransferaza

GGT - gama-glutamiltransferaza

ICP – intrahepatička kolestaza u trudnoći

HG – hyperemesis gravidarum

β- hCG – beta humani korionski gonadotropin

AFLP – akutna masna atrofija jetre trudnoće

DIK- diseminirana intravaskularna koagulopatija

BSEP- bile salt export pump (pumpa za izvoz žučnih soli)

FXR- farnesoidni X receptor nuklearnog receptora

Era- estrogenski receptor alfa

Ft4- slobodna frakcija hormona tiroksina

GTD – gestacijska trofoblastična bolest

IVIS – sustav za in vivo snimanje

E2- 17 beta – estradiol

UDCA – ursodeoksikolična kiselina

PBC – primarna bilijarna ciroza

SAMe – S- adenzil – L- metionin

EE – etinilestradiol

PP – perfuzija plazme (plasma perfusion)

LCHAD – dugolančana 3-hidroksiacil-CoA dehidrogenaza

VAERS – sustav izvještavanja o štetnim utjecajima cjepiva

USPSTF – radna skupina za preventivne usluge SAD-a

HCC – hepatocelularni karcinom

CART – kombinirana antiretroviralna terapija

DAAs- direktni antivirusni lijekovi

AIH – autoimuni hepatitis

BCS – Budd-Chiari sindrom



## 1.Uvod

Promjene u normalnom fiziološkom i hormonalnom profilu žene uobičajena su pojava tijekom trudnoće. U domenu tih promjena spadaju i promjene biokemije jetre tijekom trudnoće. Međutim, u oko 3% trudnoća dolazi do razvoja poremećaja jetrene funkcije. Bolesti jetre u trudnoći mogu biti povezane ili nepovezane sa trudnoćom.(1)

Bolest jetre, koja nije povezana sa trudnoćom može se javiti „de novo“ u trudnoći ili se trudnoća može pojaviti u žena sa već postojećom patologijom jetre. Istraživanja i napredak u medicinskoj skrbi rezultirali su poboljšanim, ali još uvijek nedovoljno dobrim ishodima za majku i fetus.(2)Bolesti jetre u trudnoći mogu se javiti, kao posljedica poremećaja tijekom trudnoće, neovisno o trudnoći ili kao posljedica bolesti jetre, koja je postojala prije trudnoće. Bolesti jetre u trudnoći javljaju se uglavnom u drugom ili trećem tromjesečju, a ponekad i u babinju.

### 1.2. Normalne fiziološke promjene tijekom trudnoće

U trudnoći dolazi do porasta intravaskularnog volumena (40-50%), s vrhuncem u 6.mjesecu trudnoće, u većini slučajeva zajedno sa povećanom srčanom frekvencijom i srčanim minutnim volumenom, te smanjenim sistemskim krvožilnim otporom.(3)Ove promjene rezultiraju hiperdinamičnom cirkulacijom; stanjem koje je karakteristično za bolesnike sa dekompenziranom bolesti jetre.(2)Protok krvi kroz jetru ostaje normalan, a veličina jetre se u

trudnoći ne mijenja.(3) Kako je za trudnoću karakteristično povišenje razine estrogena u krvi trudnice, to će rezultirati promjenama u mikrovaskularnoj strukturi krvnih žila i limfe.

Čest je nalaz palmarnog eritema, koji ne predstavlja ozbiljno stanje i obično se prezentira osjećajem pečenja. Također, paukolike teleangiektazije su čest nalaz, uglavnom kod žena bijele rase; rijede kod tamnoputih trudnica. Hemangiomi i glomus tumori se javljaju u oko jedne trećine žena. Čvrsti edem može se razviti na licu i ekstremitetima u posljednjim mjesecima trudnoće, uz varikozitete donjih ekstremiteta i vensku hipertenziju. Za područje usne šupljine karakteristični su hipertrofija desni, gingivitis i piogeni granulom. Zahvaćenost vaginalne sluznice očituje se varikozitetima vulve. Većina ovih gestacijskih vaskularnih promjena, spontano nestaje tijekom postporođajne faze.(4)

Za biokemijske i hematološke parametre uzete tijekom trudnoće, važno je da budu interpretirani u skladu sa normalnim rasponom promjena tijekom trudnoće. Primjerice, majčina alkalna fosfataza, povećava se u trećem tromjesečju, kada se alkalna fosfataza proizvodi iz posteljice i kao rezultat razvoja fetalne kosti. Razina alfa fetoproteina, povećava se u trudnoći, jer alfa fetoprotein nastaje u jetri fetusa. Ostali biokemijski i hematološki parametri uključujući ureu, kreatinin, razinu hemoglobina i protrombinsko vrijeme ostaju nepromijenjeni ili se blago smanjuju zbog hemodilucije. Povišenje transaminaza, bilirubina ili protrombinskog vremena su abnormalna pojava i ukazuju na patološko stanje, koje zahtjeva daljnju procjenu.

Trudnoća se također prepoznaje kao pro-koagulacijsko stanje, jer se povećava sinteza faktora zgrušavanja ( I, II, V, VII, X i XII) i fibrinogena. Mali, klinički beznačajni varikoziteti jednjaka, mogu se pojaviti u do 50% trudnica i to u kasnom drugom i trećem tromjesečju. Oni nastaju zbog kompresije donje šuplje vene, zbog povećanja uterusa i smanjenjem venskog priljeva.

Biopsija jetre rijetko je indicirana u trudnoći, ali ako se i provede, ne donosi dodatne rizike. U principu, histologija jetre ne pokazuje nikakve abnormalnosti u trudnoći, osim povećanja endoplazmatskog retikuluma.(2)

### **1.3. Komplikacije rane trudnoće**

U ranoj trudnoći žene mogu osjećati određene simptome poput mučnine, povraćanja i vaginalnog krvarenja. Mučnina i povraćanje mogu biti blagi, mogu ih uzrokovati različite prehrambene namirnice ili neki lijekovi ili teški; što zahtjeva intravensku primjenu lijekova i tekućine. Oprez je bitan kod propisivanja određenih lijekova, kako bi se izbjegle dodatne nuspojave i potencijalna šteta za fetus. Prilikom procjene vaginalnog krvarenja u ranoj trudnoći, treba isključiti izvanmaterničnu trudnoću. Ako se na pregledu ustanovi intrauterina trudnoća, treba razmotriti mogući pobačaj i pacijenticu savjetovati na odgovarajući način.(5)

## **2. Svrha rada**

Svrha ovog diplomskog rada predstavlja pobliže opisivanje bolesti jetre karakterističnih za trudnoću. U ovom radu ću se osvrnuti na učestalost pojavljivanja, uzročne čimbenike (etiologiju), patofiziologiju, dijagnostiku i liječenje bolesti jetre u trudnoći. Dotaknut ću se i najčešćih bolesti jetre, koje se pojavljuju neovisno o trudnoći.

Rad će se baviti nespecifičnom kliničkom slikom ovih bolesti, koje mogu navesti kliničara na sumnju, da se radi o bolestima drugih organskih sustava. Zbog nespecifičnih simptoma bolesti jetre kliničari mogu imati problema pri postavljanju dijagnoza, a samim time i sa početkom terapije.

### **3. Klasifikacija bolesti jetre u trudnoći**

Bolesti jetre specifične za trudnoću, mogu se podijeliti na one rane trudnoće: hyperemesis gravidarum i one kasne trudnoće: intrahepatička kolestaza trudnoće, akutna masna atrofija jetre trudnoće, preeklampsija/eklampsija i HELLP sindrom. Tijekom trudnoće mogu se razviti bolesti, koje nisu specifične za trudnoću: akutni virusni hepatitisi, autoimuni hepatitis, te stanja poput rupture /infarkta jetre i tromboza u trudnoći. (2)

### **4. Hyperemesis gravidarum**

Komplikacija trudnoće, koju karakterizira povraćanje, mučnina, gubitak težine i dehidracija. Može ju pratiti i osjećaj slabosti. Smatra se ozbiljnijom od jutarnje mučnine. Simptomi se pojavljuju uglavnom u prvom tromjesečju, ali mogu trajati cijelo vrijeme trudnoće. (6)

#### **4.1. Etiologija**

Točni uzroci hyperemesis gravidarum nisu poznati. Čimbenici rizika uključuju prvu trudnoću, višestruku trudnoću, opterećenu obiteljsku anamnezu, trofoblastni poremećaj i povijest poremećaja hranjenja. Hyperemesis gravidarum je definiran kao više od tri povraćanja dnevno, tako da je došlo do gubitka težine više od 5% ili 3 kilograma u odnosu na predporođajnu težinu.(6) Treba isključiti i druga stanja, koja mogu uzrokovati slične simptome, kao što su bolesti jetre i žučnog mjehura, preaktivna štitna žlijezda ili infekcija mokraćnog sustava. Hyperemesis gravidarum je češća u blizanačkih trudnoća, gdje su razine humanog korionskog gonadotropina značajno povišene. Humani korionski gonadotropin može fiziološki stimulirati tireotropinske receptore, rezultirajući supresijom lučenja tireotropina i povišenjem razine tiroksina.(7)

#### **4.2. Povezanost hyperemesis gravidarum i razine humanog korionskog gonadotropina u trudnoći**

Provedena su istraživanja, koja govore o pozitivnoj korelaciji između humanog korionskog gonadotropina, tiroksina i težine oblika hyperemesis gravidarum.(2) Tijekom trudnoće, kada su koncentracije humanog korionskog gonadotropina najviše, postoji prolazna supresija sernuskog tireotropina. U normalnoj trudnoći, razine tireotropina općenito ostaju unutar normalnih, referentnih vrijednosti. Međutim kod nekih trudnica dolazi do supresije lučenja tireotropina. U nekim radovima zaključeno je da visoke koncentracije humanog korionskog gonadotropina u plazmi (>400.000 IU/L), trajno suprimiraju lučenje tireotropina.(7)

### 4.3. Ostali čimbenici

Od ostalih čimbenika za razvoj hyperemesis gravidarum ubrajaju se razni genetski čimbenici (incidencija razvoja hyperemesis gravidarum veća je u žena koje imaju člana obitelji, koji boluje od ove bolesti); psihološki, hormonski, kulturalni čimbenici, ali niti jedan nije definitivno dokazan kao uzrok. (6) Također, smatra se da je povećani dnevni unos zasićenih masnih kiselina jedan od rizičnih čimbenika. Imunološki parametri kao imunoglobulini, C3, C4 i limfociti su značajno povišeni, što govori u prilog imunološkoj aktivnosti u trudnoći. Ako tireotoksikoza prati hyperemesis gravidarum, koncentracije serumskog humanog korionskog gonadotropina, imunoglobulina G i imunoglobulina M rastu u većoj mjeri. Koncentracije serumskog imunoglobulina G, nastale kao odgovor na infekciju u pacijentica sa hyperemesis gravidarum su više, nego u asimptomatskih žena. Istražena je uloga serotonina (5-hidroksitriptamina), ali nije pronađena korelacija između povećanog izlučivanja serotonina i hyperemesis gravidarum. Međutim, pokazalo se da je stimulacija određenih podtipova serotoninskih receptora povezana sa emezom. Infekcija sa H.pylori jedan je od čimbenika za nastanak hyperemesis gravidarum. (8)

### 4.4. Znakovi i simptomi:

- Gubitak težine; >5% od prije trudničke težine
- Dehidracija (uzrokuje ketozu) i konstipaciju
- Prehrambeni deficiti; npr. deficit vitamina B12 (kobalamina), vitamina B1 (tiamina), vitamina B6 (piridoksina)
- Poremećaji u metabolizmu, koji se očituju kao ketoacidoza ili tireotoksikoza

- Stres (emocionalni ili fizički)
- Osjećaj zamora pri obavljanju svakodnevnih aktivnosti(6)

#### **4.5. Komplikacije**

Komplikacije koje su posljedica ovog stanja, mogu biti benigne, ozbiljne, pa čak i opasne po život. Gubitak težine, dehidracija, acidoza od pothranjenosti, alkalozna i hipokalijemija zbog povraćanja, slabost mišića, elektrokardiografske abnormalnosti, tetanija i psihološki poremećaji, spadaju u benignu skupinu. U životno ugrožavajuće komplikacije spadaju: ruptura jednjaka zbog jakog povraćanja, Wernickeova encefalopatija, retinalno krvarenje, oštećenje bubrega, spontani pneumomediastinum, intrauterino usporavanje rasta i smrt fetusa.(8)Od mogućih komplikacija, može se pojaviti epistaksa ( krvarenje iz nosa), kao posljedica koagulopatije, zbog nedostatka vitamina K, uzrokovanog učestalim povraćanjem i dehidracijom. Stanje se liječi zamjenskom terapijom vitamina K, uz korekciju svih faktora zgrušavanja.(9)

#### **4.6. Liječenje**

Zbog učestalog povraćanja, preporučuje se intravenska nadoknada elektrolita, ovisno o postojećem deficitu. Posebna se pozornost odnosi na tiamin, zbog mogućeg nastanka Wernickeove encefalopatije. Uz nadoknadu vitamina koji nedostaju, trudnici se određuju

vrijednosti natrija i kalija, zbog mogućnosti njihova deficita.(6)Odgovarajući nadomjestak parenteralne tekućine i elektrolita, prvi je korak u zbrinjavanju pacijentice sa hyperemesis gravidarum. Često se daju različiti antiemetici u kombinaciji sa vitaminima. Prometazin, proklorperazin, klorpromazin, droperidol-difenhidramin i metoklopramid uobičajeno se koriste za ublažavanje mučnine i povraćanja. Intravenski ili rektalni put primjene lijeka je preporučen u početku, ali kako simptomi počnu slabiti, može se prijeći na oralni put primjene lijeka. Pacijentici se savjetuje izbjegavanje mirisa i namirnica, koji mogu stimulirati povraćanje. Osim antiemetika, piridoksin se pokazao djelotvornim u smanjenju mučnine.(8)

Istraživanje provedeno na Sveučilištu Kalifornija (USA) u periodu od 1992.-1994., pokazalo je da kombinacija droperidola i difenhidramina, smanjuje simptome i remisije hyperemesis gravidarum, uz skraćenje trajanja hospitalizacije, te poboljšava ishod za majku i dijete.(10)

Ondansetron se koristi za sprječavanje jake mučnine i emeze tijekom kemoterapije. Ondansetron je također učinkovit za refraktorne slučajeve. Steroidi se mogu koristiti kao alternativa, kod pacijentica kod kojih standardna terapija nije pokazala učinak. Još je 1953. godine zabilježeno, da je korištenje kortizona dovelo do potpunog nestanka emezije.(8)Postoje određeni rizici za korištenje kortikosteroida u trudnoći, primjerice povećan rizik od nastanka rascjepa usnice i/ili nepca u dojenčadi. Međutim dokazano je da se hidrokortizon i prednizolon inaktiviraju u posteljici i mogu se koristiti u liječenju hyperemesis gravidarum, nakon 12 tjedana.(11) Liječenje steroidima može se započeti već u bolnici i nastaviti u ambulantnim uvjetima i preporučeno je za pacijente koji su otporni na standardnu intravensku hidrataciju i antiemetiku.(8)



## **5. Intrahepatička kolestaza trudnoće**

Intrahepatička kolestaza trudnoće predstavlja stanja, koja se javljaju kao posljedica metaboličkih promjena tijekom trudnoće. Intrahepatička kolestaza trudnoće može dovesti do ozbiljnih komplikacija za majku i dijete.(12) Ovo stanje predstavlja najčešću bolest jetre specifičnu za trudnoću. To je oblik kolestaze, karakteriziran svrbežom (pruritusom) u trudnoći i povišenim razinama serumskih žučnih kiselina u postu ili nakon jela. Bolest ima visoku stopu pojavnosti u kasnijim trudnoćama. (2)

### **5.1. Epidemiologija**

Intrahepatička kolestaza trudnoće pokazuje varijabilnu učestalost, u rasponu od 3-5% trudnica u Čileu, do 0.7% u Velikoj Britaniji, sa rijetkom incidencijom u afričkim zemljama.

Intrahepatička kolestaza trudnoće se obično javlja u trećem tromjesečju, ali se može pojaviti već 7. tjedna trudnoće. Veća učestalost se primjećuje kod žena koje su imale višestruku trudnoću i koje su liječene zbog neplodnosti.(12).

### **5.2. Etiologija**

Smatra se da povišeni metaboliti estrogena i progesterona u trudnoći predstavljaju predisponirajući faktor u nastanku intrahepatičke kolestaze trudnoće. Također, utjecaj na nastanak ovoga stanja imaju genetska i hormonalna komponenta uz čimbenike okoliša.

Segment koji ograničava brzinu enterohepatičke cirkulacije žučnih kiselina određen je pumpom za izlučivanje žučnih soli i inaktiviran je farnesoidnim X receptorom nuklearnog receptora. Intrahepatička kolestaza trudnoće može se liječiti terapijom, koja cilja na interakciju između estrogenskog receptora alfa i farnesoidnog X receptora, koja je jedan od uzroka represije gena za aktivnost pumpe za izlučivanje žučnih soli.(13)

### **5.3.Simptomi i znakovi**

Intrahepatička kolestaza trudnoće se obično prezentira svrbežom, koji može biti blag i podnošljiv za neke pacijente, ali može biti vrlo ozbiljan i onesposobljavajući. Pruritus može smanjiti kvalitetu života pacijenta uzrokujući manjak sna, psihološku patnju i tjeskobu.

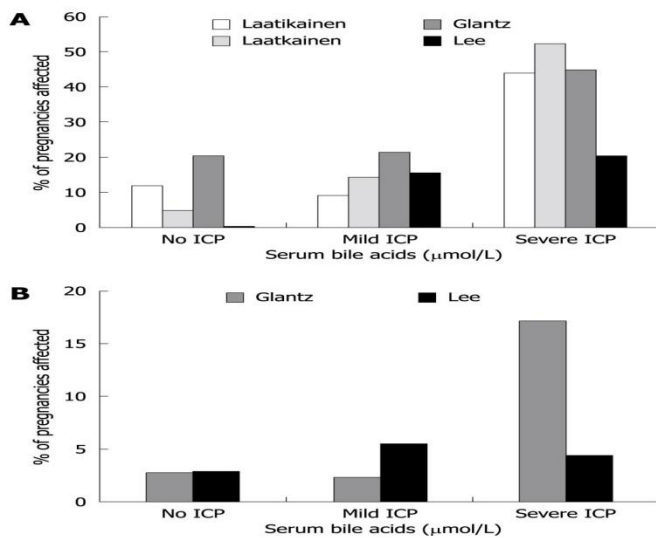
Najčešće se javlja na dlanovima i tabanima i nije povezan sa specifičnim lezijama na koži.

Obično se javlja u trećem tromjesečju. Blaga žutica, sa umjereno povišenim serumskim razinama konjugiranog bilirubina, javlja se u 10-15% slučajeva.

Subklinička steatoreja može se pojaviti zajedno sa malapsorpcijom masti, što može dovesti do deficita vitamina K, što rezultira produljenim protrombinskim vremenom i poslijeporođajnim krvarenjem. Učestalost nastanka žučnih kamenaca i kolecistitisa viša je u žena sa anamnezom intrahepatičke kolestaze trudnoće.(14)

## 5.4. Dijagnostika

Osim fizikalnog pregleda, u dijagnostici se služimo biokemijskim testovima. Mjerenje razine žučnih kiselina u serumu je najkorisniji biokemijski test. Dvije su velike prospektivne kohortne studije perinatalnih ishoda u intrahepatičkoj kolestazi trudnoće objavile povezanost između koncentracije žučnih kiselina u majčinom serumu i rizika od nepovoljnog ishoda trudnoće.(2) Studija je provedena u Švedskoj, i u njoj je svih 45 485 trudnoća testirano na intrahepatičku kolestazu u trudnoći. Uočeno je da se pruritus najčešće pojavljuje u trudnica sa razinama žučnih kiselina na tašte jednako ili više od 10  $\mu\text{mol/L}$ . Pruritus je prijavilo 937 (2,1%) žena, a intrahepatička kolestaza trudnoće je dijagnosticirana u 693 (1,5%). Istraživanja su pokazala da se vjerojatnost komplikacija fetusa povećava za 1-2%, po dodatnoj  $\mu\text{mol/L}$  serumskih žučnih kiselina. Dodatne analize su ustanovile, da fetalne komplikacije nisu nastale, sve dok razine žučnih kiselina nisu bile  $>40 \mu\text{mol/L}$ . Iz prospektivno zabilježenih stopa komplikacija, definirana su dva oblika ovog stanja, blagi (81%) i težak (19%) oblik intrahepatičke kolestaze trudnoće (težak oblik  $>40 \mu\text{mol/L}$ ).(15) **(Slika 1)**.Iako većina žena sa intrahepatičkom kolestazom trudnoće ima povišene vrijednosti transaminaze jetre zajedno sa hiperkolanemijom, treba spomenuti da obje prospektivne kohortne studije nisu prijavile povezanost između koncentracije ALT/AST i nepovoljnih perinatalnih ishoda. Dijagnoza intrahepatičke kolestaze trudnoće se postavlja, ako uz povišene testove jetrene funkcije, imamo pruritus na rukama i nogama, uz povišene razine žučnih kiselina.(2)



**Slika 1.** Grafovi koji pokazuju učestalost obojenja mekonijom amnionske tekućine (A) i prijevremenog porođaja (B) u istraživanju odnosa između razine žučne kiseline u majčinom serumu i štetnih fetalnih ishoda. Razine žučnih kiselina u serumu su podijeljene kao: nema ICP-a ( $<10 \mu\text{mol/L}$ ), blagi ICP ( $10\text{-}40 \mu\text{mol/L}$ ) ili ozbiljan ICP ( $>40\mu\text{mol/L}$ ).<sup>(17)</sup>

## 5.5. Liječenje

Prva linija liječenja intrahepatičke kolestaze trudnoće predstavlja ursodeoksikolična kiselina. Za nju je dokazano, da poboljšava majčine simptome i biokemiju jetre.

Ursodeoksikolična kiselina ima nekoliko funkcionalnih učinaka: djeluje na poboljšani bilijarni transport žučnih kiselina, pokazuje anti-apoptično djelovanje i vjerojatno poboljšava izlučivanje pruritogena, npr. progesteron sulfata, smanjujući osjet svrbeža.<sup>(2)</sup>

Osim toga dokazano djeluje i na smanjenje serumskog bilirubina, aspartat aminotransferaze i alanin aminotransferaze.

Deksametazon djeluje na inhibiciju sinteze placentalnog estrogena, smanjujući izlučivanje prekursora dehidroepiandrosteron sulfata, iz fetalnih nadbubrežnih žlijezda.

Jedno opservacijsko istraživanje 10 pogođenih žena iz Finske, pokazalo je blagotvoran učinak smanjenja razine estriola i estradiola u serumu, te poboljšanja simptoma u ovim slučajevima, primjenom deksametazona. Osim toga, određene studije su pokazale da deksametazon poboljšava biokemiju jetre, uključujući razinu serumske žučne kiseline, a simptomi se nisu javljali nakon prestanka liječenja. Međutim, zbog lakog prolaska kroz posteljicu, ustanovljeno je da ponavljane visoke doze mogu biti povezane sa smanjenom postporođajnom težinom (17)

Premda se rifampicin ne koristi u liječenju intrahepatičke kolestaze trudnoće, dokazano je da značajno smanjuje razine serumske transaminaze i žučnih kiselina, te smanjuje svrbež.

Nedavne studije su pokazale da rifampicin poboljšava detoksikaciju žučnih kiselina, učinak koji je komplementaran sa povećanom razinom izlučivanja žučnih kiselina, izazvanom ursodeoksikoličnom kiselinom. Iz ovoga proizlazi, da bi kombinirana uporaba rifampicina i ursodeoksikolične kiseline, mogla biti učinkovitija, nego monoterapija.(17,18)

S –adenozil-L-metionin je glavni donor metilne skupine, koji je uključen u sintezu fosfatidilkolina i time utječe na sastav i fluidnost jetrenih membrana, a time i na izlučivanje metabolita hormona putem žuči. Djelovanje je opisano kroz istraživanja o njegovom utjecaju na strukturalne i funkcionalne promjene u površinskim membranama hepatocita. Ove promjene igraju ključnu ulogu u indukciji nekih oblika kolestaze izazvanih lijekom, kao etinilestradiolom.(19)

U liječenju se mogu koristiti i pripravci vitamina K. Intrahepatička kolestaza trudnoće je povezana sa rizikom malapsorpcije vitamina toplivih u mastima, zbog smanjene enterohepatičke cirkulacije žučnih kiselina i naknadnog smanjenja unosa u terminalni ileum. Zbog toga mnogi kliničari preporučuju trudnicama oralne pripravke vitamina K, za smanjenje rizika od krvarenja tijekom i nakon trudnoće.(2,17)

Kolestiramin je lijek koji veže žučne kiseline u crijevima, čime smanjuje enterohepatičku cirkulaciju i povećava izlučivanje žučnih kiselina. Provedena su istraživanja, koja su pokazala da je lijek učinkovit u smanjenju svrbeža u intrahepatičkoj kolestazi trudnoće. Ispostavilo se da lijek nema većeg učinka na serumske razine žučne kiseline i druge biokemijske parametre kolestaze. Osim toga, kolestiramin može smanjiti crijevnu resorpciju vitamina K, povećavajući rizik od krvarenja tijekom i nakon trudnoće.(2,17)

## **6.Akutna masna atrofija jetre trudnoće**

Akutna masna atrofija jetre trudnoće predstavlja hitno stanje, koje može biti fatalno za majku i dijete, bez ranog prepoznavanja i prikladnog liječenja. Predstavlja rijetku komplikaciju trudnoće, koja se najčešće javlja pred kraj trudnoće.(2) U posljednjih par godina, smrtnost od ovog stanja je smanjena na 18%, a najčešće nastaje zbog komplikacija, kao što je

diseminirana intravaskularna koagulopatija i infekcija. Poslije poroda, većina majki se dobro osjeća, jer je otklonjen čimbenik, koji je poticao preopterećenje masnim kiselinama. Bolest se može ponovno javiti u budućim trudnoćama, sa nasljednom šansom od 25%(20) Čimbenici rizika za razvoj ovog stanja su nuliparitet, muška novorođenčad te blizanačka trudnoća.(2)

## 6.1. Patofiziologija

Istraživanja pokazuju da je abnormalnost u mitohondrijskoj beta-oksidaciji glavni uzrok nastanka akutne masne atrofije jetre u trudnoći. Enzim 3-hidroksiacil koenzim A dehidrogenaza dugog lanca, ključni je dio mitohondrijskog trifunkcionalnog proteina.

Istraživanja pokazuju da otprilike 1/4 novorođenčadi rođenih od majki sa ovim stanjem, ima defekte u beta oksidaciji i da imaju nedostatak 3-hidroksiacil koenzim A dehidrogenaze, zbog mutacije na jednom ili oba alela alfa podjedinice trifunkcionalnog proteina.(2,21)

Zbog genetskog defekta fetalne masne kiseline se nakupljaju i vraćaju majci preko posteljice.

Zatim se talože u jetri i klinički se očituju, kao bolest jetre majke. Neka istraživanja govore o tome da majke novorođenčadi sa nedostatkom enzima 3-hidroksiacil koenzim A

dehidrogenaze, imaju 79% šansi za razvoj akutne masne atrofije jetre ili HELLP sindroma.

Druga su istraživanja pokazala 20 puta veći rizik od bolesti jetre majke u trudnoći, kod fetusa sa oštećenjima oksidacije masnih kiselina. Akutna masna atrofija jetre trudnoće i HELLP sindrom su multifaktorski poremećaji, koji izazivaju izlučivanje visokih koncentracija metabolita beta oksidacije masnih kiselina.(2)

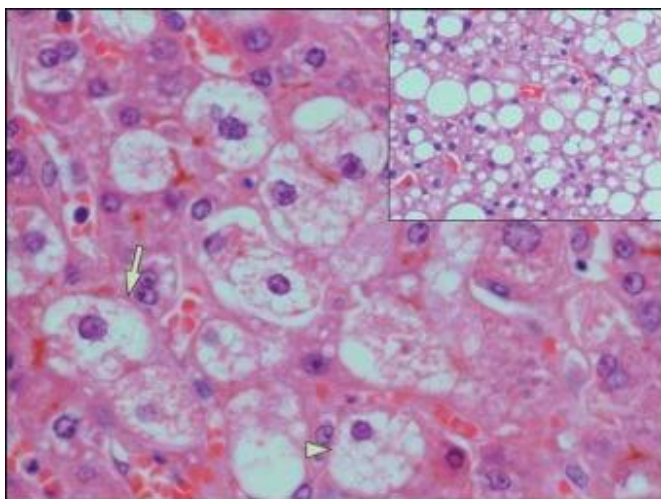
## 6.2. Simptomi i dijagnoza

Početak ovog stanja je između 30. i 38. tjedna trudnoće, iako se u petine slučajeva javlja postnatalno. Simptomi se kreću od nespecifičnih, kao što su mučnina, povraćanje i bol u trbuhu, do onih kod akutnog zatajenja jetre, uključujući hipoglikemiju, koagulopatiju, žuticu, encefalopatiju. Kod određenog broja pacijentica može se razviti preeklampsija.

Dijagnostički nam mogu pomoći biokemijski parametri, uključujući hiperbilirubinemiju i varijabilno povećanje serumskih transaminaza.(2) Biopsija jetre može dati konačnu dijagnozu (**slika 2.**), međutim ona nije uvijek učinjena, zbog povećane šanse od krvarenja. Patohistološka obrada isključuje druge bolesti, kao što su virusni hepatitis, preeklampsiju, HELLP sindrom, intrahepatičku kolestazu trudnoće i autoimuni hepatitis.(20)

Laboratorijski se često ustanovljava leukocitoza, trombocitopenija, kao posljedica bubrežne disfunkcije. Zbog trombocitopenije, protrombinsko vrijeme je produljeno i razine fibrinogena su smanjene, što može posljedično uzrokovati i nastanak diseminirane intravaskularne koagulopatije. Infekcije su česte, pogotovo kod krvarenja u spolnom sustavu ili nakon carskog reza.(2)





**Slika 2.** Prikaz bioptata jetre bolesnika s akutnom masnom atrofijom jetre trudnoće. Mikro- i makro-vezikularne masne kapljice s baloniranim hepatocitima, koji sadrže gustu središnju jezgru. Periportalna područja su često pošteđena. Mikrovakuole se mogu identificirati samo na svježim dijelovima, koji su obojeni na mast s mrljom Oil Red O.(2)

### 6.3. Liječenje

Rana dijagnoza i porođaj, nakon čega slijedi potporna terapija, značajno poboljšavaju ishod ovog stanja i za majku i dijete. Prije 1970. stopa smrtnosti majki iznosila je 92%, ali se nakon toga stopa smrtnosti konstantno smanjuje, da bi danas one iznosile manje od 10%.(2) Akutna masna atrofija jetre trudnoće je ozbiljna bolest, koje ima ograničene terapijske mogućnosti. Početno liječenje uključuje primjenu intravenskih tekućina, glukoze i krvnih proizvoda, uključujući svježe smrznutu plazmu i krioprecipitat. Zadnja opcija u liječenju predstavlja transplantacija, osobito u majki sa teškom diseminiranom intravaskularnom koagulopatijom, sa rupturom jetre i onima sa teškom encefalopatijom.(20)

Istraživanje provedeno u Kini 2014. godine, govori u prilog liječenju kombinacijom izmjene plazme i perfuzije plazme sa konvencionalnom terapijom.

Pravovremeno korištenje postupka izmjene plazme i perfuzija plazme može biti obećavajući tretman za zaustavljanje ili usporavanje napretka ovog stanja.(22)

## **7. Akutni virusni hepatitisi**

### **7.1.1. Hepatitis A virusna infekcija**

Hepatitis A virusni je patogen, koji se prenosi uglavnom feko-oralnim putem. Važno je pridržavati se higijenski mjera i propisa; pogotovo tijekom putovanja u endemska područja. Te mjere uključuju: redovito pranje ruku, pranje namirnica, izbjegavanje konzumiranja neoguljenih plodova i povrća, izbjegavanje otvorenih; sanitarno upitnih izvora pitke vode. Također, može se primjeniti hepatitis A virusno cjepivo, prije polaska u endemska područja. Infekcija hepatitis A virusom ima povoljan klinički ishod, čak i tijekom trudnoće. Infekcija virusom hepatitisa A rijetko je opasna po život, sa stopom smrtnosti od 0,3-0,6%. (23)

### **7.1.2.Prijenos sa majke na dijete**

Prijenos hepatitisa A sa majke na fetus je rijedak, iako postoje slučajevi vertikalnog prijenosa. U tom slučaju infekcija će izazvati gestacijske komplikacije ( mekonijski peritonitis, perforaciju distalnog ileuma), prijevremene kontrakcije, odvajanje posteljice i vaginalno krvarenje. Srednja težina novorođenčadi, rođenih prijevremeno i terminski, bila je od 1778 g do 3000g. Postoji pozitivna korelacija između gestacijskog tjedna u dijagnostici hepatitis A virusne infekcije i tjedna rođenja, što govori o uzročnoj povezanosti. Sve majke su imale potpuni oporavak, nakon infekcije hepatits A virusom.(23,24)

### **7.1.3.Dijagnoza infekcije**

Hepatitis A virus je prvi put dijagnosticiran u stolici zaraženih osoba 1973., što je na kraju dovelo do razvoja dijagnostičkih testova i razvoja cjepiva.(24) Znaci ozbiljnijeg tijeka bolesti predstavljaju vrućica i hipoalbuminemija. Većina djece koja su bila rođena od majki sa hepatitis A virusnom infekcijom, nisu bila zahvaćena i imala su normalne razine protutijela i transaminaza. U rijetkim slučajevima gdje se pojavljuje infekcija sa majke na dijete, ona se može povezati sa fetalnim ascitesom, mekonijevim peritonitisom ili perforacijom distalnog ileuma. Vertikalni prijenos infekcije hepatitisa A nije zabilježen. Također, majke ne treba obeshrabrivati što se dojenja tiče. Dijete treba zaštititi davanjem imunoglobulina ili inaktiviranog cjepiva. Unatoč tome što majke zaražene hepatitis A virusom imaju anti-HAV protutijela i HAV RNA u mlijeku, nema jasnih dokaza da dojenje može prenijeti hepatitis A virusnu infekciju na dijete.(23)

#### **7.1.4.Prevenција/ liječenje**

Iako nema zabilježenog negativnog utjecaja na tijek trudnoće, hepatitis A virusno cjepivo bi se trebalo davati, samo ako za to postoje jasne indikacije.(23) S ciljem prikupljanja izvještaja o neželjenim utjecajima cjepiva protiv hepatitisa A i kombiniranog cjepiva hepatitisa B (Hep AB) u trudnica, osnovan je sustav Izvještavanja o neželjenim utjecajima cjepiva; sustav prijavljivanja. Analizom podataka sustava prijavljivanja nije ustanovljen niti jedan slučaj nuspojava, koji se odnosi na primjenu Hep A cjepiva ili kombiniranog Hep AB cjepiva.(25)

### **7.2.Infekcija hepatitis B virusom u trudnoći**

#### **7.2.1.Epidemiologija**

Hepatitis B virusna infekcija spada u jedne od najčešćih infektivnih bolesti, a procjenjuje se da je oko 800 000 do 1,4 milijuna ljudi u SAD-u zaraženo virusom hepatitisa B. Na svjetskoj razini postoji oko 300 milijuna oboljelih. S obzirom na statističke podatke globalnog javnog zdravstva, hepatitis B virusna infekcija je glavni uzrok hepatocelularnog karcinoma.

Zabilježena je prevalencija od 0.7 - 0.9% za infekciju kroničnim hepatitis B virusom u trudnoći u SAD-u, sa više od 25 000 novorođenčadi, koja su rođena od zaraženih majki.(26)

Perinatalna transmisija odgovorna je za oko 50% prijenosa infekcije. Nažalost, pokazalo se da će probir za prenatalni faktor rizika, izostaviti mnoge kronične hepatitis B virusne infekcije među trudnicama, te tako propustiti mogućnost prekida perinatalnog prijenosa.(26)

## 7.2.2. Dijagnostika i profilaksa

Provjera infekcije hepatitisom B kod trudnica, radi identificiranja novorođenčadi koja će zahtjevati profilaksu protiv perinatalne infekcije, predstavlja standard trenutne medicinske prakse utemeljen na dokazima. Radna skupina za preventivne usluge SAD-a preporučuje pregled trudnica na infekciju hepatitis B virusom, već kod prvog prenatalnog posjeta.

Preporuka se temelji na velikim studijama, koje su se bazirale na bazama podataka sustavnih pregleda u razdoblju od 2001. do 2008. godine. Sustavnim pregledom kontrolnih ispitivanja iz 2006. godine, uvidjelo se da profilaktičko zbrinjavanje novorođenčadi smanjuje perinatalni prijenos hepatitis B virusne infekcije. Zaključak istraživanja je bio da nisu pronađeni dokazi o korisnom ili štetnom utjecaju probira na hepatitis B virusnu infekciju u trudnica.(27) Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje cijepljenje za svu novorođenčad i od 2012. godine 183 zemlje su pokrenule univerzalno cijepljenje protiv hepatitisa B. U programu Svjetske zdravstvene organizacije stoji da sva novorođenčad rođena od HbsAg pozitivnih majki, trebaju primiti cjepivo protiv hepatitisa B i hepatitis B imunoglobulin, što je prije moguće nakon rođenja.(2) Društvo za majčinsko-fetalnu medicinu preporučuje obavljanje rutinskih pregleda tijekom trudnoće na hepatitis B virusnu infekciju sa majčinskim HbsAg testom.

Novorođenčad rođena od HbsAg pozitivnih majki, od majki kod kojih nemamo dokumentiran ili nam je nepoznat HbsAg status, trebaju primiti hepatitis B cjepivo i imunoglobulin unutar 12 sati od rođenja.

Kod trudnica sa hepatitis B virusnom infekcijom, predlaže se testiranje virusnog opterećenja hepatitis B virusom u trećem tromjesečju. U trudnica sa virusnim opterećenjem iznad 6-8 log 10 kopija /ml, hepatitis B virusno cjepivo je indicirano radi smanjenja mogućnosti intrauterine infekcije fetusa. Također, žene sa hepatitis B virusnom infekcijom treba poticati na dojenje, dok dijete pri rođenju primi imunoprofilaksu.(26)

### **7.2.3.Liječenje**

Usprkos primitku pasivne i aktivne imunoprofilakse, prijenos hepatitis B virusa javlja se u četvrtine novorođenčadi, rođenih od majki sa razinama HBV DNA većim od 200 000 IU/mL. Preporučuje se primjena tri antivirusna lijeka, koji su sigurni u trudnoći kao lamivudin, telbivudin i tenofovir disoproksil fumarat. Od ova tri lijeka tenofovir disoproksil fumarat je najpropisivaniji zbog svoje djelotvornosti i povoljnog profila sigurnosti.(28,29)

Međutim, studije pokazuju, da niti jedan od ova tri lijeka nije povezan sa prijevremenim porođajem, kongenitalnim malformacijama ili nižim Apgar indeksom. Antiviralna terapija poboljšava supresiju hepatitis B virusa i smanjuje mogućnost prenošenja infekcije na dijete, u majki sa kroničnom hepatitis B infekcijom, u usporedbi sa trudnicama, koje su primile samo cjepivo ili imunoglobuline.(30)

## **7.3. Infekcija hepatitis C virusom**

### **7.3.1. Epidemiologija**

Diljem svijeta, do 8% trudnica zaraženo je virusom hepatitisa C. Samo u SAD-u, prevalencija antenatalne hepatitis C virusne infekcije iznosi 1-2.5%. Primarni način zaraze predstavlja perkutana izloženost krvi iz nesterilnih injekcija ili igala. Ostali načini uključuju vertikalni prijenos sa majke na dijete, djeljenje kontaminiranih uređaja za upotrebu droga, izloženost zaraženoj krvi ili krvnim produktima kroz profesionalne ili druge načine, te spolni

odnos. Rizik za prijenos hepatitis C virusne infekcije na plod iznosi 2-8%. (31,32) Hepatitis C virus može uzrokovati akutni i kronični oblik. Akutni oblik je u 75% slučajeva asimptomatski; od simptoma se mogu javiti mučnina, slabost, povraćanje, žutica. Određeni postotak pacijenata (15-45%), u periodu od 6 mjeseci spontano prevlada infekciju. Oni koji ne prevladaju infekciju, „akumuliraju“ virus. Kao i kod akutnog oblika i kronični oblik je u početku asimptomatski, iako vrlo brzo može uzrokovati ozbiljne komplikacije jetre. Oko 30% pacijenata sa kroničnim hepatitisom C razvit će cirozu, koja je glavni čimbenik razvoja hepatocelularnog karcinoma. Hepatocelularni karcinom je glavni uzrok smrti bolesnika sa hepatitis C virusnom infekcijom. (36)

### **7.3.2. Utjecaj trudnoće**

Serumske razine alanin aminotransferaze imaju tendenciju smanjenja tijekom drugog i trećeg tromjesečja u trudnoćama koje su komplicirane hepatitis C virusnom infekcijom, a zatim se vraćaju na razinu kao prije trudnoće. Studije su također pokazale statistički značajno povišenje razine hepatitis C virus RNA u drugom i trećem tromjesečju, dok imamo i studije koje nisu zabilježile statistički značajan porast hepatitis C virus RNA. (31,32)

### **7.3.3. Metaboličko djelovanje**

Hepatitis C virus djeluje na metabolizam lipida u hepatocitima, uzrokujući taloženje lipidnih kapljica u stanicama jetre. Lipidne kapljice predstavljaju mjesto djelovanja virusa, što se pripisuje kasnijoj cirozi. Steatoza, čest simptom kod ovih pacijenata znak je smanjene beta oksidacije i lipogeneze „de novo“. Formacije lipidnih kapljica mogu pospješiti inzulinsku rezistenciju i razvitak dijabetesa tip 2. (36)

#### 7.3.4. Koinfekcija sa HIV-om

Neonatalna transmisija javlja se u 3-5% hepatitis C virus RNA pozitivnih majki, bez koinfekcije sa HIV-om ili sa HIV infekcijom, ali uz primjenu kombinirane antiretroviralne terapije. Koinfekcija sa HIV-om uz visoke serumske razine hepatitis C virus RNA, značajno doprinosi prenošenju hepatitis C virusne infekcije na dijete.(2,34)

Neki stručnjaci zagovaraju testiranje na hepatitis C infekciju, kod svih trudnica sa intrahepatičkom kolestazom trudnoće. Nedavno provedeno istraživanje pokazalo je veću mogućnost razvitka intrahepatičke kolestaze trudnoće u trudnica sa hepatitis C virusnom infekcijom. Istraživanje se temeljilo na dokumentaciji o pregledima trudnica u dobi od 18 do 45 godina, u razdoblju od 6 godina. Rezultati su pokazali da je od 91 trudnice sa hepatitis C infekcijom, 41 (45%) od tih žena imalo i intrahepatičku kolestazu trudnoće. Bolesnice sa hepatitis C infekcijom uz intrahepatičku kolestazu trudnoće, imale su značajno viši medijan virusnog opterećenja, u usporedbi sa trudnicama bez intrahepatičke kolestaze trudnoće.(2,35)

Također, majčina hepatitis C infekcija je povezana sa većom stopom prijevremenih poroda. Ne postoje dokazi kako način poroda (porod glavicom ili zatkom), može utjecati na vertikalnu transmisiju hepatitis C virusa. Prijevremena ruptura membrane, invazivni postupci (amniocenteza) ili određeni intrapartalni događaji, mogu pospješiti prijenos infekcije na dijete. Dojenje nije kontraindicirano kod žena sa hepatitis C virusnom infekcijom.(2)



### 7.3.5. Dijagnoza

Kod trudnica, koje su pozitivne na hepatitis C virus protutijela preko enzimskog imunotesta, potrebno je dobiti hepatitis C virus RNA. Može se odrediti i virusni genotip, ako je prisutno virusno opterećenje, što potvrđuje aktivnu infekciju. Odsustvo hepatitis C virus RNA može ukazivati na preboljelu infekciju ili lažno pozitivnu. Kod dojenčadi rođene od hepatitis C virus pozitivnih majki, probir se završava nakon prve godine, zbog prisustva majčinih protutijela koja se pasivno kreću preko posteljice, od majke do fetusa. Ako se testiranjem utvrdi da je novorođenče pozitivno na protutijela hepatitisa C, treba se odrediti hepatitis C virus RNA, da bi se potvrdila ili opovrgnula dijagnoza.(36)

### 7.3.6. Liječenje

Hepatitis C je prethodno bio liječen kombiniranjem pegiliranog interferona alfa i ribavirina. Međutim, ova se kombinacija više ne primjenjuje u trudnoći, zbog utvrđenih učinaka na fetalni rast i teratogenost. Za ribavirin je dokazano da utječe na nastanak abnormalnosti u razvoju lubanje, čeljusti, nepca, oka, udova i kostura u animalnim modelima. Za pegilirani interferon također na animalnim modelima, dokazano je da ima abortivni učinak, sa izazivanjem neplodnosti. Tu je i problem utjecaja pegiliranog interferona alfa na mentalno zdravlje.(36) Trenutno ne postoji cjepivo ili tretman za prevenciju hepatitis C infekcije. Studije nužno ne podupiru porođaj carskim rezom, kao sredstvo za spriječavanje vertikalnog prijenosa.(37) Novi direktni antivirusni lijekovi u koje spada sofosbuvir, ledipasvir, simeprevir, paritaprevir, ombitasvir, daklatasvir imaju potencijal za sniženje razine hepatitis C RNA. Ustanovljen je i minimalni toksični učinak ovih lijekova uz prikazan kontinuirani virološki odgovor.

Podatci preuzeti od animalnih studija korištenjem ovih lijekova pokazali su minimalni teratogeni učinak. Ledipasvir i sofosbuvir nisu pokazali nikakav negativan učinak na fetalne ishode u animalnim studijama, te su proglašeni kategorijom B od strane Agencije za hranu i lijekove. Za usporedbu simeprevir je označen kategorijom C, zbog toga što studije pokazuju njegov utjecaj na smanjenje fetalne težine, intrauterinalni gubitak ploda te malformacije na skeletu novorođenčeta. Međutim, unatoč minimalno štetnom efektu dobivenom na animalnim studijama, ne postoje jedinstvene smjernice primjene direktnih antivirusnih lijekova u liječenju hepatitis C virus infekcije. Američka udruga za proučavanje bolesti jetre zajedno sa Američkim društvom za infektivne bolesti, napravila je zasebne smjernice za liječenje, koje koriste direktne antivirusne lijekove.(36,38)

## **8.Preeklampsija, eklampsija i HELLP sindrom**

Preeklampsija predstavlja multisistemska poremećaj, koji se definira kao hipertenzija ( $> 140/90$  mmHg) „de novo“, obično nakon 20. tjedna trudnoće, u kombinaciji sa proteinurijom ( $>300$  mg/dan) zajedno sa bubrežnom insuficijencijom, zahvaćanjem jetre, neurološkim ili hematološkim komplikacijama ili ograničenjem rasta fetusa.(2,39)Preeklampsija zahvaća oko 3-5% svih trudnoća i najčešće se pojavljuje između 20. tjedna trudnoće do 4 tjedna nakon porođaja. HELLP sindrom se smatra teškim oblikom preeklampsije.

Utjecaj hipertenzije na preeklampsiju objavila je velika studija koja je analizirala materijale od prve publikacije do lipnja 2013. Ova studija je uključivala 55 manjih studija, oko 790 000 trudnoća, u kojima su bile trudnice sa kroničnom hipertenzijom, uključujući prospektivne i retrospektivne skupine te populacijske studije. Rezultati studija su pokazali veću učestalost preeklampsije u trudnica sa kroničnom hipertenzijom. (40)

### **8.1. Etiologija**

Etiologija preeklampsije nije poznata. Pretpostavlja se da abnormalna placentacija uzrokuje hipoperfuziju određenog dijela placente, što se kod nekih pacijenata razvija do endotelne disfunkcije, uzrokujući multisistemski poremećaj. Kako trofoblast ne uspijeva prodrijeti u sluznicu maternice nastaje defektna perfuzija placente što se pogoršava sa trudnoćom. (41) Posljedičnim otpuštanjem endotelina, dušikovog oksida, prostanglandina iz placente, dolazi do agregacije trombocita, endotelne disfunkcije i arterijske hipertenzije.

Smatra se da je zahvaćenost jetre u ovom stanju sekundarno u odnosu na taloženje fibrina u jetrenim sinusoidima, što rezultira opstrukcijom sinusa i kasnijom jetrenom ishemijom. Ta kombinacija sinusoidalne opstrukcije jetre i ishemije rezultira supkapsularnim hematomima, parenhimskim krvarenjem i rupturom jetre. (2)

### **8.2. Dijagnoza**

Klinički znakovi preeklampsije uključuju glavobolju, bol u gornjem desnom kvadrantu, promjene vida, mučninu i povraćanje. Kod nekih trudnica se može javiti hiperrefleksija. Povišenje serumskih transaminaza pojavljuje se u 30% slučajeva.

Poremećaj testova funkcije jetre u bolesnika sa preeklampsijom predstavlja znak teške bolesti.

Ako se kod takvih pacijentica ne uspostavi hitna kontrola hipertenzije i porod, dolaze u rizik za razvoj disfunkcije bubrega, infarkta jetre, cerebralnog krvarenja, hematoma.(2)

### **8.3.Liječenje**

Liječenje preeklampsije je suportivno. Jedini način predstavlja porod (carskim rezom ili induciranim porodom) i stoga bi porod trebalo osigurati što je prije moguće; pogotovo ako je jasno prepoznat fetalni stres ili „propadanje „ majke. Ako se radi o trudnoći ispod 34 tjedna, potrebno je dati glukokortikoide, radi promicanja zrelosti pluća u ploda i porod će biti odgođen za 24-48h. Ako se radi o trudnoći poslije 34. tjedna, trudnica će roditi, čim je medicinsko osoblje za to spremi. Zbog rizika od krvarenja, pacijenti dobivaju nadomjestke vitamina K.U slučaju visokog tlaka trudnici se daju intravenski labetalol, hidralazin, peroralno nifedipin. (2)

## 9. HELLP sindrom

HELLP sindrom je prvi put opisan od Weinsteina 1982. godine i pojavljuje se u otprilike 10-20% žena sa preeklampsijom.(2) Antepartalni ili postpartalni HELLP sindrom predstavljaju opstetričku hitnost, koja zahtjeva stručno znanje i vrhunske kliničke vještine.

Zbog podmuklosti i promjenjive prirode bolesti, ovaj sindrom je bio tema mnogih kliničkih rasprava oko standardiziranja dijagnostičkog protokola kod ove bolesti.(41) Hemoliza, povišeni jetreni enzimi i niski trombociti prepoznati su u sklopu zajedničkog sindroma, koji se pojavljuje kao komplikacija eklampsije, preeklampsije.

Dijagnoza HELLP sindroma temelji se na hemolizi, prisutnoj na temelju pregleda perifernog razmaza krvi, povišenih razina nekonjugiranog bilirubina, niskih razina serumskog haptoglobina, povišenju jetrenih enzima i brojem trombocita ispod 100 000/mm(4); nakon što se isključe drugi uzroci hemolize i trombocitopenije. HELLP sindrom se može pojaviti u žena sa normalnim krvnim tlakom, odražavajući multisistemsku prirodu preeklampsije i srodnih poremećaja.(2,42) Osim laboratorijskih, na dijagnozu HELLP-a nas upućuju klinički simptomi. Mogu biti prisutni bol u gornjem desnom kvadrantu ili epigastriju, mučnina, povraćanje, glavobolja, rijede krvarenje i žutica. Značajan broj bolesnica je asimptomatski. Osim spomenutih simptoma, provedene su studije o utjecaju HELLP sindroma na razvoj drugih ozbiljnih komplikacija i ustanovljeno je da su žene sa postpartalnim HELLP sindromom imale značajno višu incidenciju plućnog edema i zatajenja bubrega.

Istraživanjem je ustanovljeno da je HELLP sindrom za trudnicu najopasniji u postporođajnom razdoblju.(2,43) U 85% slučajeva HELLP sindroma prisutna je hipertenzija, uz proteinuriju.

Može se pojaviti diseminirana intravaskularna koagulopatija sa nalazom povećanih produkata razgradnje fibrina, niskog fibrinogena i sekundarnog porasta protrombinskog vremena.(2)

Snimanje abdomena treba napraviti u svih žena sa HELLP sindromom, sa posebnim naglaskom kod osoba sa bolovima u trbuhu, ramenima ili hipotenziji, kako bi se dijagnosticirali po život opasni subkapsularni hematomi, rupture, krvarenje ili infarkti, zabilježeni u do 45% osoba sa HELLP sindromom.(2,43)Biopsija jetre se ne preporučuje, jer se dijagnoza temelji na kliničkim simptomima i zbog rizika od krvarenja, kao posljedica trombocitopenije. Liječenje je isto kao i kod pacijentica sa preeklampsijom.(2)

## **10.Ruptura /infarkt jetre.**

Ruptura, infarkt i krvarenje jetre mogu zakomplicirati HELLP sindrom, eklampsiju, preeklampsiju i akutnu masnu atrofiju jetre u trudnoći, te se smatraju u oko 50% slučajeva uzrokom smrti. Klinički se ovo stanje prezentira bolovima u trbuhu, groznicom, tresavicom, u težim slučajevima hipovolemijskim šokom i kardiovaskularnim kolapsom. Laboratorijskom obradom se utvrđuje abnormalno povišenje transaminaza, leukocitoza i anemija.

Ako nastali hematomi stvaraju poteškoće, može se intervenirati koagulantnom terapijom, profilaktičkim antibioticima i transfuzijom.(2) Intrahepatičko krvarenje sa rupturom predstavlja najopasnije stanje povezano sa jetrom u trudnoći. Sa boljim razumijevanjem ovog stanja, sve više pacijenata preživljava ovu komplikaciju.

Treba napomenuti da se intrahepatičko krvarenje može ponoviti u idućim trudnoćama, a žene koje trpe ovu komplikaciju trudnoće i ponovno zatrudne, treba pažljivo pratiti u pogledu razvoja preeklampsije.(2,45) U slučaju hemodinamske nestabilnosti, potrebna je hitna angiografija s embolizacijom jetrene arterije i/ili kirurška intervencija. Kirurški zahvat uključuje povezivanje i resekciju jetrene arterije. Jetra se u većini slučajeva oporavi, ali ukoliko postoje područja intenzivnog infarkta, može doći do smrti zbog višeorganskog zatajenja ili rupture jetre.(2)

## **11. Autoimuni hepatitis i trudnoća**

Povijesni podatci o trudnoći kod autoimunog hepatitisa govore o nepovoljnim ishodima za majku i fetus. Autoimuni hepatitis je kronična bolest, nepoznata uzroka koju karakterizira trajna upala i nekroza jetre. Predstavlja multiorganski poremećaj koji se javlja kod muškaraca i žena u svim dobnim skupinama. Najčešća komplikacija u majke predstavlja „nagla autoimuna aktivnost ove bolesti“, koja se pojavljuje u gestacijskom (7-21% slučajeva) ili češće u postpartalnom periodu (11-81% slučajeva). U većini slučajeva, bolest se kontrolira davanjem imunosupresivne terapije, ali u određenim slučajevima bolest može uzrokovati dekompenzaciju jetre i potrebu za njenom transplantacijom.(2) U dobro kontroliranih pacijenata sa autoimunim hepatitisom, očekuje se uspješan završetak trudnoće. Trenutno, ne postoji optimalno liječenje za autoimuni hepatitis.

Studije pokazuju, da je loša kontrola bolesti u godini prije trudnoće i odsutnost imunosupresivne terapije povezana sa lošim ishodima trudnoće. Od liječenja se preporučuje azatioprin, kao klinički dokazano siguran lijek, uz pažljivi nadzor trudnice tokom trudnoće, ali i nekoliko mjeseci nakon poroda.(46,47) Ova bolest može utjecati na ishod trudnoće, a trudnoća na tijek bolesti. Prisutnost autoantitijela može biti faktor rizika za nepovoljan ishod trudnoće kod pacijenata sa autoimunim hepatitisom.(48) Unatoč potencijalnim rizicima za majku i fetus tijekom terapije imunosupresivnim lijekovima, kao prijevremeni porod i niska porođajna težina, nisu zabilježene ozbiljnije komplikacije tijekom primitka transplatata. Da bi se spriječilo odbacivanje transplatata, kao posljedica gravidnog stanja (zbog povećane imunološke aktivnosti), razumno je pričekati dvije godine od primitka transplatata do početka trudnoće. U terapiji autoimunog hepatitisa, najčešće se primjenjuju kortikosteroidi, azatioprin i ciklosporin. Iako uporaba kortikosteroida može izazvati određene komplikacije, kao dijabetes i osteoporoza, stopa fetalnih malformacija iznosi oko 3,5%. Iako su istraživanja provedena na životinjama pokazala određeni utjecaj azatioprina na razvoj fetalnih abnormalnosti, klinički podatci govore o veoma malom teratogenom riziku. Iako postoje podatci o većoj stopi timusne hipoplazije, limfopenije i hipogamaglobulinemije u djece rođene od majki, koje su uzimale azatioprin, ova stanja su bila uglavnom reverzibilna nakon rođenja i nisu ostavljala dugotrajne posljedice u djece.(2,49)



## 12. Trudnoća i tromboza

Trudnoća sa fiziološkog aspekta, predstavlja prokoagulacijsko stanje karakterizirano povišenjem vrijednosti faktora zgrušavanja i razine fibrinogena.. Budd-Chiarijev sindrom može se pojaviti „de novo“ u trudnoći ili trudnoća može rezultirati produženim trombotskim djelovanjem. Budd-Chiarijev sindrom predstavlja stanje karakterizirano otežanom odvodnjom venske krvi iz jetre. Pojedini autori koriste termin Budd-Chiarijev sindrom kada govore o trombotičkoj i ne trombotičkoj opstrukciji velikih jetrenih vena i vene kave inferior između jetre i desnog atrija. Budd-Chiarijev sindrom je dvosmislen pojam jer ne pruža informacije o morfološkim značajkama opstrukcije i strani na kojoj se opstrukcija nalazi.(50) Budd-Chiarijev sindrom se najčešće javlja u trudnica, zbog već spomenute povećane prokoagulantne aktivnosti.

Dobro kontroliran i liječen Budd-Chiarijev sindrom, ne predstavlja kontraindikaciju za stanje trudnoće. Trenutno, postoje određene nedoumice oko antikoagulacijske terapije. Pacijenti trebaju biti u potpunosti informirani o mogućim rizicima takve trudnoće.(50,51)

Povijesno gledano, izvješća o Budd-Chiarijevom sindromu u trudnoći povezivana su sa lošim ishodima za fetus i majku, a bila je i veća učestalost smrti, kao posljedica portalne hipertenzije ili zatajenja jetre. Stope 5- godišnjeg preživljenja trudnica sa Budd-Chiarijevim sindromom poboljšane su sa 50% na oko 90%, zbog efikasnije terapije.(2)

## 13. Rasprava

Kao što je spomenuto na početku, bolesti jetre u trudnoći predstavljaju specifičnu skupinu bolesti, zbog njihove kliničke slike, simptomatologije i terapije. Međutim, ova skupina bolesti predstavlja veliki izazov kliničarima, zbog mogućnosti razvitka komplikacija i potencijalnog ugrožavanja zdravlja majke i djeteta. Kliničarima brza i kvalitetna dijagnostička procjena predstavlja temelj, kako bi ih se moglo razlikovati od patologije jetre, koja se razvija neovisno o trudnoći. Prvi problem koji se javlja predstavlja rasprostranjenost određenih poremećaja. Stručnjaci nisu ustanovili razlog povećane incidencije intrahepatičke kolestaze trudnoće u Južnoj Americi u odnosu na afričke zemlje, gdje je ovo stanje rijetkost. Simptomi ove bolesti javljaju se obično u trećem tromjesečju trudnoće, iako određeni postotak trudnica bilježi pojavljivanje već u 7. tjednu.(12) Također, u liječenju postoje nedoumice oko primjene deksametazona, za koji je dokazano da djeluje na inhibiciju sinteze placentalnog estrogena, smanjuje razine estriola i estradiola u serumu i poboljšava biokemiju jetre. Sa druge strane, neki stručnjaci su skeptični po pitanju njegove upotrebe, zbog dokazanog utjecaja na smanjenje porođajne težine djeteta i oštećenja neurona.(17) Studije su oprečne i po pitanju koristi kortikosteroida u liječenju hyperemesis gravidarum. Iako je još 50-ih godina dokazan utjecaj kortizona na nestanak emezije, određene studije govore o njegovom utjecaju na razvoj malformacija kod djeteta (rascjep usne ili nepca). (8) Pojava simptoma hyperemesis gravidarum također je upitna, jer se određenom broju pacijentica stanje utvrđuje i poslije prvog tromjesečja trudnoće. (6) Stručnjaci su nesuglasni i oko primjene novih direktnih antivirusnih lijekova u terapiji hepatitis C virusne infekcije.

Istraživanja pokazuju da pojedini lijekovi iz ove skupine (ledipasvir i sofosbuvir) nisu imali negativne učinke na zdravlje majke i fetusa, dok je simeprevir uzrokovao smanjenje fetalne težine, intrauterinalni gubitak ploda ili malformacije na skeletu novorođenčeta. Iz tog razloga nemamo jedinstvenih smjernica za primjenu tih lijekova.(36,38) Slične sam nepodudarnosti primjetio i kod terapije autoimunog hepatitisa, gdje su istraživanja provedena na animalnim studijama pokazala njegov negativan utjecaj na razvoj malformacija u fetusa, dok druge literature govore o njegovom veoma niskom teratogenom riziku. (2,49)

Postavlja se logičko pitanje, kako liječiti pacijenticu sa vrlo nespecifičnom kliničkom slikom i uz to odabrati najadekvatniju terapiju s obzirom na njeno stanje, uz što manji broj nuspojava i kontraindikacija? Smatram kako je na znanstvenicima i kliničarima veliki izazov po pitanju uspostavljanja dijagnostičkog protokola za bolesti jetre u trudnoći, koje se očituju nespecifičnom kliničkom slikom. Također, problem je u tome što se bolesti drugih organskih sustava prezentiraju na sličan način. Samo koordiniranom suradnjom različitih specijalističkih grana možemo očekivati napredak u liječenju ove skupine bolesti.

## 14. Zaključak

Bolesti jetre u trudnoći nisu učestala skupina bolesti, zbog povećanog rizika od majčinog i fetalnog mortaliteta, postale su predmet interesa brojnih znanstvenika. Pojedina stanja iz ove skupine bolesti, očituju se neproporcionalnom zemljopisnom rasprostranjenošću (npr. intrahepatička kolestaza trudnoće). Znanstvenici nemaju jasan odgovor na to.

Također, problem predstavlja često nespecifična klinička slika (primjer hyperemesis gravidarum), koja može nalikovati na poremećaj drugog organskog sustava. Zbog nespecifičnosti kliničke slike, kliničari mogu imati problema u određivanju diferencijalne dijagnoze i postavljanju radne dijagnoze. O pravilnoj dijagnozi ovisi izbor terapije i njena kvaliteta.

Zbog složenosti bolesti jetre, liječenje zahtijeva koordiniranu suradnju više specijalističkih grana. Kvalitetno uzeta anamneza, može puno olakšati postavljanje radne dijagnoze i što raniji početak liječenja, koji trudnici sa bolešću jetre može spasiti život. Također, bitna je obiteljska anamneza, da bi vidjeli, dali je netko prije u obitelji imao slična stanja. Na taj način se može pripremiti buduće trudnice na rizik pojave bolesti jetre u trudnoći. Trudnici koja razvije bolest jetre, treba biti pružena adekvatna skrb od specijaliste sa iskustvom u liječenju ove bolesti. Trudnica ima pravo na detaljno informiranje o svim rizicima, koje ova skupina bolesti može uzrokovati.

## 15. Sažetak

Bolesti jetre u trudnoći javljaju se u oko 3-5% trudnica i povezane su sa značajnim rizikom za majku i fetus. Podijeljene na one koje se javljaju u prvom tromjesečju (kao hyperemesis gravidarum) i one koje se javljaju tijekom drugog i trećeg tromjesečja (akutna masna atrofija jetre trudnoće, preeklampsija, HELLP sindrom itd.)

Zbog nespecifičnih simptoma, lako ih se može zamijeniti sa drugim jetrenim bolestima, koje se javljaju neovisno o trudnoći. Bolesti jetre nespecifične za trudnoću mogu se javiti „de novo“ u trudnoći ili pacijentica može imati patologiju jetre prije trudnoće.

Za ranu i kvalitetnu terapiju, bitno je razlučiti dali je bolest jetre specifična ili nespecifična za trudnoću. Samo na taj način možemo izbjeći dodatne rizike, koji mogu ugroziti zdravlje majke i fetusa.

Ovaj pregledni rad obrađuje rizične čimbenike, dijagnostičke protokole, i terapijske mogućnosti za bolesti jetre u trudnoći. Zbog složenosti prirode ovih bolesti, postoje određena neslaganja među znanstvenicima po pitanju terapije. Međutim, zahvaljujući napretku na polju fetomaternalne medicine, stope smrtnosti su značajno smanjene.

Ključne riječi: Trudnoća, hyperemesis gravidarum, HELLP sindrom, bolesti jetre nespecifične za trudnoću, bolesti jetre „de novo“.

## 16. Summary

Liver diseases in pregnancy occurs in about 3-5% of pregnant women and are associated with significant risk for mother and fetus mortality. They are divided into those occurring in the first trimester (such as hyperemesis gravidarum) and those occurring in second and third trimester (acute fatty liver of pregnancy, preeclampsia, HELLP syndrome etc.).

Because of unspecific symptoms they can be easily replaced with other liver diseases, that occur independently of pregnancy. Liver diseases that are unspecific for pregnancy, may occur „de novo“ in pregnancy or patient may have liver pathology prior to pregnancy.

For early and high quality therapy, it is important to distinguish whether the liver disease is specific or not specific to pregnancy. Only in this way, we can avoid additional side effects and drug contraindications, which can endanger the health of the mother and the fetus.

This review deals with the risk factors, diagnostic protocols and therapeutic options for liver diseases in pregnancy. Because of the complex nature of these diseases, there are some disagreements among scientists on therapy. However, due to progress in the field of fetal-maternal medicine, mortality rate have been significantly reduced.

**Keywords:** Pregnancy, hyperemesis gravidarum, HELLP syndrome, liver diseases unspecific to pregnancy, liver diseases „de novo“.

## 17.Literatura:

- 1) Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet*. 2010 Feb 13;375(9714):594-605.
- 2) Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol*. 2016 Apr;64(4):933-45.
- 3) [www.poliklinika-harni.hr/Bolesti-jetre-i-trudnoca](http://www.poliklinika-harni.hr/Bolesti-jetre-i-trudnoca)
- 4) Henry F, Quatresooz P, Valverde-Lopez JC, Piérard GE. Blood vessel changes during pregnancy: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(1):65-9.
- 5) Pontius E, Vieth JT. Complications in Early Pregnancy. *Emerg Med Clin North Am*. 2019 May;37(2):219-37.
- 6) [En.wikipedia.org/wiki/Hyperemesis\\_gravidarum](https://en.wikipedia.org/wiki/Hyperemesis_gravidarum)
- 7) Lockwood CM, Grenache DG, Gronowski AM. Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations. *Thyroid*. 2009 Aug;19(8):863-8.
- 8) Kuşcu NK, Koyuncu F. Hyperemesis gravidarum: current concepts and management. *Postgrad Med J*. 2002 Feb;78(916):76-9.
- 9) Robinson JN, Banerjee R, Thiet MP. Coagulopathy secondary to vitamin K deficiency in hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol*. 1998 Oct;92(4 Pt 2):673-5.
- 10) Nageotte MP, Briggs GG, Towers CV, Asrat T. Droperidol and diphenhydramine in the management of hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Jun;174(6):1801-5.

- 11) Summers, A. Emergency management of hyperemesis gravidarum. *Emerg Nurse*. 2012 Jul;20(4):24-8.
- 12) [En.wikipedia.org/wiki/Intrahepatic\\_cholestasis\\_of\\_pregnancy](http://en.wikipedia.org/wiki/Intrahepatic_cholestasis_of_pregnancy)
- 13) Song X, Vasilenko A, Chen Y, Valanejad L, Verma R, Yan B, Deng R. Transcriptional dynamics of bile salt export pump during pregnancy: mechanisms and implications in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology*. 2014 Dec;60(6):1993-2007.
- 14) Thomas Pusch and Ulrich Beuers. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2: 26.
- 15) Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology*. 2004 Aug;40(2):467-74.
- 16) Ashraf A Almashhrawi, Khulood T Ahmed, et al. Liver diseases in pregnancy: Diseases not unique to pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 21; 19(43): 7630–8.
- 17) Victoria Geenes, Catherine Williamson; Intrahepatic cholestasis of pregnancy. May 7, 2009; 15(17): 2049-66.
- 18) Marschall HU, Wagner M, Zollner G, Fickert P, et. al. Complementary stimulation of hepatobiliary transport and detoxification systems by rifampicin and ursodeoxycholic acid in humans. *Gastroenterology*. 2005 Aug;129(2):476-85.
- 19) Boelsterli UA, Rakhit G, Balazs T. Modulation by S-adenosyl-L-methionine of hepatic Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase, membrane fluidity, and bile flow in rats with ethinyl estradiol-induced cholestasis. *Hepatology*. 1983 Jan-Feb;3(1):12-7.



- 20) [En.wikipedia.org/wiki/Acute\\_fatty\\_liver\\_of\\_pregnancy](https://en.wikipedia.org/wiki/Acute_fatty_liver_of_pregnancy)
- 21) Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y, Gibson B, Sims HF, Strauss AW. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med*. 1999 Jun 3;340(22):1723-31.
- 22) Ding J, Han LP, Lou XP, Geng LN, Liu D, Yang Q, Gao S. Effectiveness of combining plasma exchange with plasma perfusion in acute fatty liver of pregnancy: a retrospective analysis. *Gynecol Obstet Invest*. 2015;79(2):97-100.
- 23) S. A. Chaudhry, G. Koren. Hepatitis A infection during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2015 Nov; 61(11): 963–1.
- 24) Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y, Daudi N, et.al. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. *Gastroenterology*. 2006 Apr;130(4):1129-34.
- 25) Moro PL, Museru OI, Niu M, Lewis P, Broder K. Reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System after hepatitis A and hepatitis AB vaccines in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Jun;210(6):561.e1-6.
- 26) Jodie Dionne-Odom, Alan T.N. Tita, Neil S. Silverman. Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. January 2016 Volume 214, Issue 1, 6–14.
- 27) Lin K, Vickery J. Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009 Jun 16;150(12):874-6.
- 28) T Kushner and M Sarkar. Chronic Hepatitis B in Pregnancy. *ClinLiverDis (Hoboken)*. 2018 Jul; 12(1): 24–8.

- 29) Pan CQ, Mi LJ, Bunchorntavakul C, Karsdon J, Huang WM, Singhvi G, Ghany MG, Reddy KR. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection by highly viremic pregnant women: a case series. *Dig Dis Sci*. 2012 Sep;57(9):2423-9.
- 30) Brown RS Jr, McMahon BJ, Lok AS, Wong JB et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016 Jan;63(1):319-33.
- 31) B. L. Hughes, C. M. Page, J. A. Kuller. Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. November 2017 Volume 217, Issue 5, Pages B2–12.
- 32) Gervais A, Bacq Y, Bernuau J, Martinot Met. al. Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2000 Feb;32(2):293-9.
- 33) Resti M, Azzari C, Mannelli F, Moriondo M, Novembre E, de Martino M, Vierucci A. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. *BMJ*. 1998 Aug 15;317(7156):437-41.
- 34) Snijde wind IJ, Smit C, Schutten M, Nellen FJ, Kroon FP, Reiss P, van der Ende ME. Low mother-to-child-transmission rate of Hepatitis C virus in ART treated HIV-1 infected mothers. *J Clin Virol*. 2015 Jul;68:11-5.
- 35) Belay T, Woldegiorgis H, Gress T, Rayyan Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy with concomitant hepatitis C virus infection, Joan C. Edwards SOM, Marshall University. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr;27(4):372-4.

- 36)Pratima Dibba, Rosann Cholankeril, Andrew A. Li, MeeraPatelet. al. Hepatitis C in Pregnancy. *Diseases*. 2018 Jun; 6(2): 31.
- 37) Ghamar Chehreh ME, Tabatabaei SV, Khazanehdari S, Alavian SM. Effect of cesarean section on the risk of perinatal transmission of hepatitis C virus from HCV-RNA+/HIV- mothers: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Feb;283(2):255-60.
- 38) European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. August 2018Volume 69, Issue 2, Pages 461–511.
- 39)Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et. al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens*. 2014 Apr;4(2):97-104.
- 40)Bramham K, Parnell B, Nelson-PiercyC et.al.Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014; 348: g2301
- 41)Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*. 2009 Mar;30 Suppl A:S32-7.
- 42) James N, Martin Jr,Carl H. Rose, C. M. Briery. Understanding and managing HELLP syndrome: The integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. October 2006Volume 195, Issue 4, Pages 914–34.
- 43)Kjell H, Einar S, and Ulrich A.The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009; 9: 8.
- 44) Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome versus severe preeclampsia: onset at <or =28.0 weeks' gestation. *Am J ObstetGynecol*. 2000 Dec;183(6):1475-9.

- 45) Greenstein D, Henderson JM, Boyer TD. Liver hemorrhage: recurrent episodes during pregnancy complicated by preeclampsia. *Gastroenterology*. 1994 Jun;106(6):1668-71.
- 46) Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut*. 2001 Jan;48(1):97-102.
- 47) Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, Heneghan MA. Out comes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun*. 2012 May;38(2-3):J239-44.
- 48) Schramm C, Herkel J, Beuers Uet. al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: out come and risk factors. *Am J Gastroenterol*. 2006 Mar;101(3):556-60.
- 49) Danesi R, Del Tacca M. Teratogenesis and immunosuppressive treatment. *Transplant Proc*. 2004 Apr;36(3):705-7.
- 50) Ludwig J, Hashimoto E, McGill DB, van Heerden JA. Classification of hepatic venous outflow obstruction: ambiguous terminology of the Budd-Chiari syndrome. *Mayo Clin Proc*. 1990 Jan;65(1):51-5.
- 51) Rautou PE, Angermayr B, Garcia-Pagan JC, Moucari R, et. al. Pregnancy in women with known and treated Budd-Chiari syndrome: maternal and fetal outcomes. *J Hepatol*. 2009 Jul;51(1):47-54.

## **18. Životopis**

Mirko Čičak rođen 28.6. 1992. godine u Splitu. Osnovnu školu „Domovinske zahvalnosti“, pohađao je u Kninu (1999-2007). Srednjoškolsko obrazovanje je nastavio u „Lovre Montija“, također u Kninu (2007-2011), gdje je pohađao smjer opće gimnazije, koju je završio sa odličnim uspjehom. 2012. godine upisao je Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine u Rijeci. Na ljeto 2016 volonirao je u Općoj bolnici „Hrvatski ponos“ Knin, na zavodu za ginekologiju i opstetriciju.