

Intenzivno liječenje trudnica s HELLP sindromom

Ptičar, Erika

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:184:049392>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINA

Erika Ptičar

INTENZIVNO LIJEČENJE TRUDNICA S HELLP SINDROMOM

Diplomski rad

Rijeka, 2024. godina

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINA

Erika Ptičar

INTENZIVNO LIJEČENJE TRUDNICA S HELLP SINDROMOM

Diplomski rad

Rijeka, 2024. godina

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

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u/na

_____ pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Aleks Finderle, dr. med.

2. doc. dr. sc. Mirna Bobinac, dr. med.

3. prof. dr. sc. Alen Protić, dr. med.

Rad sadrži 37 stranica, 5 tablica i 60 literaturnih navoda.

Zahvala

Zahvaljujem se dragoj mentorici prof. dr. sc. Vlatki Sotošek na ukazanom povjerenju i pomoći pri izradi diplomskog rada. Također velika hvala na njenoj ažurnosti i pristupačnosti.

Veliko hvala mojim roditeljima Damiru i Đurđici koji su mi svih ovih šest godina pružali neizmjernu podršku. Hvala mojem bratu Deanu koji je cijelo vrijeme vjerovao u mene. Hvala i cijeloj mojoj široj obitelji i prijateljima koji su se radovali svim mojim uspjesima i nestrpljivo iščekivali završetak svake moje akademske godine.

Hvala mojem Antoniu koji me bodrio i podsjećao me na sve moje ranije uspjehe kako bih se lakše nosila s novim izazovima.

Hvala svim mojim kolegama koji su me ipak najbolje mogli razumjeti u nekim trenucima.

Hvala im na svojoj pomoći i zajedničkom učenju. Radujem se našim daljnjim uspjesima koji nas čekaju u novom životnom poglavlju. Nadam se da ćemo i dalje znati podijeliti, kako one dobre tako i loše trenutke, kao i do sada.

Popis skraćenica i akronima

| | |
|---------------|--------------------------------------------------------|
| ADMA | engl. asymmetric dimethylarginine |
| AFLP | engl. Acute Fatty Liver Pregnancy |
| AFS | antifosfolipidni sindrom |
| Angs-2 | engl. angiopoietin-2 |
| ALT | engl. alanin aminotransferaze |
| APACHE | engl. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation |
| ARDS | engl. Acute Respiratory Distress Syndrome |
| AST | engl. aspartate aminotransferase |
| BMI | engl. Body Mass Indeks |
| CT | engl. computed tomography |
| DDHA | engl. dimethylaminohidrolaze |
| DIK | diseminirana intravaskularna koagulacija |
| DM | dijabetes melitus |
| ET-1 | engl. endotelin-1 |
| Fas | fas receptor |
| FasL | fas ligand |
| Gal-1 | engl. galectin-1 |
| GCS | engl. Glasgow Coma Scala |
| HELLP sindrom | engl. Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets |
| HSP 70 | engl. heat shock protein 70 |
| HUS | hemolitičko-uremički sindrom |
| ITP | idiopatska trombocitopenična purpura |
| i.v. | intravenski |
| JIL | jedinica intenzivnog liječenja |

| | |
|---------------|-------------------------------------------------------------|
| LDH | engl. lactate dehydrogenase |
| LMWH | engl. Low Molecular Weight Heparin |
| LSEC | engl. Liver Sinusoidal Endothelial Cell |
| MAHA | mikroangiopatska hemolitička anemija |
| MTHFR | engl. methylenetetrahydrofolate reductase |
| MPM | engl. Mortality Probability Model |
| MR | engl. Magnetic Resonance Imaging |
| NO | dušikov oksid |
| PP 13 | engl. placental protein 13 |
| SAPS | engl. Simplified Acute Physiological Score |
| sEng | engl. soluble endoglin |
| SLE | sistemski lupus eritematozus |
| SSP | svježe smrznuta plazma |
| sVEGFR-1 | engl. soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 |
| TLR-4 | engl. toll like receptor-4 |
| TNF- α | engl. tumor necrosis factor-alpha |
| TPE | engl. Therapeutic Plasma Exchange |
| VEGF | engl. vascular endothelial growth factor |

Sadržaj

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. UVOD | 1 |
| 2. SVRHA RADA..... | 2 |
| 3. DEFINICIJA HELLP SINDROMA | 2 |
| 3.1. Etiopatogeneza HELLP sindroma | 2 |
| 3.2. Čimbenici rizika za razvoj HELLP sindroma | 4 |
| 3.3. Dijagnoza trudnica s HELLP sindromom..... | 5 |
| 3.4. Diferencijalna dijagnoza trudnica s HELLP sindromom..... | 8 |
| 4. LIJEČENJE TRUDNICA S HELLP SINDROMOM..... | 9 |
| 4.1 Kortikosteroidna terapija u trudnica s HELLP sindromom..... | 10 |
| 4.2. Primjena magnezijeva sulfata u trudnica s HELLP sindromom..... | 10 |
| 5. LIJEČENJE KOMPLIKACIJA U TRUDNICA S HELLP SINDROMOM U JEDINICAMA INTENZIVNE MEDICINE | 11 |
| 5.1. Regulacija krvnog tlaka u trudnica s HELLP sindromom..... | 11 |
| 5.2. Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) u trudnica i roditelja s HELLP sindromom | 12 |
| 5.3. Strojna ventilacija u trudnica s HELLP sindromom | 14 |
| 5.4. Hemodijaliza u trudnica s HELLP sindromom..... | 14 |
| 5.5. Ruptura i subkapsularni hematomi jetre u trudnica s HELLP sindromom | 15 |
| 5.6. Terapijska izmjena plazme (eng. therapeutic plasma exchange, TPE) u trudnica s HELLP sindromom | 16 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 6. BODOVNI SUSTAVI U JEDINICAMA INTENZIVNE MEDICINE U TRUDNICAMA S HELLP SINDROMOM | 16 |
| 6.1. APACHE II | 17 |
| 6.2. GCS..... | 19 |
| 6.3. SOFA SKOR | 20 |
| 6.4. SAPS II..... | 21 |
| 6.5. MPM..... | 21 |
| 7. RASPRAVA..... | 21 |
| 8. ZAKLJUČAK..... | 24 |
| 9. SAŽETAK | 25 |
| 10. SUMMARY | 26 |
| 11. LITERATURA..... | 27 |
| 12. ŽIVOTOPIS..... | 37 |

1.UVOD

HELLP (engl. Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets) sindrom predstavlja teško kliničko stanje trudnica obilježeno anemijom, povišenim jetrenim enzimima i trombocitopenijom (1). Prvi put je opisan 1982. godine od strane Weinstein i sur. (2). U praksi se za dijagnozu ovog sindroma koriste dvije klasifikacije, Mississippi-Triple i Tennessee klasifikacija (1). Komplikacije povezane s HELLP sindromom, poput diseminirane intravaskularne koagulacije, akutnog respiracijskog distres sindroma, akutnog zatajenja bubrega, rupture jetre i subkapsularnog hematoma jetre, fulminantnog zatajenje jetre i multiorganskog zatajenja, najčešći su razlozi hospitalizacije trudnica u jedinicama intenzivnog liječenja. Osim toga postoje i brojne fetalne komplikacije poput prematuriteta, neonatalne trombocitopenije neutropenije i leukopenije, intrauternini zastoje u rast i respiracijskog distres sindrom. Za liječenje trudnica s HELLP sindromom važan je multidisciplinarni pristup ginekologa, anesteziologa, kirurga, pedijatra (neonatologa), oftalmologa, nefrologa i hepatologa. Ne postoje nikakve adekvatne preventivne mjere stoga je od velike važnosti poznavanje raznolikosti simptoma, dijagnoze i diferencijalne dijagnoze kako bi se trudnice s HELLP sindromom na vrijeme prepoznale, pružila im se adekvatna terapija te izvršio transport u tercijarnu zdravstvenu ustanovu, koja ima dostupnu jedinicu intenzivnog liječenja. Maternalna smrtnost i perinatalni mortalitet najbolji su pokazatelji kako kvalitete antenatalne skrbi tako i opremljenosti zdravstvenog sustava neke države. Iako je vidljiv napredak antenatalne zaštite i kvaliteta zdravstvene skrbi općenito, maternalna smrtnost i perinatalni mortalitet kod trudnica s HELLP sindromom i dalje ostaje visok, osobito u zemljama u razvoju (2).

2. SVRHA RADA

Svrha ovog preglednog rada je opisati dosadašnje spoznaje liječenja trudnica s HELLP sindromom. Cilj rada je definirati HELLP sindrom te ukratko prikazati njegovu etiopatogenezu i rizične čimbenike, opisati složenost dijagnoze, diferencijalne dijagnoze i liječenje trudnica s HELLP sindromom.

3. DEFINICIJA HELLP SINDROMA

HELLP sindrom je akronim za skup znakova koji čine hemolizu eritrocita s mikroangiopatskom anemijom, povišene vrijednosti jetrenih enzima u serumu i smanjen broj trombocita. Najčešće predstavlja komplikaciju i progresiju teške preeklampsije, no neka istraživanja govore o tome kako ta stanja mogu imati i različitu etiologiju (1). Ovaj sindrom javlja se u 0,2-0,6% svih trudnoća, dok je učestalost preeklampsije 5-7%. Od 4-12% trudnica s razvijenom preeklampsijom, razvit će HELLP sindrom (2). Bolest se najčešće očituje između 32. i 34. tjedna gestacije, a u 30% trudnica razvije se nakon poroda (3). Ako se bolest razvije prije 27. tjedna trudnoće u 20-30% trudnica razvit će se težak oblik bolesti s brzim nastupom kliničkih simptoma te se povezuje sa zastojem fetalnog rasta (4).

3.1. Etiopatogeneza HELLP sindroma

Etiologija HELLP sindroma nije u potpunosti razjašnjena, no neka istraživanja svoje hipoteze o etiopatogenezi ovog sindroma temelje na određenim genskim mutacijama (majčinih i fetalnim) te upalnim procesima (4).

Sustavni upalni proces u HELLP sindromu potaknut je ishemijsko-reperfuzijskom ozljedom placente. Ona nastaje kada se spiralne arterije ne uspijevaju remodelirati zbog neadekvatne invazije trofoblasta. U takvim uvjetima aktivira se endotel lučeći antiangiogene čimbenike i dolazi do multiorganskih mikrovaskularnih ozljeda. Ako fetus ima nasljedni defekt u oksidaciji

masnih kiselina, njihova abnormalna oksidacija i otpuštanje metaboličkih posrednika također uzrokuju disfunkciju endotela (1). Vaskularni endotelni čimbenik rasta (engl. vascular endothelial growth factor, VEGF) glavni je faktor rasta endotelnih stanica i regulator fiziološke i patološke angiogeneze. Njegova je koncentracija u serumu i izražaj njegovih receptora na stanicama viši u trudnih žena (4). Polimorfizam za VEGF gen ima učinak na razvoj HELLP sindroma (5). U trudnica s HELLP sindromom povećane su koncentracije topljivog endogлина (engl. soluble endoglin, sEng) i topljivog receptora vaskularnog endotelnog čimbenika rasta-1 (engl. soluble vascular endothelial growth factor receptor-1, sVEGFR-1) koji sprječavaju vezanje VEGF za njegov receptor (4). Galektin-1 (Gal-1) je bjelančevina koja ima ključnu ulogu u diferencijaciji stanica trofoblasta i angiogenezi te imunološkoj prilagodbi majke (6). U serumu trudnica s HELLP sindromom nađeno je da je Gal-1 značajno povišen. Otkriveno je kako postoji negativna korelacija između razine Gal-1 u serumu i broja trombocita (4). U tkivu placente nalazi se dimetilaminohidrolaza (engl. dimethylaminohydrolase, DDHA). To je enzim koji razgrađuje asimetrični dimetilarginin (engl. asymmetric dimethylarginine, ADMA). U trudnica s HELLP sindromom povećane su vrijednosti ADMA koji inhibira sintezu dušikova oksida (NO) uzrokujući endotelnu disfunkciju (4). Nekroza jetrenih sinusoidalnih endotelnih stanica (engl. liver sinusoidal endothelial cells, LSECs) jedan je od poremećaja u podlozi HELLP sindroma (4). Povišene koncentracije angiopoetina-2 (engl. angiopoietin-2, Angs-2) uz visoke vrijednosti heat-shock protein 70 (Hsp 70) dovode do aktivacije LSECs i njihove nekroze. U trudnica s HELLP sindromom LSECs pokazuju povećan izražaj Fas receptora (Fas) na koje se veže Fas ligand (FasL) porijeklom iz placente uzrokujući njihovu apoptozu (4). Varijante gena Fas povezane su s rizikom nastanka HELLP sindroma (5). U trudnica s HELLP sindromom poremećena je ugradnja placentarnog proteina 13 (engl. placental protein 13, PP 13) u membranu sinciotrofoblasta. Ova molekula ima snažno imunomodulacijsko djelovanje polarizirajući neutrofile prema fenotipu koji dopušta rast posteljice. Osim toga povisuje

koncentracije faktora tumorske nekroze-alpha (engl. tumour necrosis factor-alpha, TNF- α) koji aktivacijom LSECs, dovodi do njihove nekroze (4). Inhibina A je glikoproteinski hormon koje proizvodi posteljica već od 4. tjedna trudnoće. Njegova precizna biološka funkcija u trudnoći ostaje nejasna, no određene studije pokazuju kako postoji njegova povećana proizvodnja u ekstraviloznom trofoblastu trudnica s HELLP sindromom (4, 7). Inhibin A inhibirajući Aktivin A smanjuje izražaj VEGF (4). Povišene vrijednosti Endotelina-1 (ET-1) značajne su u patogenezi preeklampsije, no zbog svojih učinaka (poticanje hipertenzije, hemoliza, smanjenje trombocita) važne su i u etiopatogenezi HELLP sindroma (4, 8).

Do danas nije pronađen točan genski uzrok nastanka HELLP sindroma. Pokazano je kako je moguća određena povezanost između polimorfizma gena metilentetrahidrofolat reduktaze (MTHFR) C677T i razvoja HELLP sindroma. MTHFR gen ima ulogu u metabolizmu homocisteina, aminokiseline koja potencijalno ima toksični učinak na endotel. Istraživanje je pokazalo kako polimorfizam ovog gena nema utjecaja na razvoj preeklampsije, što ukazuje na različitu etiologiju ovih dvaju poremećaja. Također su ustanovljene moguće veze između polimorfizam Bcl-1 i razvoja HELLP sindroma te kako Bcl-1 nositeljstvo ima utjecaj na koncentraciju jetrenih enzima i broj trombocita. Mutacije TLR-4 (engl. toll-like receptor-4) povezuju se s razvojem HELLP sindroma (5).

3.2. Čimbenici rizika za razvoj HELLP sindroma

Preeklampsija je kliničko stanje koje karakterizira hipertenzija i značajna proteinurija, u prethodno zdrave žene, koje se javlja nakon 20. tjedna trudnoće (9). HELLP sindrom najčešće se razvije kao komplikacija teške preeklampsije, no ponekad se on javlja samostalno (1). Stoga postoje određeni rizični čimbenici koji se razlikuju kod žena s HELLP sindromom u odnosu na one s preeklampsijom. Višerotke su u povećanom riziku od razvoja HELLP sindroma, dok se nuliparitet smatra rizičnim čimbenikom za preeklampsiju. Pokazalo se da žene starije od 25 godina češće razviju HELLP sindrom dok su žene mlađe od 20 i starije od 45 u većem riziku

od razvoja preeklampsije (2). Loši ishodi u prethodnim trudnoćama, liječenje metodama potpomognute oplodnje i poremećaji placentacije također su čimbenici rizika za razvoj HELLP sindroma. (2,10). Kronične bolesti srca, sistemski lupus eritematosus (SLE) i kronične bolesti jetre stanja su prije trudnoće koje povećavaju rizik za razvoj HELLP sindroma (10).

Malmstrom i sur. u svojem su kohortnom istraživanju pokazali da postoje razlike u čimbenicima rizika za nastanak HELLP sindroma u prvoj u odnosu na drugu trudnoću. Tako je indeks tjelesne težine (engl. Body Mass Indeks, BMI) značajan faktor rizika za prvu trudnoću, ali ne i za drugu. U ovu grupu čimbenika rizika pripada i dijabetes melitus (DM) koji je značajan čimbenik rizika u prvoj, ali ne i u drugoj trudnoći. Žene kod kojih se neki od hipertenzivnih poremećaja razvio ranije u toku prve trudnoće imaju veći rizik za razvoj HELLP sindroma u drugoj trudnoći u odnosu na žene kod kojih se poremećaj razvio kasnije u toku prve trudnoće. Ipak HELLP sindrom u prvoj trudnoći predstavlja zaštitni čimbenik rizika u drugoj trudnoći (11). Leeners i sur. izvijestili su kako razlika između dviju trudnoća manja od 24 mjeseca predstavlja dodatan čimbenik rizika (12).

3.3. Dijagnoza trudnica s HELLP sindromom

Ako se HELLP sindrom javlja neovisno o preeklampsiji njegova dijagnoza može biti veoma izazovna. Prema Tennessee klasifikaciji (Tablica 1.) dijagnoza HELLP sindroma postavlja se kada je prisutna hemoliza s povišenim vrijednostima laktat dehidrogenaze (LDH) (≥ 600 IU/L), bilirubinom ($>1,2$ mg/dL) i smanjenim vrijednostima haptoglobina (<1 g/L) te povećanim koncentracijama jetrenih enzima aspartat transaminaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT) (≥ 70 IU/L) i trombocitima ($\leq 100 \times 10^9$ /L). Mississippi-Triple klasifikacija (Tablica 1.) temelji se na broju trombocita. Prema toj klasifikaciji razlikuju se tri klase. Prva i druga povezane su s hemolizom koju prati LDH (≥ 600 IU/L) te AST i ALT (≥ 70 IU/L), a broj trombocita u prvoj klasi iznosi ($\leq 50 \times 10^9$ /L), a u drugoj između (50 i 100×10^9 /L). Klasa tri uključuje samo LDH

(≥ 600 IU/L) dok su vrijednosti AST i ALT (≥ 40 IU/L), a vrijednosti trombocita ($\geq 100 \times 10^9$ /L) (13). Osim toga ovisno u prisutnosti ili odsutnosti određenih znakova HELLP sindroma, on može biti potpun ili nepotpun. Potpuni HELLP sindrom je stanje kad su prisutna sva tri poremećaja, a nepotpun ako je odsutan neki od njih (hemoliza eritrocita, smanjen broj trombocita, povišena razina jetrenih enzima) (13).

Tablica 1. Tennessee i Mississippi-Triple klasifikacija HELLP sindroma(13)

| HELLP sindrom | Tennessee klasifikacija | Mississippi-Triple klasifikacija |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klasa 1. | trombociti $\leq 100 \times 10^9$ /L AST ≥ 70 IU/L LDH ≥ 600 IU/L | trombociti $\leq 50 \times 10^9$ /L AST or ALT ≥ 70 IU/L LDH ≥ 600 IU/L |
| Klasa 2. | | trombociti $\leq 100 \times 10^9$ /L $\geq 50 \times 10^9$ /L AST or ALT ≥ 70 IU/L LDH ≥ 600 IU/L |
| Klasa 3. | | trombociti $\leq 150 \times 10^9$ /L $\geq 100 \times 10^9$ /L AST or ALT ≥ 40 IU/L LDH ≥ 600 IU/L |

Mikroangiopatska hemolitička anemija (MAHA) nastaje kada crvena krvna zrnca velikom brzinom prolaze kroz lumen malenih krvnih žila s oštećenom intimom, disfunkcionalnim endotelom i naslagama fibrina. Kao odraz ove MAHA-e u perifernom razmazu krvi mogu se

naći fragmentirani (shizociti) eritrociti i kontrahirane (Burrove) stanice. Uslijed hemolize dolazi do povećane koncentracije LDH u serumu, te smanjenih vrijednosti haptoglobina. Oslobođeni hemoglobin se u plazmi veže za haptoglobin, smanjujući tako njegovu slobodnu frakciju. Snižena vrijednost haptoglobina ($<1\text{g/L}$) glavni je pokazatelj hemolize (13).

Povećanje jetrenih enzima AST i ALT pokazatelji su oštećenja jetrenih stanica (hepatocita) koji nastaju uslijed štetnog djelovanja posrednika koji dovode do nekroze LSECs (4). Kada se u trudnica pojave povišene vrijednosti jetrenih enzima te jaka boli u gornjem desnom kvadrantu ili boli u epigastriju potrebno je nekom od slikovnih metoda (engl. computed tomography, CT/ engl. magnetic resonance imaging, MRI) isključiti hematom jetre. To je ozbiljna komplikacija koja zahtjeva hitnu kiruršku intervenciju (1). Praćenjem ovakvih trudnica pokazalo se kako laboratorijske vrijednosti jetrenih enzima ne koreliraju sa stupnjem jetrenog oštećenja (2).

Trombocitopenija ($<150 \times 10^9/\text{L}$) u trudnoći može biti uzrokovana gestacijskom trombocitopenijom, imunološkom trombocitopeničnom purpurom, preeklampsijom i HELLP sindromom. U patogenezi HELLP sindroma nalazimo oštećen endotel koji uzrokuje povećanu potrošnju trombocita i u konačnici smanjenje njihovog broja (13).

Tipični klinički simptomi su bol u desnom gornjem kvadrant, bol u epigastriju, mučnina, povraćanje, malaksalost. Moguće su i glavobolje te smetnje s vidom (13). Opća slabost će se javiti u 90% trudnica, u 65% bol u epigastriju, 30% imat će mučninu i povraćanje, a njih 31% glavobolju (2). Pri fizikalnom pregledu može se uočiti žutica, ascites, edem nogu i vrijednosti krvnog tlaka $>140/90$ mmHg. Ozbiljniji simptomi i znakovi su vaginalna krvarenja, akutna ozljeda bubrega, hematom jetre i ablacija retine (1). Ponekad se u trudnica HELLP sindrom očituje nespecifičnom kliničkom slikom u obliku viroze (13).

3.4. Diferencijalna dijagnoza trudnica s HELLP sindromom

Zbog prilično nespecifičnih simptoma, HELLP sindrom se može pogrešno dijagnosticirati kao virusni hepatitis, kolangitis i druge akutne bolesti jetre. Druga opasna stanja poput idiopatske trombocitopenične purpore (ITP), akutna masna jetra u trudnoći (eng. acute fatty liver of pregnancy, AFLP), hemolitičko-uremički sindrom (HUS), sistemski eritematozni lupus (SLE) i antifosfolipidni sindrom (AFS) također mogu oponašati HELLP sindrom, stoga ih je važno uzeti u obzir kod diferencijalne dijagnoze (13).

Virusni hepatitis je upalna bolest jetre uzrokovana hepatotropnim virusima (hepatitis A virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, hepatitis D virus, hepatitis E virus). U svojoj akutnoj fazi pokazuje simptome i znakove slične onima u HELLP sindromu poput povećanih jetrenih enzima, malaksalost i bol u gornjem desnom kvadrantu. Dijagnoza se potvrđuje serološkim testovima na viruse (14). Kolangitis je naziv za upalu žučnih vodova, a može biti uzrokovana opstrukcijom, virusima i autoimunim bolestima. Bolest se potvrđuje ultrazvučnim ili CT nalazom, ako je uzrok opstrukcija ili nalazima protutijela ako je bolest autoimune etiologije (15). Idiopatska trombocitopenična purpura je klinički sindrom koji se prezentira poremećajima krvarenja s petehijama i purpurama, a kao posljedica sniženih vrijednosti trombocita. U bolesnica s AFLP može se ultrazvučno vidjeti povećana ehogenost jetre što može pomoći razlikovanju AFLP i HELLP sindroma (13). Također u laboratorijskim nalazim povećane su vrijednosti izravnog bilirubina, amonijaka i hipoglikemija (1). HUS najčešće se javlja u post porođajnom razdoblju i primarno se očituje znakovima bubrežnog zatajenja. SLE je autoimuna bolest u kojoj naslage kompleks antigen-antitijelo u kapilarama utječu na brojne organske sustave (bubreg, jetra, srce, pluća, mozak). Dijagnoza se postavlja postojanjem kombinacija određenih kliničkih simptoma i znakova te vrijednostima protutijela (13). AFS može se očitovati hemolizom i trombocitopenijom, hipertenzijom i proteinurijom, no dominantna obilježja ovog sindroma su rekurentna arterijska/venska tromboza i habitualni rani spontani

pobačaji. Za dijagnozu potrebni su povišeni nalazi: lupus antikoagulansa, antikardiopilinska antitijela i β 2-glikoproteinskih antitijela (1).

4. LIJEČENJE TRUDNICA S HELLP SINDROMOM

Liječene je individualno i ovisi o duljini trajanje trudnoće te općem stanju majke i fetusa. Ako se HELLP sindrom javi nakon 34. tjedna trudnoće, jedina metoda izbora liječenja je indukcija i dovršenje poroda. U svim ostalim slučajevima primarni je cilj produžiti trudnoću što smanjuje perinatalni mortalitet i smanjuje broj dana provedenih u neonatalnim jedinicama intenzivne medicine. Tada se prvo kreće s konzervativnim metodama liječenja što uključuje mirovanje, praćenje općeg stanja i nadoknadu tekućine. Ako se ovim metodama postignu vrijednosti krvnog tlaka ($<160/110$ mmHg), dobar bubrežni odgovor na tekućinu i nije prisutna bol u gornjem desnom kvadrantu može se dalje nastaviti s ovakvim pristupom. Nakon stabilizacije za praćenje kliničkog stanja koriste se vrijednost LDH u serumu i broj trombocita. Ako pak ne dolazi do stabilizacije kliničkog stanja jedini izbor liječenja ostaje indukcija i dovršenje poroda. U kliničkoj praksi pokazalo se, kako se kod trudnica koje se nalaze u <32 tjednu gestacije, konzervativnom metodom trudnoća se produžuje za 15 dana. Tendencija je da se porod završi vaginalnim putem, no ako dođe do razvoja diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK) i gestacijske dobi < 32 tjedna, indicirano je učiniti carski rez (2). Ahmed i sur. u svojem su istraživanju uočili kako je u slučaju HELLP sindroma u 40,9% trudnica porod završen vaginalno što je veći postotak u usporedbi s ženama koje su imale druge hipertenzivne poremećaje (preeklampsija, eklampsija) (16). Ipak, drugim istraživanjem, pokazano je da u slučaju porođaja carskim rezom nema smanjenja maternalne smrtnosti (17).

4.1 Kortikosteroidna terapija u trudnica s HELLP sindromom

Martin i sur. u svojem su istraživanju pokazali da je agresivna upotreba kortikosteroidne terapije značajno smanjila maternalni mortalitet u trudnica s HELLP sindromom (18). Preporučene su doze od 10 mg intravenski (i.v.) deksametazona svakih 12 sati, osobito ako su vrijednosti trombocita ($<100 \times 10^9/L$). Kortikosteroidi se primjenjuju sve do stabilizacije vrijednosti jetrenih enzima i regulacije vrijednosti trombocita. Pokazalo se kako ovakva upotreba kortikosteroida dovodi do produljenja trajanja trudnoće, stabilizacije bolesnice i bržeg oporavka. Bez obzira na to primjena kortikosteroidne terapije neće utjecati na pogoršanje laboratorijskih nalaza koje se uvijek događa nakon poroda (2).

Osim toga kortikosteroidna terapija koristi se za poticanje sazrijevanja pluća fetusa kod prijetjećeg prijevremenog poroda (13). Primjena kortikosteroidne terapije nije učinkovita prije 26. tjedna trudnoće jer tada još nisu stvoreni pneumociti tipa II koji će reagirati na terapiju stvaranjem surfaktanta (19). Odnedavno betametazon ima prednost pred deksametazonom u svrhu poticanju sazrijevanja fetalnih pluća (13).

Vidaeff i Yeomas u svojem istraživanju ipak ne podupiru rutinsku primjenu kortikosteroidne terapije u trudnica s HELLP sindromom (20).

4.2. Primjena magnezijeva sulfata u trudnica s HELLP sindromom

Često se u svrhu prevencije epileptičnog napada u trudnica s HELLP sindroma koristi 20% magnezijev sulfat u bolus dozi od 4-6 g i.v., a nakon toga u kontinuiranoj infuziji od 2 g/h. Kod primjene ove terapije važno je pažljivo titriranje i praćenje toksičnih učinaka (2).

5. LIJEČENJE KOMPLIKACIJA U TRUDNICA S HELLP SINDROMOM U JEDINICAMA INTENZIVNE MEDICINE

Prema istraživanju provedenom u tri francuske regije u razdoblju od godine dana pokazano je kako je HELLP sindrom bio najčešći uzrok hospitalizacije trudnica u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) (17). To je povezano s komplikacijama HELLP sindroma. Pokazalo se kako maternalna smrtnost iznosi 3,5-24,2% u slučaju razvoja komplikacija (akutna ozljeda bubrega, DIK, akutni respiracijski distres sindrom, hematoma jetre), dok je perinatalni mortalitet čak 7,7-60% (2). Proučavanjem trudnica s HELLP sindromom i onih koje su uz to razvile eklampsiju, pokazalo se kako je općenito maternalna smrtnost i potreba za transfuzijom veća u pacijentica s HELLP sindromom, neovisno o eklampsiji (16). Trudnicama s HELLP sindromom u JIL može biti pružena adekvatna suportivna terapija poput strojne ventilacije, hemodijalize, regulacije krvnog tlaka, nutritivna potpora i monitoring te kontrola boli intravenskim narkoticima (1,2). Ağaçayak i sur. u svojem istraživanju navode kako je prosječan broj dana provedenih u JIL bio veći u trudnica koje su primile više transfuzija eritrocita, što se povezuje s razvojem težih komplikacija (21).

5.1. Regulacija krvnog tlaka u trudnica s HELLP sindromom

Visoke vrijednosti krvnog tlaka (>160/110 mmHg) mogu prouzrokovati hipertenzivnu encefalopatiju, edem mozga i intrakranijalno krvarenje (22). U terapiji snižavanja krvnog tlaka koristi se hidralazin u bolus dozi od 5-10 mg i.v. (2). Terapija se može ponavljati svakih 20 minuta do maksimalne doze od 20 mg/h. Ako se ovom terapijom ne postignu željene vrijednosti krvnog tlaka ili se razvije glavobolja i tahikardija daljnja terapija nastavlja se s labetalolom u dozi od 20-40 mg i.v. svakih 15 minuta do maksimalne doze od 220 mg/h. Regulaciju krvnog tlaka moguće je postići i s nifedipinom u dozi od 10-20 mg svakih 30 minuta (23).

5.2. Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) u trudnica i roditelja s HELLP sindromom

Diseminirana intravaskularna koagulacija klinički se prezentira trombozama ili krvarenjem. Proces se odvija na mikrovaskularnoj razini gdje oštećeni endotel potiče stvaranje mikrotromba i oštećenje organa, dovodeći do aktivacije koagulacijske kaskade te u konačnici do potrošnje koagulacijskih faktora i krvarenja. Za potrebe dijagnoze DIK u trudnica osmišljen je poseban bodovni sustav (Tablica 2.). Granična vrijednost za postavljanje visoke sumnje na razvoj DIK iznosi >26. Erez i sur. pokazali su da trudnice s DIK skorom >26 imaju veće potrebe za transfuzijom krvi i duljom hospitalizacijom. DIK predstavlja vodeći uzrok maternalne smrtnosti (0,03-0,35%) (24).

Tablica 2. Modificirani DIK-skore u opstetriciji(24)

| | |
|----------------------------------------|--------------|
| Broj trombocita ($10 \times 10^9/L$) | <50 = 1 |
| | 50-100 = 2 |
| | 100-185 = 1 |
| | >185 = 0 |
| Protrombinsko vrijeme (sekunda) | <0,5 = 0 |
| | 0,5-1 = 5 |
| | 1,0-1,5 = 12 |
| | >1,5 = 25 |
| Fibrinogen u serumu (g/L) | 3,0 = 25 |
| | 3,0-4,0 = 6 |
| | 4,0-4,5 = 1 |
| | >4,5 = 0 |

Terapija trudnica s DIKom ovisi o laboratorijskim nalazima i kliničkom stanju trudnice. U slučaju razvoja DIK bit će potrebna transfuzija svježih smrznute plazme (SSP) i trombocita. Kod trudnica koje krvare indicirano je trombocite nadoknaditi ako je njihova vrijednost $<50 \times 10^9/L$. Općenito je prihvaćeno da se trombociti nadoknađuju ako su njihove vrijednosti $<10-20 \times 10^9/L$, a ako nema znakova krvarenja. Za ispravak koagulacije potrebne su velike količine svježih smrznute plazme u dozi od 15 ml/kg. Postoje dokazi kako doza od 30ml/kg SSP u potpunosti ispravlja razine faktora koagulacije (25).

Kako je DIK stanje koje može biti praćeno hipofibrinogenemijom, jedna od metoda liječenja je davanje koncentrata humanog fibrinogena. Prednosti ove terapije je mogućnost davanja velike količine fibrinogena u relativno malom volumenu transfuzije. Jednostavan je za čuvanje na sobnoj temperaturi ili hladnjaku. Negativna strana je što ovaj koncentrat fibrinogena nije lako dostupan u cijelom svijetu (24).

Traneksamična kiselina je snažan antifibrinolitički lijek. Traneksamična kiselina se može primijeniti intravenozno i peroralno, a izlučuje se urinom. U različitim koncentracijama ulazi u tkiva i tekućine, a prolazi i kroz posteljicu. Nisu pronađeni dokazi o trombogenom djelovanju traneksamične kiseline, ali produljuje otapanje već nastalih fibrinskih naslaga (26). Osman i sur. u svojem su istraživanju zaključili kako se traneksamična kiselina pokazala korisnom u liječenju trudnica s HELLP sindromom (27).

Nisko molekularni heparin (engl. low molecular weight heparin, LMWH) može se koristiti u liječenju DIK-a s prevladavajućim hiperkoagulacijskim fenotipom (24).

Rekombinantni humani topljivi trombomodulin (engl. Recombinant Human Soluble Thrombomodulin, rhTM) predstavljen je kao antikoagulant koji smanjuje pretjeranu aktivaciju trombina i regulira ravnotežu koagulacijskog sustava. Pokazalo se da njegova primjena smanjuje mortalitet i morbiditet pacijentica s DIKom (24).

5.3. Strojna ventilacija u trudnica s HELLP sindromom

Akutni respiracijski distres sindrom (ARDS) je ozbiljna komplikacija koja se javlja u <1% svih trudnica s HELLP sindromom. Strojna ventilacija potrebna je u 30% trudnica s HELLP sindromom smještenih u JILu. Strojno ventilirane trudnice s HELLP sindromom imaju lošiju prognozu (19). Maternalni mortalitet u trudnica s HELLP sindromu iznosi 23-50% ako se razvije ARDS (22). Istraživanje koje su proveli Bedir i sur. potvrđuje kako je potreba trudnica s HELLP sindromom za strojnom ventilacijom loš prognostički znak. Također su primijetili kako postoji statistički značajna razlika u trajanju strojne ventilacije kod trudnica s HELLP sindromom koje su izliječene i onih koje su preminule (28).

5.4. Hemodijaliza u trudnica s HELLP sindromom

Akutna ozljeda bubrega javlja se u 7,7-19,6% svih trudnica s teškim hipertenzivnim poremećajima. Takve trudnice zahtijevaju nadoknadu tekućine, regulaciju elektrolita i ako nema adekvatnog odgovora na ove suportivne mjere potrebno je učiniti hemodijalizu (29). Za praćenje akutne bubrežne ozljede potrebno je izmjeriti serumske vrijednosti kreatinina te pratiti diurezu (30). Prema istraživanju koje su proveli Osmanagaoglu i sur. potrebe za dijalizom bila je najveća kod trudnica s HELLP sindromom čija se koncentracija kreatinina udvostručila unutar 48 sati. Vrijednost kreatinina u serumu predikcijski je pokazatelj maternalne smrtnosti u trudnica s akutnom bubrežnom ozljedom, kao komplikacijom HELLP sindroma (17). Ye i sur. proveli su istraživanje na 108 trudnica s HELLP sindromom, 52 bolesnice razvile su akutno zatajenje bubrega, a njih 11 trebalo je hemodijalizu. Skupina trudnica s HELLP sindromom u kojih se razvilo akutno zatajenje bubrega imale su veći broj poroda, krvarenje >400 ml, tešku sistoličku hipertenziju (>160 mmHg), infekciju i nizak hemoglobin (31). Selçuk i sur. u svojem su istraživanju naveli kako nema porasta maternalnog mortalitet u trudnica s HELLP sindromom kod kojih se razvila akutna ozljeda bubrega (29). Također ovo stanje je reverzibilno

i samo će malen postotak žena razviti kronično bubrežno zatajenje (29,31). No ipak Selçuk i sur. u svojem su istraživanju pokazali kako je kod trudnica HELLP sa sindromom duže vrijeme potrebno za oporavak bubrežne funkcije (29).

5.5. Ruptura i subkapsularni hematom jetre u trudnica s HELLP sindromom

Subkapsularni hematom javlja se u 0,9-1,6% trudnica s teškim HELLP sindromom. Ruptura subkapsularnog hematoma vodi do fatalnog ishoda. U takvom teškom stanju potrebna je hitna kirurška i anesteziološka intervencija. Ako se razvije manji subkapsularni hematoma moguće je i konzervativno liječenje koje uključuje transfuziju krvi, korekciju koagulacijskih faktora i ultrazvučno praćenje (22). Preporučuje se da se u slučaju sumnje na subkapsularni hematoma jetre stave na raspolaganje 30 paketa eritrocita, 20 paketa SSP, 30-50 paketa trombocita i 20-30 paketa krioprecipitata, kako bi se na vrijeme pružila adekvatna skrb (23). Ruptura jetre povezuje se s visokom smrtnošću (oko 40%) (32). Za što bolji ishod važna je pravovremen dijagnoza. U slučaju pojave iznenadne jake boli u abdomenu, akutne anemije i hipotenzije važno je odmah posumnjati na moguću rupturu jetre. Kombinacija kirurškog liječenja, podvezivanjem jetrene arterije sa suportivnom terapijom učinkovita je u smanjenju maternalnog mortaliteta kod trudnica s rupturom jetre (33). Vigil De-Gracia i Ortega P analizirajući maternalnu smrtnost zaključili su da je ona najmanja kod trudnica s HELLP sindromom kod kojih izvedena transplantacija jetre (34). Kada nije moguće odmah učiniti transplantaciju (nema adekvatnog davatelja) može se učiniti privremenu hepatektomija uz očuvanje donje šuplje vene i portokavalnog šanta. Bez jetre moguće je preživjeti oko 48 sati (35).

5.6. Terapijska izmjena plazme (eng. therapeutic plasma exchange, TPE) u trudnica s HELLP sindromom

Porod često predstavlja najučinkovitiju metodu liječenja trudnica s HELLP sindromom, no u nekim se slučajevima pokazalo kako porod, kortikosteroidna terapija ni suportivna terapija (krv i krvni derivati, antihipertenzivna terapija, i intravenska tekućina) nisu bili dovoljni za stabilizaciju trudnica s HELLP sindromom u klasi I HELLP sindroma prema Mississippi klasifikaciji. Mehmet i sur. proveli su istraživanje u trudnica s HELLP sindromom kod kojih je na posljetku provedena terapijska izmjena plazme (TPE) (36). TPE je tehnika kojom se plazma odvađa od cijele krvi u izvantjelesnim uvjetima. Stanične komponente krvi vraćaju se bolesnici zajedno sa zamjenskom tekućinom (37). U istraživanju koje su proveli Mehmet i sur. trudnice s HELLP sindromom su primile 3 ciklusa TPE. Izvađeni su im laboratorijski nalazi prije i nakon terapije te je utvrđeno kako je došlo do statistički značajne razlike u vrijednostima ukupnog bilirubina, LDH, AST i ALT i broja trombocita. Njihov zaključak je da je u trudnica s HELLP sindromom klase I HELLP sindroma prema Mississippi klasifikaciji, a koji ne reagiraju na druge metode liječenja, nužno upotrijebiti TPE terapiju unutar 24 sata kako bi se smanjio maternalni mortalitet (36).

6. BODOVNI SUSTAVI U JEDINICAMA INTENZIVNE MEDICINE U TRUDNICA S HELLP SINDROMOM

Ne postoji jedinstveni stav koji bodovni sustav za procjenu težine bolesti i prognoze opstetričkih bolesnica primljenih u JIL je najbolje upotrijebiti (38). O složenosti opstetričkih bolesnica u JIL govori nam i Koch koji smatra da je kod teško bolesnih trudnica u akutnoj fazi bolesti teško predvidjeti konačan ishod (39). Souza i sur. u svojem istraživanju zaključuju kako ni APACHE II ni SAPS II nisu prikladni za procjenu stanja trudnica smještenih u JIL (38). Devabhaktuni i sur. u svojem su istraživanju pokazali kako postoji dobra korelacija između

stvarne smrtnosti i one predviđenom bodovnim sustavima (APACHE II, SAPS II, MPM i SOFA skor) (40).

6.1. APACHE II

APACHE bodovni sustav (engl. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) jedan je od sustava koji je osmišljen kako bi se procijenio rizik od smrti u bolesnika smještenih u JIL (Tablica 3.). Postoje kratki računalni programi na internetu koji olakšavaju izračun APACHE II skora. APACHE II skore izračunava se na temelju određenih vitalnih parametara, laboratorijskih i kliničkih nalaza (41). Bedir i sur. navode kako prema njihovom istraživanju postoji statistički značajna razlika u APACHE bodovanju kod trudnica s HELLP sindromom primljenih u JIL te bi taj sustav bodovanja mogao biti koristan kod procjene rizika od smrti nakon prijema u JIL (28). Neka su istraživanja pak pokazala kako opstetričke bolesnice imaju bolju prognozu nego što je predviđeno APACHE II sustavom bodovanja (38, 42-44).

Tablica 3. Tablica za izračunavanje APACHE II skora(45)

| APS | +4 | +3 | +2 | +1 | 0 | +1 | +2 | +3 | +4 |
|----------------------------------|------|-------------|-----------|----|-------------|-------------|-------------|-------------|-------|
| Temperatura(rektalno)°C | ≥41 | 39- 40,9 | 38,5-38,9 | | 36- 38,4 | 34- 35,9 | 32- 33,9 | 30- 31,9 | ≤29,9 |
| Srednji arterijski tlak(mmHg) | ≥160 | 130- 159 | 110-129 | | 70- 109 | 50- 69 | 40- 54 | | ≤49 |
| Frekvencija srca | ≥100 | 140- 179 | 110-139 | | 70- 109 | 50-69 | | 40- 54 | ≤39 |
| Frekvencija disanja | ≥50 | 35- 49 | 25-34 | | 12- 24 | 10- 11 | 5-9 | | ≤5 |

| | | | | | | | | |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|---------------|-------------|---------------|-------------|-------------|
| Oksigenacija | | | | | | 200- | 350- | |
| a) ako je $FiO_2 \geq 0,5$ (A-a) | | | | <200 | | 349 | 499 | ≥ 500 |
| b) ako je $FiO_2 < 5$ (PaO ₂) | ≤ 54 | 55- 60 | 61-70 | >70 | | | | |
| pH arterijski | $\geq 7,7$ | 7,6- 7,69 | 7,5-7,59 | 7,33- 7,49 | 7,25-7,32 | 7,15- 7,24 | | $\leq 7,15$ |
| HCO ₃ (mEq/l) | ≥ 52 | 41- 51,9 | 32-40,9 | 22- 31,9 | 18-21,9 | 15- 17,9 | | <15 |
| K(mEq/l) | ≥ 7 | 6-6,9 | 5-5,9 | 3,5- 5,4 | 3-3,4 | 2,5-2,9 | | <2,5 |
| Na(mEq/l) | ≥ 100 | 160- 179 | 155- 159 | 150- 154 | 130- 149 | 120-129 | 111- 119 | ≤ 110 |
| Kreatinin(s) (mqm/dl) | $\geq 3,5$ | 2-3,4 | 1,5-1,9 | 0,5- 1,4 | <0,6 | | | |
| Hematokrit(%) | ≥ 60 | 50-59,9 | 46- 49,9 | 35- 45,9 | 20-29,9 | | | <20 |
| TLC(10 ³ /cc) | ≥ 40 | 20-39,9 | 15- 19,9 | 3- 14,9 | 1-2,9 | | | <1 |
| GCS | 15-GCS=BODOVI | | | | | | | |
| CHP | elektivan operacija=2BODA postoperativna komplikacija ili hitni prijem u JIL bez operacija=5 BODA | | | | | | | |
| Godine života | $\leq 44=0$ BODOVA; 45-54=2 BODA; 55-64=3 BODA; 65-74=5 BODA; $\geq 75=6$ BODA | | | | | | | |
| APACHE II= APS+CHP+bodovi za godine | | | | | | | | |

6.2. GCS

GCS (engl. Glasgow Coma Scala) korisna je kod opisivanja svijesti kod svih akutnih bolesnika. Pomoću ove skale procjenjuju se tri aspekta reakcije (otvaranje oči, motorički i verbalni odgovor) (Tablica 4.) (46). DI XD i sur. u svojem su istraživanju pokazali kako je značajno veća smrtnost u trudnica koje uz eklampsiju imaju i HELLP sindrom u odnosu na trudnice koje su razvile samo eklampsiju. U prvoj skupini bolesnica bilo je više onih koje su imale GCS<8 po prijemu u JIL (47). Međutim nije pronađeno ni jedno istraživanje koje bi pokazalo da je GCS dobar predikcijski pokazatelj maternalne smrtnosti. Bedir i sur. u svojem su istraživanju nisu pronašli statistički značajnu razliku u rezultatima GCS kod trudnica s HELLP sindromom koje su preminule u odnosu na one koje nisu (28).

Tablica 4. Tablica za izračunavanje GCS(46)

| OTVARANJE OČIJU | MOTORIČKI ODGOVOR | VERBALNI ODGOVOR |
|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| Spontano otvorene=4 BODA | Izvršava naredbe=6 BODA | Orijentiran=5 BODA |
| Otvora oči na poziv=3 BODA | Lokalizira bol=5 BODA | Konfuzan=4 BODA |
| Otvora oči na bolni podražaj=2 BODA | Odmiče se od bolnog podražaja=4 BODA | Daje neprikladne odgovore=3 BODA |
| Ne otvara oči= 1 BOD | Na bol odgovara fleksijom=3 BODA | Nerazumljiv govor=2 BODA |
| | Na bol odgovara ekstenzijom=2 BODA | Ne odgovara verbalno=1 BOD |
| | Ne odgovara na bol=1 BOD | |

6.3. SOFA SKOR

SOFA (engl. Sequential Organ Failure Assessment) skor je bodovni sustav koji procjenjuje rad svih vitalno važnih organskih sustava (Tablica 5.). Bodovi se dodjeljuju na temelju laboratorijskih i kliničkih parametara. Ovaj bodovni sustav u širokoj je uporabi u JIL i može biti dobar predikcijski pokazatelj konačnog ishoda (48). Fadiloglu i sur. u svojem su istraživanju došli do zaključka kako SOFA bodovni sustav predviđa maternalnu smrtnost s većom specifičnošću u odnosu na APACHE sustav bodovanja (42). Soni i sur. provodeći istraživanje na trudnicama u JIL, a kojima je bila potrebna strojna ventilaciju pokazali su kako je SOFA skore idealan predikcijski pokazatelj (49). Hasan i sur. u svojem su istraživanju pokazali kako su vrijednosti APACHE II i SOFA skora prvi dan prijema u JIL bili značajno viši u trudnica s HELLP sindromom koje nisu preživjele. Ipak u usporedbi s ova dva bodovna sustava SOFA skore prvoga dana prijema u JIL pokazao se kao najprikladniji predikcijski pokazatelj (50).

Tablica 5. Tablica za izračunavanja SOFA skora(48)

| Parametri | 0 bodova | 1 bod | 2 boda | 3 boda | 4 boda |
|--------------------------------------------------------------------|------------|------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg) | ≥400 | <400 | <300 | <200 | <100 |
| Trombociti(u- mol/L) | >150 | <150 | <100 | <50 | <20 |
| Kardiovaskularni sustav (doze katekola- mina(mcg/kg/min)) | MAP≥70mmHg | MAP<70mmHg | Dopamin <5 mcg/kg/min ili u bilo ko- joj dozi | Dopamin 5,1-15 ili Adrenalin ≤0,1 ili Noradrenalin ≤0,1 | Dopamin >15 ili Adre- nalin >0,1 ili Noradrenalin >0,1 |
| GCS | 15 | 13-14 | 10-12 | 6-9 | <6 |

| | | | | | |
|-------------------|------|---------|---------|---------|------|
| Kreatinin(umol/L) | <110 | 110-170 | 171-299 | 300-400 | >400 |
| diureza(ml/h) | | | | <500 | <200 |
| Bilirubin(umol/L) | 20 | 20-32 | 33-101 | 102-204 | >204 |

6.4. SAPS II

SAPS II (engl. Simplified Acute Physiological Score) bodovnih je sustava za procjenu konačnog ishoda pacijenata smještenih u JIL, a u obzir uzima parametre kao što su starost bolesnika, spol, broj dana provedenih u bolnici prije prijema u JIL itd. (51). Gliber i sur. navode kako je SAPS II sustav bodovanja u korelacijom s duljinom boravka u JIL, ali ne i s duljinom boravka u bolnici (52). Istraživanja su pokazala kako SAPS II sustav bodovanja može biti koristan u predviđanju ishoda kod opstetričkih bolesnica primljenih u JIL (53-55).

6.5. MPM

MPM (engl. Mortality Probability Model) je sustav bodovanja koji se temelji na fiziološkim rezultatima, dobi i podacima o organskim sustavima. MPM se izračunava odmah po prijemu u JIL, nakon 24, 48 i 72 sata. Mišljenja oko korištenja ovog bodovnog sustava za procjenu smrtnosti, su proturječna (56). U jednoj o studija zabilježeno je kako je visoki MPM0 bio povezan s nepovoljnim ishodom (40). Levinson i sur. izvijestili su kako MPM0-II precjenjuje smrtnosti (57). U dugim studijima pokazano je kako je konačan ishod bio lošiji od onog kako je bilo predviđeno MPM II bodovnim sustavom (38,58).

7. RASPRAVA

HELLP sindrom je životno ugrožavajuće stanje. Najčešće se razvija u zadnjem trimestru trudnoće i može biti povezano s lošim ishodom po majku i dijete (1). Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije maternalni mortalitet računa se kao broj žena umrlih tijekom trudnoće,

porođaja ili unutar 42 dana od završetka trudnoće (59). Maternalni mortalitet dobar je pokazatelj zdravstvenog stanja žena kao i učinkovitosti zdravstvenog sustava (60). Usprkos razvoju medicine maternalni mortalitet u žena s HELLP sindromom i dalje je visok, osobito u zemljama u razvoju (28). Ono što pridonosi ovakvom ishodu zasigurno je otežano rano prepoznavanje bolesti. Od kliničke prezentacije do konačne dijagnoze protekne u prosjeku 8 dana (2). Kako bi se poboljšali ishodi važno je bolest prepoznati na vrijeme i spriječiti komplikacije. Prije svega važno je poznavati određene čimbenike rizika kao što su: višerotke, žene starije od 35 godina ili ako je kod trudnice od ranije postavljena sumnja na neki od hipertenzivnih poremećaja (preeklampsija) (2). Za postavljanje dijagnoze bit će dovoljno učiniti samo osnovne laboratorijske pretrage. Vrijednosti AST,ALT ukazuju na oštećenje jetrenih stanica. Prisutnost hemolize potvrdit će se vrijednostima LDH i haptoglobinom. U trudnica s HELLP sindromom mogu biti snižene vrijednosti trombocita u serumu. HELLP sindrom može oponašati i druge bolesti pa je važno, kod postavljanja dijagnoze, razmišljati o stanjima poput hemolitičko-uremičkog sindroma, antifosfolipidnog sindroma, idiopatske trombocitopenične purupure, virusne bolesti jetre, kolecistitisa i drugih (2). Kao i kod svake druge bolesti jedini ispravan način liječenja je djelovanjem na uzrok bolesti. U trudnica s HELLP sindromom najučinkovitija metoda liječenja je indukcija i dovršenje poroda. U slučajevima kada se radi o niskoj gestacijskoj dobi cilj je ipak produžiti trajanje trudnoće kako bi se smanjile perinatalne komplikacije. Tada se primjenjuju konzervativne metode liječenja. Kod sumnje na razvoj HELLP sindroma važno je češće kontrolirati laboratorijske nalaze i pratiti opće stanje kako bi trudnica na vrijeme bila upućena u tercijarnu zdravstvenu ustanovu. Važno je klinički i laboratorijski pratiti trudnice s HELLP sindromom i nakon porod zbog toga jer se laboratorijski nalazi pogoršavaju, s pikom od 48 sati od poroda (2). HELLP sindrom jedan je od najčešćih uzroka hospitalizacije trudnica u JIL. To je povezano s razvojem komplikacija poput DIK, ARDS, cerebralnog krvarenja, septičkog šoka, akutnog zatajenja bubrega i ruptur jetre. Za

povoljan ishod potrebno je čim prije započeti liječenje nastalih komplikacija, stoga je važna blizina tercijarne zdravstvene ustanove. Jedan o važnih čimbenika maternalnog mortaliteta je i broj dana provedenih u JIL što je povezano s razvojem najtežih komplikacija. Yesiler i sur. u istraživanju su uočili nisku stopu DIK iako su trudnice imale HELLP sindrom klase I prema Mississippi klasifikaciji, a takav rezultat pravdaju: brzim porodom, dobrom kontrolom hemostaze i brzim premještajem u JIL (19). Svakom bolesniku primljenom u JIL, pa tako i opstetričkim bolesnicama, potrebno je procijeniti težinu zdravstvenog stanja. Tome služe bodovni sustavi koji su se u nekim studijama pokazali kao dobri predikcijski pokazatelji, Neki od njih su APACHE II, SOFA score, GCS, SAPS II i MPM. Svi ovi bodovni sustavi prvotno su osmišljeni za neopstetričke bolesnike. U nedostatku specifičnih bodovnih sustava za trudnice oni su korišteni i kod opstetričkih bolesnica u JIL. Zbog fizioloških promjena u trudnoći potrebno je osmisliti bolje i prikladnije bodovne sustave za opstetričke bolesnice (60). Međutim ne postoji usuglašeno mišljenje koji od tih sustava je najprikladniji, stoga ovo područje ostavlja još mnoge mogućnosti za istraživanje i pronalaženje odgovarajućih bodovnih sustava. Pravilna upotreba odgovarajućeg sustava bodovanja može pomoći u donošenju odluke oko ispravnog načina liječenja i primjene odgovarajućih resursa. Trudnice čiji bodovni sustavi predviđaju lošije ishode zahtijevat će agresivniju terapiju i češće nadgledanje od strane liječnika u jedinicama intenzivne medicine.

8. ZAKLJUČAK

HELLP sindrom karakteriziran je hemolizom, povišenim jetrenim parametrima i trombocitopenijom. Predstavlja tešku komplikaciju trudnoće, a može biti poguban za majku i dijete. Komplikacije koje se razviju u sklopu HELLP sindroma predstavljaju najčešći razlog hospitalizacije trudnica u JIL te on ostaje i dalje najčešći uzrok maternalne i neonatalne smrtnosti. Od izuzetne je važnosti poznavanje simptoma, dijagnoze i diferencijalne dijagnoze kako bi se ovo stanje na vrijeme prepoznalo i primijenila adekvatna terapija. U slučaju razvoja HELLP sindroma važan je multidisciplinarni pristup. Trudnice s HELLP sindromom najčešće zahtijevaju posebnu skrb i stalno nadziranje, stoga je JIL mjesto gdje će im se pružiti najadekvatnija zdravstvena zaštita. Zbog složene fiziologije trudnoće i iznimno složene patofiziologije HELLP sindroma važno je razvijati nove bodovne sustave za procjenu težine stanja. Novi bodovni sustavi olakšat će trijažiranje trudnica s HELLP sindromom u JIL i poboljšat će raspodjelu dostupnih resursa uz najbolji ishod. HELLP sindrom je komplikacija s izrazito nepovoljnim ishodom, stoga je važno poznavanje njegove etiopatogeneze i pronalaženje adekvatne terapije kako bi se smanjio maternalni mortalitet.

9. SAŽETAK

HELLP sindrom je ozbiljna komplikacija tijekom trudnoće s hemolizom, sniženim vrijednostima trombocita i povišenim vrijednostima jetrenih enzima. Etiopatogeneza HELLP sindroma nije u potpunosti poznata. Postoje brojni čimbenici rizika za razvoj HELLP sindroma. Za postavljanje dijagnoze korisna su dva klasifikacijska sustava (Tennessee i Mississippi-Triple). Simptomi su najčešće nespecifični i postoji širok spektar diferencijalne dijagnoze. Liječenje HELLP sindroma veoma je složeno i često zahtjeva multidisciplinarni pristup, osobito ako se razviju komplikacije. Komplikacije poput, diseminirane intravaskularne koagulacije, akutnog respiracijskog distres sindroma, akutne ozljede bubrega i ruptura jetre najčešće su indikacije za hospitalizaciju pacijentica u jedinice intenzivnog liječenja. Kod trudnica s HELLP sindromom i dalje je visoka stopa maternalnog mortaliteta. Pacijentici s HELLP sindromom potreban je stalni nadzor i adekvatna suportivna terapija. U jedinicama intenzivnog liječenja koriste se brojni bodovni sustavi (APACHE II, MPM, GCS, SAPS II, SOFA score) za ranu procjenu težine bolesti, ni jedan od tih sustava nije u potpunosti prilagođen opstetričkim pacijenticama.

Ključne riječi: HELLP sindrom, opstetričke pacijentice, komplikacije, jedinica intenzivnog liječenja, maternalni mortalitet

10. SUMMARY

HELLP syndrome is a serious complication during pregnancy associated with hemolysis, low platelets count and elevated liver enzymes. The etiopathogenesis of HELLP syndrome is not known. There are many risk factors for HELLP syndrome. Two classification systems (Tennessee and Mississippi-Triple classification) are useful for the diagnosis of HELLP syndrome. Symptoms are often nonspecific and there are many differential diagnosis. Treatment of HELLP syndrome is complex and requires a multidisciplinary approach, especially when complications arise. Complications such as, disseminated intravascular coagulation, acute respiratory distress syndrome, acute kidney injury and liver rupture, are the most common reasons for admission to an intensive care unit (ICU). The maternal mortality rate due to HELLP syndrome is still very high. Obstetric patients with HELLP syndrome require monitoring and supportive therapy. In the intensive care unit some predictive scoring systems (APACHE II, MPM, GCS, SAPS II, SOFA score) are used as an early prognostic indicator of disease severity. These scoring systems are not fully suitable for obstetric patients.

Keywords: HELLP syndrome, obstetric patients, complications, the intensive care unit, maternal mortality

11. LITERATURA

1. Khalid F, Mahendraker N, Tonismae T. HELLP Syndrome. U: StatPearls [Internet]. Treasure island (FL): StatPearls Publishing [Internet]. National Library of Medicine(US); siječanj 2024;[citirano 15.5.2024.] Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560615/>
2. Padden MO. HELLP syndrome: recognition and perinatal management. Am Fam Physician [Internet]. 1999;60(3):829-836. [citirano 15.5. 2024.] Dostupno na:
<https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/1999/0901/p829.html>
3. Rath W, Faridi A, Dudenhausen J. HELLP Syndrome. Journal of Perinatal Medicine[Internet]. 2000;28(4): 249-260. [citirano: 15.5. 2024.] Dostupno na:
<https://doi.org/10.1515/JPM.2000.033> .
4. Petca A, Miron C M, Pacu I, Dumitrascu M C, Mehedintu C, Sandru F, Petca R-C, Rotar I C. HELLP Syndrome- Holistic Insight into Pathophysiology. Medicina [Internet] 2022;58, 326 [citirano: 15.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.3390/medicina58020326>
5. Haram K, Mortensen JH, Nagy B, Genetic Aspects of Preeclampsia and the HELLP Syndrome. Journal of Pregnancy [Internet]; 2014:1-13 [citirano: 15.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1155/2014/910751>
6. Schnabel A, Blois SM, Meint P, et al. Elevated systemic galectin-1 levels characterize HELLP syndrome. J Reprod Immunol. [Internet]. 2016;114:38-43. [citirano 15.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.02.002>
7. Muttukrishna S. Role of inhibin in normal and high-risk pregnancy. Semin Reprod Med. [Internet] 2004;22(3):227-34 [citirano: 15.5. 2024.] Dostupno na:
<https://doi.org/10.1055/s-2004-831898>
8. Saleh L, Verdonk K, Visser W, van den Meiracker AH, Danser AH. The emerging role of endothelin-1 in the pathogenesis of pre-eclampsia.. Ther Adv Cardiovasc Dis.[Internet]

2016;10(5):282-93.[citirano: 15.5.2024.] Dostupno na:

<https://doi.org/10.1177/1753944715624853>

9. Eiland E, Nzerue C, Faulkner M. Preeclampsia 2012. *Journal of Pregnancy* [Internet] 2012;1-7. [citirano: 16.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1155/2012/586578>
10. Lisonkova S, Razaz N, Sabr Y, Muraca GM, Boutin A, Mayer C, Joseph KS, Kramer MS. Maternal risk factors and adverse birth outcomes associated with HELLP syndrome: a population-based study. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology(BJOG)*. [Internet] 2020;127(10):1189-98. [citirano: 16.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16225>
11. Malmstrom O, Morken NH. HELLP syndrome, risk factors in first and second pregnancy: a population-based cohort study. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica(AOGS)* [Internet] 2018;97(6):709-716. [citirano: 16.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/aogs.13322>
12. Leeners B, Neumaier-Wagner P, Kuse S, Mütze S, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Rath W. Recurrence risks of hypertensive diseases in pregnancy after HELLP syndrome. *U: Journal of Perinatal Medicine* [Internet]. 2011;39(6): 673-678.[citirano: 16.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1515/jpm.2011.081>
13. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U, The HELLP syndrome: Clinical issues and management. *A Review. BMC Pregnancy and Childbirth* 9 [Internet] 2009;8 [citirano: 17.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1186/1471-2393-9-8>
14. Rutherford Anna E. Pregled akutni virusni hepatitis. *U: HeMED.hr* [Internet]. [citirano: 17.5. 2024.] Dostupno na: <https://www.hemed.hr/>
15. Siddiqui Ali. A. Koledokolitijaza i kolangitis. *HeMED.hr* [Internet]. [citirano: 17.5.2024.] Dostupno na: <https://www.hemed.hr/>

16. Maged, A. M., Elsherief, A., Hassan, H., Salaheldin, D., Omran, K. A., Almohamady, M., ... Elbaradie, S. M. Y. Maternal, fetal, and neonatal outcomes among different types of hypertensive disorders associating pregnancy needing intensive care management. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* [Internet]. 2018;33(2):314–321. [citirano: 17.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1491030>
17. Osmanagaoglu MA, Karadeniz Technical University. Maternal outcome in HELLP syndrome requiring intensive care management in a Turkish hospital; *Sao Paulo Medical Journal*[Internet]. 2006;124(2). [citirano: 17.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1590/S1516-31802006000200007>
18. Martin, J. N., Jr, Rose, C. H., & Briery, C. M. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *American journal of obstetrics and gynecology* [Internet]. 2006;195(4): 914–934. [citirano: 17.5. 2024.] Dostupno : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.08.044>
19. Yeşiler Fİ, Kosovalı BD, Tunçer Peker T, Özçelik M, Ünal N, Bayar M. OUR EXPERIENCE ABOUT HELLP SYNDROME IN INTENSIVE CARE UNIT. *Turkish Journal of Clinics Laboratory* [Internet]. 2022;13(4):518-24. [citirano: 17.5. 2024.] Dostupno : <https://doi.org/10.18663/tjcl.1173744>
20. Vidaeff, A. C., & Yeomans, E. R. Corticosteroids for the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP): what evidence?. *Minerva ginecologica*[Internet]. 2007;59(2):183–190. [citirano: 17.5. 2024.] Dostupno: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17505460/>
21. Ağaçayak E, Bugday R, Peker N, Deger U, Kavak G O, Evsen M S, Gul T. Factors Affecting ICU Stay and Length of Stay in the ICU in Patients with HELLP Syndrome in a Tertiary Referral Hospital. *Int J Hypertens*[Internet];2022;1:1-9. [citirano: 18.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1155/2022/3366879>

22. Lam, Melissa Teresa Chu; Dierking, Elizabeth. Intensive Care Unit issues in eclampsia and HELLP syndrome. *International Journal of Critical Illness and Injury Science* [Internet] 2017; 7(3):136-141. [citirano: 18.5. 2024.] Dostupno na: https://journals.lww.com/ijci/fulltext/2017/07030/intensive_care_unit_issues_in_eclampsia_and_hellp.2.aspx
23. Visalyaputra S., Tritrakarn T. Anesthetic Management of Preeclampsia with HELLP Syndrome. *Siriraj Med J*[Internet]. 2006;58:626-629. [citirano: 18.5. 2024.] Dostupno na: <http://www.sirirajmedj.com>
24. Erez O, Othman M, Rabinovich A, Leron E, Gotsch F, Thachil J. DIC in Pregnancy - Pathophysiology, Clinical Characteristics, Diagnostic Scores, and Treatments. *J Blood Med*. 2022;6;21-44. [citirano: 19.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.2147/JBM.S273047>
25. M Levi, C. H. Toh, J Thachil, H. G. Watson. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. U: *British Journal of Hematology*. [Internet] 2009;145(1):24-33. [citirano: 19.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x>
26. Åstedt, B. Clinical Pharmacology of Tranexamic Acid. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 22[Internet], 1987; no.sup137:22–25.[citirano: 19.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.3109/00365528709089756>
27. Uzundere O, Kıvılcım Kaçar C, Elmastaş D, Tiryaki C, Kaya S, Çekmen N. Is HELLP Syndrome that Occurs After the 34th Week of Pregnancy More Risky for Mothers?. U: *HAYDARPAŞA NUMUNE MEDICAL JOURNAL* [Internet]. 2023;63(2):161-167. [citirano: 19.5. 2024.] Dostupno na: <https://hnhtipdergisi.com/jvi.aspx?un=HNHJ-26097&volume=>

28. Z. Bedir¹, A. Ahiskalioglu¹, Ü. Esenkaya², E.O. Ahiskalioglu³, A. Dostbil¹, M. Aksoy¹, N. Dogan¹, H. Kursad¹. HELLP syndrome is still a serious, life-threatening complication of pregnancy: admission of 34 women to an eastern Turkish intensive care unit. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2016;43(6):795–799 [citirano: 19.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.12891/ceog3012.2016>
29. Selçuk N.Y., Odabaş A.R., Çetinkaya R., Tonbul H.Z., San A. Outcomes of pregnancies with HELLP syndrome complicated by acute renal failure. *Renal Failure* [Internet]. 2000;22(3):319–327 [citirano: 19.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1081/JDI-100100875>
30. Patschan, D., & Müller, G. A. Acute kidney injury. *Journal of injury & violence research* [Internet]. 2015;7(1):19–26. [citirano: 19.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.5249/jivr.v7i1.604>
31. Ye, W., Shu, H., Yu, Y. et al. Acute kidney injury in patients with HELLP syndrome. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2019;51;1199–1206. [citirano: 19.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02111-7>
32. Reck T, Bussenius- Kammerer M, Ott R, Müller V , Beinder E, Hohenberger W. Surgical treatment of HELLP syndrome-associated liver rupture — an update. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. 2001;9(1):57-65. [citirano: 19.5. 2024.] Dostupno na: [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(01\)00358-X](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(01)00358-X)
33. Ana C.P.F. Araujo MD, PhD a b, Marcos D. Leao MD b, Maria H. Nobrega MD, PhD a b, Patricia F.M. Bezerra MD a b, Flavio V.M. Pereira MD b, Edailna M.M. Dantas MD b, George D. Azevedo MD, PhD b c, Selma M.B. Jeronimo MD, PhD . Characteristics and treatment of hepatic rupture caused by HELLP syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2006;195(1):129-133. [citirano: 19.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.01.016>

34. Vigil-De Gracia P, Ortega-Paz L: Pre-eclampsia/eclampsia and hepatic rupture. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2012;118(3):186-189. [citirano: 19.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.03.042>
35. SG Wilson, AD White, AL Young, MH Davies, SG Pollard. The management of the surgical complications of HELLP syndrome. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England* [Internet]. 2015;96(7). [citirano: svibanj 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1308/003588414X13946184901362>
36. Ali Erkurt M, Berber I, Bayram Berktas H, Kuku I, Kaya E, Koroglu M, Nizam I, Acar Bakırhan F, Ozgul M. A life-saving therapy in Class I HELLP syndrome: Therapeutic plasma exchange. *Transfusion and Apheresis Science* [Internet]. 2015;52(2):194-198. [citirano: 20.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2014.12.026>
37. Fernández-Zarzoso M, Gómez-Seguí I, Javier de la Rubia. Therapeutic plasma exchange: Review of current indications. *Transfusion and Apheresis Science* [Internet]. 2019;58(3):247-253. [citirano: 20.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.04.007>
38. Souza JP, Duarte G, Basile-Filho A. The Severity Assessment of Critically ill Preeclamptic Women: A Case-Control Study. *RBTI - Revista Brasileira Terapia Intensiva* [Internet]. 2006;18(1). [citirano: 20.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2006000100011>
39. Koch KA, Rodeffer HD. Critically ill obstetrical patients: outcome and predictability. *Crit Care Med* [Internet]. 1988;16:409. [citirano: 20.5. 2024.] Dostupno na: https://journals.lww.com/ccmjournal/citation/1988/04000/critically_ill_obstetrical_patients__outcome_and.100.aspx

40. Devabhaktuni P, Samavedam S, Thota GVS, Pusala SV, Velaga K, Bommakanti L, Nawinne M, Thomas P. Clinical profile and outcome of obstetric ICU patients. APACHE II, SOFA, SAPS II and MPM scoring systems for prediction of prognosis. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2013;3(9A). [citirano: 20.5. 2024.] Dostupno na: [10.4236/ojog.2013.39A006](https://doi.org/10.4236/ojog.2013.39A006)
41. Niewiński G, Starczewska M, Kański A Prognostic scoring systems for mortality in intensive care units — The APACHE model. *Anaesthesiology Intensive Therapy* [Internet]. 2014;46(1):46-50. [citirano: 20.5. 2024.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24643928/>
42. Fadiloglu E, Bulut Yuksel N, Unal C, Ocal S, Akinci S, Topeli A, Beksac M. Characteristics of obstetric admissions to intensive care unit: APACHE II, SOFA and the Glasgow Coma Scale. *Journal of Perinatal Medicine* [Internet]. 2019;47(9): 947-957. . [citirano: 20.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0125>
43. Lewinsohn G, Herman A, Leonov Y - Critically ill obstetrical patients: outcome and predictability. *Crit Care Med* [Internet]. 1994;22:1412-1414. [citirano: 20.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/00003246-199409000-00010>
44. Lapinsky SE, Hallett D, Collop N, Drover J, Lavercombe P, Leeman M, Moola S, Paruk F, Bernstein M, Moodley J. Evaluation of standard and modified severity of illness scores in the obstetric patient. *Journal of Critical Care* [Internet]. 2011;26(5);535.e1-535.e7; [citirano: 20.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.10.003>
45. APACHE II score. ScyMed 2021. [Internet] [citirano: 20.5. 2024.] Dostupno na: <https://www.scymed.com/en/smnxpw/pwfb770.htm>
46. Jain S, Iverson LM. Glasgow Coma Scale. U: StatPearls [Internet]. Treasure island (FL): StatPearls Publishing [Internet]. National Library of Medicine(US); siječanj 2023; [citirano 20.5.2024.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560615/>

47. DI XD, Chen DJ, Liu HS, Kuang JL, Huang DJ. Clinical outcomes and characteristics of concurrent eclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Zhonghua fu Chan ke za zhi*[Internet]. 2010;45(10):740-744. [citirano: 20.5. 2024.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21176553/>
48. TRACIE HEALTHCARE EMERGENCY PREPAREDNESS INFORMATION GATEWAY.[Internet]. SOFA score: What it is and how to use it in Triage. 2020. [citirano: 20.5. 2024.] Dostupno na: <https://files.asprtracie.hhs.gov/documents/aspr-tracie-sofa-score-fact-sheet.pdf>
49. Soni T i sur. Predictors of maternal outcome in women on mechanical ventilation in an obstetric intensive care unit: an observational study. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* [Internet]. 2019;8(2):721-728 [citirano: 21.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20190312>
50. Hasan D, Kadir B, Hilal S, Murat S, Kursat H. Evaluation of Critically Obstetric Ill Patients in Intensive Care Unit Follow-Up: A Retrospective 10-Year. *Turkish Journal of Medicine and Surgical Intensive Care Medicine* [Internet]. 2019;10(1);31-34. [citirano: 21.5. 2024.] Dostupno na: [10.33381/dcbybd.2019.1972](https://doi.org/10.33381/dcbybd.2019.1972)
51. Vincent JL. General Illness Severity Score. *Critical care nephrology*(second edition). [Internet]. 2009;55-60. [citirano: 21.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-4252-5.50012-5>
52. Gilbert T, Smulian JC, Martin AA, Ananth CV, Scorza W, Scardella AT. Obstetric admissions to the intensive care unit: outcomes and severity of illness. *Obstetrics & Gynecology*[Internet]. 2003;102(5):897-903. [citirano: 21.5. 2024.] Dostupno na: [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(03\)00767-1](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(03)00767-1)
53. Togonal T, Yucel N, Gedik E, Gulhas N, Toprak HI, Ersoy MO. Obstetric admissions to the intensive care unit in a tertiary referral hospital. *Journal of Critical Care*[Internet].

2010;25(4): 628-633. [citirano: 21.5. 2024.] Dostupno na:

<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.02.015>

54. Tempe A, Wadhwa L, Gupta S, Bansal S, Satyanarayana L. Prediction of mortality and morbidity by simplified acute physiology score II in obstetric intensive care unit admissions. *Indian journal of medical sciences*, [Internet]. 2007;61(4):179–185. [citirano: 21.5. 2024.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17401254/>
55. Anjali T, Leena W, Shally G, Siddharth B, Labani S. Prediction of mortality and morbidity by simplified acute physiology score II in obstetric intensive care unit admissions. *Indian Journal of Medical Sciences*, [Internet].2007;61(4):179-185. [citirano: 21.5. 2024.] Dostupno na: <https://www.bioline.org.br/request?ms07030>
56. Suri, J., & Khanam, Z. Prognosticating Fetomaternal ICU Outcomes. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed*. Indian Society of Critical Care Medicine [Internet]. . 2021;25(3):S206–S222. [citirano: 21.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24022>
57. Levinson A, Miranda J, Rojas-Suarez JA. Predictors of maternal mortality and prognostic models in obstetric patients. *Semin Respir Crit Care Med*[Internet]. 2017;38(2):191–200. [citirano: 21.5.2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1602244>
58. Gupta S, Naithani U, Doshi V, Bhargava V, Bhavani VS. Obstetric critical care: a prospective analysis of clinical characteristics, predictability, and fetomaternal outcome in a new dedicated obstetric intensive care unit. *Indian J Anaesth*[Internet]. 2011;55:146–153. [citirano: 21.5. 2024.] Dostupno na: <https://doi.org/10.4103/0019-5049.79895>
59. WHO. Maternal mortality, World Health Organization.2023; [Internet] [citirano: 2024.] Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>.

60. Maternal and infant mortality. OECD iLibrary. [Internet] Health at a Glance. 2023;
[citirano: svibanj 2024.] Dostupno na: <https://www.oecd-ilibrary.org/sites/1ea5684a-en/index.html?itemId=/content/component/1ea5684a-en>

12. ŽIVOTOPIS

Erika Ptičar rođena je 23.07.1999. u Zaboku. Nakon završetka Osnovne škole Ljudevita Gaja Područne škole u Donjoj Šemnici upisuje opću gimnaziju u Krapini koju završava 2018. godine. Po završetku srednjoškolskog obrazovanja upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci kojeg završava 2024. godine.