



Универзитет Св. Кирил и Методиј – Скопје  
Медицински Факултет – Скопје  
ЈЗУ Клиничка Болница – Тетово,  
Одделение за Гинекологија и Акушерство

НИСКО МОЛЕКУЛАРЕН ХЕПАРИН СО ИЛИ БЕЗ АСПИРИН ВО  
ПРЕВЕНЦИЈА НА МАТЕРНАЛНИ И ПЕРИНАТАЛНИ  
КОМПЛИКАЦИИ КАЈ РИЗИЧНА БРЕМЕНОСТ

Докторска Дисертација

Д-р. Мерал Реџеџи

Скопје, 2017



Универзитет Св. Кирил и Методиј – Скопје  
Медицински Факултет – Скопје  
ЈЗУ Клиничка Болница – Тетово,  
Одделение за Гинекологија и Акушерство

НИСКО МОЛЕКУЛАРЕН ХЕПАРИН СО ИЛИ БЕЗ АСПИРИН ВО  
ПРЕВЕНЦИЈА НА МАТЕРНАЛНИ И ПЕРИНАТАЛНИ  
КОМПЛИКАЦИИ КАЈ РИЗИЧНА БРЕМЕНОСТ

Докторска Дисертација

**Д-р. Мерал Реџеџи**

Ментор:  
Проф. Д-р. Борче Георгиевски

Скопје, 2017

## АПСТРАКТ

**Вовед:** Компликациите на бременоста од плацентарно потекло, како преекламсија, мртвороденост, интараутерин застој на раст на плодот, предвремено одлепување на постелка и повторувачки абортуси се најчести ризик фактори за матернален и фетален морбидитет и морталитет во развиените земји. Жените со претходни бремености со компликации од плацентарно потекло се со зголемен ризик за повторување на истите во следната бременост.

**Цел** на студијата е да се испитува колку антенаталната тромбопрофилакса со нискомолекуларен хепарин (НМХ) и Аспирин ќе ја зголеми стапката на живородени деца во споредба со антенатална тромбопрофилакса само со НМХ и контролна група. Од примарната цел произлегуваат и секундарните цели. Да се испитува колку антенаталната тромбопрофилакса ќе го намали процентот на негативни исходи на бременоста: преекламсија, мртвороденост, интраутерин застој на раст на плодот, предвремено одлепување на постелка и повторувачки абортуси. Да се детерминира безбедноста на употребата на НМХ и Аспирин: да се детектира појавата на крварење, тромбоцитопенија, алергиска реакција, болка на местото на ињектирање на НМХ и остеопоротична фрактура.

**Материјал и Методи:** Истражувањето е проспективна, контролирана споредбена студија и е изведена во одделот за Гинекологија и Акушерство при Клиничка Болница-Тетово во петгодишен период од 2012-2017 година. Во студијата беа вклучени 100 пациентки над 18 годишна возраст кои што ги исполнуваа инклузионите критериуми на студијата. Пациентките беа во првиот триместар на бременоста со претходни бремености со преекламсија, мртвороденост, интраутерин застој на раст на плодот, предвремено одлепување на постелка и повторувачки абортуси. Сите пациентки беа поделени во две групи: Првата група ја сочинуваа 31 пациентки кои беа третирани со ниско-молекуларен хепарин (Nadroparin 0,3 ml) с.к./24h. Втората група ја сочинуваа 33 пациентки третирани со ниско-молекуларен хепарин (Nadroparin 0,3 ml) с.к./24h и Аспирин 100 mg пер ос. Контролната група ја сочинуваа 36 пациентки кои не биле третирани со антенатална тромбопрофилакса, но имале претходни бремености со негативен исход. Тие беа вклучени во студијата кога беа породени во нашата болница.

**Резултати:** Вкупниот број на испитаните бремени жени беше 100. Основните демографски карактеристики и акушерско минато беа слични помеѓу испитаните групи. Беше најдено значајна разлика во стапката на живородени деца помеѓу трите групи, 31/31(100%) во групата третирани со НМХ, 32/33(97%) во групата третирани со НМХ и Аспирин и 29/36(80,60%) во контролната група на пациентки,  $p=0,006$ . Контролна група/група на НМХ  $p=0,01$ , (RR=0,81/95%CI:0,69-0,95), Контролна

група/група на НМХ и Аспирин,  $p=0,06$ , (RR= 0,83/95%CI:0,83-49,52). Не беше најдена значајна разлика во појавата на негативен исход на бременоста помеѓу трите групи, во однос на појава на преекламсија ( $p=0,43$ ), ИУЗРП ( $p=0,70$ ), ПОП ( $p=1,00$ ). Најдена е значајна разлика во однос на појава на ПА ( $p=0,005$ ). Во групата третирани со НМХ од 31 пациентки 3(9,70%) имале крварење, 1(3,20%) имала алергиска реакција на НМХ, болка имале 5 (16,10%). Во групата на третирани пациентки со НМХ и Аспирин од 33 пациентки, 5(15,20%) имале крварење, 5(15,20%) имале болка и една пациентка (3,00%) имала болка и крварење. Не е најдена значајна разлика помеѓу двете групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на негативните ефекти од терапијата.

**Заклучок:** Антенаталната тромбопрофилактика со НМХ значајно ја зголемува стапката на живородени деца кај бременни жени со претходна бременост со негативен исход. Третманот со НМХ и Аспирин се покажа помалку ефикасен во зголемување на стапката на живородени деца од третманот само со НМХ. Антенаталната тромбопрофилактика не ги редуцира негативните исходи на бременоста, како преекламсија, интраутерин застој на раст на плодот и предвремено одлепување на постелка. НМХ значајно го редуцира бројот на повторувачките абортуси. НМХ и Аспирин се безбедни при употреба во бременост со незначајна разлика помеѓу двете групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на крварење, тромбоцитопенија, алергиска реакција и болка на местото на ињектирање на лекот.

**Клучни зборови:** ризична бременост ниско-молекуларен хепарин, Аспирин, антенатална тромбопрофилактика.

## APSTRACT

**Introduction:** Placenta mediated pregnancy complications, as preeclampsia, stillborn, intrauterine growth restriction, abruptio placentae and recurrent miscarriages are the most common risk factors for maternal and fetal morbidity and mortality in the developed countries. Women with previous placenta mediated pregnancy complications are at increased risk of recurrence in a future pregnancy.

**The aim** of the study is to investigate how much antenatal thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (LWH) and aspirin will increase the rate of live births compared with antenatal thromboprophylaxis only with LWH and control group. Secondary goals also derive from the primary goal, investigate how much antenatal thromboprophylaxis will reduce the percentage of adverse pregnancy outcomes: preeclampsia, stillbirths, intrauterine growth restriction, placental abruption, and recurrent miscarriages. To determine the safety of the use of LWH and aspirin: to detecting bleeding, thrombocytopenia, an allergic reaction, pain at the injection site of LWH and osteoporotic fracture.

**Material and Methods:** The study is a prospective, controlled comparative study and was performed in the Department of Gynecology and Obstetrics at the Clinical Hospital Tetovo for the five-year period, from 2012-2017. The study included 100 patients over 18 years of age who met the inclusion criteria of the study. Patients were in the first trimester of pregnancy with previous pregnancies with preeclampsia, stillbirths, intrauterine growth restriction, and recurrent miscarriage. All patients were divided in two groups: The first group consisted of 31 patients who were treated with low-molecular weight heparin (Nadroparin 0.3 ml) / 24h. The second group consisted of 33 patients treated with low-molecular-weight heparin (Nadroparin 0.3 ml) / 24h and Aspirin 100 mg per os. The control group consisted of 36 patients who were not treated with antenatal thromboprophylaxis, but had previous pregnancies with adverse outcome. They were included in the study when they were delivered to our hospital.

**Results:** The total number of pregnant women examined was 100. The basic demographic characteristics and obstetric past were similar among the examined groups. A significant difference was found in the rate of live birth among the three groups, 31/31 (100%) in the group treated with NMH, 32/33 (97%) in the group treated with NMH and Aspirin and 29/36 (80.60%) in the control group of patients,  $p = 0.006$ . Control group / group of LWH,  $p = 0.01$ , (OR = 0.81 / 95% CI: 0.69-0.95), Control group / group of NMH and aspirin,  $p = 0.06$ , (OR = 0.83 / 95% CI: 0.83-49.52). There was no significant difference in the occurrence of a adverse pregnancy outcome between the three groups in relation to the occurrence of preeclampsia ( $p = 0.43$ ), intrauterine growth restriction ( $p = 0.70$ ), abruption

placentae ( $p = 1.00$ ). A significant difference was found in relation to the occurrence of recurrence miscarriages ( $p = 0.005$ ). In the LWH treated group of 31 patients 3 (9.70%) had bleeding, 1 (3.20%) had an allergic reaction to LWH, pain had 5 (16.10%). In the group of treated patients with LWH and Aspirin from 33 patients, 5 (15.20%) had bleeding, 5 (15.20%) had pain and one patient (3.00%) had pain and bleeding. There was no significant difference between the two groups of patients in the findings concerning the adverse effects of the therapy.

**Conclusion:** Antenatal thromboprophylaxis with LWH significantly increases the rate of live birth in pregnant women with previous pregnancy with adverse outcome. Treatment with LMWH and Aspirin proved to be less effective in increasing the rate of live birth from treatment with LMWH alone. Antenatal thromboprophylaxis does not reduce the negative outcomes of pregnancy, such as preeclampsia, intrauterine growth restriction, and abruptio placentae. LMWH significantly reduces the number of recurrent abortions. LMWH and Aspirin are safe in pregnancy with no significant difference between the two groups of patients in the findings of bleeding, thrombocytopenia, allergic reaction, and pain at the injection site of the drug.

**Key words:** risky pregnancy, low-molecular weight heparin, aspirin, antenatal thromboprophylaxis.

# СОДРЖИНА

АПСТРАКТ .....	4
APSTRACT .....	6
СОДРЖИНА.....	8
КРАТЕНКИ .....	10
1. Вовед.....	12
1.1 Историјат .....	12
1.2 Етиологија.....	12
1.2.1 Промени во прокоагулантни фактори.....	12
1.2.2 Промени во физиолошките инхибитори на коагулацијата .....	13
1.2.3 Промени во фибринолитичниот систем .....	14
1.3 Епидемиологија.....	14
1.4 Дефиниција.....	17
1.5 Патогенеза на плацентарна исхемична болест .....	21
1.6 Патофизиолошки консеквенци на исхемична постелка.....	24
1.7 Морфолошки промени на постелка кај плацентарна исхемична болест .....	25
1.8 Хиперкоагулабилна состојба и негативни ефекти врз бременоста.....	26
1.9 Ниско-молекуларен хепарин во превенција на компликации при бременост од плацентарно потекло.....	26
1.10 НМХ и Аспирин во превенција на компликации при бременост од плацентарно потекло.....	28
1.11 Мотивот.....	31
2. Цели на студијата.....	32
2.1 Главна цел.....	32
2.2 Секундарни цели .....	32
3. Материјал и Методи .....	33
3.1 Инклузиони критериуми:.....	33
3.2 Ексклузиони критериуми:.....	33
3.3 Рандомизација на групи.....	34
4. Фармаколошки карактеристики на Fraxiparine (Nadroparin 2850 IU/0.3 ml) .....	36
4.1 Механизам на дејство .....	36



4.2 Фармакодинамски и фармакокинетички својства на НМХ.....	36
4.3 Апсорпција и елиминација на НМХ.....	36
4.4 Несакани ефекти од НМХ.....	37
5. Фармаколошки карактеристики на Аспирин (Acetyl Salicylic Acid).....	38
5.1 Механизам на дејство .....	38
6. Статистичка анализа .....	40
7. Резултати .....	41
Групи на пациентки.....	41
8. Дискусија .....	87
9. Заклучок .....	99
Литература.....	100

## КРАТЕНКИ

АП	абрупција на постелка
АТЕ	артериска тромбоемболија
БЕ	белодробна емболија
ВТЕ	венска тромбоемболија
ДВТ	длабока венска тромбоза
ИУСП	интраутерина смрт на плодот
ИУЗРП	интраутерин застој во растот на плодот
НЕТ	негативен ефект на терапија
НМХ	ниско-молекуларен хепарин
ПА	повторувачки абортуси
ПЕ	пreekламсија
ПОП	предвремено одлепување на постелка
ТАТ	тромбин-антиромбин
АРА	antiphospholipid antibodies
АРСР	activated phactor C resistance
С4ВРр	C4 binding protein
ЕРСР	endothelial protein cell receptor
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embriology
HPL	human placental lactogen
VEGF	vascular endothelial growth factor
VWF	von Willebrand factor
PAI	plazminogen activator inhibitor
PLGF	placental growth factor
PG	prostaglandin
sFlt-1	soluble fms-like tyrosine kinase-1
TXA2	thromboxan A2
WHO	World Health Organisation



## 1. Вовед

Бременоста се карактеризира со хиперкоагулабилна состојба со цел да се зачува организмот на бремената жена од крварење при абортус или породување. Хипертромботичната состојба истотака може да биде инволвиран и во други компликации на бременоста како што се повторувачки абортуси (ПА), прееклампсија (ПЕ), интраутерин застој во раст на плодот (ИУЗРП), предвремено одлепување на постелка (ПОП) и интраутерина смрт на плодот (ИУСП) [1].

### 1.1 Историјат

Во 1856 година германскиот патолог Rudolf Virchow прв ја предложил неговата хипотеза, за да ја објасни патогенезата на тромбоза. Тој истакнал дека се потребни три фактори за развој на тромбоза: хиперкоагулабилност, стаза на крв и оштетување на ендотелот [2].

Во 1965 година норвешкиот истражувач Egeberg прв го искористил изразот тромбофилија, после описот за прв пат на поврзаноста помеѓу венска тромбоза и вродениот дефект на антитромбин III [3].

Терминот тромбофилија денес се користи за дефинирање на вродена, стекната и транзиторни состојби кои се предиспонирачки за развој на артеријална или венска тромбоза [4].

### 1.2 Етиологија

Во тек на бременоста се случуваат серија на хемостатски промени кои се групираат во три групи на фактори: на прокоагулантни, антикоагулантни и фибринолитички фактори [5, 6].

#### 1.2.1 Промени во прокоагулантни фактори

Во тек на бременоста концентрацијата на коагулационите фактори (фактор V, VII, VIII, IX и XII) и von Willebrand фактор (VWF) расте со тоа што вредноста на фибриногенот е два пати повисока од нормалната референтна вредност. Концентрацијата на фактор VIII (FVIII) расте прогресивно во почетокот на бременоста. Истото се случува и со von Willebrand-овиот фактор (VWF). Поради ова, соодносот помеѓу FVIII/VWF е константен и не се менува. Во третиот триместар на бременоста овој сооднос се менува поради редукција на FVIII. Во последниот триместар истотака имаме покачување и на нивото на фактор VII (FVII) при што се

активира неговата фракција (FVIIa). Покачувањето на фактор IX (FIX) е незначајно, додека промената во концентрацијата на фактор XI(FXI) и фактор XII(FXII) е се уште дискутабилно. Концентрацијата на фактор II(FII) и фактор X(FX) во главно не се менува или лесно се зголемува. Фактор XIII(FXIII) или фибрино-стабилизирачкиот фактор се намалува додека ткивниот фактор (TF) останува константен [7,8].

### 1.2.2 Промени во физиолошките инхибитори на коагулацијата

Коагулацијата е регулирана со разни физиолошки инхибитори. Овие инхибитори имаат поголем ефект од прокоагулантните фактори со што спречуваат формирање на тромб внатре во луменот на неоштетен васкуларен систем. Овие промени се забележени како во активноста така и во концентрацијата на физиолошките инхибитори во текот на бременоста со цел да се спротистават на растот на концентрацијата на прокоагулантните фактори. Најмногу студирани физиолошки инхибитори на коагулацијата се протеин С, протеин S, антитромбин, тромбомодулин и ендотелен протеин С рецептор [9]. Протеин С, витамин К зависен фактор, циркулира во крвта како проензим и се активира со помош на комплексот тромбин-тромбомодулин. Делува инхибирачки врз FV и FVIII а истотака има и анти-инфламаторен и анти-апоптоичен ефект. Во текот на бременоста нивото на протеин С е стабилен или расте многу малку. Зголемување на неговото ниво се забележува само во постпородилен период за да се доведе до нормално ниво 5 недели после породување. Имајќи го во предвид улогата на овој фактор, појавата на активирање на резистентност на фактор С (APCR), и откривањето на одговорноста на генетската мутација на FV за појавата на ова резистенција, бројни клинички студии ја истакнуваат важноста на APCR во етиопатогенезата на длабоката венска тромбоза во бременоста. APCR во главно се поврзува со присуство на FV Leiden-ова мутација, но истотака е докажано и поврзаност на APCR со појава на антифосфолипидни антитела (APA) и неоплазија [10, 11].

Протеин S е друг витамин К зависен протеин како инхибитор на коагулација. 60-70% е во врзана форма за C4b-врзувачки протеин(C4Bbp). Само во слободна форма, протеин S делува како ко-фактор во активирање на протеин С. Нивото на овој фактор се намалува во текот на бременоста [12].

Тромбомодулин е мембрански гликопротеин со потекло од ендотелијани и трофобластни клетки кој игра улога во регулирање на нивото на тромбин и протеин С. Рецепторите на протеин С(PCR) во ендотелните клетки овозможуваат активирање на протеин С со помош на тромбин-тромбомодулин комплексот на површината на ендотелните клетки. Растворената форма на тромбомодулинот може да се најде во плазма и урина и може да се користи како маркер за ендотелијално

оштетување. Нивото на тромбомодулинот во текот на бременоста расте и се нормализира во постпородилниот период.

Нивото на антитромбинот кај жените е повисок во споредба со мажите. При бременост неговото ниво е константно [13].

### 1.2.3 Промени во фибринолитичниот систем

Активноста на фибринолитичкиот систем во текот на бременоста се намалува и се нормализира еден час после породување. Нивото на ддимери нагло расте при спонтано породување и царски рез како резултат на хируршка траума. Добро е познато прогресивниот раст на Ддимери во текот на бременоста и е поврзано со возраста на бременоста. Ткивниот плазминоген активатор (t-PA) при бременост се намалува поради зголемување на нивото на плазминоген активатор инхибитор 1 и 2 (PAI-1) и (PAI-2). Нивото на PAI-1 и PAI-2 расте во текот на бременоста и нивната активност расте 5 пати повеќе во 34 гестациска недела во споредба со 12 гн, за да се стабилизира неговото ниво 5 недели после породувањето [14, 2].

## 1.3 Епидемиологија

Венска тромбоемболија е водечки фактор на смртност на бремените жени и леунките во високо развиените земји. Современото акушерство видно го има намалено бројот на матерналната смртност од крварења, инфекции и хипертензија, но процентот на морбидетот и морталитетот од тромбоза е во пораст во последните години [15]. Бременоста е период на зголемен ризик од тромботични компликации поради хиперкоагулабилност, венска стаза и васкуларно оштетување. Со ова се опфатени трите елементи од Virhofov-иот тријас што овозможува појава на тромбоемболиска болест во текот на бременоста [16].

Венската стаза е зголемена поради хормонални промени кои предизвикуваат венска дилатација како и притисокот врз vena cava inferior од гравидниот утерус во третиот триместар на бременоста. Ендотелното оштетување на пелвичните крвните садови може да се случи во тек на породување особено при царски рез [17].

Додатни фактори кои предизвикуваат тромботичен ризик во бременоста се имобилизација поради подолго лежење при комплицирана бременост, прекумерно повраќање при што се појавува електролитен дисбаланс, како и вродена и здобиена хиперкоагулабилна состојба (Таб.1) [15].

**Табела 1:** Фактори кои го зголемуваат тромботичниот ризик при бременост

Зголемување на фактори на коагулација
---------------------------------------

▪ Фибриноген и фактори VII,VIII,IX и X
Редукција на нивото на протеин S
Зголемена фибринолиза
▪ Намалување на нивото на плацентарни инхибитори на фибринолиза
Венска стаза и зголемено венско корито на крв
▪ Венска дилатација поради зголемено ниво на прогестерон
▪ Притисок врз vena cava inferior од страна на гравиден утерус
Оштетување на ендотелот на пелвичните крвни садови
▪ Спонтано породување и царски рез
Здобиено анти тромбинска дефициенција
▪ Зголемено губење на протеини преку урина при нефротски синдром или преекламсија и екламсија
Енормно зголемување на нивото на хормони во бременоста
▪ Хиперстимулативен синдром или гемеларна бременост
Други матернални ризик фактори
▪ Тромбофилија
▪ Позитивна фамилијарна анамнеза за венска тромбоемболија
▪ Возраст над 35 години
▪ Паритет > 3
▪ Прекумерна телесна тежина
▪ Имобилизација
▪ Пушење на цигари
▪ Проширени вени со флебит
Други матернални медицински индикации
▪ Прекумерно повраќање
▪ Инфекции
▪ Состојби на разни медицински интервенции (Уретерални сонди, амниоцентеза, серклаж)
▪ Инфламаторна цревна болест

Поради овие хемостатски промени кои што се случуваат во тек на бременоста, бремената жена е три до пет пати во поголем ризик за појава на тромботични компликации. 80% од нив им припаѓа на венска тромбоемболија (ВТЕ) и 20% на артеријална тромбоемболија (АТЕ). Тромботичните компликации се уште поизразени во постпородилниот период и ризикот за нивна појава е за 20-80 пати поголем во првите 6 недели после породувањето дури и до 100 пати во првата недела после породувањето [18,19].

Инциденцата на појава на тромботичните компликации е 0.49-1.72 на 1000 породувања. ВТЕ е одговорна за 1.1 смртен случај на 100 000 породувања или опфаќа 10% од вкупната матернална смртност. 75%-80% од ВТЕ во бременоста му припаѓа на длабоката венска тромбоза (ДВТ), додека 20%-25% му припаѓа на белодробната емболија (БЕ). Кога ДВТ се јавува во тек на бременост, почесто е проксимална, масивна и во левиот долен екстремитет поради релативната стеноза на vena iliaca communis sinistra која што проаѓа помеѓу телото на лумбален пршлен и arteria iliaca communis dextra. Дисталните тромбози повеќе се јавуваат во десниот екстремитет. ДВТ во два проценти од случаевите се јавува во горните екстремитети [20, 21].

Најчест предиспонирачки фактор за појава на ВТЕ во бременоста е претходна тромбоза. Петнаесет до 25% од тромбоемболични појави се рекурентни. Утврдено е дека кај жени кои не примале антикоагулантна терапија процентот на повторно појавување на ВТЕ се движело од 2,4%-12,2%, додека кај жените кои што примале антикоагулантна терапија тој процент се движело помеѓу 0%-2.4% [22].

Еден од најважните индивидуални ризик фактори за појава на ВТЕ е хиперкоагулабилна состојба. Хиперкоагулабилна состојба се опишува во 20%-50% од жените кои што имале ВТЕ во тек на бременост или постпородилен период [23]. Хиперкоагулабилна состојба може да биде вродена, стекната или од мешан тип. (Таб. 2).

**Табела 2:** Ризик фактори за појава на длабока венска тромбоза во бременост [24].

Вродени ризик фактори
▪ Фактор V Leiden мутација
▪ Протеин S дефициенција
▪ Протеин C дефициенција
▪ Антитромбин дефициенција
▪ Фактор II генска мутација G20210A
▪ Дисфибриногемиија
Стектати ризик фактори
▪ Возраст над 35 години
▪ Претходна тромбоемболија
▪ Имобилизација
▪ Хируршки интервенции
▪ Малигност
▪ Антифосфолипиден синдром
▪ Венска стаза
▪ Прекумерна телесна тежина
▪ Нефротски синдром,
▪ Сепса



▪ Автоимуни заболувања
▪ Ендокрини заболувања (Diabetes mellitus, Cushing-ов синдром)
Ризик фактори од мешан тип
▪ Хиперхомоцистеинемија
▪ Хиперфибриногенемија
▪ Високо ниво на фактор VIII

Најчести акушерски компликации поради хипертромботична состојба која што резултира со вазо-оклузивни алтерации во плацентарната перфузија во тек на бременоста се повторувачки абортуси (ПА), интраутерин застој на раст на плодот (ИУЗРП), прееклампсија (ПЕ), интраутерина смрт на плодот (ИУСП), предвремено одлепување на постелка (ПОП) [25,26, 27].

## 1.4 Дефиниција

### 1.4.1 Повторувачки (хабитуални) абортуси- Abortus habitualis

Според Европското здружение за хумана репродукција и ембриологија (ESHRE), под поимот повторувачки абортуси се подразбира три или повеќе абортуси кои се случиле пред 20 гестациска недела [28]. Од вкупниот број на бремености 15% или 1/6 од бременостите завршува со абортус 1-2% од фертилни жени имаат повеќе од 3 повторувачки абортуси. Повеќе од 5% имаат > 2 повторувачки абортуси [29]. Се опишуваат многу етиопатолошки фактори, како што се хромозомски аберации, метаболични и ендокринолошки дисбаланси, вродени аномалии на утерус, автоимуни заболувања и друго. Во најголем процент на случаевите етиолошкиот фактор е непознат. Во последните 25 години големо значење му се придава на вродената и стекнатата хипертромботична состојба, како ризик фактор за појава на повторувачки абортуси поради пореметување на фето-матернална циркулација [30]. Тромботичните промени се најдени во околу 49-65% од жените со васкуларни пореметувања во текот на бременоста или повторувачките абортуси се појавуваат три до пет пати повеќе кај жени со хипертромботична состојба.

Хипертромботична состојба која што најчесто предизвикува повторувачки абортуси.

- Мутација на FV Leiden (FVL)– 30%
- Резистентност на протеин С (APCR) – 9-38%
- Протромбин генска мутација (prothrombin G20210A) - 4-9%
- Дефицитност на природни антикоагуланси (протеин С и S)- 5-8%
- Дефицитност на антитромбин III (AT III)– 2-5 пати поголем ризик

- Хиперхомоцистеинемија (MTHFR) – 17-27%
- Синдром на антифосфолипидни антитела (APS)- 2-50%
- Дисфибриногенемија

Бременоста претставува хиперкоагулабилна состојба и жените со хипертромботична состојба се во зголемен ризик за појава на тромботични промени кои резултираат со ризик врз бременоста и плодот [31]. Хемостатскиот систем игра важна улога во развој на здрава бременост, успешна инплантација и плацентација. Инплантацијата на оплодената јајце клетка во утерината децидуа воспоставува контакт помеѓу фетус, плацента и мајчина циркулација. Контактот меѓу плацентата и мајчината циркулација е круцијална за развивање на нормална и здрава бременост. Протромботичните промени и тромбозата можат да интерферираат со овие процеси и да доведат до појава на абортус. Ова може да објасни многу случаи од претходно неразјаснети абортуси [32, 33].

Поткрепа дека хипертромботичната состојба игра улога во појава на повторувачки абортуси има директни и индиректни докази.

Индиректни докази: Жените со рекурентни абортуси имаат хипертромботична состојба во споредба кога не се бремени. Нивото на тромбин-антитромбин комплексот (ТАТ) е сигнификантно поголем кај жените со абортуси во споредба со контролна група. Истотака е докажано дека жените со повторувачки абортуси се во хронична состојба на ендотелијална стимулација каја е асоцирана со активација на коагулациониот систем. Тие имаат зголемена продукција на тромбоксан во 4-7 гестациска недела и меѓу 8 и 11 гестациска недела се создава релативен дефицит на простаглицин споредено со жени без претходни абортуси. Овие промени се поголеми кај жени кај кои бременоста завршило со абортус. Растот на односот тромбоксан/простаглицин на сметка на протромботичниот агенс, тромбоксан доведува до зголемен вазоспазам и агрегација на тромбоцити во трофобластот, предизвикувајќи развој на микротромби и плацентарни некрози.

Директни докази потекнуваат од студиите каде што е опишана поголема преваленца на хипертромботична состојба кај жени со повторувачки абортуси. Многу проспективни студии покажуваат зголемено присуство на антифосфолипидни антитела (АРА) кај жени со рекурентни абортуси. Околу 15% од жени со РА имаат перзистентен позитивен тест за присуство на АРА. Кај жени со позитивни АРА нивото на абортуси се движи од 50-70%. Голем број на абортуси кај жени со позитивни АРА настануваат во првиот триместар на бременоста после детекција на срцева акција [26].

#### 1.4.2 Интраутерин застој во растот на плодот-ИУЗРП

Интраутерин застој во растот на плодот (ИУЗРП) се дефинира породилна тежина на плодот помалку од 10-та перцентилен за одредена гестациска возраст. Се опишува како состојба на неможност на фетусот да го достигне предетерминираниот потенцијал за раст. Многу различни фактори предизвикуваат ИУЗРП и во главно се делат во две главни групи: фетоплацентарни етиолошки фактори и матернални етиолошки фактори. Утеро-плацентарната васкуларна инсуфициенција е најчест ризик фактор за појава на ИУЗРП [34]. ИУЗРП се јавува во 3-5% од бременостите. Плацентарната инсуфициенција, потвредено со структурални абнормалности и хистолошки наоди, е најчеста причина за ИУЗРП. Од страна на фетусот, ризик фактори се хромозомопатии и конгенитални инфекции. Од страна на мајката, пушењето во тек на бременоста, дијабетес мелитус, хипертензија, мала телесна тежина доведуваат до ИУЗРП [35]. Кај нормална бременост трофобластот е метаболно активно ткиво, кој што создава хормони, абсорбира нутриенти и ги елиминира непотребните материи. Во рана бременост трофобластот се инвадира во матерналните спирални артерии со елиминирање на мазната мускулатура од ѕидот на крвните садови на ендометриумот до внатрешната третина на миометриумот, зголемувајќи ја дилатацијата на крвните садови 5 до 10 пати со што се воспоставува адекватна утеро-плацентарна циркулација. При отсуство на дилатација на спиралните артерии доаѓа до турбулентен проток на крвта низ интервилозните простори кој може да ја оштети вилозната архитектура со деструкција на ѕидот на хорионските ресички кои се преобразуваат во мали цистични формации, кои се евидентираат со ултразвук како лакуни на плацента [36]. Се претпоставува дека појавата на тромботичните промени во плацентарното корито е еден од честите фактори за предизвикување на абнормално плацентарно развивање со неадекватен плацентарен васкуларен систем и инфламација кој што резултира со намален доток на крвта кон плодот а со тоа и појава на ИУЗРП. Во многу студии е докажано поврзаноста на тромбофилија и ИУЗРП. Преваленцата на хиперкоагулабилната состојба кај мајки со ИУЗРП е во голем процент [37]. Нормално развивање на постелка и ефикасен функционален интегритет се есенцијални во здравиот раст и развој на плодот. Постојат многу докази кои демонстрираат дека кај бременостите со ИУЗРП плацентацијата е неадекватна [38].

### 1.4.3 Преекламсија- ПЕ

Околу 10% од сите брени жени можат да бидат опфатени со хипертензивни пореметувања во текот на бременоста. Овие пореметувања се сигнификантни контрибутори за матернален и неонатален морбидитет и морталитет и опфаќаат 10-15% од матерналната смртност во светот [39, 40].

Точниот механизам за нивна појава, а особено на преекламсија не се знае. Водечка хипотеза е дека абнормалностите во развојот на утеро-плацентарната единица предизвикува хипоксија и оксидативен стрес кој што доведува до ендотелијална дисфункција, вазоконстрикција, плацентарна исхемија, пореметувања во васкулаторно корито и зголемена коагулација [41].

Преекламсија се дефинира состојба на висок крвен притисок, систолен 140 mmHg или повеќе и систолен 90 mmHg или повеќе при двојно мерење во тек на 6 часа. Дијагностички критериум за протеинурија е појава на 300 mg во 24 часовна урина. Појавата на едеми е честа појава кај преекламтични пациенти, но не е дијагностички критериум за дефинирање на состојбата [42]. Ризик фактори за појава на преекламсија се напредната мајчина возраст, прекумерна телесна тежина на мајката и хронична здравствена состојба на мајката која делува врз функцијата на васкуларниот систем, како диабет, хронична хипертензија, бубрежна болест и антифосфолипиден синдром [43].

Патофизиолошкиот механизам на преекламсија се карактеризира со оштетена трофобластна инвазија на спиралните артерии што може да резултира со зголемена васкуларна резистенција на утерината артерија и намалена перфузија на постелката. Кај нормална бременост трофобластот навлегува во спиралните артерии кои што го губат нивниот ѕид, стануваат флакцидни овозможувајќи максимален крвоток кон постелката. Абнормалната интеракција помеѓу мајката и феталниот аллографт при патолошка бременост доведува до абнормална трофобластна инвазија на спиралните артерии, резултирајќи со мали стеснети артерии. Последователната васкулопатија и секундарната тромбоза поради хиперкоагулабилноста може да резултира со неадекватна перфузија на интервилозниот простор, преекламсија, ИУЗРП, плацентарна абрупција и фетална смрт. Преваленцата на хиперкоагулабилната состојба кај состојби на преекламсија се движи 64.7% [44].

#### 1.4.4 Предвремено одлепување на постелка (ПОП) Abruption placentae

Плацентарна абрупција се дефинира како парцијално или тотално одлепување на постелка пред породувањето со преваленца од 1% од сите бремености [45]. Ризик фактори за појава на предвремено одлепување на постелка се мултипаритет на мајката, пушење, поголема матернална возраст, хипертензивна болест, дијабетес мелитус и хиперкоагулабилна состојба на мајката [46]. Најголем ризик фактор претставува претходна состојба на плацентарна абрупција, при што последователна абрупција се појавува 3 до 12 пати повеќе [47]. Ова состојба претставува една од

болестите на плацентарна исхемија која се карактеризира со утероплацентарна намалена перфузија, хронична хипоксија и плацентарна исхемија, која што резултира со слаба трофобластна инвазија и недоволно ремоделирање на спиралните артерии во тек на плацентацијата [48].

Плацентарна абрупција е поврзана со зголемен број на перипартална хеморагија и трансфузија, предвремено породување, породување со царски рез, ИУЗРП, прематуритет, перинатален морталитет и церебрална парализа. Додатни матернални компликации се релапаротомија, хистеректомија, сепса, интраваскуларна дисеминирана коагулација, ренално оштетување, интензивна нега [49]. 10-20% од перинатална смртност е предизвикана од плацентарна абрупција [46, 50]. 12% на фетуси опфатени со плацентарна абрупција умираат, од нив 77% умираат интраутерино [51].

#### 1.4.5 Интраутерина смрт на плодот (ИУСП) - Foetus mortus in utero

Према Светска Здравствена Организација (WHO), врз основа на 10-то издание на Меѓународна класификација на болестите (ICD-10) интраутерина смрт на плодот (ИУСП) се дефинира како интраутерина смрт на плодот после 28 гестациска недела или плод над 1000 грама тежина или должина 35cm или повеќе при породување. Соодветни вредности кои се однесуваат на рана мртвороденост се 22 гестациска недела, 500 гр тежина или 25cm должина [52]. Најчести ризик фактори се матернални 8-50%, конгенитални аномалии 2.9-33.3%, плацентарни причини 7.4-42%, асфиксија и породилна траума 3-25%, умбиликални причини 2.9-33.3% и амнијални и утерини фактори 6.5-10.7% [53]. Во многу студии е докажано сигнификантна поврзаност помеѓу плацентарни лезии и мртвороденост. Најчеста причина е ретроплацентарен хематом, инфламација, тромботични промени во плацентарните крвни садови и васкуларни дегенеративни промени на хорионските ресички [54].

### 1.5 Патогенеза на плацентарна исхемична болест

Компликациите во тек на бременоста поврзани со плацентарна инсуфициенција опфаќаат многу слични патолошки и патофизиолошки карактеристики и се асоцирани со пореметен адекватен доток на нутритивни и кислород кон плацентата. Ова пореметување освен што компромитира фетален добробит, истовремено активира бројни патофизиолошки абнормалности со последици врз здравјето на мајката. Прееклампсија, ИУЗРП, абрупција на постелка се

состојби кои ја сочинуваат синдромот на “плацентарна исхемична болест” и се претставени со различна клиничка слика но со слична патофизиологија на болеста [55].

#### 1.5.1 Воспоставување на интервилозна циркулација

Кога ембрионот се инплантира во децидуа, е во релативна аваскуларна состојба. Нема директен васкуларен контакт со интервилзниот простор кој е исполнет со крв. Исхраната примарно се обезбедува преку ендометријалните жлезди. Во ова фаза на развој на ембрионот диференцирањето на цитотрофобластот, кој зависи од растот на  $pO_2$ , не се случува, туку настанува негова интензивна пролиферација [56]. Се претпоставува дека ова интензивна пролиферација на цитотрофобластот резултира со запушување на терминалните спирални артерии со што се превенира интервилзната перфузија. Во тек на 8-10 гестациска недела почнува ремоделирање на утерините крвни садови елиминирајќи го цитотрофобластното запушување со што се овозможува перфузија на интервилзниот простор. Поради зголемување на доток на хранителни материи и кислород кон ембрионот, се зголемува перфузијата, се случува оксидативен стрес и преобразба на цитотрофобластот во инвазивен фенотип [57].

#### 1.5.2 Физиолошка модификација на спиралните артерии за перфузија на интервилзните простори

Ремоделирањето на спиралните артерии води до перфузија на интервилзните простори за снабдување со крв од плацентарна страна. Спиралните артерии кај жените се терминални гранки на  $a.uterinae$  кои носат крв кон ендометриумот. Тие се доста специфични, мали, со мускуларен слој, богато инервирани и осетливи на хуморални и неурални сигнали [36]. Во тек на нормална бременост помеѓу 10 и 20 гестациска недела овие артерии претрпуваат физиолошки промени. Настанува зголемување на луминалниот обсег во терминалниот крај кој се зголемува 5-10 пати. Промените настануваат и во структурата на ѕидот каде што се елиминираат мускуларните и еластичните елементи на крвниот сад резултирајќи со појава на дилатирана еластична туба [38]. Ова модификација се протега до внатрешната третина на миометриумот и ова длабочина на инвазија е многу важна. Во близина на спојот меѓу ендометриум и децидуа во тек на бременоста се наоѓа сегмент на васкуларен мазен мускул кој што се однесува како функционален сфинктер кој што се губи во тек на ремоделирање на спиралните артерии и не реагира на хуморални и неурални сигнали. Во тек на нормална бременост се зголемува и бројот на артерио-венските шантови на плацента [58].

Кај повеќето бремени жени овие физиолошки модификации не се случуваат. Терминалните делови на спиралните артерии не се дилатираат нормално, мазната

мускулатура на артериите не се елиминира и модифицирањето на крвните садови не се протега надвор од децидуалниот слој резултирајќи со одржување на функционалниот сфинктер. Овие наоди се многу слични кај бремености со преекламсија, интраутерин застој на раст на плодот, повторувачки абортуси и во една третина од предвремените породувања [59].

### 1.5.3 Функционални консеквенци од физиолошко и патолошко ремоделирање на спиралните артерии

Најголемо значење на терминалната дилатација на спиралните артерии е да ја намали брзината на доводот на крвта кон интервилозниот простор. Оваа брзина која може да биде моделиран да биде 1-2м/s како резултат на изразено зголемување на утериниот крвоток во одржување на бременоста, се редуцира на 10м/s поради терминалната дилатација. Ова намалување на брзината на крвотокот е есенцијален во заштита на деликатните хорионски ресички кои што се во директен контакт со матерналните спирални артерии. Редуцирањето на брзината на перфузијата е потребно за овозможување време за екстракција на кислородот. Према ова, потенцијална последица од пореметена терминална дилатација, е оштетување на хорионските ресички со зголемено пролевање на хорионски фрагменти во мајчината циркулација и редукција на екстракција на кислород од интервилозните простори. Хорионските оштетувања истотака придонесуваат до ослободување на прокоагулантски фактори во интервилозните простори со активирање на коагулациониот процес, васкуларна оклузија и плацентарни инфаркти [36]. Атероза е друго васкуларно пореметување кое го компромитира плацентарната перфузија допринесувајќи во плацентарна исхемија. Овој феномен резултира со оклузија на утерините артерии со клетки слични со клетки од атеросклеротичните плочи [60].

Врз основа на редуцирана екстракција на кислородот од хорионските ресички кај пореметено ремоделирање на терминалните артерии, кај исхемична плацента, крвта во интервилозниот простор може да биде хипероксична. Оксидативниот стрес се случува секундарно и поради хипоксична реперфузија.

### 1.5.4 Генеза на пореметено васкуларно ремоделирање

Постојат две претпоставки за пореметено васкуларно ремоделирање. Едната претпоставка е дека тоа се случува поради редуцирана инвазија на трофобластот во децидуата и втората претпоставка е дека се случува поради имунолошка интеракција меѓу мајката и генетички различен нејзин фетус. Овие теории не се докажани целосно [38].

## 1.6 Патофизиолошки консеквенци на исхемична постелка

### 1.6.1 Локален ефект

**Оксидативен стрес**-поради дефект во ремоделирањето на спиралните артерии се забрзува крвотокот во интервилозните простори која резултира со намалена екстракција на кислородот од хорионските ресички од една страна и механичко оштетување на ресичките од друга страна. Сето ова доведува до оксидативен стрес во интервилозните простори и хипоксични промени во самите хорионски ресички а со тоа до исхемија на постелката [61].

**Стрес на ендоплазматичен ретикулум**- овој феномен е клеточен механизам на редукција на синтеза на протеини во случаеви кога доводот на кислород и нутритивни материи не е доволен. Со ова се објаснува малата големина на постелката кај плодови со ИУЗР [62].

### 1.6.2 Системски ефекти

**Преекламсија**-пореметеното ремоделирање на спиралните артерии доведува до плацентарна хипоксија, оксидативен стрес и стрес на ендоплазматскиот ретикулум, што резултира со локални и системски ефекти. Промените во плацентата доведуваат до ослободување на плацентарни продукти во мајчината циркулација кои што индуцираат патофизиолошки карактеристики на преекламсија. Во мајчината циркулација се зголемува бројот на ослободени партикли од оштетениот синциотиотрофобласт [63].

При нормална бременост постелката врши експресија на антиангиогениот фактор додека стимулира продукција на ангиогените фактори, васкуларниот ендотелијален растечки фактор(VEGF) и плацентарниот растечки фактор (PLGF). Дисбалансот помеѓу антиангиогените и проангиогените фактори во циркулацијата доведува до појава на преекламсија. Ова откритие ја потврдува можноста да со третман задржување на балансот на овие ендогени фактори во матерналната циркулација, може да се превенира појава на преекламсија [64]. Ангиогените и антиангиогените фактори кои ги произведува постелката истотака се под влијание на хипоксија и оксидативен стрес [65]. Антиангиогениот фактор рецептор 1 (s-F1t) расте со хипоксија, додека плацента растечкиот фактор (PGF) при хипоксија битно се намалува. Овие партикли ја компромитираат функцијата на матерналниот ендотел доведувајќи до протеинурија и хипертензија кои се клинички знаци на преекламсија [66].



**Интраутерин застој на раст на плодот**-патолошките промени кај плацентата не се исти како кај преекламсија. Burton G. објаснува дека кај ИУЗРП, плацентарната патофизиологија не е доволна да генерира оксидативен стрес кое се случува при преекламсија и што резултира со системски појави. Во многу студии на ИУЗРП, резултатите од релевантните анализи покажуваат резултати помеѓу нормална бременост и преекламсија [67]. се објаснува со тоа што при преекламсија во мајчина крв се пролеваат некротични честички од трофобластот додека кај другите исхемични плацентарни болести овие партикли се од апоптоичниот трофобласт [68].

Фибринските депозити во интервилозните простори се хистолошка карактеристика на плацентарната исхемична болест. Ова доведува до намален доток на нутритивни од мајката кон плодот, резултирајќи со негативен исход врз плодот [69]. Плацентарните инфаркти кај бременостите со ПЕ и ИУЗРП е поврзана со плацентарна зголемена секреција на антифибринолитичкиот фактор, инхибиторот на плазминоген активатор (PAI-1), кој е одговорен за редукција на перивилозна фибринолиза кај ПЕ и ИУЗРП бремености [70].

## **1.7 Морфолошки промени на постелка кај плацентарна исхемична болест**

Исхемична постелка се карактеризира со бледа боја на изглед, често опфатена со инфаркти, хематоми и калцификати. Морфолошките промени може да се видат во повеќе од 50% од случаевите комплицирани со ПЕ. Плацентарните инфаркти може да бидат асоцирани не само во случаи со ПЕ туку и со бремености со ИУЗРП и други случаи на бремености поврзани со плацентарна исхемична болест. Овие постелки се по мали во обем и тежат помалку во споредба со постелките од нормална бременост [71]. Микроскопските промени се карактеризираат со склеротично стеснување на плацентарните артериоли и артерии [72]. Трофобластот има плитка инвазија со пореметено ремоделирање на спиралните артерии кои треба да се широки со зголемен капацитет и намалена резистенција која е потребна за здрава бременост и нормален раст и развој на плодот [73]. Терминалните хорионски ресички се помали и атрофични со зголемено депонирање на колаген и фибрински плочи. Кај бременостите со ПЕ постелката се карактеризира со трофобластна иматурност кое што резултира со зголемено депонирање на гликоген во синциотиотрофобластот [74]. Докажано е помала вредност на хуман плацентарен лактоген (HPL) во ПЕ постелки поради трофобластна иматурност. Иматурниот трофобласт има мала инвазивна способност со што допринесува за атипична плацентарна инплантација кај бременостите со плацентарна исхемична болест. Кај овие постелки настанува предвремена појава на калцификати на матерналната

страна од истата кое што резултира со постпартално крварење, абрупција, предвременно породување, ИУЗРП, низок апгар скор и смрт на новородено [75].

## **1.8 Хиперкоагулабилна состојба и негативни ефекти врз бременоста**

Плацентарната васкулопатија е хистопатолошка дијагноза која е карактеристика на различна клиничка патологија како што е прееклампсија, ИУЗРП, плацентарна абрупција и предвременно породување. Mani и колегите ја испитувале улогата на матерналната тромбофилија во патолошките промени на плацентата кај жените со повеќе компликации на бременоста и констатирале дека плацентарните абнормалности од типот на инфаркти и фибриноидна некроза се почести кај плацента на жените со комплицирана бременост и тромбофилија во споредба со плацента на жените со комплицирана бременост но без тромбофилија [76, 77].

Во друга голема студија што е изведена врз 105 постелки од родилки со тромбофилија и контролна група од 225 постелки на здрави бремености, не е најдено зголемен број на инфаркти, помали постелки или фетална тромбофилична васкулопатија [78].

Во многу научни студии е докажано негативниот ефект на хиперкоагулабилна состојба врз бременоста. Во една студија каде што биле опфатени 172 пациентки со прееклампсија во претходната бременост, кај 60 (34.9%) од нив е најдено коагулационен дефект. Тие имале 2.5 пати поголема можност за појава на прееклампсија во споредба со пациентките без тромбофилија [79]. Во мета-анализа објавена од Fasso F. и сор. се објаснува сигнификантна поврзаност меѓу ИУЗРП и тромбофилија [80]. Спонтани абортуси и мртвороденост се јавува 2-21 пати повеќе кај тромбофиличните жени [81, 82].

Wu и сор. соопштуваат за голема веројатност за појава на абрупција на постелка кај бремените жени со тромбофилија дури и за 4.7 пати повеќе, што не е случај и во мета-анализа на Rodger и сор. каде што не е најдена сигнификантна поврзаност меѓу абрупција на постелка и тромбофилија [83, 84].

## **1.9 Ниско-молекуларен хепарин во превенција на компликации при бременост од плацентарно потекло**

Компликациите при бременост од плацентарно потекло опфаќа преекламсија, мртвороденост, абрупција на постелка и интраутерин застој на раст на плодот. Тие се водечки причини за матернален, фетален и неонатален морбидитет и морталитет во развиените земји. Жените кои ги имаат прележано овие компликации, се во зголемен ризик за повторување на истите во следните бремености [85]. Здрава бременост бара развивање на адекватна плацентарна циркулација. Се претпоставува дека тромбоза во плацентарните крвни садови е одговорна за компликации од плацентарно потекло при бременост [86]. Истотака се мисли дека овие компликации се резултат на недоволно развивање на постелка со неадекватна плацентарна васкуларизација или плацентарна инфламација [87]. Овие компликации претставуваат важен здравствен проблем, затоа што се чести и опфаќаат 1 од 6 бремености со трајни последици врз мајката, плодот, семејството и општеството. Преекламсија која се карактеризира со висока артеријална тензија и протеинурија е една од најчестите причини на матернална смртност во развиените земји [88]. ИУЗР плодовите често страдаат од долготрајни ефекти вклучувајќи задоцнет развој, слаби резултати во школо како и ниски академски и професионални успеси [89]. Мртвороденоста е деструктивен настан за бремената жена и нејзиното семејство. Абрупција на постелка може да доведе до матернална искрвареност со потреба за трансфузија и причина за матернална и фетална смрт.

Ризикот од повторувачки компликации на бременоста од плацентарно потекло во наредните бремености е значителен. Утврдено е дека жените со претходна преекламсија може да имаат 25-65% ризик од повторувачка преекламсија, 3% од абрупција на постелка и 10% ризик од ИУЗРП [87]. Не постои високо ефективна стратегија за превенција на компликациите во наредните бремености. Аспирин нуди мала редукција на ризик кај жени со претходна ПЕ и ИУЗРП, сепак може да биде поефективен ако неговото користење се почнува во рана бременост (пред 16гн)[90, 91].

Нема докажани стратегии за превенција на другите плацентарни компликации. Се претпоставува дека антикоагулантната терапија може да ги превенира компликациите при бременост од плацентарно потекло преку редукција на плацентарна тромбоза и/или влијаејќи врз активирање на матернална коагулација или инфламација. Многу рандомизирани контролирани студии се спроведени за да докажат дали ниско молекуларниот хепарин (НМХ) може да ги превенира повторувачките компликации при бременост од плацентарно потекло. Мислењата се поделени. Некои студии укажуваат на важен ефект на третман со НМХ (20-24) додека другите тоа го исклучуваат [92]. Иако е прифатено дека НМХ е ветувачка терапија во превенција на компликации на бременост од плацентарно потекло, нема доволно информации за неговото правилно користење. Ако НМХ се користи кај сите бремености жени со претходни комплицирани бремености од плацентарно потекло, би

можело тоа да биде непотребно со можна експозиција на бремените жени на несакани негативни ефекти од користење на НМХ. Најчести нус-појави се крварење, тромбоцитопенија, остеопоротични фрактури или појава на хематом при епидурална аналгезија и парализа [93]. Истотака може да се појави и локална кожна реакција, чешање или транзиторно покачување на хепаталните ензими [94]. Терапијата е релативно скапа и се аплицира парентерално, супкутанно секој ден.

### **1.10 НМХ и Аспирин во превенција на компликации при бременост од плацентарано потекло**

Кај жените со анамнеза за повторувачки абортуси, ризикот за повторување на абортусот изнесува 40-50% [95]. Поради големата улога на тромбофилија во повторувачките абортуси, употребата на антиромботичната терапија би требало да допринесе во зголемување на процентот на живородени деца во наредните бремености кај жените со повторувачки абортуси поради тромбофилија или со непозната етиологија [96]. Ниско-молекуларниот хепарин и Аспиринот генерално се сметаат сигурни за употреба кај бремени жени [97, 93]. НМХ има позитивен ефект во трофобластната инплантација [97] и влијае во трофобластната апоптоза [98]. Аспирин се користи во превенција на абортуси вршејќи контрола на ткивната перфузија со помош на воспоставување на баланс помеѓу тромбоксан А<sub>2</sub> (има својство на агрегација на тромбоцити и вазоконстрикторно својство) и простаглицин (има својство на вазодилатација). Дневната администрација на Аспирин овозможува вазодилатација и зголемен проток на крв [99].

Мислењата во ефикасноста на антиромботичната терапија во превенција на повторувачките абортуси се поделени: Во рандомизирана клиничка студија спрема Gris и сор. во која се третирани жени со претходни повторувачки абортуси поделени во две групи, едните третирани со Аспирин и другите третирани со НМХ, процентот на живородени деца било поголемо во третирааната група со НМХ, 86%:29%, (RR 3.0,  $p < 0.0001$ ) [100]. Позитивен ефект на НМХ врз бројот на живородени деца се наведува и во студијата на Fawzy и сор. каде што пациентите биле третирани со НМХ и третирани со плацебо. Живороденоста во третираната група била 81% наспроти 48% кај третираниите со плацебо [101]. Во една метаанализа објавена од страна на Di Nisio и сор. каде се опфатени 242 пациентки, 54 бремени жени се рандомизирани на Аспирин и плацебо. Кај нив не е најдено сигнификантна разлика во бројот на живородените деца RR 1.00. Додека кај 20 жени со претходен абортус над 20 гн, рандомизирани во група на НМХ и група на Аспирин, резултирало со зголемен број на живородени деца кај жените третирани со НМХ, RR 10.00 [102]. Во студијата на Qublan и сор. во споредба на употреба на НМХ (n=42) со плацебо (n=41) кај

пациентките, бројот на живородени деца бил 10(23.8%) и еден(2.4%) во дотичните две групи, така што резултатите се на сметка на НМХ (RR 9.76),  $p=0.03$ . Постои сигнификантен пораст (21.4%) во бројот на живородени деца кај пациентки третирани со НМХ [103]. Во проспективна обсервациона студија од 150 пациентки со претходни 2 или повеќе спонтани абортуси, 100 пациентки биле рандомизирани на НМХ и 50 пациентки биле без терапија. Процентот на живородени деца било 85 кај третираниите пациентки и 66 во контролната група ( $p=0.007$ ) [104]. Успешно завршена бременост кај пациентки третирани со НМХ е опишано и во други студии од повеќе автори [105, 106, 107].

Употребата на НМХ во комбинација со Аспирин резултира со сигнификантно зголемување на бројот на живородени деца и намалување на бројот на спонтани абортуси во студија од 150 пациентки кои се рандомизирани на НМХ и Аспирин и контролна група третирани само со Аспирин. Процентот на живородени деца е 71:42,  $p<0.001$ , процентот на спонтани абортуси е 29:47% [108].

Спротивно на овие заклучоци, Laskin и сор. во контролирана рандомизирана студија заклучиле дека процентот на живородени деца кај жените третирани со НМХ и Аспирин не расте сигнификантно во споредба со жените кои примале само Аспирин (RR 1.0,  $p=0.95$ ) [109]. Во друга рандомизирана студија врз 520 жени, рандомизирани на Аспирин и НМХ со Аспирин не е најдено сигнификантна разлика на живородени деца помеѓу двете групи, односно тој процент изнесувало 79.8% и 74.5% [95]. На слични резултати укажува и ревијалниот труд на Kaandorp и сор.(2009) каде што се опфатени две клинички студии. Во едната се рандомизирани 54 пациентки на Аспирин или плацебо. Во двете групи е најдено ист процент на живородени деца, односно 81%. Во другата студија се рандомизирани 107 пациентки помеѓу НМХ и Аспирин. Сличен процент на живородени деца е најдено во двете групи, т.е.82% и 84% (RR 0.97) [110]. Во неколку мултицентрични рандомизирани студии: ALIFE, TIPPS, SPIN не е најдена сигнификантна разлика во процентот на живородени деца кај жени третирани со НМХ со или без Аспирин и нетретирани жени [111, 112, 113].

Не се објавуваат сигнификантни разлики во позитивните резултати кај жени со повторувачки абортуси и во други студии од употреба на НМХ или Аспирин [114, 115, 116].

Рандомизираните клинички студии покажуваат бенефицирачки ефекти на НМХ во ризичните бремености во превенција на преекламсија и интраутерин застој на плодот. Во податоците за плацентарната патологија во овие студии е дека хепаринот не делува само како плацентарен антикоагулант. Поновите студии покажуваат дека плацентарните инфаркти веројатно се асоцирани повеќе со аномалии во развивањето на плацентата, која се карактеризира со слаба матернална перфузија и абнормален трофобластен контакт со матернална крв, а помалку со

матернална тромбофилија. Хепаринот има разновидна целуларна функција со директна акција врз трофобластот. Имајќи го во предвид вон коагулантната активност на НМХ, се индицира нова и сигурна употреба на истата во превенција на компликациите на бременоста од плацентарно потекло [117]. Во една мета-анализа од 6 клинички студии каде е анализирано ефектот на употребата на НМХ со или без Аспирин во споредба со нетретирани жени со претходни комплицирани бремености, како преекламсија, ИУЗРП, плацентарна абрупција во редукција на повторување на ризикот во оваа бременост. 67 од 358 (18.7%) жени кои што биле третирани со НМХ имале компликации на бременоста од плацентарно потекло, споредено со 127 од 296 (42.9%) кај жените кои не биле третирани со НМХ (RR=0.52) [118]. Позитивни ефекти на НМХ се докажани и во студијата на Rey и сор. (2009) каде што компликации на бременост се повторувани во 5.5% кај жени третирани со НМХ во споредба со 23.6% кај нетретирани жени [119]. Многу подобри ефекти се добиени кај третирани жени со НМХ и Аспирин во споредба со жени третирани само со Аспирин. Во рандомизирана контролирана студија, FRUIT (2009) во ниеден случај не е повторено компликација на бременост кај третирани жени со НМХ и Аспирин, додека кај третирани жени само со Аспирин компликациите се појавиле во 8.7% од жените [120]. Има клинички студии каде е испитувано ефектот на НМХ во превенција на само една компликација на бременост во споредба со претходните бремености. Така Gris во две клинички студии открил сигнификантно помал број на повторувачки случаеви со плацентарна абрупција и преекламсија [121, 122].

Позитивни ефекти од НМХ врз перинаталниот исход кај жени со претходно комплицирани бремености, без тромбофилија укажуваат и многу други автори [123, 124, 125, 126].

Од друга страна пак, од многу автори не се добиени позитивни резултати од користењето на НМХ во превенција на рекурентни компликации во доцна бременост од плацентарно потекло. Во мултицентрична, проспективна, рандомизирана студија (HAPPY) која е изведена на 128 пациентки, каде што 63 се третирани со НМХ и 65 не се третирани со НМХ. Во групата на третирани пациентки кај 13 (21%) од нив се појавиле повторувачки компликации од плацентарно потекло, додека во групата на нетретирани пациентки, кај 12 (18%) од нив се појавиле компликации во касна бременост, ( $p=0.76$ ). Према ова НМХ не превенира компликации во касна бременост кај жени со повторувачки ризик [92]. Во мета анализа која опфаќа 8 студии со 963 пациентки, 480 рандомизирани на НМХ и 483 рандомизирани во групата без НМХ. Не е најдена сигнификантна разлика во позитивниот исход на бременоста меѓу двете групи (НМХ 62/444 (14%) наспроти без НМХ 95/443 (22%), абсолютна разлика -8%, RR 0.64,  $p=0.11$ ). Во студијата е најдено дека НМХ редуцира негативен исход кај жени со абрупција кај претходна бременост ( $p=0.006$ ) [127]. Во друга мултинационална рандомизирана студија (TIPPS) која што опфаќа 292 тромбофилични жени со голем

ризик за венска тромбемболија и компликации од плацентарно потекло, рандомизирани меѓу НМХ (146/25, 17.1%) и без НМХ (143/27,18.9%) не резултирало со позитивен ефект од користењето на НМХ [112].

### **1.11 Мотивот**

За ова истражување потекнува од потребата за дефинирање на прогностички фактори кои ќе издвојат ризична група на бремени жени за кои однапред ќе може да се предвиди неповолен исход. Тоа дополнително ќе овозможи оваа група на бремени жени како ризична да биде подложена на интензивен мониторинг и третман уште од првиот триместар на бременоста, со цел да се намали перинаталниот морбидитет и морталитет.

## 2. Цели на студијата

### 2.1 Главна цел

- Главна цел на оваа студија е да се испитува колку антенаталната тромбопрофилакса со ниско-молекуларен хепарин, односно Nadroparin (Fraxiparin) 0.3мл со Аспирин 100мг ќе го зголеми процентот на живородени деца, во споредба со антенатална тромбопрофилакса само со НМХ и контролна група (без антенатална тромбопрофилакса) кај пациентки со претходни рекурентни абортуси, преекламсија, абрупција на постелка, интраутерин застој на раст на плодот, предвремено породување и мртвороденост. Од главната цел произлегуваат и

### 2.2 Секундарни цели

- Да се испитува колку антенаталната тромбопрофилакса ќе го намали процентот на негативен исход на оваа бременост кај пациентки со претходна ризична бременост, од типот на повторувачки абортуси, преекламсија, Интраутерин застој во растот на плодот, абрупција на постелка, предвремено породување и мртвороденост.
- Да се детерминира сигурноста на употребата на НМХ и Аспирин: крварење, тромбоцитопенија, алергија, остеопоротична фрактура, локална реакција на местото на инјектирање на лекот.

Тип на студија: Интервентна

Дизајн: Рандомизирана, контролирана, проспективна

Крајна цел: Ефикасност/сигурност

Интервентен модел: Паралелно пратење

Основна цел: Антенатална тромбопрофилакса

Место на изведување: Клиничка Болница-Тетово



### 3. Материјал и Методи

Студијата е проспективна рандомизирана контролирана. Во студијата се вклучени 100 пациентки кои ги исполнуваа инклузионите критериуми за учество во студијата.

#### 3.1 Инклузиони критериуми:

- Потпишана информирана согласност
- Возраст над 18 години
- Гестациска старост до 20 гн при рандомизација
- Претходни повторувачки абортуси
  - Над три абортуси до 10 гн
  - Над две абортуси меѓу 10-16 гн
  - Над еден абортус после 16 гн
- Претходна бременост со прееклампсија
- Претходна бременост со предвремено одлепување на постелка
- Претходна бременост со ИУЗР на плодот, под 10 перцентила
- Претходна мртвороденост

Во студијата не беа вклучени пациентки со повеќе пореметувања од системски и локален аспект.

#### 3.2 Ексклузиони критериуми:

- Бремени жени под 18 години
- Алергиска реакција на НМХ
- Гастритис, улцерозен колит, гастричен улкус
- Срцева, хепатална или ренална инсуфициенција
- Хематолошки заболувања
- Анемија, Хб под 10гр/л
- Тромбоцитопенија, бр на тромбоцитите < 150 000 мм<sup>3</sup>
- Метаболни заболувања (Диабетес мелитус, болести на тироидната жлезда)
- Bodymass index на мајката > 30
- Потврдена хромозомопатија или фетална аномалија
- Консумирање на алкохол или опојни дроги

- Малигни заболувања
- Докажани инфекции кај мајката (ХИВ, токсоплазма, цитомегаловирус, хепатит, хламидија и други бактеријални инфекции)
- Аномалии на утерус
- Синдром на полицистични јајници
- Повеќеплодна бременост
- Асистирана репродукција
- Хируршки интервенции во матка (метропластика, ресекција на септум, миомектомиа, конизација)

Рандомизацијата на пациентките кои што ги исполнуваа условите за учество во клиничката студија е направено до 12 гн. Кај сите од нив земена е општа и акушерска анамнеза за да се добијат податоци за претходна документирана бременост со:

1. Преeklамсија, дефинирана со артеријална тензија повисока од 140/90 mmHg во две или повеќе последователни мерења после 20 гн, плус протеинурија од 0.3g/24h или повеќе, или повеќе од 2+ во нативна урина.
2. Екklамсија, дефинирана со артеријална тензија повисока од 160/100 mmHg во две или повеќе последователни мерења после 20 гн, плус протеинурија од 0.5g/24h или повеќе, или 3+ во нативна урина.
3. HELLP-синдром, дефинирана како истовремено постоење на знаци на хемолиза (лактат дехидрогеназа >600IU/L или серумски билирубин > 1.2mg/dL), серумски аспартат трансаминаза повеќе од 70 IU/L и тромбоцитопенија (тромбоцити < 100.000/mm<sup>3</sup>).
4. Спонтани абортуси, над три до 10гн, над 2 од 10-16гн и еден абортус над 16гн.
5. Интраутерин застој во растот на плодот, дефинирано со телесна тежина на плодот под 10-та перцентила за гестациска старост према дијаграмите
6. Абрупција на постелка, дефинирано со вагинално крварење со или без утерин дефанс и фетал дистрес препратено со хитно породување после 24 гн.

### 3.3 Рандомизација на групи

Бремените жени со најмалку еден од овие компликации во претходната бременост после потпишување на информирана согласност беа вклучени во студијата. Жените согласни за партиципација во студијата, кои беа со позитивен тест за бременост и

потврдена бременост со ултразвук, по случаен избор беа рандомизирани во две групи:

- **Група А:** 31 брени жени третирани со ниско-молекуларен хепарин Fraxiparine (Nadroparin 2850 IU/0.3 ml) без Аспирин 100 мг
- **Група Б:** 33 брени жени третирани со ниско-молекуларен хепарин Fraxiparine (Nadroparin 2850 IU/0.3 ml) со Аспирин и
- **Контролна група:** 36 брени жени кои не примале антенатална тромбопрофилакса.

Општ статус, вагинален преглед, ултразвучен преглед и основни лабораториски анализи се направени пред рандомизација. Следните контролни прегледи се направени четири недели по рандомизацијата, 28, 36 и после 36 гн. Од лабораториските анализи е испитувано крвна слика, гликемија, уреа, креатинин, вкупни протеини, албумини, електролити, нативна урина, ддимери.

Ампула со НМХ (Fraxiparin 2850 IU/0.3) беше аплицирано од страна на пациентките супкутано на предниот абдоминален ѕид 2 цм латерално од папокот. Табл. Аспирин 100мг е ординирано пер ос секој ден во исто време.

Кај сите пациентки кои беа внесени во студијата беше анализирано крајниот исход на бременоста и тоа;

1. Колку од третираниите бремености третирани со НМХ со или без Аспирин се завршени со породување на живо новородено во споредба со нетретираниите пациентки,
2. Колку од бременостите завршиле со негативен исход, како абортус, преекламсија, абрупција на постелка, мртвороденост, интраутерин застој во раст на плодот.
3. Анализирано е и сигурноста од употребата на НМХ и Аспирин: појавата на крварење, тромбоцитопенија, алергиска реакција, локална реакција од убодот, како и остеопоротична фрактура.
4. Начин на породување, гестациска недела, апгар скор и телесна тежина на новороденото се атрибути коишто истотака се анализирани.

## **4. Фармаколошки карактеристики на Fraxiparine (Nadroparin 2850 IU/0.3 ml)**

### **4.1 Механизам на дејство**

Фармакотераписка група: Антитромботичен лек- Група на Хепарин

Фраксипарин е ниско-молекуларен хепарин произведено со деполимеризација на стандарден хепарин. По хемиска структура е гликозамин со молекуларна тежина од 4300 далтони. Има голем врзувачки афинитет кон плазма протеинот анти-тромбин III (АТ III), кој што доведува до забрзување на инхибиција на фактор Ха, со што допринесува до висок антитромботичен потенцијал на надропаринот. Друг механизам кој што доведува до антитромботичен ефект на надропаринот, вклучува и стимулација на инхибиторот на ткивниот фактор (TFP1), активирање на фибринолиза преку ослободување на ткивен плазминоген активатор фактор од ендотелијалните клетки, како и преку модификација на циркулирачките параметри преку намалување на вискозноста на крвта и зголемување на флуидноста на мембраните на тромбоцитите и гранулоцитите [128].

### **4.2 Фармакодинамски и фармакокинетички својства на НМХ**

Надропаринот има висок сооднос на активноста на анти-Ха према анти-IIIа фактор, коешто допринесува брза и продолжена антитромботска активност на лекот. Споредено со нефракционираниот хепарин има помал ефект врз функцијата и агрегацијата на тромбоцитите и многу мал ефект во примарната хемостаза. Фармакокинетичките својства на НМХ се проценети врз база на биолошката активност те мерењето на активноста на анти-фактор Ха [128].

### **4.3 Апсорпција и елиминација на НМХ**

После субкутана апликација на лекот, врвот на активноста на анти-фактор Ха (C<sub>max</sub>) се постигнува после околу 3-5 часа (T<sub>max</sub>). Физиолошките промени во текот на бременоста го менуваат метаболизмот на НМХ, резултирајќи во помали вредности на врвот и повисоко ниво на клиренсот на лекот. Биорасположивоста на лекот е 88%. Полувреме на елиминацијата на лекот после субкутана апликација, е 3.5 часа. Сепак анти Ха активноста може да се детектира и до 18 часа [128].

#### **4.4 Несакани ефекти од НМХ**

Несаканите ефекти на НМХ во споредба со нефракционираниот хепарин се многу поретки. Може да се појават хематоми на местото на апликацијата, болка, алергиска реакција, локална или системска. Тромбоцитопенија и остеопороза во повеќето студии не е опишано [129]. Употребата на НМХ треба да се прекине најмалку 12-14 часа пред планирана регионална анестезија, за да се превенира ризикот од појава на параспинална хеморагија [130].

## 5. Фармаколошки карактеристики на Аспирин (Acetyl Salicylic Acid)

### 5.1 Механизам на дејство

Аспирин спаѓа во групата на нестероидни анти-инфламаторни лекови со повеќе фармаколошки дејствија меѓу кои и аналгезично, антипиретичко и антиагрегационо дејство [131, 132].

Факторите кои предизвикуваат инфертилност, мртвороденост, абортус, предвремено породување и други компликации при бременост често пати не се објаснети потполно. Заедничка причина на овие состојби е намалена циркулација на крвта во јаници, матка и плацента. Имајќи го во предвид негативното дејство на пореметената циркулација врз бременоста, Аспирин има потенцијал да зголеми васкуларизација во репродуктивните органи, да превенира плацентарна тромбоза и позитивно делува во процентот на живородени деца [133]. Прифатено е препишувањето на ниско дозниот Аспирин, на бремени жени со висок ризик од преекламсија и кај бремености со антифосфолипиден синдром поради редуцирање на појава на истите [134].

Причината за појава на преекламсија се уште не е разјаснето до крај, но се претпоставува дека кај бремените жени со преекламсија постои дисбаланс меѓу простагландин 12 (PG12) и тромбоксан A2 (TXA2) кое што доведува до вазоконстрикција. Познато е дека Аспирин предизвикува инхибиција на TXA2, кој е одговорен активатор на тромбоцитна агрегација и вазоконстрикција, при што со тоа доведува до редуцирање на балансот меѓу вазоконстрикција и вазодилатација. Во многу научни студии е утврдено дека употребата на Аспирин од рана бременост битно го намалува бројот на бременостите со преекламсија и нивни последици [135]. Аспирин заедно со НМХ е поефикасен во превенција на компликации кај бременостите со хиперкоагулабилна состојба [136].

Антифосфолипидниот синдром при бременост може да доведе до тромбоза, абортус и предвремено породување особено кај пациентките со преекламсија. Се претпоставува дека хиперкоагулабилната состојба присутна кај антифосфолипидниот синдром е индуцирана од TXA2. Со редуцирање на ова тромбогена состојба може да се објасни бенефитот од дејствувањето на Аспиринот. Во бројни научни студии се препорачува употребата на Аспирин со или без НМХ во

превенција на повторувачки абортуси, преекламсија, предвремено одлепување на постелка, ИУЗРП и мртвороденост кај бремености со антифосфолипиден синдром [137].

Повторувачките абортуси со непозната етиологија се честа проблематика во современото акушерство. Докажано е дека во тие бремености има сигнификантно поголема агрегација на тромбоцитите како последица на арахидонска киселина [138]. Некои автори не се согласуваат со рутинска употреба на ниско дозниот Аспирин во превенција на повторувачки абортуси кај бремени жени со анамнеза за два или повеќе абортуси [110, 139, 140], додека други автори го потенцираат бенефитот од употребата на Аспиринот пред 16 гн на бременоста во редукција на појава на преекламсија и ИУЗРП [141].

## 6. Статистичка анализа

Анализата на податоците изведена е во статистички програми Statistica 7.1 for Windows и SPSS Statistics 17.0

Применети се следните методи:

- Во анализата на сериите со атрибутивни белези (новородени, пол на новородени, гестациска недела на породување, начин на породување, бременост со негативен исход, негативни ефекти од терапијата) одредувани се проценти на структура (%);
- Разликите кај сериите со атрибутивни белези тестирали се со Pearson Chi-Square, Fisher Exact тест, Fisher Exact тест / Monte Carlo Sig.(2-sided)(p);
- Кај сериите со нумерички белези (возраст на пациентките, родилна телесна маса (живородени), Апгар скор во 1 и 5 минута) изработена е Descriptive Statistics (Mean; Std.Deviation;  $\pm 95,00\%$ CI; Minimum; Maximum);
  - Дистрибуцијата на податоците тестирана е со: Kolmogorov-Smirnov test; Lilliefors test; Shapiro-Wilks test (p);
  - Разликата во возраста на пациентките помеѓу трите групи на пациентки (контролна & хепарин & хепарин/Аспирин) тестирана е со Analysis of Variance (F/p);
  - Разликата во родилната телесна маса на живородените помеѓу трите групи на пациентки (контролна & хепарин & хепарин/Аспирин) тестирана е со Kruskal-Wallis Anova (H/p);
  - Разликата во Апгар скорот во 1 и 5 минута помеѓу трите групи на пациентки (контролна & хепарин & хепарин/Аспирин) тестирана е со Kruskal-Wallis Anova (H/p);
    - Разликата во Апгар скорот помеѓу 1 и 5 минута во секоја група на пациентки анализирана е со Wilcoxon matched pairs test (Z/p);



- Веројатноста/ризикот кај новородените, гестациска недела на породување, бременост со негативен исход, негативни ефекти од терапијата утврдена е со изработка на Odds Ratio / RR во анализираните групи на пациентките.

Сигнификантноста е одредувана за  $p < 0,05$ .

Податоците се табеларно и графички прикажани.

## 7. Резултати

### Групи на пациентки

Во испитувањето вклучени се 100 пациентки, 36(36,00%) нетретирани пациентки ја сочинуваат контролната група, 31(31,00%) пациентки третирани со нускомолекуларен хепарин 0,4 мл.ск./24 часа и 33(33,00%) пациентки третирани со нускомолекуларен хепарин 0,4 мл.ск./24 часа & Аспирин 100 мг./24 часа пер ос (табела 1.).

**Табела 1.** Групи на пациентки

Група	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Контролна група	36	36,0	36,0	36,0
Хепарин	31	31,0	31,0	67,0
Хепарин & Аспирин	33	33,0	33,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

На табела 2. и графикон 1. прикажана е дескриптивна статистика која се однесува на возраста на пациентките во трите групи.

Во контролната група возраста на пациентките варира во интервалот  $31,31 \pm 5,26$  години;  $\pm 95,00$ КИ:29,52-33,09; минималната возраст изнесува 17 години а максималната возраст изнесува 45 години (табела 2. и графикон 1.).

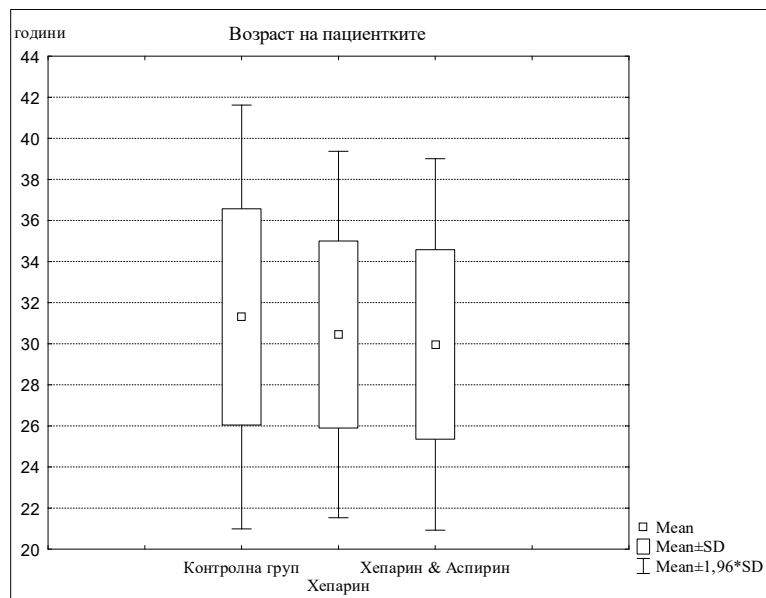
Во групата на пациентки третирани со хепарин возраста на пациентките варира во интервалот  $33,46 \pm 4,55$  години;  $\pm 95,00$ КИ:28,78-32,12; минималната возраст изнесува 22 години а максималната возраст изнесува 39 години.

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин возраста на пациентките варира во интервалот  $29,97 \pm 4,61$  години;  $\pm 95,00\text{КИ}: 28,33-31,61$ ; минималната возраст изнесува 22 години а максималната возраст изнесува 41 години.

За  $F=0,68$  и  $p>0,05$  ( $p=0,51$ ) нема значајна разлика во возраста на пациентките помеѓу трите групи.

**Табела 2.** Возраст на пациентките

Група	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Контролна група	36	31,31	29,52	33,09	17	45	5,26
Хепарин	31	30,46	28,78	32,12	22	39	4,55
Хепарин & Аспирин	33	29,97	28,33	31,61	22	41	4,61



Графикон 1

### 1. Новородени

На табела 3. и графикон 2. прикажани се податоци кои се однесуваат на новородените во трите групи на пациентки.

Во контролната група од 36 новородени 29(80,60%) биле живородени а 7(19,40%) биле мртвородени.

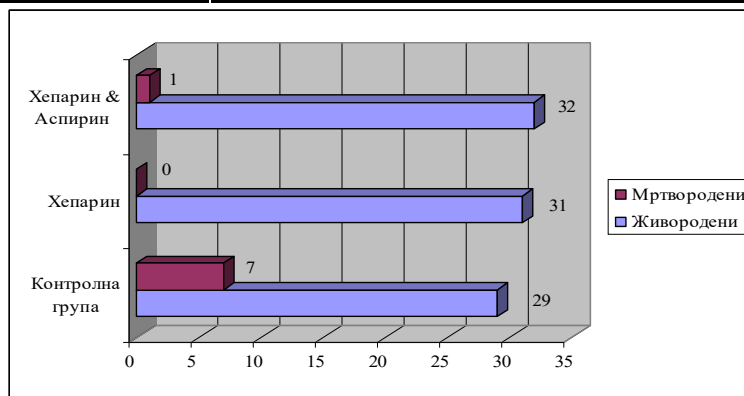
Во групата на пациентки третирани со хепарин сите 31(100,00%) новородени биле живородени.

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин од 33 новородени 32(97,00%) биле живородени а 1(3,00%) мртвородено.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test=8,67 и  $p < 0,01$  ( $p=0,006$ )/Monte Carlo/0,004-0,008/ постои значајна разлика во наодите кои се однесуваат на новородените во трите групи на пациентки.

**Табела 3. Група & Новородени**

			Новородени		Total
			Живородени	Мртвородени	
Група	Контролна група	Count	29	7	36
		%	80,6%	19,4%	100,0%
	Хепарин	Count	31	0	31
		%	100,0%	,0%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	32	1	33
		%	97,0%	3,0%	100,0%
Total		Count	92	8	100
		%	92,0%	8,0%	100,0%



Графикон 2

### 1.1 Контролна група & Хепарин / Новородени

На табела 4. прикажани се податоци кои се однесуваат на новородените во контролната група и групата на пациентки третирани со хепарин.

Во контролната група од 36 новородени 29(80,60%) биле живородени а 7(19,40%) биле мртвородени.

Во групата на пациентки третирани со хепарин сите 31(100,00%) новородени биле живородени.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test  $p < 0,05$  ( $p=0,01$ ) постои значајна разлика во наодите кои се однесуваат на новородените во двете групи на пациентки.

**Табела 4. Контролна група & Хепарин / Новородени**

			Новородени		Total
			Живородени	Мртвородени	
Група	Контролна група	Count	29	7	36
		%	80,6%	19,4%	100,0%
	Хепарин	Count	31	0	31
		%	100,0%	,0%	100,0%
Total		Count	60	7	67
		%	89,6%	10,4%	100,0%

### 1.2 Контролна група / Хепарин & Аспирин / Новородени

На табела 5. прикажани се податоци кои се однесуваат на новородените во контролната група и групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин.

Во контролната група од 36 новородени 29(80,60%) биле живородени а 7(19,40%) биле мртвородени.

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин од 33 новородени 32(97,00%) биле живородени а 1(3,00%) мртвородено.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test  $p > 0,05$  ( $p = 0,06$ ) нема значајна разлика во наодите кои се однесуваат на новородените во двете групи на пациентки.

**Табела 5. Контролна група / Хепарин & Аспирин / Новородени**

			Новородени		Total
			Живородени	Мртвородени	
Група	Контролна група	Count	29	7	36
		%	80,6%	19,4%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	32	1	33
		%	97,0%	3,0%	100,0%
Total		Count	61	8	69
		%	88,4%	11,6%	100,0%

Податоците прикажани на табела 5.1 се однесуваат на проценетиот ризик/веројатност за живородени во двете групи.

Веројатноста за живородени во контролната група за 0,13 пати (OR=0,13/0,015-1,117) незначајно е помала него во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин.

**Табела 5.1 Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Група (Контролна група / Хепарин & Аспирин)	,129	,015	1,117
N of Valid Cases	69		

### 1.3 Хепарин / Хепарин & Аспирин / Новородени

На табела 6. прикажани се податоци кои се однесуваат на новородените во групата на пациентки третирани со хепарин и групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин.

Во групата на пациентки третирани со хепарин сите 31(100,00%) новородени биле живородени.

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин од 33 новородени 32(97,00%) биле живородени а 1(3,00%) мртвородено.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test  $p > 0,05$  ( $p = 1,00$ ) нема значајна разлика во наодите кои се однесуваат на новородените во двете групи на пациентки.

**Табела 6. Хепарин / Хепарин & Аспирин / Новородени**

			Новородени		Total
			Живородени	Мртвородени	
Група	Хепарин	Count	31	0	31
		%	100,0%	,0%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	32	1	33
		%	97,0%	3,0%	100,0%
Total		Count	63	1	64
		%	98,4%	1,6%	100,0%

#### 1.4 Пол на новородените

На табела 7. прикажани се податоци кои се однесуваат на пол на новородените во трите групи на пациентки.

Во контролната група од 36 новородени 11(30,60%) биле машки, 18 (50,00%) биле женски а кај 7(19,40%) новородени полот не е одреден /мртвородени/.

Во групата на пациентки третирани со хепарин од 31 новородени 9(29,00%) биле машки а 22 (71,00%) биле женски.

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин од 33 новородени 15(45,50%) биле машки, 17(51,50%) женски а кај 1(3,00%) новородено полот не е одреден /мртвородено/.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test=10,78 и  $p < 0,05$  ( $p=0,021$ )/Monte Carlo/0,017-0,024/ постои значајна разлика помеѓу трите групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на пол на новородените.

**Табела 7. Група & Пол на новородените**

			Пол на новородени			Total
			Машки	Женски	Неодреден	
Група	Контролна група	Count	11	18	7	36
		%	30,6%	50,0%	19,4%	100,0%
	Хепарин	Count	9	22	0	31
		%	29,0%	71,0%	,0%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	15	17	1	33
		%	45,5%	51,5%	3,0%	100,0%
Total		Count	35	57	8	100
		%	35,0%	57,0%	8,0%	100,0%

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Pearson Chi-Square=2,13 и  $p > 0,05$  ( $p=0,35$ ) нема значајна разлика во наодите кои се однесуваат на пол на новородените /живородени/ помеѓу трите групи на пациентки (табела 7.1).

**Табела 7.1** Група & Пол на новородените / живородени

			Пол на новородени		Total
			Машки	Женски	
Група	Контролна група	Count	11	18	29
		%	37,9%	62,1%	100,0%
	Хепарин	Count	9	22	31
		%	29,0%	71,0%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	15	17	32
		%	46,9%	53,1%	100,0%
Total		Count	35	57	92
		%	38,0%	62,0%	100,0%

### 1.5 Родилна телесна маса / Живородени

Податоците прикажани на табела 8. и графикон 3. се однесуваат на родилната телесна маса на живородените во трите групи на пациентки.

Во контролната група родилната телесна маса на живородените варира во интервалот  $3037,93 \pm 501,92$  грама;  $\pm 95,00$ КИ:2847,01-3228,85; минималната вредност изнесува 1280 грама а максималната вредност изнесува 3700 грама (табела 8. и графикон 3.).

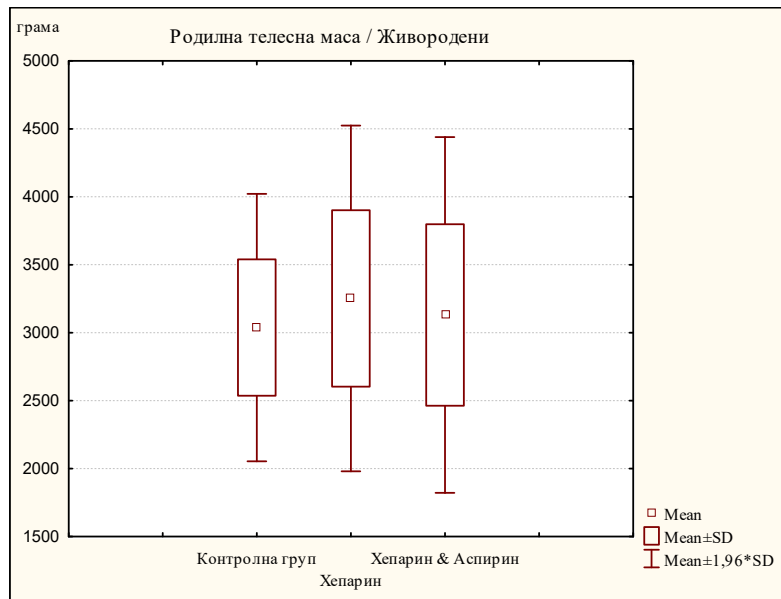
Во групата на пациентки третирани со хепарин родилната телесна маса на живородените варира во интервалот  $3252,26 \pm 648,90$  грама;  $\pm 95,00$ КИ:3014,24-3490,28; минималната вредност изнесува 1200 грама а максималната вредност изнесува 4300 грама.

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин родилната телесна маса на живородените варира во интервалот  $3130,63 \pm 667,70$  грама;  $\pm 95,00$ КИ:2889,90-3371,36; минималната вредност изнесува 1500 грама а максималната вредност изнесува 4450 грама.

За  $H=(2,N=92)=3,12$  и  $p>0,05(p=0,21)$  нема значајна разлика во родилната телесна маса на живородените помеѓу трите групи на пациентки.

**Табела 8.** Родилна телесна маса / Живородени

Група	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Контролна група	29	3037,93	2847,01	3228,85	1280	3700	501,92
Хепарин	31	3252,26	3014,24	3490,28	1200	4300	648,90
Хепарин & Аспирин	32	3130,63	2889,90	3371,36	1500	4450	667,70



Графикон 3

### 1.6 Гестациска недела на породување

Податоците кои се однесуваат на гестациската недела на породување во трите групи на пациентки прикажани се на табела 9. и графикон 4..

Во контролната група од 36 новородени 24(66,70%) биле термински породени а 12(33,30%) биле предвремено породени.

Во групата на пациентки третирани со хепарин од 31 новородени 28(90,30%) биле термински породени а 3(9,70%) биле предвремено породени.

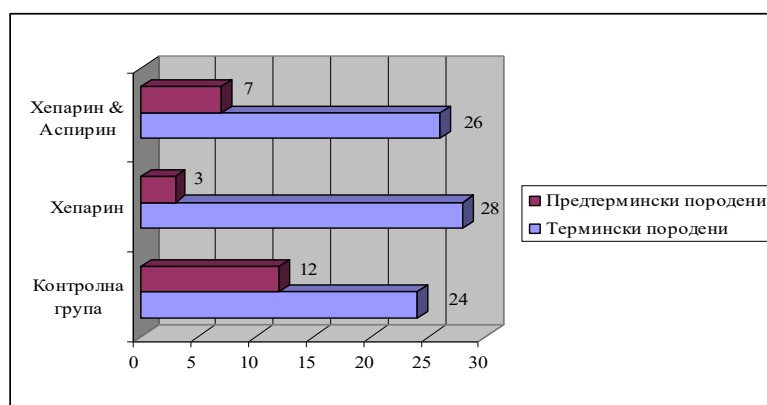
Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин од 33 новородени 26(78,80%) биле термински породени а 7(21,20%) биле предвремено породени.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Pearson Chi-Square=5,45 и  $p > 0,05$  ( $p=0,07$ ) нема значајна разлика помеѓу трите групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на гестациска недела на породување.



**Табела 9. Група & Гестациска недела на породување**

Група	Гестациска недела на породување	Count	Гестациска недела на породување		Total
			Термински породени	Предвремено породени	
Контролна група	Count	24	12	36	
	%	66,7%	33,3%	100,0%	
Хепарин	Count	28	3	31	
	%	90,3%	9,7%	100,0%	
Хепарин & Аспирин	Count	26	7	33	
	%	78,8%	21,2%	100,0%	
Total	Count	78	22	100	
	%	78,0%	22,0%	100,0%	



Графикон 4

#### 1.6.1 Контролна група & Хепарин / Гестациска недела на породување

Податоците кои се однесуваат на гестациската недела на породување во контролната група и во групата на пациентки третирани со хепарин прикажани се на табела 10..

Во контролната група од 36 новородени 24(66,70%) биле термински породени а 12(33,30%) биле предвремено породени.

Во групата на пациентки третирани со хепарин од 31 новородени 28(90,30%) биле термински породени а 3(9,70%) биле предвремено породени.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Pearson Chi-Square=5,36 и  $p < 0,05$  ( $p = 0,02$ ) постои значајна разлика помеѓу двете групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на гестациска недела на породување.

**Табела 10.** Група & Гестациска недела на породување

			Гестациска недела		Total
			Термински породени	Предвремено породени	
Група	Контролна група	Count	24	12	36
		%	66,7%	33,3%	100,0%
	Хепарин	Count	28	3	31
		%	90,3%	9,7%	100,0%
Total		Count	52	15	67
		%	77,6%	22,4%	100,0%

Податоците прикажани на табела 10.1 се однесуваат на проценетиот ризик/веројатност за терминско породување во двете групи.

Веројатноста за терминско породување во контролната група за 0,21 пати (OR=0,21/0,054-0,850) значајно е помала него во групата на пациентки третирани со хепарин. Може да се каже дека давањето на хепарин има превентивно делување во однос на терминското породување.

**Табела 10.1** Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Група (Контролна група / Хепарин)	,214	,054	,850
N of Valid Cases	67		

#### 1.6.2 Контролна група & Хепарин & Аспирин / Гестациска недела на породување

Податоците кои се однесуваат на гестациската недела на породување во контролната група и во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин прикажани се на табела 11..

Во контролната група од 36 новородени 24(66,70%) биле термински породени а 12(33,30%) биле предвремено породени.

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин од 33 новородени 26(78,80%) биле термински породени а 7(21,20%) биле предвремено породени.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Pearson Chi-Square=1,27 и  $p > 0,05$  ( $p=0,26$ ) нема значајна разлика помеѓу двете групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на гестациска недела на породување.

**Табела 11.** Група & Гестациска недела на породување

			Гестациска недела		Total
			Термински породени	Предвремено породени	
Група	Контролна група	Count	24	12	36
		%	66,7%	33,3%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	26	7	33
		%	78,8%	21,2%	100,0%
Total		Count	50	19	69
		%	72,5%	27,5%	100,0%

Податоците прикажани на табела 11.1 се однесуваат на проценетиот ризик/веројатност за терминско породување во двете групи.

Веројатноста за терминско породување во контролната група за 0,54 пати (OR=0,54/0,182-1,593) незначајно е помала него во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин.

**Табела 11.1** Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Група (Контролна група / Хепарин & Аспирин)	,538	,182	1,593

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Група (Контролна група / Хепарин & Аспирин)	,538	,182	1,593
N of Valid Cases	69		

### 1.6.3 Хепарин / Хепарин & Аспирин / Гестациска недела на породување

На табела 12. прикажани се податоци кои се однесуваат на гестациската недела на породување во групата на пациентки третирани со хепарин и групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин.

Во групата на пациентки третирани со хепарин од 31 новородени 28(90,30%) биле термински породени а 3(9,70%) биле предвремено породени.

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин од 33 новородени 26(78,80%) биле термински породени а 7(21,20%) биле предвремено породени.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test  $p > 0,05$  ( $p = 0,31$ ) нема значајна разлика помеѓу двете групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на гестациска недела на породување.

**Табела 12.** Група & Гестациска недела на породување

			Гестациска недела		Total
			Термински породени	Предвремено породени	
Група	Хепарин	Count	28	3	31
		%	90,3%	9,7%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	26	7	33
		%	78,8%	21,2%	100,0%
Total		Count	54	10	64
		%	84,4%	15,6%	100,0%

Податоците прикажани на табела 12.1 се однесуваат на проценетиот ризик/веројатност за терминско породување во двете групи.

Веројатноста за терминско породување во групата на пациентки третирани со хепарин за 2,51 пати ( $OR = 2,51 / 0,587 - 10,756$ ) незначајно е поголема него во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин.

**Табела 12.1 Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Група (Хепарин / Хепарин &Аспирин)	2,513	,587	10,756
N of Valid Cases	64		

### 1.7 Група / Апгар 1 минута

На табела 13. и графикон 5. прикажана е дескриптивна статистика која се однесува на Апгар скорот во 1 минута кај новородените во трите групи на пациентки.

Во контролната група Апгар скорот на новородените во 1 минута варира во интервалот  $7,17 \pm 0,76$  единици;  $\pm 95,00\text{КИ}: 6,88-7,46$ ; минималната вредност изнесува 5 единици а максималната вредност изнесува 8 единици.

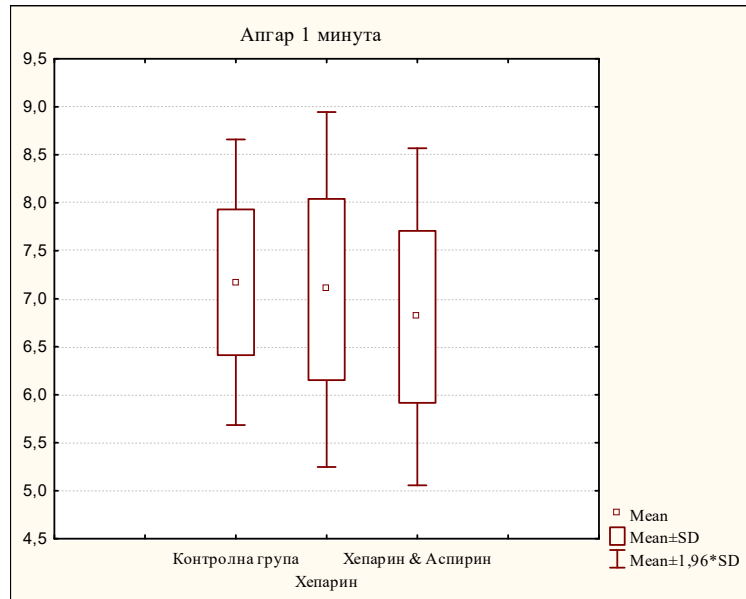
Во групата на пациентки третирани со хепарин Апгар скорот на новородените во 1 минута варира во интервалот  $7,10 \pm 0,94$  единици;  $\pm 95,00\text{КИ}: 6,75-7,44$ ; минималната вредност изнесува 4 единици а максималната вредност изнесува 8 единици.

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин Апгар скорот на новородените во 1 минута варира во интервалот  $6,81 \pm 0,90$  единици;  $\pm 95,00\text{КИ}: 6,49-7,14$ ; минималната вредност изнесува 3 единици а максималната вредност изнесува 8 единици.

За  $H=(2, N=92)=4,11$  и  $p > 0,05$  ( $p=0,13$ ) нема значајна разлика помеѓу трите групи на пациентки во вредноста на Апгар скорот на новородените во 1 минута.

**Табела 13. Група / Апгар 1 минута**

Апгар 1 минута	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Контролна група	29	7,17	6,88	7,46	5	8	0,76
Хепарин	31	7,10	6,75	7,44	4	8	0,94
Хепарин & Аспирин	32	6,81	6,49	7,14	3	8	0,90



Графикон 5

### 1.8 Група / Апгар 5 минута

На табела 14. и графикон 6. прикажана е дескриптивна статистика која се однесува на Апгар скорот во 5 минута кај новородените во трите групи на пациентки.

Во контролната група Апгар скорот на новородените во 5 минута варира во интервалот  $7,14 \pm 0,88$  единици;  $\pm 95,00\text{КИ}: 6,81-7,47$ ; минималната вредност изнесува 4 единици а максималната вредност изнесува 8 единици.

Во групата на пациентки третирани со хепарин Апгар скорот на новородените во 5 минута варира во интервалот  $8,52 \pm 0,81$  единици;  $\pm 95,00\text{КИ}: 8,22-8,81$ ; минималната вредност изнесува 6 единици а максималната вредност изнесува 10 единици.

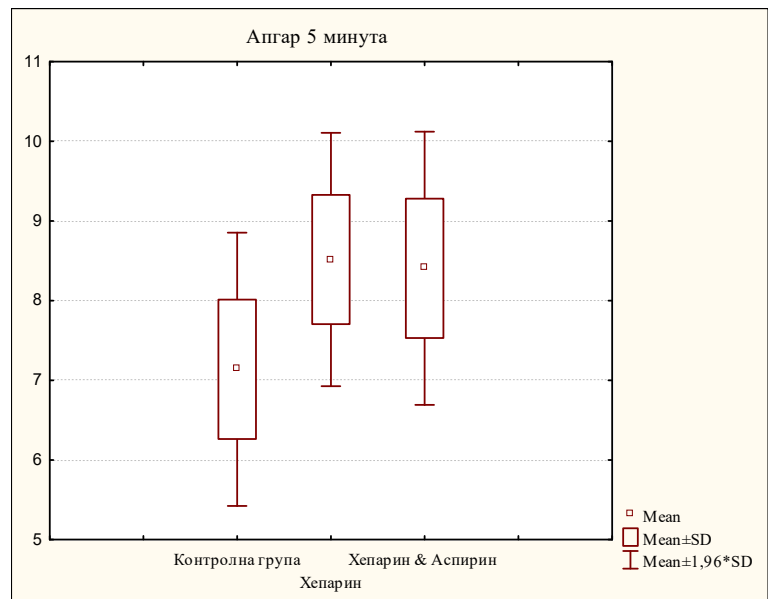
Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин Апгар скорот на новородените во 5 минута варира во интервалот  $8,41 \pm 0,87$  единици;  $\pm 95,00\text{КИ}: 8,09-8,72$ ; минималната вредност изнесува 5 единици а максималната вредност изнесува 9 единици.

За  $H=(2, N=92)=0,72$  и  $p>0,05(p=0,87)$  нема значајна разлика помеѓу трите групи на пациентки во вредноста на Апгар скорот на новородените во 5 минута.

**Табела 14.** Група / Апгар 5 минута

Апгар 5 минута	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Контролна група	29	7,14	6,81	7,47	4	8	0,88
Хепарин	31	8,52	8,22	8,81	6	10	0,81

Хепарин & Аспирин	32	8,41	8,09	8,72	5	9	0,87
-------------------	----	------	------	------	---	---	------



Графикон 6

### 1.9 Група / Апгар скор / Разлики

Во контролната група Апгар скорот на новородените во 1 минута за  $Z=0,11$  и  $p>0,05$  ( $p=0,91$ ) незначајно е поголем од Апгар скорот на новородените во 5 минута (табела 15.).

**Табела 15.** Контролна група /Апгар 1 минута & Апгар 5 минута/ Разлика

Контролна група	Valid	T	Z	p-level
Апгар 1 минута & Апгар 5 минута	29	58,00	0,11	0,91

Во групата на пациентки третирани со хепарин Апгар скорот на новородените во 5 минута за  $Z=4,86$  и  $p<0,001$  ( $p=0,000$ ) значајно е поголем од Апгар скорот на новородените во 1 минута (табела 16.).

**Табела 16.** Хепарин /Апгар 1 минута & Апгар 5 минута/ Разлика

Хепарин	Valid	T	Z	p-level
Апгар 1 минута & Апгар 5 минута	31	0,00	4,86	0,000

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин Апгар скорот на новородените во 5 минута за  $Z=4,94$  и  $p<0,001$  ( $p=0,000$ ) значајно е поголем од Апгар скорот на новородените во 1 минута (табела 16.).

**Табела 16.** Хепарин & Аспирин /Апгар 1 минута & Апгар 5 минута/ Разлика

Хепарин & Аспирин	Valid	T	Z	p-level
Апгар 1 минута & Апгар 5 минута	32	0,00	4,94	0,000

## 2. Начин на породување

Податоците кои се однесуваат на начинот на породување во трите групи на пациентки прикажани се на табела 17. и графикон 7..

Во контролната група од 29 новородени 9(31,00%) биле спонтано породени а 20(69,00%) биле породени со царски рез.

Во групата на пациентки третирани со хепарин од 31 новородени 14(45,20%) биле спонтано породени а 17(54,80%) биле породени со царски рез.

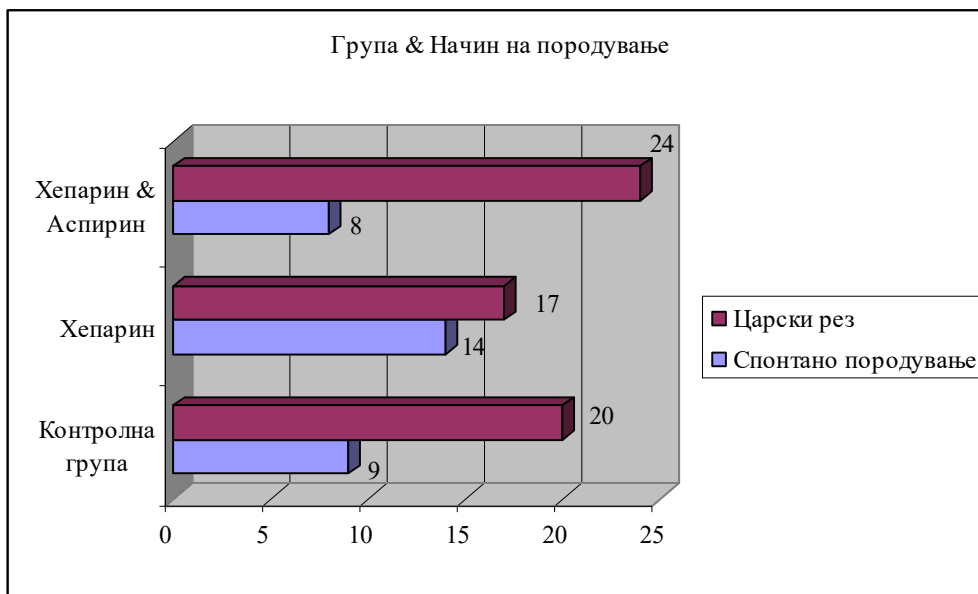
Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин од 32 новородени 8(25,00%) биле спонтано породени а 24(75,00%) биле породени со царски рез.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Pearson Chi-Square=2,99 и  $p>0,05$  ( $p=0,22$ ) нема значајна разлика помеѓу трите групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на начинот на породување.

**Табела 17.** Група & Начин на породување

			Начин на породување		Total
			Спонтано породување	Царски рез	
Група	Контролна група	Count	9	20	29
		%	31,0%	69,0%	100,0%
	Хепарин	Count	14	17	31
		%	45,2%	54,8%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	8	24	32
		%	25,0%	75,0%	100,0%
Total		Count	31	61	92
		%	33,7%	66,3%	100,0%





Графикон 7

### 3. Бремености со негативен исход

На табела 18. и графикон 8. прикажаните податоци се однесуваат на бременостите со негативен исход во трите групи на пациентки.

Во контролната група кај 2(6,90%) пациентки дијагностицирана е преекламсија, интраутерин застој во раст на плодот (ИУЗРП) регистриран е кај 4(13,80%) пациентки, предвремено одлепување на постелката (ПОП) регистрирано е кај 1(3,40%) пациентка, преекламсија & ИУЗРП регистрирано е кај 1(3,40%) пациентка а кај 21(72,40%) пациентки бремености со негативен исход не се регистрирани.

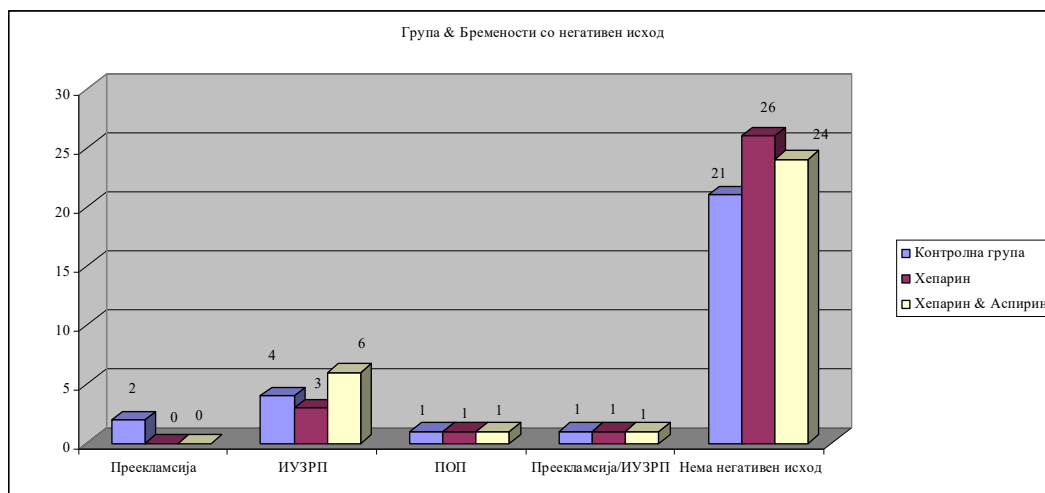
Во групата на пациентки третирани со хепарин кај 3(9,70%) пациентки регистриран е интраутерин застој во раст на плодот (ИУЗРП), предвремено одлепување на постелката (ПОП) регистрирано е кај 1(3,20%) пациентка, преекламсија & ИУЗРП регистрирано е кај 1(3,20%) пациентка а кај 26(83,90%) пациентки бремености со негативен исход не се регистрирани.

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин кај 6(18,80%) пациентки регистриран е интраутерин застој во раст на плодот (ИУЗРП), предвремено одлепување на постелката (ПОП) регистрирано е кај 1(3,10%) пациентка, преекламсија & ИУЗРП регистрирано е кај 1(3,10%) пациентка а кај 24(75,00%) пациентки бремености со негативен исход не се регистрирани.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test=4,93 и  $p > 0,05$  ( $p=0,87$ )/Monte Carlo/0,86-0,87/ нема значајна разлика помеѓу трите групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на бремености со негативен исход.

**Табела 18. Група & Бремености со негативен исход**

Група	Контролна група	Count	Негативен исход				Total	
			Преекламсија	ИУЗРП	ПОП	Нема негативен исход		
		%	2 6,9%	4 13,8%	1 3,4%	21 72,4%	1 3,4%	29 100,0%
	Хепарин	Count	0	3	1	26	1	31
		%	,0%	9,7%	3,2%	83,9%	3,2%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	0	6	1	24	1	32
		%	,0%	18,8%	3,1%	75,0%	3,1%	100,0%
Total		Count	2	13	3	71	3	92
		%	2,2%	14,1%	3,3%	77,2%	3,3%	100,0%



**Графикон 8**

### 3.1 Група & Преекламсија

На табела 19. прикажаните податоци се однесуваат на преекламсијата како негативен исход во трите групи на пациентки.

Во контролната група преекламсија имале 3(10,30%) пациентки а 26(89,70%) пациентки немале преекламсија.

Во групата на пациентки третирани со хепарин 1(3,20%) пациентка имала преекламсија а 30(96,80%) пациентки немале преекламсија.

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин 1(3,10%) пациентка имала преекламсија а 31(96,90%) пациентки немале преекламсија.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test=1,73 и  $p > 0,05$  ( $p=0,43$ )/Monte Carlo/0,42-0,44/ нема значајна разлика помеѓу трите групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на преекламсијата како негативен исход.

**Табела 19. Група & Преекламсија**

			Преекламсија		Total
			Да	Не	
Група	Контролна група	Count	3	26	29
		%	10,3%	89,7%	100,0%
	Хепарин	Count	1	30	31
		%	3,2%	96,8%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	1	31	32
		%	3,1%	96,9%	100,0%
Total		Count	5	87	92
		%	5,4%	94,6%	100,0%

### 3.1.1 Контролна група & Хепарин / Преекламсија

Податоците кои се однесуваат на преекламсија во контролната група и во групата на пациентки третирани со хепарин прикажани се на табела 20..

Во контролната група од 29 пациентки 3(10,30%) пациентки имале преекламсија а 26(89,70%) немале преекламсија.

Во групата на пациентки третирани со хепарин од 31 пациентка 1(3,20%) пациентка имала преекламсија а 30(96,80%) пациентки немале преекламсија.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test  $p > 0,05$  ( $p=0,35$ ) нема значајна разлика помеѓу двете групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на преекламсија.

**Табела 20. Контролна група & Хепарин / Преекламсија**

			Преекламсија		Total
			Да	Не	
Група	Контролна група	Count	3	26	29
		%	10,3%	89,7%	100,0%
	Хепарин	Count	1	30	31
		%	3,2%	96,8%	100,0%
Total		Count	4	56	60
		%	6,7%	93,3%	100,0%

Податоците прикажани на табела 20.1 се однесуваат на проценетиот ризик/веројатност за преекламсија во двете групи.

Веројатноста за преекламсија во контролната група на пациентки за 3,46 пати (OR=3,46/0,339-35,342) незначајно е поголема него во групата на пациентки третирани со хепарин.

**Табела 20.1 Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Група (Контролна група / Хепарин)	3,46	,339	35,342
N of Valid Cases	60		

### 3.1.2 Контролна група & Хепарин & Аспирин / Преекламсија

Податоците кои се однесуваат на преекламсија во контролната група и во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин прикажани се на табела 21..

Во контролната група од 29 пациентки 3(10,30%) пациентки имале преекламсија а 26(89,70%) немале преекламсија.

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин од 32 пациентки 1(3,10%) пациентка имала преекламсија а 31(96,90%) пациентки немале преекламсија.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test  $p > 0,05$  ( $p = 0,34$ ) нема значајна разлика помеѓу двете групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на преекламсија.

**Табела 21. Контролна група / Хепарин & Аспирин / Преекламсија**

			Преекламсија		Total
			Да	Не	
Група	Контролна група	Count	3	26	29
		%	10,3%	89,7%	100,0%
	Хепарин &Аспирин	Count	1	31	32
		%	3,1%	96,9%	100,0%
Total		Count	4	57	61
		%	6,6%	93,4%	100,0%

Податоците прикажани на табела 21.1 се однесуваат на проценетиот ризик/веројатност за преекламсија во двете групи.

Веројатноста за преекламсија во контролната група на пациентки за 3,58 пати (OR=3,58/0,351-36,487) незначајно е поголема него во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин.

**Табела 21.1 Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Група (Контролна група / Хепарин &Аспирин)	3,58	,351	36,487
N of Valid Cases	61		

### 3.1.3 Хепарин / Хепарин & Аспирин / Преекламсија

Податоците кои се однесуваат на преекламсија во групата на пациентки третирани со хепарин и во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин прикажани се на табела 22..

Во групата на пациентки третирани со хепарин од 31 пациентки 1(3,20%) пациентка имала преекламсија а 30(96,80%) пациентки немале преекламсија.

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин од 32 пациентки 1(3,10%) пациентка имала преекламсија а 31(96,90%) пациентки немале преекламсија.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test  $p > 0,05$  ( $p = 1,00$ ) нема значајна разлика помеѓу двете групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на преекламсија.

**Табела 22.** Хепарин / Хепарин & Аспирин / Преекламсија

			Преекламсија		Total
			Да	Не	
Група	Хепарин	Count	1	30	31
		%	3,2%	96,8%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	1	31	32
		%	3,1%	96,9%	100,0%
	Total	Count	2	61	63
		%	3,2%	96,8%	100,0%

Податоците прикажани на табела 22.1 се однесуваат на проценетиот ризик/веројатност за преекламсија во двете групи.

Веројатноста за преекламсија во групата на пациентки третирани со хепарин за 1,03 пати (OR=1,03/0,062-17,283) незначајно е поголема него во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин.

**Табела 22.1 Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Група (Хепарин / Хепарин & Аспирин)	1,03	,062	17,283
N of Valid Cases	63		

### 3.2 Група & Интраутерин застој во растот на плодот (ИУЗРП)

На табела 23. прикажаните податоци се однесуваат на ИУЗРП како негативен исход во трите групи на пациентки.

Во контролната група ИУЗРП имале 5(17,20%) пациентки а 24(82,80%) пациентки немале ИУЗРП.

Во групата на пациентки третирани со хепарин 4(12,90%) пациентки имале ИУЗРП а 27(87,10%) пациентки немале ИУЗРП.

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин 7(21,90%) пациентки имале ИУЗРП а 25(78,10%) пациентки немале ИУЗРП.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test=0,90 и  $p>0,05(p=0,70)$ /Monte Carlo/0,687-0,711/ нема значајна разлика помеѓу трите групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на ИУЗРП како негативен исход.

**Табела 23. Група & ИУЗРП**

			ИУЗРП		Total
			Да	Не	
Група	Контролна група	Count	5	24	29
		%	17,2%	82,8%	100,0%
	Хепарин	Count	4	27	31
		%	12,9%	87,1%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	7	25	32
		%	21,9%	78,1%	100,0%
Total		Count	16	76	92
		%	17,4%	82,6%	100,0%

### 3.2.1 Контролна група & Хепарин / ИУЗРП

Податоците кои се однесуваат на ИУЗРП во контролната група и во групата на пациентки третирани со хепарин прикажани се на табела 24..

Во контролната група од 29 пациентки 5(17,20%) пациентки имале ИУЗРП а 24(82,80%) немале ИУЗРП.

Во групата на пациентки третирани со хепарин од 31 пациентка 4(12,90%) пациентки имале ИУЗРП а 27(87,10%) пациентки немале ИУЗРП.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test  $p>0,05(p=0,73)$  нема значајна разлика помеѓу двете групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на ИУЗРП.

**Табела 24.** Контролна група & Хепарин / ИУЗРП

			ИУЗРП		Total
			Да	Не	
Група	Контролна група	Count	5	24	29
		%	17,2%	82,8%	100,0%
	Хепарин	Count	4	27	31
		%	12,9%	87,1%	100,0%
Total		Count	9	51	60
		%	15,0%	85,0%	100,0%

Податоците прикажани на табела 24.1 се однесуваат на проценетиот ризик/веројатност за ИУЗРП во двете групи.

Веројатноста за ИУЗРП во контролната група на пациентки за 1,41 пати (OR=1,41/0,338-5,848) незначајно е поголема него во групата на пациентки третирани со хепарин.

**Табела 24.1** Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Група (Контролна група / Хепарин)	1,41	,338	5,848
N of Valid Cases	60		

### 3.2.2 Контролна група / Хепарин & Аспирин / ИУЗРП

Податоците кои се однесуваат на ИУЗРП во контролната група и во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин прикажани се на табела 25..

Во контролната група од 29 пациентки 5(17,20%) пациентки имале ИУЗРП а 24(82,80%) немале ИУЗРП.



Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин од 32 пациентки 7(21,90%) пациентки имале ИУЗРП а 25(78,10%) пациентки немале ИУЗРП.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Pearson Chi-Square=0,21 и  $p > 0,05$  ( $p=0,65$ ) нема значајна разлика помеѓу двете групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на ИУЗРП.

**Табела 25.** Контролна група / Хепарин & Аспирин / ИУЗРП

			ИУЗРП		Total
			Да	Не	
Група	Контролна група	Count	5	24	29
		%	17,2%	82,8%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	7	25	32
		%	21,9%	78,1%	100,0%
Total		Count	12	49	61
		%	19,7%	80,3%	100,0%

Податоците прикажани на табела 25.1 се однесуваат на проценетиот ризик/веројатност за ИУЗРП во двете групи.

Веројатноста за ИУЗРП во контролната група на пациентки за 0,74 пати ( $OR=0,74/0,208-2,668$ ) незначајно е помала него во групата на пациентки третирани со хепарин & аспирин.

**Табела 25.1** Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Група (Контролна група / Хепарин & Аспирин)	0,74	,208	2,668
N of Valid Cases	61		

### 3.2.3 Хепарин / Хепарин & Аспирин / ИУЗРП

Податоците кои се однесуваат на ИУЗРП во групата на пациентки третирани со хепарин и во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин прикажани се на табела 26..

Во групата на пациентки третирани со хепарин од 31 пациентка 4(12,90%) пациентки имале ИУЗРП а 27(87,10%) пациентки немале ИУЗРП.

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин од 32 пациентки 7(21,90%) пациентки имале ИУЗРП а 25(78,10%) пациентки немале ИУЗРП.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Pearson Chi-Square=0,88 и  $p > 0,05$  ( $p=0,35$ ) нема значајна разлика помеѓу двете групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на ИУЗРП.

**Табела 26.** Хепарин / Хепарин & Аспирин / ИУЗРП

			ИУЗРП		Total
			Да	Не	
Група	Хепарин	Count	4	27	31
		%	12,9%	87,1%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	7	25	32
		%	21,9%	78,1%	100,0%
Total		Count	11	52	63
		%	17,5%	82,5%	100,0%

Податоците прикажани на табела 26.1 се однесуваат на проценетиот ризик/веројатност за ИУЗРП во двете групи.

Веројатноста за ИУЗРП во групата на пациентки третирани со хепарин за 0,53 пати ( $OR=0,53/0,138-2,028$ ) незначајно е помала него во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин.

**Табела 26.1** Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Група (Хепарин / Хепарин & Аспирин)	,53	,138	2,028
N of Valid Cases	63		

### 3.3 Група & Предходна бременост со предвремено одлепување на постелката (ПОП)

На табела 27. прикажаните податоци се однесуваат на ПОП како негативен исход во трите групи на пациентки.

Во контролната група од 29 пациентки ПОП имала 1(3,40%) пациентка а 28(96,60%) пациентки немале ПОП.

Во групата на пациентки третирани со хепарин од 31 пациентка 1(3,20%) пациентка имала ПОП а 30(96,80%) пациентки немале ПОП.

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин од 32 пациентки 1(3,10%) пациентка имала ПОП а 31(96,90%) пациентки немале ПОП.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test=0,44 и  $p > 0,05$  ( $p=1,000$ )/Monte Carlo/1,000-1,000/ нема значајна разлика помеѓу трите групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на ПОП како негативен исход.

**Табела 27.** Група & ПОП

			ПОП		Total
			Да	Не	
Група	Контролна група	Count	1	28	29
		%	3,4%	96,6%	100,0%
	Хепарин	Count	1	30	31
		%	3,2%	96,8%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	1	31	32
		%	3,1%	96,9%	100,0%
Total		Count	3	89	92
		%	3,3%	96,7%	100,0%

#### 3.3.1 Контролна група & Хепарин / ПОП

Податоците кои се однесуваат на ПОП во контролната група и во групата на пациентки третирани со хепарин прикажани се на табела 28..

Во контролната група од 29 пациентки ПОП имала 1(3,40%) пациентка а 28(96,60%) пациентки немале ПОП.

Во групата на пациентки третирани со хепарин од 31 пациентка 1(3,20%) пациентка имала ПОП а 30(96,80%) пациентки немале ПОП.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test  $p > 0,05$  ( $p = 1,00$ ) нема значајна разлика помеѓу двете групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на ПОП.

**Табела 28. Контролна група & Хепарин / ПОП**

			ПОП		Total
			Да	Не	
Група	Контролна група	Count	1	28	29
		%	3,4%	96,6%	100,0%
	Хепарин	Count	1	30	31
		%	3,2%	96,8%	100,0%
Total		Count	2	58	60
		%	3,3%	96,7%	100,0%

Податоците прикажани на табела 28.1 се однесуваат на проценетиот ризик/веројатност за ПОП во двете групи.

Веројатноста за ПОП во контролната група на пациентки за 1,07 пати (OR=1,07/0,064-17,963) незначајно е поголема него во групата на пациентки третирани со хепарин.

**Табела 28.1 Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Група (Контролна група / Хепарин)	1,07	,064	17,963
N of Valid Cases	60		

### 3.3.2 Контролна група / Хепарин & Аспирин / ПОП

Податоците кои се однесуваат на ПОП во контролната група и во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин прикажани се на табела 29..

Во контролната група од 29 пациентки ПОП имала 1(3,40%) пациентка а 28(96,60%) пациентки немале ПОП.

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин од 32 пациентки 1(3,10%) пациентка имала ПОП а 31(96,90%) пациентки немале ПОП.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test  $p > 0,05$  ( $p = 1,00$ ) нема значајна разлика помеѓу двете групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на ПОП.

**Табела 29.** Контролна група / Хепарин & Аспирин / ПОП

			ПОП		Total
			Да	Не	
Група	Контролна група	Count	1	28	29
		%	3,4%	96,6%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	1	31	32
		%	3,1%	96,9%	100,0%
Total		Count	2	59	61
		%	3,3%	96,7%	100,0%

Податоците прикажани на табела 29.1 се однесуваат на проценетиот ризик/веројатност за ПОП во двете групи.

Веројатноста за ПОП во контролната група на пациентки за 1,11 пати (OR=1,11/0,066-18,548) незначајно е поголема него во групата на пациентки третирани со хепарин & аспирин.

**Табела 29.1** Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Група (Контролна група / Хепарин & Аспирин)	1,11	,066	18,548
N of Valid Cases	61		

### 3.3.3 Хепарин / Хепарин & Аспирин / ПОП

Податоците кои се однесуваат на ПОП во групата на пациентки третирани со хепарин и во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин прикажани се на табела 30..

Во групата на пациентки третирани со хепарин од 31 пациентка 1(3,20%) пациентка имала ПОП а 30(96,80%) пациентки немале ПОП.

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин од 32 пациентки 1(3,10%) пациентка имала ПОП а 31(96,90%) пациентки немале ПОП.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test  $p > 0,05$  ( $p = 1,00$ ) нема значајна разлика помеѓу двете групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на ПОП.

**Табела 30.** Хепарин / Хепарин & Аспирин / ПОП

			ПОП		Total
			Да	Не	
Група	Хепарин	Count	1	30	31
		%	3,2%	96,8%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	1	31	32
		%	3,1%	96,9%	100,0%
Total		Count	2	61	63
		%	3,2%	96,8%	100,0%

Податоците прикажани на табела 30.1 се однесуваат на проценетиот ризик/веројатност за ПОП во двете групи.

Веројатноста за ПОП во групата на пациентки третирани со хепарин за 1,03 пати ( $OR = 1,03 / 0,062 - 17,283$ ) незначајно е поголема него во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин.

**Табела 30.1** Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Група (Хепарин / Хепарин & Аспирин)	1,03	,062	17,283
N of Valid Cases	63		



### 3.4 Група & Повторувачки абортуси (ПА)

На табела 31. прикажаните податоци се однесуваат на ПА како негативен исход во трите групи на пациентки. Во контролната група од 36 пациентки ПА имале 7(19,40%) пациентки а 29(80,60%) пациентки немале ПА.

Во групата на пациентки третирани со хепарин сите 31(100,00%) пациентки немале ПА. Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин од 33 пациентки 1(3,00%) пациентка имала ПА а 32(97,00%) пациентки немале ПА.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test=8,67 и  $p < 0,01$  ( $p = 0,005$ )/Monte Carlo/0,003-0,007/ постои значајна разлика помеѓу трите групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на ПА како негативен исход.

**Табела 31. Група & ПА**

			ПА		Total
			Да	Не	
Група	Контролна група	Count	7	29	36
		%	19,4%	80,6%	100,0%
	Хепарин	Count	0	31	31
		%	,0%	100,0%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	1	32	33
		%	3,0%	97,0%	100,0%
Total		Count	8	92	100
		%	8,0%	92,0%	100,0%

#### 3.4.1 Контролна група & Хепарин / ПА

Податоците кои се однесуваат на ПА во контролната група и во групата на пациентки третирани со хепарин прикажани се на табела 32..

Во контролната група од 36 пациентки ПА имале 7(19,40%) пациентки а 29(80,60%) пациентки немале ПА.

Во групата на пациентки третирани со хепарин сите 31(100,00%) пациентки немале ПА. Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test  $p < 0,05$  ( $p = 0,01$ ) постои значајна разлика помеѓу двете групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на ПА.

**Табела 32. Контролна група & Хепарин / ПА**

			ПА		Total
			Да	Не	
Група	Контролна група	Count	7	29	36
		%	19,4%	80,6%	100,0%
	Хепарин	Count	0	31	31
		%	,0%	100,0%	100,0%
Total		Count	7	60	67
		%	10,4%	89,6%	100,0%

### 3.4.2 Контролна група / Хепарин & Аспирин / ПА

Податоците кои се однесуваат на ПА во контролната група и во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин прикажани се на табела 33..

Во контролната група од 36 пациентки ПА имале 7(19,40%) пациентки а 29(80,60%) пациентки немале ПА.

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин од 33 пациентки 1(3,00%) пациентка имала ПА а 32(97,00%) пациентки немале ПА.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test  $p > 0,05$  ( $p = 1,00$ ) нема значајна разлика помеѓу двете групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на ПА.

**Табела 33. Контролна група / Хепарин & Аспирин / ПА**

			ПА		Total
			Да	Не	
Група	Контролна група	Count	7	29	36
		%	19,4%	80,6%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	1	32	33
		%	3,0%	97,0%	100,0%
Total		Count	8	61	69
		%	11,6%	88,4%	100,0%

Податоците прикажани на табела 33.1 се однесуваат на проценетиот ризик/веројатност за ПА во двете групи.

Веројатноста за ПА во контролната група на пациентки за 7,72 пати (OR=7,72/ 0,896-66,626) незначајно е поголема него во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин.

**Табела 33.1 Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Група (Контролна група / Хепарин & Аспирин)	7,72	,896	66,626
N of Valid Cases	69		

### 3.4.3 Хепарин / Хепарин & Аспирин / ПА

Податоците кои се однесуваат на ПА во групата на пациентки третирани со хепарин и во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин прикажани се на табела 34..

Во групата на пациентки третирани со хепарин сите 31(100,00%) пациентки немале ПА.

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин од 33 пациентки 1(3,00%) пациентка имала ПА а 32(97,00%) пациентки немале ПА.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test  $p > 0,05$  ( $p = 1,00$ ) нема значајна разлика помеѓу двете групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на ПА.

**Табела 34. Хепарин / Хепарин & Аспирин / ПА**

			ПА		Total
			Да	Не	
Група	Хепарин	Count	0	31	31
		%	,0%	100,0%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	1	32	33
		%	3,0%	97,0%	100,0%
Total		Count	1	63	64
		%	1,6%	98,4%	100,0%

### 3.5 Група & Преекламсија & Интраутерин застој во раст на плодот (ПЕ & ИУЗРП)

На табела 35. прикажаните податоци се однесуваат на ПЕ & ИУЗРП како негативен исход во трите групи на пациентки.

Во контролната група од 29 пациентки ПЕ & ИУЗРП имала 1(3,40%) пациентка а 28(96,40%) пациентки немале ПЕ & ИУЗРП.

Во групата на пациентки третирани со хепарин од 31 пациентка 1(3,20%) пациентка имала ПЕ & ИУЗРП а 30(96,80%) пациентки немале ПЕ & ИУЗРП.

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин од 32 пациентки 1(3,10%) пациентка имала ПЕ & ИУЗРП а 31(96,90%) пациентки немале ПЕ & ИУЗРП.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test=0,44 и  $p > 0,05$  ( $p=1,000$ )/Monte Carlo/1,000-1,000/ нема значајна разлика помеѓу трите групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на ПЕ & ИУЗРП како негативен исход.

**Табела 35. Група & ПЕ & ИУЗРП**

			ПЕ & ИУЗРП		Total
			Да	Не	
Група	Контролна група	Count	1	28	29
		%	3,4%	96,4%	100,0%
	Хепарин	Count	1	30	31
		%	3,2%	96,8%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	1	31	32
		%	3,1%	96,9%	100,0%
Total		Count	3	97	100
		%	3,0%	97,0%	100,0%

### 3.5.1 Контролна група & Хепарин / ПЕ & ИУЗРП

Податоците кои се однесуваат на ПЕ & ИУЗРП во контролната група и во групата на пациентки третирани со хепарин прикажани се на табела 36..

Во контролната група од 29 пациентки ПЕ & ИУЗРП имала 1(3,40%) пациентка а 28(96,40%) пациентки немале ПЕ & ИУЗРП.

Во групата на пациентки третирани со хепарин од 31 пациентка 1(3,20%) пациентка имала ПЕ & ИУЗРП а 30(96,80%) пациентки немале ПЕ & ИУЗРП.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test  $p > 0,05$  ( $p=1,00$ ) нема значајна разлика помеѓу двете групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на ПЕ & ИУЗРП.

**Табела 36. Контролна група & Хепарин / ПЕ & ИУЗРП**

			ПЕ & ИУЗРП		Total
			Да	Не	
Група	Контролна група	Count	1	28	29

	%	3,4%	96,4%	100,0%
Хепарин	Count	1	30	31
	%	3,2%	96,8%	100,0%
Total	Count	2	58	60
	%	3,3%	96,7%	100,0%

Податоците прикажани на табела 36.1 се однесуваат на проценетиот ризик/веројатност за ПЕ & ИУЗРП во двете групи.

Веројатноста за ПЕ & ИУЗРП во контролната група на пациентки за 1,07 пати (OR=1,07/0,064-17,963) незначајно е поголема него во групата на пациентки третирани со хепарин.

**Табела 36.1 Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Група (Контролна група / Хепарин)	1,07	,064	17,963
N of Valid Cases	60		

### 3.5.2 Контролна група / Хепарин & Аспирин / ПЕ & ИУЗРП

Податоците кои се однесуваат на ПЕ & ИУЗРП во контролната група и во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин прикажани се на табела 37..

Во контролната група од 29 пациентки ПЕ & ИУЗРП имала 1(3,40%) пациентка а 28(96,40%) пациентки немале ПЕ & ИУЗРП.

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин од 32 пациентки 1(3,10%) пациентка имала ПЕ & ИУЗРП а 31(96,90%) пациентки немале ПЕ & ИУЗРП.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test  $p > 0,05$  ( $p = 1,00$ ) нема значајна разлика помеѓу двете групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на ПЕ & ИУЗРП.

**Табела 37. Контролна група / Хепарин & Аспирин / ПЕ & ИУЗРП**

			ПЕ & ИУЗРП		Total
			Да	Не	
Група	Контролна група	Count	1	28	29
		%	3,4%	96,4%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	1	31	32
		%	3,1%	96,9%	100,0%
Total		Count	2	59	61

			ПЕ & ИУЗРП		Total
			Да	Не	
Група	Контролна група	Count	1	28	29
		%	3,4%	96,4%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	1	31	32
		%	3,1%	96,9%	100,0%
		Count	2	59	61
		%	3,3%	96,7%	100,0%

Податоците прикажани на табела 37.1 се однесуваат на проценетиот ризик/веројатност за ПЕ & ИУЗРП во двете групи.

Веројатноста за ПЕ & ИУЗРП во контролната група на пациентки за 1,11 пати (OR=1,11/0,066-18,548) незначајно е поголема него во групата на пациентки третирани со хепарин & аспирин.

**Табела 37.1 Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Група (Контролна група / Хепарин & Аспирин)	1,11	,066	18,548
N of Valid Cases	61		

### 3.5.3 Хепарин / Хепарин & Аспирин / ПЕ & ИУЗРП

Податоците кои се однесуваат на ПЕ & ИУЗРП во групата на пациентки третирани со хепарин и во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин прикажани се на табела 38..

Во групата на пациентки третирани со хепарин од 31 пациентка 1(3,20%) пациентка имала ПЕ & ИУЗРП а 30(96,80%) пациентки немале ПЕ & ИУЗРП.

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин од 33 пациентки 1(3,00%) пациентка имала ПЕ & ИУЗРП а 32(97,00%) пациентки немале ПЕ & ИУЗРП.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test  $p > 0,05$  ( $p = 1,00$ ) нема значајна разлика помеѓу двете групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на ПЕ & ИУЗРП.



**Табела 38. Хепарин / Хепарин & Аспирин / ПЕ & ИУЗРП**

			ПЕ & ИУЗРП		Total
			Да	Не	
Група	Хепарин	Count	1	30	31
		%	3,2%	96,8%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	1	31	32
		%	3,1%	96,9%	100,0%
Total		Count	2	61	63
		%	3,2%	96,8%	100,0%

Податоците прикажани на табела 38.1 се однесуваат на проценетиот ризик/веројатност за ПЕ & ИУЗРП во двете групи.

Веројатноста за ПЕ & ИУЗРП во групата на пациентки третирани со хепарин за 1,03 пати (OR=1,03/0,062-17,283) незначајно е поголема него во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин.

**Табела 38.1 Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Група (Хепарин / Хепарин & Аспирин)	1,03	,062	17,283
N of Valid Cases	63		

#### 4. Негативни ефекти од терапијата (НЕТ)

Податоците прикажани на табела 39. и графиколи 9. се однесуваат на негативните ефекти од терапијата (НЕТ) во групата пациентки третирани со хепарин и во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин.

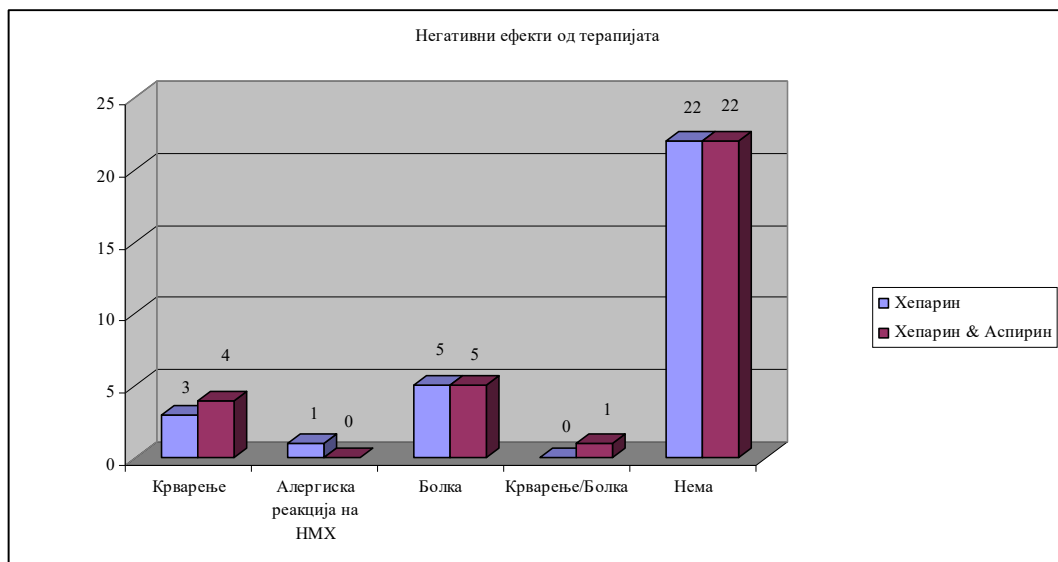
Во групата на пациентки третирани со хепарин од 31 пациентки 3(9,70%) имале крварење, 1(3,20%) пациентка имала алергиска реакција на НМХ, болка имале 5(16,10%) пациентки а 22(71,00%) пациентки немале негативните ефекти од терапијата (НЕТ).

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин од 32 пациентки 4(12,50%) имале крварење, болка имале 5(15,60%) пациентки, крварење & болка имала 1(3,10%) пациентка а 22(68,80%) пациентки немале негативните ефекти од терапијата (НЕТ).

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test=2,10 и  $p > 0,01$  ( $p=1,000$ )/Monte Carlo/1,000-1,000/ нема значајна разлика помеѓу двете групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на негативните ефекти од терапијата (НЕТ).

**Табела 39.** Негативни ефекти од терапијата (НЕТ)

			НЕТ					Total
			Крварење	Алергиска реакција на НМХ	Болка	Крварење / Болка	Нема	
Група	Хепарин	Count %	3 9,7%	1 3,2%	5 16,1%	0 ,0%	22 71,0%	31 100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count %	4 12,5%	0 ,0%	5 15,6%	1 3,1%	22 68,8%	32 100,0%
Total		Count %	7 11,1%	1 1,6%	10 15,9%	1 1,6%	44 69,8%	63 100,0%



Графикон 9

#### 4.1 Група & Крварење

Податоците кои се однесуваат на крварење во групата на пациентки третирани со хепарин и во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин прикажани се на табела 40..

Во групата на пациентки третирани со хепарин од 31 пациентка 3(9,70%) пациентки имале крварење а 28(90,30%) пациентки немале крварење.

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин од 32 пациентки 5(15,60%) пациентки имале крварење а 27(84,40%) пациентки немале крварење.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test  $p > 0,05$  ( $p = 0,71$ ) нема значајна разлика помеѓу двете групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на крварење.

**Табела 40.** Хепарин / Хепарин & Аспирин / Крварење

			Крварење		Total
			Да	Не	
Група	Хепарин	Count	3	28	31
		%	9,7%	90,3%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	5	27	32
		%	15,6%	84,4%	100,0%
Total		Count	8	55	63
		%	12,7%	87,3%	100,0%

Податоците прикажани на табела 40.1 се однесуваат на проценетиот ризик/веројатност за крварење во двете групи.

Веројатноста за крварење во групата на пациентки третирани со хепарин за 0,58 пати (OR=0,58/0,126-2,661) незначајно е помала него во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин.

**Табела 40.1** Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Група (Хепарин / Хепарин & Аспирин)	,58	,126	2,661
N of Valid Cases	64		

#### 4.2 Група & Алергиска реакција на нискомолекуларе хепарин (НМХ)

Податоците кои се однесуваат на алергиска реакција на нискомолекуларе хепарин (НМХ) во групата на пациентки третирани со хепарин и во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин прикажани се на табела 41..

Во групата на пациентки третирани со хепарин од 31 пациентка 1(3,20%) пациентка имала алергиска реакција на нискомолекуларе хепарин (НМХ) а 30(96,80%) пациентки немале алергиска реакција на нискомолекуларе хепарин (НМХ).

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин сите 32(100,00%) пациентки немале алергиска реакција на нискомолекуларе хепарин (НМХ).

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test  $p > 0,05$  ( $p = 0,49$ ) нема значајна разлика помеѓу двете групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на алергиска реакција на нискомолекуларе хепарин (НМХ).

**Табела 41.** Хепарин / Хепарин & Аспирин / Алергиска реакција на НМХ

			Алергиска реакција на НМХ		Total
			Да	Не	
Група	Хепарин	Count	1	30	31
		%	3,2%	96,8%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	0	32	32
		%	,0%	100,0%	100,0%
Total		Count	1	62	63
		%	1,6%	98,4%	100,0%

### 4.3 Група & Болка

Податоците кои се однесуваат на болка во групата на пациентки третирани со хепарин и во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин прикажани се на табела 42..

Во групата на пациентки третирани со хепарин од 31 пациентка 5(16,10%) пациентки имале болка а 26(83,90%) пациентки немале болка.

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин од 32 пациентки 6(18,80%) пациентки имале болка а 26(81,30%) пациентки немале болка.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test  $p > 0,05$  ( $p = 1,00$ ) нема значајна разлика помеѓу двете групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на болка.

**Табела 42. Хепарин / Хепарин & Аспирин / Болка**

			Болка		Total
			Да	Не	
Група	Хепарин	Count	5	26	31
		%	16,1%	83,9%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	6	26	32
		%	18,8%	81,3%	100,0%
Total		Count	11	52	63
		%	17,5%	82,5%	100,0%

Податоците прикажани на табела 42.1 се однесуваат на проценетиот ризик/веројатност за болка во двете групи.

Веројатноста за болка во групата на пациентки третирани со хепарин за 0,83 пати (OR=0,83/0,226-3,074) незначајно е помала него во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин.

**Табела 42.1 Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper

Odds Ratio for Група (Хепарин / Хепарин & Аспирин)	0,83	,226	3,074
N of Valid Cases	63		

#### 4.3 Група & Крварење & Болка

Податоците кои се однесуваат на крварење & болка во групата на пациентки третирани со хепарин и во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин прикажани се на табела 43..

Во групата на пациентки третирани со хепарин сите 31(100,00%) пациентки немале крварење & болка.

Во групата на пациентки третирани со хепарин & Аспирин од 32 пациентки 1(3,10%) пациентка имала крварење & болка а 31(96,90%) пациентки немале крварење & болка.

Во прикажаната дистрибуција на резултати за Fisher Exact Test  $p > 0,05$  ( $p = 1,00$ ) нема значајна разлика помеѓу двете групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на крварење & болка.

**Табела 43.** Хепарин / Хепарин & Аспирин / Крварење & Болка

			Болка		Total
			Да	Не	
Група	Хепарин	Count	0	31	31
		%	,0%	100,0%	100,0%
	Хепарин & Аспирин	Count	1	31	32
		%	3,1%	96,9%	100,0%
Total		Count	1	62	63
		%	1,6%	98,4%	100,0%

## 8. Дискусија

Во оваа студија од 100 испитанички 64 беа третирани со антенатална тромбопрофилакса со НМХ и Аспирин. Успешно завршување на бременоста имаше кај 63 третирани испитанички или во 98.5%(64/63) од случаевите на третирани бремености, додека во контролната група тој процент изнесуваше 80.6% (36/29). Слични резултати се добиени и во студиите на повеќе други автори [142,143].

Ова студија индицира дека употребата на НМХ и Аспирин кај пациентки со анамнеза за претходна ризична бременост, го редуцира бројот на повторени бремености со компликации од плацентарно потекло и ја регулира утеро-плацентарната циркулација и крвниот притисок што е карактеристика на нормална бременост. Системот ренин-ангиотензин освен во познатиот вазо-моторен систем е вклучен и во настаните на инфламаторниот процес, со зголемување на васкуларната пермеабилност и во иницирање на регрутирање на инфламаторните клетки [144]. Во врска со хемостаза, многу реакции се модулирани преку системот ренин-ангиотензин и постои сознание за поврзаност меѓу системот ренин-ангиотензин генотипот и зголемен ризик за тромботични промени [145]. Позитивниот ефект на хепаринот уочен во ова студија произлегува од неговата вмешаност во инфламаторниот и хемостатскиот механизам, што придонесува развој на ендотелниот и васкуларното корито. Кај жени со висок ризик за преекламсија документирано е активирање на ендотелијалните клетки поради високо ниво на циркулирачки адхезивни молекули, редуцирано е активноста на растечкиот фактор на плацента, васкуларниот ендотелијален растечки фактор, хепарин обврзувачки растечки фактор кој е инволвиран во трофобластната диференцијација и инвазија. НМХ делува позитивно во создавање на сите растечки фактори а со тоа го намалува бројот на случаи со преекламсија [146].

Антитромботичната профилакса со НМХ во споредба со соодветен медицински надзор, во нашата студија не успеа да го намали бројот на доцните компликации на бременоста кај 64 третирани жени со антенатална тромбопрофилакса споредбено со 36 бремености жени кои се водени со соодветен медицински надзор. Сите жени, од трите групи беа со анамнеза за повторувачки абортуси, преекламсија, мртвороденост, ИУЗР плодови и абрупција на постелка. Основните карактеристики на учесниците од трите групи беа слични, така што неможноста за детектирање на било кој ефект на третманот, веројатно нема да се

објасни со случајно групирање на факторите на ризик за послаб исход во третираниот група на испитанички, што би можело да ја надомести потенцијалната корист од лекарскиот надзор. Распределбата на третманот беше избалансирана со секоја испитаничка и медицинскиот надзор беше ист за сите вклучени испитанички, со разумно исклучен секој значаен извор на пристрасност кои би можеле да имаат неточни анализи и толкување на податоци.

Нашите наоди се совпаѓаат со резултатите на мета-анализа од 5 рандомизирани клинички студии за улогата на антенаталната антиромботична профилакса со НМХ кај 484 жени со доцни компликации во бременоста [147]. Истите резултати ги покажува и НЕРЕРЕ студијата изведена над 249 испитанички кај кои не е најдена сигнификантна редуција на компликациите меѓу тие што примале НМХ и тие со Аспирин кај пациентки со претходна преекламсија [148]. Во друга студија пак е најдено дека НМХ не го редуира бројот на случаевите со преекламсија и ИУЗР плодови кои што претходно ги имале истите состојби [149]. Во мета анализа од 8 студии, позната како PROSPERO студија, биле вклучени 963 прифатливи жени за анализа, од кои 480 биле третирани со НМХ и 483 без НМХ. Заклучено било дека НМХ не го редуира сигнификантно ризикот за повторно појавување на компликации од плацентарно потекло, и тоа со НМХ 14% према 22% без НМХ, абсолютна разлика од -8%,  $p=0.09$ . Само во случаевите со претходна абрупција е најдено сигнификантна редуција на истата кај пациентките третирани со НМХ,  $p=0.006$  [127].

Неколку студии нашле позитивен ефект на хепаринот врз секундарните исходи како што се развој на преекламсија или раѓање на плод под 10-та перцентила [150]. Овие наоди беа хетерогени меѓу различни студии, веројатно отсликувајќи ефект на шанса, а не вистински ефект на третман.

Нашите резултати се разликуваат од тие во студијата на Реу и сор. кои што заклучиле дека Deltaparin доведува до редуција на доцни компликации во бременоста кај 116 испитанички [119]. Слични резултати се добиени и во студија која е направена врз 140 испитанички од кои 44 се третирани со НМХ а 69 не биле третирани со НМХ. Најдено е дека НМХ сигнификантно и независно го редуира повеќе од 90% ризикот за повторување на негативниот исход на бременоста најчесто поврзано со абнормалната функција на постелката [151].

Во друга моноцентрична пилот студија најдено е дека третман со НМХ споредено со соодветен медицински надзор, доведува до редуција на инциденцата на доцни компликации на бременоста во високо селектирана популација кај жени со претходна абрупција без мртвороденост [121].

Во нашата студија е најдено дека администрацијата на антенаталната тромбпрофилакса сигнификантно го зголемува бројот на живороени деца кај жени со повторувачки абортуси и кај бремености со претходни компликации од



плацентарно потекло. Презентираните резултати покажуваат дека, антикоагулантната терапија може да се примени кај повторувачките абортуси со непозната етиологија и делува позитивно во крајниот исход на бременоста, со сигнификантна разлика меѓу нетретираните и третираните пациентки со антенатална тромбoproфилакса. Разликата помеѓу пациентките третирани само со НМХ и НМХ со Аспирин е несигнификантна. Хипотезата дека жените со повторувачки абортуси со непозната етиологија имаат бенефит од НМХ, Аспирин или двете заедно е поткрепена со фактот дека ова состојба се случува поради тромбоза во децидуалните крвни садови на постелката [152,153].

Возраста како анализиран демографски податок во нашата студија немаше сигнификантно влијание врз исходот на бременоста. Просечната возраст во групата на пациентки третирани со НМХ беше 33,46+4,5, во групата на пациентки третирани со НМХ и Аспирин беше 29,97+4,6 и во контролната група просечната возраст изнесуваше 31,31+5,26. Не беше најдена значајна разлика во возраста на пациентките помеѓу трите групи. И во други студии најдени се слични вредности со незначителна разлика во возраста на пациентките меѓу компаративните групи (92, 113, 154).

Нашата студија беше дизајнирана на тој начин да може да детектира многу важна клиничка разлика од 10% во стапката на живородени деца помеѓу третираните и контролната група на пациентки. Со горна граница од 95% на КИ околу разликата во стапката на живородените, добиено е абсолютна разлика од +18%.

При анализа на податоци кои се однесуваат на новородените во контролната група и групата на пациентки третирани со НМХ, во контролната група од 36 новородени 29 (80,60%) биле живородени, додека во групата на пациентки третирани со НМХ сите 31(100%) новородени биле живородени. Проценетиот ризик за живородени во двете групи укажува дека веројатноста за живородени во контролната група е за 0,81 пати значајно помала него во групата на пациентки третирани со НМХ (RR=0,81/95%CI:0,69-0,95). Постои значајна разлика во наодите кои се однесуваат на новородените во двете групи на испитанички (p=0,01) [155, 156, 157].

При анализа на податоци кои се однесуваат на новородените во контролната група и групата на пациентки третирани со НМХ и Аспирин, од 33 третирани пациентки 32(97%) биле живородени. Релативниот ризик (RR=0,83 / 95%CI:0,70-0,99) укажува дека веројатноста за живородени во контролната група за 0,83 пати значајно е помала него во групата на пациентки третирани со НМХ и Аспирин. Нема значајна разлика во наодите кои се однесуваат на новородените во двете групи (p=0,06) [113, 140].

При анализа на податоци кои се однесуваат на новородените во групата на пациентки третирани со НМХ и групата на пациентки третирани со НМХ и Аспирин, релативниот ризик ( $RR=1,03$  /  $95\%CI:0,97-1,10$ ) укажува дека веројатноста за живородени во групата на пациентки третирани со НМХ за 1,03 пати незначајно е поголема него во групата на пациентки третирани со НМХ и Аспирин. Нема значајна разлика во наодите кои се однесуваат на новородените во двете групи на пациентки. [105, 109, 114].

Успешен краен исход на бременоста зависи од адекватна плацентарна васкуларизација. Оштетувањето на плацентарната васкуларизација е вклучена во патофизиологијата на разни компликации на бременоста, како што се повторувачките абортуси, ИУЗРП, интраутерина смрт на плодот, абрупција на постелка, прееклампсија, предвремено породување [158]. Поврзаноста меѓу повторувачките абортуси и тромбофилијата, особено антифосфолипидниот синдром и тромбоцитемијата се основани. Антитромботичната терапија во тек на бременоста кај жените со ваква состојба, може да го подобри исходот на бременоста. Тромбозата на крвните садови на плацентата предизвикува инфаркти на плацента, а како последица на тоа и плацентарна инсуфициенција што доведува до повторувачки абортуси кај жени со тромбофилија. Истражувањето на поврзаноста на тромбофилијата со негативните исходи на бременоста може да резултира со имплементација на тромبوпрофилактика со цел на зголемување на стапката на живороденоста [159, 160].

Иако во многу студии е прифатено поврзаноста на хипертромботичната состојба со повторувачки абортуси, има многу експерти од таа област кои што не се согласуваат со ставот дека хиперкоагулабилноста е единствен механизам за појава на абортуси, туку и плацентацијата и трофобластната диференцијација може истотака да биде погодена [161].

Сепак, ставот за употребата на НМХ во превенција на повторувачките абортуси останува контраверзен поради мал број на студии или недостаток на контролна група во студискиот дизајн. Потребни се големи рандомизирани, добро дизајнирани студии. Од друга страна пак, менаџирањето на бремените жени со анамнеза за повторувачки абортуси со непозната етиологија е нејасно, така што улогата на антикоагулантната терапија кај жени со повторувачки абортуси останува неизвесна. Различни стратегии на третман се тестирани. Многу од нив се фокусирани во употреба само на тромبوпрофилактика исклучиво со НМХ или пак други известуваат дека комбинираниот третман со преднисон, Аспирин, фолна киселина и прогестерон може да биде ефикасен колку и третманот само со НМХ. [156] во мета анализа изведена кај жени со повторувачки абортуси за да се утврди ефектот на НМХ во подобрување на стапката на живородени деца, не може да се изврши поради сигнификантна хетерогеност забележано меѓу студиите [162].

Секако, користењето на антиромботичната терапија со хепарин не се препорачува за повторувачки абортуси со непозната етиологија. Се препорачува кај случаеви со вродена тромбофилија или кај жените со три или повеќе повторувачки абортуси или абортус во втората половина на бременоста, кај кои што можеби би имале корист од терапијата [110, 163]. Употребата на емпириска терапија кај случаеви со повторувачки абортуси со непозната етиологија, несомнено е непотребно со оглед на фактот дека редовната контрола на бременоста нуди можност за успешна бременост повеќе од 75% на случевите [164]. Но постои друга група на пациентки кои што имаат потреба повеќе од рутинскиот третман. Претпоставката дека жените со повторувачки абортуси со непозната етиологија може да имаат бенефит од Аспирин, хепарин или двете заедно се базира на претпоставката дека ова состојба се случува поради тромбоза на децидуалните крвни садови [140]. Докажано е дека употребата на НМХ е ефикасен во порастот на стапката на живородени деца и при отсуство на докажан етиолошки фактор [104]. Ова се опишува со фактот на низа други својства на хепаринот освен антикоагулантниот ефект. Хепарин има анти-инфламаторен ефект и анти-комплементарен ефект кој што превенира инфламација и васкуларна тромбоза на децидуалните крвни садови а со тоа и на инфаркти и некроза [152].

Laude и сор. откриле дека нивото на циркулирачките прокоагулантни микропартикли во крвта е поголемо кај жените со повторувачки абортуси отколку кај контролната група на жени [165]. Кај пациентки со хипертромботична состојба докажано е дека употребата на НМХ со или без Аспирин или само на Аспирин делува позитивно врз крајниот исход на бременоста и го зголемува процентот на живородени деца [166]. Во една проспективна студија каде се рандомизирани 38 пациентки со повторувачки абортуси со непозната етиологија, препишано им било НМХ со Аспирин. Во 92% од случаевите завршиле со живородени деца [167]. додека во студија спроведена кај 520 испитанички било испитувано разликата на живороденоста кај пациентки третирани со НМХ и Аспирин и само со Аспирин. Не е најдена сигнификантна разлика во живороденоста помеѓу двете групи иако поголем процент на живородени деца биле добиени во групата на жени третирани само со Аспирин, и тој сооднос изнесувал 79.8 : 74.5% [95]. Во најнова студија изведена над 216 испитанички со повторувачки абортуси, од кои 108 биле со тромбофилија и 98 без, биле третирани со Аспирин и НМХ само пациентките со тромбофилија додека другата група е користена како контролна. Во третираната група сигнификантно било поголемо процентот на живородени деца и тој сооднос изнесувал 83:67% [168]. Некои автори предложената антенатална тромбoproфилакса не ја гледаат од корист во превенирање на мртвороденоста [140, 169].

Дебатата за да или не во третманот на тромбофилични жени со повторувачки абортуси со антенатална тромбoproфилакса, резултира со поделеност од страна на

експертите години наназад правејќи ја ова проблематика комплексна и тешка за лекари за примена на терапијата во договор со пациентките [170, 171, 172].

Повеќе студии покажаа дека НМХ може да го подобри исходот на бременоста. Податоци за тековниот терапевтски пристап кон жените со тромбофилија се добиени од мали серии на испитанички, со НМХ како најчесто користен лек. Клиничките резултати од администрацијата на НМХ во бременоста се споредени со исходот на претходната бременост или со бремености третирани со други лекови, најчесто Аспирин. Исходот на бременостите третирани со НМХ кај жени со тромбофилија или повторувачки абортуси е охрабрувачки. Споредувањето на сегашната бременост со исходот на претходните бремености или со третманот со Аспирин, заклучено е дека употребата на НМХ ја подобрува стапката на живородени деца [100,173].

Пред иницирањето на нашата студија во 2013 година уочивме на резултати од повеќе рандомизирани студии за повторувачки абортуси со непозната етиологија [143, 156, 174].

Во една студија (ALIFE) од 299 брени која е плацебо-тераписка со 85% од пациентките со негативна тромбофилија, не е најдена сигнификантна разлика во соодносот на живородени деца меѓу третираниите пациентки со Аспирин и НМХ и плацебо [140]. SPIN студијата не покажува поголема ефикасност на Аспирин со НМХ наспроти редовна антенатална контрола на бремените жени [113]. Во поглед на употребата на НМХ, во две рандомизирани студии не се забележува сигнификантна корист од НМХ према Аспирин [169, 174], дури во HAVENOX студијата стапката на живородените деца е поголема со НМХ (71% према 61% за НМХ со Аспирин соодветно) [169]. Во друга студија пак, кај жени со негативен резултат за тромбофилија, стапката на живороденост е сигнификантно поголема кај бремените жени кои примале НМХ према тие што примале терапија со плацебо ефект (81% према 48%) [156]. Према овие заклучоци се уште не постои унифициран став за ефектот на НМХ во зголемување на стапката на живородени деца кај брени жени со повторувачки абортуси со непозната етиологија. Ова е поткрепено и со новата мета-анализа од девет студии со вкупно 1228 рандомизирани жени за да се евалуира ефектот на НМХ во разни дози, на Аспирин или на двете заедно, во живороденоста кај бремените жени со повторувачки абортуси со или без тромбофилија. Овој ревијален труд не ја подржува употребата на антикоагулантната терапија кај жени со повторувачки абортуси со непозната етиологија [114].

Со оглед на фактите за или против употребата на НМХ кај жени со повторувачки абортуси може да заклучиме дека ако ги исклучиме сите можни причини на абортусот, третман со НМХ изгледа дека е оправдан. Сите жени кои што учествуваа во оваа студија беа информирани за можните компликации од

користената терапија и за недостаток на потполен став во користењето на антенаталната тромбoproфилакса кај жени со лошо акушерско минато.

Во нашата студија прикажан е и полот на новородените во трите анализирани групи. Постои значајна разлика помеѓу трите групи на пациентки во бројот кои се однесуваат на пол на новородените. Машки новородени во контролната група има 30.60%, во групата третирани само со НМХ е 29% и во групата третирани со НМХ и Аспирин е 45,50%,  $p < 0,05$  ( $p = 0,021$ ). Нема значајна разлика во наодите кои се однесуваат на пол на новородените/живородени/ меѓу трите групи на пациентки,  $p > 0,05$  ( $p = 0,35$ ).

Во однос на родилната телесна маса на новородените помеѓу трите групи на пациентки не е најдена значајна разлика,  $p > 0,05$  ( $p = 0,21$ ). Ова покажува дека антенаталната тромбoproфилакса не делува значајно во телесната тежина на новородените бидејќи не е најдена разлика помеѓу третираните и нетретираните пациентки. Нашите наоди не се совпаѓаат со наодите од другите автори [124, 125].

Во нашата студија направена е анализа за времетраењето на бременоста. Не беше најдена значајна разлика помеѓу трите групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на гестациска недела на породување,  $p > 0,05$  ( $p = 0,07$ ). Кога се направи споредба на гестациската недела на новородените од контролната група со гестациската недела на новородените од групата на пациентките третирани со НМХ, се најде значајна разлика помеѓу двете групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на гестациска недела на породување,  $p < 0,05$  ( $p = 0,02$ ). Веројатноста за терминско породување во контролната група за 0,21 пати значајно е помала него во групата на пациентки третирани со хепарин. Слични резултати се најдени и друга студија [85, 126]. Релативниот ризик ( $RR = 0,74$  / 95%  $CI: 0,57-0,96$ ) укажа дека веројатноста за терминско породување во групата на пациентки третирани со НМХ е за 1,35 пати значајно поголема него во контролната група, додека веројатноста за предвремено породување во контролната група за 3,44 пати значајно е поголема него во групата на пациентки третирани со НМХ, ( $RR = 3,44$  / 95%  $CI: 1,07-11,10$ ). При анализа на гестациската недела на новородените од контролната група со гестациската недела на новородените од групата на пациентки третирани со НМХ и Аспирин, не се најде значајна разлика помеѓу двете групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на гестациска недела на породување,  $p > 0,05$  ( $p = 0,26$ ). Разлика во гестациската недела на породување меѓу третирани и нетретираните жени со антенатална тромбoproфилакса не е најдена ни во други студии [92, 154, 175]. Релативниот ризик ( $RR = 0,85$  / 95%  $CI: 0,63-1,13$ ) укажа дека веројатноста за терминско породување во контролната група за 0,85 пати незначајно е помала него во групата на пациентки третирани со НМХ и Аспирин. Релативниот ризик ( $RR = 1,57$  /  $CI$  95%  $CI: 0,70-3,51$ ) укажа дека веројатноста за предвремено породување во контролната група за 1,57 пати незначајно е поголема него во групата на

пациентки третирани со НМХ и Аспирин. Помеѓу групата на третираниите пациентки со НМХ и групата на пациентки третирани со НМХ и Аспирин не е најдена значајна разлика во наодите кои се однесуваат на гестациска недела на породување,  $p > 0,05$  ( $p = 0,31$ ). Други автори известуваат за значајна поголема РТМ и гестациска недела на новородените кај пациентки третирани со НМХ во тек на бременоста [125].

Виталноста на новородените е оценето со Апгар-скорот на новородените во првата и петтата минута после породувањето. Не е најдена значајна разлика помеѓу трите групи на пациентки во вредноста на Апгар скорот на новородените во прва минута,  $p > 0,05$  ( $p = 0,13$ ). Не е најдена значајна разлика помеѓу трите групи на пациентки во вредноста на Апгар скорот на новородените во петта минута,  $p > 0,05$  ( $p = 0,87$ ). Во двете групи на третирани пациентки со НМХ и со НМХ и Аспирин Апгар скорот на новородените во петтата минута е значајно поголем од Апгар скорот на новородените во првата минута,  $p < 0,001$  ( $p = 0,000$ ). Во контролната група Апгар скорот на новородените во 1 минута незначајно е поголем од Апгар скорот на новородените во 5 минута  $p > 0,05$  ( $p = 0,91$ ).

Породувањето на пациентките е направено на два начина, спонтано породување и со царски рез. Начинот на породувањето е направено според медицинска индикација. Според анализираните резултати не е најдена значајна разлика помеѓу трите групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на начинот на породување,  $p > 0,05$  ( $p = 0,22$ ). Не е најдена значајна разлика во начинот на породувањето и во студиите [92, 126], додека [151] известува за позитивен ефект на НМХ врз РТМ на новородените и редуцирање на предвременото породување.

Како секундарна цел на студијата беше анализирано колку антенаталната тромбoproфилакса ќе го намали процентот на негативен исход на оваа бременост кај пациентки со претходна ризична бременост, од типот на преекламсија, ИУЗРП, предвремено одлепување на постелка и повторувачки абортуси.

При анализа на бремености кои немале негативен исход во трите групи на испитанички, најдено е дека во контролната група во 72.40% (21/29) од бременостите завршило со позитивен исход. Во групата на испитанички третирани со НМХ позитивниот исход на бременостите изнесувал 84% (26/31), додека во групата на испитанички третирани со НМХ и Аспирин позитивен исход на бременоста имало во 75% (24/33) од случаевите. Иако позитивниот исход на бременоста кај третираниите испитанички беше поголема, према дистрибуција на резултатите за Fisher Exact Test=4,93 и  $p > 0,05$  ( $p = 0,87$ ) не е најдена значајна разлика помеѓу трите групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на бремености со негативен исход.

Преекламсија (ПЕ) како негативен исход на бременоста беше анализирано во трите групи на испитанички. Во контролната група имаше 3(10,30%), во групата

третираны со НМХ, имаше само еден случај (3,2%) и во групата третираны со НМХ и Аспирин имаше само еден случај со ПЕ (3,0%). Према добиените резултати  $p > 0,05$  ( $p = 0,43$ ) не беше најдена значајна разлика помеѓу трите групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на ПЕ како негативен исход. Кога се направи споредба помеѓу контролната група и групата пациентки третираны со НМХ не се најде значајна разлика во појавата на ПЕ,  $p > 0,05$  ( $p = 0,35$ ). Веројатноста за ПЕ во релација контролна група/НМХ изнесува 3,46 (OR=3.46/0,339-35,342). Не е најдена значајна разлика во појава на ПЕ и помеѓу контролната група и групата на пациентки третираны со НМХ и Аспирин,  $p > 0,05$  ( $p = 0,34$ ). Веројатноста за ПЕ во релацијата контролна група/ НМХ и Аспирин изнесува 3,58 (OR=3,58/0,351-36,487). Нема значајна разлика помеѓу групата на пациентки третираны со НМХ и групата на пациентки третираны со НМХ и Аспирин во наодите кои се однесуваат на ПЕ,  $p > 0,05$  ( $p = 1,00$ ). Нашите резултати се совпаѓаат со резултатите на други автори кои не даваат поткрепа за употреба на антенатална тромبوпрофилактика во превенирање на појава на негативни исходи во бременоста [127, 176].

Мислењата се поделени и во многу студии се известува за значителна редуција на појава на ПЕ кај пациентки третираны со НМХ и Аспирин и тоа ако Аспирин се почнува да се користи пред 16 гн од бременоста [118, 141].

Интраутерин застој во раст на плодот (ИУЗРП) под 10 перцентила, како негативен исход на бременоста е прикажано во трите групи на пациентки. Во контролната група ИУЗРП имале 17,20% (5/29) од пациентките, кај пациентките третираны со НМХ тој процент изнесувал 13%(4/31), и кај пациентките третираны со НМХ и Аспирин ИУЗРП имале 21,90% (7/32). Према добиените резултати нема значајна разлика помеѓу трите групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на ИУЗРП како негативен исход,  $p > 0,05$  ( $p = 0,663$ ) Не е најдена значајна разлика и при анализа на процентот на ИУЗРП меѓу контролната група и групата на пациентки третираны со НМХ,  $p > 0,05$  (1,00), и при анализа на разликата помеѓу контролната група и групата на пациентки третираны со НМХ и Аспирин во појава на ИУЗРП, не е најдена значајна разлика,  $p > 0,05$  ( $p = 0,70$ ). Мислењата се поделени во употреба на НМХ и Аспирин во редуција на прееклампсија и ИУЗРП [119, 149].

Во мета анализа од осум рандомизирани студии било анализирано ефектот на НМХ и Аспирин во редуција на бројот на бремености со прееклампсија и ИУЗРП. Во три студии ( $n = 379$ ) е најдено значајно дејство на НМХ и Аспирин во редуција на развивање на прееклампсија,  $p = 0,03$ , додека во други две студии ( $n = 363$ ), е најдено значајна редуција во бројот на ИУЗРП,  $p = 0,02$  [177].

Во однос на ефектот на НМХ и Аспирин во редуција на појава на предвремено одлепување на постелка (ПОП), беа анализирани податоци кои се однесуваат на ПОП како негативен исход во трите групи на пациентки. Во контролната група во 3,40% имало ПОП (1/29). Во групата на пациентки третираны со НМХ, ПОП имале 3,20%

(1/31) пациентки и во групата на пациентки третирани со НМХ и Аспирин во 3% (1/33) од случаевите имале ПОП. Према прикажаните резултати не беше најдено значајна разлика помеѓу трите групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на ПОП како негативен исход,  $p > 0,05$  ( $p = 1,000$ ). Не е најдена значителна разлика и при споредување на појавата на ПОП и посебно помеѓу контролната група и групата на пациентки третирани со НМХ ( $p = 1,00$ ), како и разликата помеѓу контролната група и групата на пациентки третирани со НМХ и Аспирин ( $p = 1,00$ ). Во понова рандомизирана контролирана студија изведена на 244 пациентки со преекламсија во претходна бременост рандомизирани во две групи, на НМХ и Аспирин и само на Аспирин, било анализирано стапката на појава на мртвороденост, ПЕ, ПОП, ИУЗРП. Било заклучено дека антенаталната употреба на НМХ и Аспирин значително не ги намалува компликациите од плацентарно потекло кај пациентки со преекламсија во претходна бременост [148]. Не се забележува позитивниот ефект на НМХ во редуција на компликации од плацентарно потекло и во мета анализа од осум рандомизирани контролирани студии. Во ова студија е најдено дека НМХ го редуира бројот на бремености со негативен исход само кај бремености со претходна абрупција на постелка [127].

Позитивен ефект на НМХ во превенција на појава на негативни исходи на бременост кај пациентки со претходна ризична бременост од плацентарно потекло известуваат бројни автори во нивните студии, врз основа на антиромботичниот, антиинфламаторниот и антикомплементарниот ефект на НМХ. Во овие студии е најдено значајно редуирање на бројот на бременостите со негативен исход [121, 123].

Како друг негативен исход на бременоста во нашата студија се анализирани и повторувачките абортуси (ПА). Во контролната група ПА имале 19,40% (7/36) од пациентките. Во групата на пациентки третирани со НМХ сите 31 пациентка немале ПА, додека во групата на пациентки третирани со НМХ и Аспирин, ПА имале 3% (1/33) пациентки. Во прикажаната дистрибуција на резултатите постои значајна разлика помеѓу трите групи на пациентки во наодите кои се однесуваат на ПА како негативен исход,  $p < 0,01$  ( $p = 0,005$ ). Најдено е значајна разлика во ПА помеѓу контролната група и групата на пациентки третирани со НМХ,  $p < 0,05$  ( $p = 0,01$ ). Веројатноста да има ПА во контролната група е за 1,24 пати значајно поголема од групата на пациентки третирани со НМХ ( $RR = 0,81/95\%CI: 0,69-0,95$ ) (invers  $RR = 1,24$ ). Не е најдено значајна разлика помеѓу контролната група и групата на пациентки третирани со НМХ и Аспирин,  $p > 0,05$  ( $p = 1,00$ ). Веројатноста за ПА кај контролната група на пациентки за 6,42 пати незначајно е поголема него во групата на пациентки третирани со НМХ и Аспирин. При анализа на појава на ПА помеѓу групата на пациентки третирани со НМХ и групата на пациентки третирани со НМХ и Аспирин не е најдена значајна разлика,  $p > 0,05$  ( $p = 1,00$ ). Релативниот ризик ( $RR = 1,03 / 95\%$



CI:0,97-1,10) укажа дека веројатноста за појавата на ПА во двете групи на пациентки е иста. Во понова мета-анализа е анализирано ефектот на антенатална тромбoproфилаксасо НМХ и Аспирин према плацебо кај 907 со повторувачки абортуси. Кај 367 од нив е администрирано НМХ и Аспирин. Анализата покажа дека стапката на живородени деца е значајно поголема во третираната група, но не се известува за бенефит од употребата на НМХ и Аспирин во редукција на ПЕ, ИУЗРП, предвремено породување и тромбоцитопенија [178].

### **Негативни ефекти на антиромботична терапија**

Потенцијални негативни ефекти од антиромботична терапија опфаќаат крварење, локална кожна реакција како чешање и пецкање и поретка компликација како тромбоцитопенија и остеопенија предизвикана од хепарин. Во ревијален труд каде е анализирано безбедноста на НМХ во тромбoproфилакса и во третман на венска тромбемболија при бременост се опфатени 2777 брени жени. Инциденцата на крварење било во 2,57% од случаевите, додека кожна алергиска реакција се појавило во 1,80% од случаевите. Кај една особа имало остеопоротична фрактура и кај ниедна не се појавило тромбоцитопенија. Авторите заклучиле дека НМХ е безбеден во бременоста [93].

Во ALIFE студијата пријавени се 40% од испитаничките со локална кожна реакција поради администрација на НМХ, и во 29% кај испитанички во други проспективни обсервациони студии [94, 140].

И во две други ретроспективни студии, кај 703 испитанички кај кои е администрирано НМХ, не се пријавени случаи на тромбоцитопенија и остеопоротична фрактура [175, 179].

Во нашата студија при анализа на негативните ефекти од администрираната терапија, во ниеден случај не е најдено тромбоцитопенија и клиничка фрактура. Во групата на пациентки третирани само со НМХ, од 31 пациентка, 3(9,70%) имале крварење, 1(3,20%) имала алергиска реакција на НМХ, болка на местото на ињектирањето имале 5(16,10%) пациентки, а 22 пациентки немале никаков

негативен ефект од терапијата. Од друга страна пак кај групата на пациентки третирани со НМХ и Аспирин , од 33 пациентки 5(15,20%) имале крварење, болки имале 5(15,20%) пациентки, 1(3,00%) пациентка имала алергиска реакција на НМХ, а 22(66,70%) пациентки немале никаков негативен ефект од терапијата. Овие резултати не покажуваат значајна разлика помеѓу групата на испитанички третирани само со НМХ и групата испитанички третирани со НМХ и Аспирин. Овие резултати се совпаѓаат со резултатите добиени од другите проспективни и ретроспективни студии, каде е докажано безбедноста на употребата на НМХ и Аспирин во тек на бременоста [180, 181, 182].

## 9. Заклучок

1. Антенаталната тромбопрофилакса со НМХ значајно ја зголемува стапката на живородени деца кај бремени жени со претходна бременост со негативен исход.
2. Антенаталната тромбопрофилакса со НМХ и Аспирин се покажа помалку ефикасен во зголемување на стапката на живородени деца кај бремени жени со претходна бременост со негативен исход во споредба со НМХ.
3. Антенаталната тромбопрофилакса не го намалува бројот на бремености со негативен исход, како преекламсија, интраутерин застој на раст на плодот и предвремено одлепување на постелка.
4. Антенаталната тромбопрофилакса значајно го намалува бројот на бремености со повторувачки абортуси.
5. Ниско молекуларниот хепарин (Nadroparin) и Аспирин се безбедни за употреба во тек на бременост. Во ниеден случај не се најдени случаи со тромбоцитопенија, остеопоротична фрактура. Не е најдена значајна разлика во појава на крварење помеѓу испитаните групи.

Третманот со ниско молекуларен хепарин може значајно да ја зголеми стапката на живородени деца кај ризична бременост редуцирајќи го бројот на повторувачки абортуси. НМХ и Аспирин не се покажа ефикасен во редукција на негативните исходи на бременоста.

## Литература

1. Simcox LE, Ormesher L, Tower C, Greer IA. Thrombophilia and pregnancy Complications. *Int J Mol Sci.* 2015;16(12):28418-28.
2. Lowe GD. Virchow's triad revisited: abnormal flow. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2004;33:455-7
3. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh.* 1965;13:516-30
4. Martinelli I. Thromboembolism in women. *Semin Thromb Haemost.* 2006;32:709-15.
5. Salvagno GL, Lippi G, Franchini M, Targher G, Montagnana M, Franchi M, Guidi GS. The cost-benefit ratio of screening pregnant women for thrombophilia. *Blood Transfus.* 2007; 5(4):189-203
6. Franchini M. Haemostasis and pregnancy. *Thromb Haemost.* 2006;95(3):401-13.
7. Szecsi PB, Jorgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb. Haemost.* 2010;103:718-727.
8. Sarig G, Klil-Drori AJ, Chap-Marshak D, Brenner B, Drugan A. Activation of coagulation in amniotic fluid during normal human pregnancy. *Thromb res.* 2011;128(5):490-5.
9. Ormesher L, Simcox L, Tower C, Greer IA. Management of inherited thrombophilia in pregnancy. *Womens Health.* 2016; 12(4):433-441.
10. Lindqvist PG, Svensson P, Dahlback B. Activated protein C resistance-in the absence of factor V Leiden—and pregnancy. *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):361-6.
11. Bruce A, Massicotte MP. Thrombophilia screening: whom to test? *Blood.* 2012;120(7):1353-5.
12. Garcia de Frutos P, Fuentes-Prior P, Hurtado B, Sala N. Molecular basis of protein S deficiency. *Thromb Haemost.* 2007;98(3):543-56.
13. Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia.* 2008;14(6):1229-39.
14. Aharon A, Lanir N, Drugan A, Brenner B. Placental TFPI is decreased in gestational vascular complications and can be restored by maternal enoxaparin treatment. *J Thromb Haemost.* 2005;3(10):2355-7.
15. Gibson PS, Powrie R. Anticoagulants and pregnancy: When are they safe? *Cleveland Clinic J Med.* 2009;76(20):113-127.
16. Lowe GD. Virchow's triad revisited: abnormal flow. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2004;33:455-7.

17. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium - a register-based case-control study. *M J Obstet Gynecol.* 2008;198:231-237.
18. James AH, Jamison MG, Brancazio LR. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.*2006; 194:1311-1315.
19. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, et al. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost.*2008; 6:632-637.
20. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:216-219.
21. Bagaria SHJ, Bagaria VB. Strategies for diagnosis and prevention of venous thromboembolism during pregnancy. *Journal of Pregnancy.* 2011;206858:7.
22. James AH. Venous Thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:326-331.
23. De Stefano V, Martinelli I, Rosi E, Battaglioli T, Tommaso ZA, Mannucci PM, Leone G. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br j Haematol.* 2006;135:386-391.
24. Hammerova L, Chabada J, Drobny J, Batorova A. Longitudinal evaluation of markers of hemostasis in pregnancy. *Bratisl Lek Listy.* 2014;115(3):140-144.
25. Kutteh WH. Inherited and Acquired Thrombophilias and Adverse Pregnancy Outcomes. *Recurrent Pregnancy loss.* 2016;67-73.
26. Kupferminc MJ. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1:111.
27. Zotz RB, Sucker C, Gerhardt A. Thrombophilia in pregnancy: venous thromboembolism, fetal loss, preeclampsia, intrauterine growth restriction. *Haemostaseologie.* 2008;28(5):455-64.
28. Jauniaux E, Farquharson RG, Christianson OB, Exalto N. Evidence based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum reprod* 2006;21:2216-2220.
29. McNamee K, Dawood F, Farquharson R. Recurrent miscarriage and thrombophilia: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012;24:000-000.
30. Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. *Postgrad Med J.* 2015;91(1073):151-162.
31. Regan L, Rai R. Thrombophilia and pregnancy loss. *J Reprod Immunol.*2002; 55:163-180.
32. Bennett SA, Bagot CN, Arya R. Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link. *Br J Haematol.* 2012;157(5):529-42.
33. Heija AA. Thrombophilia and recurrent pregnancy loss. *Sultan Qaboos Univ Med J.*2014;14(1):26-36.

34. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):288-300.
35. Kinzler WL, Kaminsky L. Fetal growth restriction and subsequent pregnancy risks. *Semin Perinatol.* 2007;31(3):126-34.
36. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta.* 2009;30(6):473-82.
37. Kupferminc MJ, Many A, Bar-Am A, Lessing JB. Mid-trimester severe intrauterine growth restriction is associated with a high prevalence of thrombophilia. *BJOG.* 2002; 109:1373-6.
38. Pijnenborg R, Vercruysee L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta.* 2006; 27(9-10):939-58.
39. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33:130-7.
40. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot J, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010;376:631-44.
41. Rouse CE, Eckert LO, Wylie JB, Lyell DJ, Jeyabalan A, Kochhar S, McElrath Th. Hypertensive disorders of pregnancy: Case definitions & guidelines for data collection, analysis and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2016;6069-6076. Science Direct.
42. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics ACOG Practice Bulletin No. 33, January 2002. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet gynecol.* 2002;99(1):159-167.
43. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia and antenatal booking: Systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2005;330(7491):565.
44. Yuan HT, Haig D, Ananth Karumanchi S. Angiogenic factors in the pathogenesis of preeclampsia. *Curr Top Dev Biol.* 2005;71:297-312.
45. Oyelese Y, Ananth CV. Placental abruption. *Obstet Gynecol.* 2006;108(4):1005-16.
46. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(2):140-9.
47. Ananth CV, Peltier MR, Chavez MR, Kirby RS, Getahun D, Vintzileos AM. Recurrence of ischemic placental disease. *Obstet Gynecol.* 2007;110(1):128-33.
48. Parker SE, Werler MM. Epidemiology of ischemic placental disease: A focus on preterm gestations. *Semin Perinatol.* 2014;3893:133-138.
49. Downes KL, Grantz KL, Shenassa ED. Maternal, Labor, Delivery, and Perinatal Outcomes Associated with Placental Abruption: A systematic review *Am J Perinatol.* 2017;34(10):935-957.

50. Hall DR. Abruptio placentae and disseminated intravascular coagulopathy. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):189-95.
51. Ananth CV. Ischemic placental disease: A unifying concept for preeclampsia, intrauterine growth restriction, and placental abruption. 2014;38(3):131-132.
52. Blencowe H et al. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis, *Lancet glob health.* 2016;4(2): e98-108.
53. Aminu M, Unkels R, Mdegela M, van den Broek N. Causes of and factors associated with stillbirth in low- and middle -incoming countries: a systematic literature review, *BJOG* 2014;121 Suppl 4:141-53.
54. Pinar H, Goldenberg RL, Koch MA, et al. Placental findings in singleton stillbirths. *Obstet Gynecol* 2014;123(2): 325-36.
55. Ananth CV, Vintzileos AM. Ischemic placental disease: epidemiology and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;77-82.
56. Burton GJ, Jauniaux E, Charnock-Jones DS. The influence of the intrauterine environment on human placental development. *Int J Dev Biol.* 2010;54(2-3):303-12.
57. Roth CJ, Haeussner E, Ruebelmann T, Koch F, Schmitz C, Frank HG, Wall WA. Dynamic modeling of uteroplacental blood flow in IUGR indicates vortices and elevated pressure in the intervillous space-a pilot study. *Sci Rep.* 2017;7:40771.
58. Brossens JJ, Pijnenberg R, Brossens IA. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies; a review of the literature. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(5):1416-23.
59. Roberts JM. Pathophysiology of ischemic placental disease. *Semin Perinatol.* 2014;38(3):139-145.
60. Staff AC, Dechend R, Pijnenborg R. Learning from the placenta: acute atherosclerosis and vascular remodeling in preeclampsia-novel aspects for atherosclerosis and future cardiovascular health. *Hypertension.* 2010;56(6):1026-34.
61. Poston J, Raijmakers MT. Trophoblast oxidative stress, antioxidants and pregnancy outcome-a review. *Placenta.* 2004;25(1):S72-8.
62. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *best Pract res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(3):287-99.
63. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta.* 2009;30():S32-7.
64. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology.* Bethesda. 2009;3:147-158.
65. Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvasc Res.* 2008;75(1):1-8.

66. Goswani D, Tannetta DS, Magee LA, Fuchisawa A, Redman CW, Sargent IL, von Dadelszen P. Excess syncytiotrophoblast microparticle shedding is a feature of early onset pre-eclampsia, but not normotensive growth restriction. *Placenta*. 2006;27(1):56-61.
67. Roberts DJ, Post MD. The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *J Clin Pathol*. 2008;61(12):1254-60.
68. Burton GJ, Jones CJ. Syncytial knots, sprouts, apoptosis and trophoblast deportation from the human placenta. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2009;48(1):28-37.
69. Humphrey RG, Smith Sd, Prang L, Sadovsky Y, Nelson DM. Fibrin enhances differentiation, but not apoptosis, and limits hypoxic injury of cultured term human trophoblasts. *Placenta*. 2005;26(6):491-7.
70. Guller S, Ma YY, Fu HH, Krikun G, Abrahams V, Mor G. The placental syncytium and the pathophysiology of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Ann NY Acad Sci*. 2008;1127:129-133.
71. Narasimha A, Vasudeva DS. Spectrum of changes in placenta in toxemia of pregnancy. *Indian J Pathol Microbiol*. 2011;54(1):15-20.
72. Hiadunevich M, Karumanchi SA, Lafayette R. Pathophysiology of the clinical manifestations of preeclampsia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2(3):543-9.
73. Roland SR, Hu J, Ren ChE, Chen H, Li J, Varvoutis MS, Lephart LW, Byck BD, Zhu X, Jiang. morphological changes of placental syncytium and their implications for the pathogenesis of preeclampsia. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(2):365-376.
74. Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, Laoag JB, Samoto T, Maruo T. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(1):158-66.
75. Chen KH, Chen LR, Lee YH. Exploring the relationship between preterm placental calcification and adverse maternal and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(3):328-334.
76. Many A, Schreiber L, Rosner S, Lessing JB, Eldor A, Kupferminc JM. pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. *obstet Gynecol*. 2001;98(6):1041-1044.
77. Gogia N, Machin GA. Maternal thrombophilias are associated with specific placental lesions. *Pediatr Dev Pathol*. 2008; 11(6):424-9.
78. Rogers BB, Momirova V, Dizon DT, Wenstrom K, Samuels P, Sibai B, Spong C, Caritis SN, Wapner RJ. Avascular villi, increased syncytial knots, and hypervascular villi are associated with pregnancies complicated by factor V Leiden mutation. *Pediatr Dev Pathol*. 2010;13(5):341-7.



79. Facchinetti F, Marozio I, Frusca T, Grandone E, Venturini P, Tiscia GL, Zatti S, Benedetto C. Maternal thrombophilia and the risk of recurrence of preeclampsia. *AJOG*. 2009;200(1):46e1-5.
80. Facco F, You W, Grobman W. Genetic thrombophilias and Intrauterine Growth Restriction: A Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2009;113(6):1206-16.
81. Liatsikos SA, Tsikouras P, Manav B, Csorba R, Galazios G. Inherited thrombophilia and reproductive disorders. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2016;17:45-5.
82. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta analysis. *Lancet*. 2003;361(9361):901-8.
83. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe CD, Clark P, Greaves M. Et al. Screening for the thrombophilia in high-risk situations; systematic review and cost-effectiveness analysis. The thrombosis; Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess*. 2006;10:1-110.
84. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med* 2010;7:e1000292.
85. Rodger MA, Langlois NJ, de Vries JI. Low-molecular weight heparin for prevention of placenta-mediated pregnancy complications: protocol for a systematic review and individual patient data meta-analysis (AFFIRM). *Syst Rev*. 2014;3:69.
86. Weiner Z, Younis YS, Blumenfeld Z, Shalev E. Assessment of uterine placental circulation in thrombophilic women. *Semin Thromb Haemost*. 2003;29(2):213-218.
87. Van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. Outcomes of subsequent pregnancy with early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(3):723-728.
88. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367(9516):1066-74.
89. Strauss RS. Adult functional outcome of those born small for gestational age: Twenty-six-year follow-up of the 1970 British Birth Cohort. *JAMA*. 2000;283(5):625-32.
90. Askie LM, Duley L, Henderson DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369(9575):1791-8.
91. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguère Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009.31(9):818-826.

92. Martinelli I, Ruggenti P, Cetin I. et al. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled trial. *Blood*. 2012;119(14):3269-75.
93. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thrombophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005;106(2):401-407.
94. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, Van Der Meer J, Buller HR. High rate of skin complications due to low-molecular-weight-heparins in pregnant women. *J Thromb Haemost*. 2003;1(4):859-61.
95. Ghasemi N, Jahaninejad T, Mostafavi M, Aflatoonian. Effectiveness of aspirin compare with heparin plus aspirin in recurrent pregnancy loss treatment: A Quasi experimental study. *Iran J Reprod Med*. 2014;12(1):73-76 .
96. Monien S, Kadecki O, Baumgarten S, Salama A, Dorner T, Kiesewetter H. Use of heparin in women with early and late miscarriages with and without thrombophilia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009;1596:636-44.
97. Hills FA, Abrahams VM, Gonzalez B. et al.Heparin prevents programmed cell death in human trophoblast. *Mol Hum reprod*. 2006;12(4):237-43.
98. Nelson SM, Greer IA. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum Reprod Update*. 2008;1496:623-45.
99. Patrono C. Efficacy and safety of aspirin in the long-term management of atherothrombosis. *Haematologica*. 2002;87(1):6-8.
100. Gris JC, Mercier E, Quere I. et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*. 2004;103(10):3695-3699.
101. Mantha S, Bauer KA, Zwicker. Low molecular weight heparin to achieve live birth following unexplained pregnancy loss: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2010;8:263-8.
102. Di Nisio M, Peters L, Middeldorp S. Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst rev*. 2005;18(2)CD004734.
103. Tan WK, Lim SK, Tan LK, Baupista D. Does low-molecular-weight heparin improve live birth rates in pregnant women with thrombophilic disorders? A systematic review. *Singapore Med J*. 2012;53(10):659-663.
104. Yuksel H, Kayatas S, Boza AT, Api M, Ertekin A, Cam C. Low molecular weight heparin in unexplained recurrent miscarriage. *Pak J Med Sci* 204;30(6):1232-1237.
105. Mitic G, Novakov Mikic A, Povazan L, Mitreski A, Kopitovic V, Vejnovic T. Thromboprophylaxis implementation during pregnancy in women with recurrent foetal losses and thrombophilia. *Med Pregl*. 2011;64(9-10):471-5.

106. Ghosh K, Shetty S, Vora S, Salvi V. Successful pregnancy outcome in women with bad obstetric history and recurrent fetal loss due to thrombophilia: effect of unfractionated heparin and low-molecular weight heparin. *Clin Appl Thromb Haemost.* 2008;14(2):174-9.
107. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost.* 2000;83(5):693-7.
108. Elmahashi MO, Elbareg AM, Essadi FM, Ashur BM, Adam I. Low dose aspirin and low-molecular-weight heparin in the treatment of pregnant Libyan women with recurrent miscarriage. *BMC Research Notes.* 2014;7:23.
109. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, Kingdom JC, Barrett J, Gent M. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol.* 2009;36(2):279-87.
110. Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD004734.
111. Greer IA. Antithrombotic therapy for recurrent miscarriage? *N Engl J Med.* 2010;362(17):1630-1.
112. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, Kahn RS, et al. Antepartum deltaparin versus no antepartum deltaparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomized trial. *Lancet.* 2014;384(9955):1673-83.
113. Clark P, Walker ID, Langhorne P, et al. Scottish pregnancy Intervention Study (SPIN): a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010;115(9):4162-4167.
114. De Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and /or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(7):CD004734.
115. Schleussner E, Kamin G, Seliger G, Rogenhofer N, et al. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: A multicenter trial with a minimization randomization scheme. *Ann Intern Med.* 2015;162(9):601-609.
116. Zein E, Eldin DS, Wahab HA. Combined Therapy for Low Dose-Aspirin Plus Low Molecular Weight heparin in Women with recurrent Unexplained Miscarriage: A randomized Controlled Study. *Med J Cairo Univ.* 2010;78(2):213-217.
117. Kingdom JCP, Drewlo S. Is heparin a placental anticoagulant in high-risk Pregnancies? *Blood.* 2011;118(18):4780-4788.

118. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, Martinelli I, Perna A, Rey E, de Vries JIP, Gris JC. Meta-analysis of low-molecular-weight-heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood*. 2014;123(6):822-8.
119. Hossain N, Paidas MJ. Adverse pregnancy outcome, the uteroplacental interface, and preventive strategies. *Semin Perinatol*. 2007;31(4):208-12.
120. De Vries JI, van Pampus MG, Hague WM, Bezemer PD, Joosten JH. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset preeclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J Thromb Haemost*. 2012;10(1):64-72.
121. Gris JC, Chauler C, Faillie JL, Baer G, Mares P, Fabbro-Peray P, Quere I, Lefrant JY, Haddad B, Dauzat M. Enoxaparin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with abruption placentae. The pilot randomized controlled NOH-AP trial. *Thromb Haemost*. 2010;104(4):771-9.
122. Gris JC, Chauler C, Molinari N, Mares P, Fabbro-Peray P, Quere I, Lefrant JY, Haddad B, Dauzat M. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomized controlled NOH-PE trial. *Thromb Haemost*. 2011;106(6):1053-61.
123. Kupferminc M, Rimon E, Many A, Maslovitz S, Lessing JB, Gamzu R. Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(2):123-6.
124. Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD006780.
125. Singh S, Sinha R, Kaushik M. Prophylactic low molecular weight heparin improving perinatal Outcome in Non-thrombophilic placental-mediated complications. *J Obstet Gynaecol India*. 2016;66(6):436-440.
126. Neykova K, Dimitrova V, Dimitrov R, Vakrilova L. Antithrombotic medication in pregnant women with previous intrauterine growth restriction. *Akush Ginekol (Sofija)*. 2016;55(2):3-9.
127. Rodger MA, Gris JC, de Vries JP, Martinelli I, et al. Low- molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Lancet*. 2016;388(10060):2629-2641.
128. Makatsaria AD, Bitsadze OV, Dolgushina NV. Use of the low-molecular-weight heparin Nadroparin during pregnancy: A review. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(1).
129. Bazzan M, Donvito V. Low molecular weight heparin during pregnancy. *Thromb Res* 2001;101:V175-86.
130. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks. *Reg Anesth Pain Med*. 2003;28:172-197.

131. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb. Res.* 2003; 110:255-258.
132. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N.Engl. J. Med.* 2005;353 :2373-2383.
133. Schisterman EF, Silver M, Perkins NJ, Mumford SL, Whitcomb BW, Stanford JB, Fraggi D, Browne RW, Townsend JM, Lynch AM, Galai N. A randomised trial to evaluate the Effects of low dose aspirin in Gestation and Reproduction (EAGeR): Design and baseline characteristics. *Pediatr Perinat Epidemiol.* 2013;27(6).
134. Cadavid AP. Aspirin: The mechanism of action revisited in the context of pregnancy complications. *Front Immunol.* 2017;8:261.
135. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD004659.
136. Leduc L, Dubois E, Takser L, et al. Deltaparin and low-dose aspirin in the prevention of adverse obstetric outcomes in women with inherited thrombophilia. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007;29:787-793.
137. Ruiz-Irastorza G, Growthier M, Branch W, et al. Antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 2010;376:1498-1509.
138. Flood K, Peace A, Kent E, et al. Platelet reactivity and pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol.*2010;203(281):e1-e5.
139. Mumford SL, Silver RM, Sjaarda LA, Wende JW, Lynch AM, Galai N, Leshner LL, Faraggi D, Perkins NJ, Schilep KC, Zarek SM, Schisterman EF. Expanded findings from a randomized controlled trial of preconception low-dose aspirin and pregnancy loss. *Human Reproduction.* 2016;31(3):657-665.
140. Kaandorp SP, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med.* 2010;362:1586-1596.
141. Bujold Emanuel MD, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguere Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth retardation with aspirin started in early pregnancy: A meta analysis. *Green journal/toc/2010/08000.*
142. Rey E, Garneau P, David M, et al. Deltaparin for the prevention of recurrence of placental mediated complications of pregnancy without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J of thrombosis and haemostasis.* 2009; 7:58-64.
143. Badawy AM, Khiary, M, Sherif LS, et al. Low molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology. *J Obstet Gynaecol* 2008;28:280-4.
144. Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, et al. Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35:881-900.
145. Fatini C, Gensini F, Sticchi E, et al. ACE DD genotype: an independent predisposition factor to venous thromboembolism. *Eur J Clin Invest.* 2003;33:642-647.
146. Brenner B, Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy complications-Yes. *J Thromb Haemost.* 2003;1:2070-2072.

147. Dodd JM, Sahi K, McLeod A, Windrim RC, Kingdom JP Heparin therapy for complications of placental dysfunction: a systematic review of the literature. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(8):804-11.
148. Haddad B, Winer N, Chitrit Y, et al. Enoxaparin and Aspirin compared with Aspirin alone to prevent Placenta-Mediated Pregnancy Complications, (HEPEPE): A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2016;128(5):1053-1063.
149. Groom KM, Mc Cowan, Stone PR, et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3):296.
150. Mello G, Parretti E, Fatini C, et al. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restore the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension.* 2005;45(1):86-91.
151. Kamda HJ, Ghidini A, Pezzullo JC, et al. Prophylaxis with Low molecular weight heparin for prevention of Placenta-related recurrent adverse pregnancy outcomes. *Int Blood Research & Reviews.* 2014;293):140-148.
152. Horn V, Craven, Ward K, Branch DW, Silver RM. Histologic features of placentas and abortion specimens from women with antiphospholipid and antiphospholipid like syndromes. *Placenta.* 2004;25(7): 642-648.
153. Greer IA, Aharon A, Brenner B, Gris JC. Coagulation and placenta-mediated complications. *Rambam Maimonides Med J.* 2014;5(4);e0034.
154. Pasquier E, de Saint Martin L, Bohec C, Chauleur C, Bretelle F, Marhic G, Le Gal G, Debarge V, Lecomte F, Denoual-Ziad C, Lejeune-Saada V, Douvier S, Heisert M, Mottier D. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Blood.* 2015 2;125(14):2200-5.
155. Pabinger I, Vormittag R. Thrombophilia and pregnancy outcomes. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1603-10.
156. Fawzy M, Shokeir T, El-Tatongy M, et al. Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study. *Arch Gynecol Obstet.* 2008 278(1):33-38.
157. Qublan H, Amarin Z, Dabbas M, Farraj AE, Beni-Merei Z, Al-Akash H, Bdoor AN, Nawasreh M, Malkawi S, Diab F, Al-Ahmad N, Balawneh M, Abu-Salim A, Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial, *Hum Fertil (Camb).* 2008;11(4):246-53.
158. Friedman AM, Cleary KL. Prediction and prevention of ischemic placental disease. *Semin Perinatol.* 2014 Apr;38(3):177-82
159. Battinelli EM, Marshall A, Connors JM. The role of Thrombophilia in pregnancy. *Thrombosis* 2013;2013: 516420.

160. De Jong PG, Goddijn M, Middeldorp S. Antithrombotic therapy for pregnancy loss. *Human Reproduction Update*. 2013;19 (6): 656-673.
161. Middeldorp S. Thrombophilia and pregnancy complications: cause or association? *J Thromb Haemost* 2007;5(Suppl 1):276-82.
162. Mantha S, Bauer KA, Zwicker JI. Low molecular weight heparin to achieve live birth following unexplained pregnancy loss: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*.2008;278:33-38.
163. Greer IA. Antithrombotic treatment for recurrent pregnancy loss. *Thromb. Haemost.* 2011;9(Suppl.):302-305.
164. ACOG Releases New Recommendations on Early Pregnancy loss, Practice Bulletin, No 150, 2015.
165. Laude I, Rongier C, Neumann CG, Mairovitz V, Hugel b, Freyssinet JM, Frydman r, Meyer D, Eschwege V. Circulating procoagulant microparticles in women with unexplained pregnancy loss: a new insight. *Thromb. Haemost.* 2001;85(1)18-21.
166. Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;115(6):1256-62.
167. Karadag C, Yoldemir T, Karadag SD, Inan C, Dolgun N, Aslanova L. Obstetric outcomes of recurrent pregnancy loss patients diagnosed with inherited thrombophilia. *Ir J Med Sci.*2017;186(3):707-713.
168. Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, Lampinen K, Morin-Papunen L, Bloemenkamp KW, Kaaja R. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomized multicentre trial. *Thromb Haemost* 2011;105(2)295-301.
169. Middeldorp S. Low molecular weight heparins have no place in recurrent miscarriage: debate- for the motion. *Thromb Res* 2011;127(Suppl 3):105-9.
170. Gris JCR. Low molecular weight heparins have no place in recurrent miscarriage debate-against the motion. *Thromb Res.* 2011;127(Suppl 3):110-2.
171. Carp H, Dolitzky M, Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2003;1:433-8.
172. Brenner B, Hoffman R, Carp H, Dulitsky M, Younis J; LIVE-ENOX Investigators. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss; the LIVE-ENOX study. *J Thromb Haemost* 2005;227-9.
173. Dolytsky M, Inbal A, Segal Y, Weiss A, Brenner B, carp H. A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages. *Fertil Steril.* 2006;86(2):362-366.

174. Galambosi PJ, Kaaja RJ, Stefanovic V, et al. Safety of low-molecular-weight heparin during pregnancy: a retrospective controlled cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;163(2):154-9.
175. Skeith L, Rodger M. Anticoagulants to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications: Is it time to put out the needles away? *Thromb Res.*2017;151(1):S38-S42.
176. Roberge S, Demers S, Nicolaides KH, Bureau M, Cote S, Bujold E. Prevention of pre-eclampsia by low-molecular weight heparin in addition to aspirin: a meta analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(5):548-53.
177. Tong L, Wei X. Meta-analysis of aspirin-heparin therapy for un-explained recurrent miscarriage. *Chin Med Sci J.* 2016;31(4):239-246.
178. Singh N, Varshnev P, Tripathi R, Mala JM, Tyagi S. Safety and efficacy of low molecular weight heparin therapy during pregnancy: three year experience at a tertiary care center. *J Obstet Gynaecol India.* 2013;63;(6):373-7.
179. Fogerty AE. Challenges of anticoagulation therapy in pregnancy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017;19(10):76.
180. Deruelle P, Coulon C. The use of low-molecular-weight heparins in pregnancy—how safe are they? *Curr Opin Obstet Gynecol.*2007;19(6):573-7.
181. Desancho MT, Khalid S, Christos PJ. Outcomes in women receiving low-molecular weight heparin during pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012;23(8):751-755.