

# Przyczyny, diagnostyka i leczenie poronień nawykowych – część II

## Etiology, diagnosis and treatment of recurrent spontaneous pregnancy loss – part II

© GinPolMedProject 3 (21) 2011

Artykuł poglądowy/Review article

MAGDALENA MICHALAK, DOROTA DARMOCHWAŁ-KOLARZ,  
BOŻENA LESZCZYŃSKA-GORZELAK, JAN OLESZCZUK

Klinika Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
Kierownik: prof. zw. dr hab. n. med. Jan Oleszczuk

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Magdalena Michalak

Klinika Położnictwa i Perinatologii UM

ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

tel. +48 81 7244769, fax: +48 81 7244841, e-mail: m\_michalak14@wp.pl

### Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 3376/3517

Tabele/Tables 1

Ryciny/Figures 0

Piśmiennictwo/References 78

Received: 18.11.2010

Accepted: 10.01.2011

Published: 14.09.2011

### Streszczenie

Poronienie nawykowe (PN) jest definiowane jako trzy lub więcej kolejnych poronień i dotyczy 1-3% kobiet w okresie rozrodczym. Wielu specjalistów uważa za poronienia nawykowe już dwa lub więcej poronień, zwłaszcza u kobiet po 35 roku życia, mających trudności z zajściem w ciążę lub jeśli w którejś z ciąż była stwierdzona akcja serca płodu. Obserwowana częstość występowania poronień nawykowych (1-3%) jest dużo większa niż statystyczne prawdopodobieństwo wystąpienia po sobie trzech kolejnych poronień (0,34%). Powtarzające się straty ciąży są przykrym doświadczeniem dla pacjentek i poważnym wyzwaniem klinicznym dla lekarzy.

Celem pracy jest przedstawienie i podsumowanie współczesnych poglądów dotyczących przyczyn, diagnostyki i leczenia poronień nawykowych. W części pierwszej, zawarty jest wstęp oraz rozdziały dotyczące czynników anatomicznych, nieprawidłowości genetycznych, immunologicznych oraz wrodzonych zaburzeń krzepnięcia mogących prowadzić do poronień nawykowych.

W części drugiej opisane zostały zaburzenia endokrynologiczne, czynniki infekcyjne oraz środowiskowe, rola partnera w etiologii PN, niektóre nowe potencjalne czynniki ryzyka oraz podsumowanie.

**Słowa kluczowe:** poronienie nawykowe, przyczyny, diagnostyka, leczenie

### Summary

Three or more consecutive spontaneous miscarriages are defined as recurrent miscarriage (RM) and this condition affects about 1–3% of women during their reproductive years. Many clinicians define recurrent miscarriage as two or more losses especially in patients after 35 years, with difficulties in conception or if there was fetal heart rate confirmed in prior pregnancies. The observed incidence of recurrent miscarriage (1-3%) is much higher than that expected by chance alone (0,34%). It is a devastating problem for patients and clinical challenge for physicians.

In this review, we try to summarize current concepts on etiology, diagnosis and treatment of recurrent pregnancy loss.

Part one, presented below, includes the introduction, anatomical factors, genetic abnormalities immunological factors and inherited thrombophilias.

Part two contains endocrine disorders, infections, environmental factors, the role of the male partner in etiology of RM, some new possible risk factors, unexplained RM and the summary.

**Key words:** recurrent pregnancy loss, etiology, diagnosis, treatment

## WSTĘP

Powtarzające się straty ciąży są wyjątkowo przykrym doświadczeniem dla pacjentek i poważnym wyzwaniem klinicznym dla lekarzy. Znanymi czynnikami ryzyka poronień nawykowych (PN) są nieprawidłowości genetyczne, wady macicy, choroby immunologiczne, wrodzone i nabyte trombofilie, zaburzenia endokrynologiczne, infekcje, jak również czynniki środowiskowe. Lista nowych potencjalnych czynników ryzyka nieustannie się wydłuża. Jednak pomimo rozszerzonej diagnostyki, w ponad 50% przypadków etiologia pozostaje nieznaną, co często zmusza pacjentki i lekarzy do stosowania terapii empirycznej lub innych alternatywnych środków, nawet jeśli brak jest dowodów ich skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

Celem pracy jest przedstawienie i podsumowanie współczesnych poglądów dotyczących przyczyn, diagnostyki i leczenia poronień nawykowych.

## ZABURZENIA ENDOKRYNOLOGICZNE

Prawdopodobnie 8-12% poronień nawykowych jest wynikiem zaburzeń endokrynologicznych [1]. Postulowano, że zaburzenia endokrynologiczne mogą prowadzić do poronień nawykowych wieloma hormonalnymi drogami, jednak badania oceniające powiązania pomiędzy PN, a różnymi nieprawidłowościami endokrynologicznymi są niejednoznaczne.

### Cukrzyca

Cukrzyca, zwłaszcza typu I, może prowadzić do poronień sporadycznych i nawykowych, jak również do poważnych wad płodu oraz do śmierci płodu w późniejszym okresie ciąży [2,3]. Ryzyko jest związane ze stopniem metabolicznego wyrównania cukrzycy i koreluje z wysokim poziomem HbA1c, wynikającym ze złej kontroli glikemii we wczesnej ciąży. Jednak u kobiet z dobrze wyrównaną cukrzycą nie odnotowano większego odsetka poronień, a ryzyko straty ciąży wynikające ze źle kontrolowanej glikemii, znacząco obniża się wraz z optymalizacją wyrównania [4].

Obecnie wiele uwagi poświęca się zależności między cukrzycą typu II i insulinoopornością a niepowodzeniami ciąży. Według niektórych doniesień, oporność tkanek na insulinę wiąże się z większym odsetkiem poronień [5]. Mechanizm wciąż nie jest poznany, jednak może wynikać z niekorzystnego wpływu insuliny na funkcję endometrium i upośledzenia odpowiedzi fibrynolitycznej, bardzo ważnej w procesie przebudowy tkanek towarzyszącemu implantacji zarodka [6]. Jest to związane ze zmniejszeniem poziomów dwóch ważnych białek endometrialnych: glikodeliny i białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu – IGFBP1 (insulin-like growth factor binding protein), zwykle wysokich w drugiej połowie cyklu miesięcznego, jednak u kobiet z poronieniami nawykowymi w wywiadzie ich poziomy są niskie [7]. IGFBP1 umożliwia adhezję tkanek płodu i matki, natomiast hiperinsulinemia, hamuje

## INTRODUCTION

It is a devastating problem for patients and clinical challenge for physicians. Known risk factors for RM are genetic disorders, uterine pathologies, autoimmune diseases, acquired and inherited thrombophilias, endocrine dysfunctions, infections as well as

environmental factors and the list of new possible risk factors is incessantly getting longer. Still, even after extensive diagnosis, more than 50 % of cases remain unexplained, what often turns patients and their physicians to empiric and alternative treatment, even if evidence of success and safety data are lacking.

In this review, we try to summarize current concepts on etiology, diagnosis and treatment of recurrent pregnancy loss.

## ENDOCRINE DISORDERS

Probably 8 to 12 percent of recurrent miscarriages are the result of endocrine disorders [1]. Endocrine disturbances have been postulated to contribute to recurrent miscarriage in several hormonal pathways, but studies evaluating the relationship between various endocrinological abnormalities and RM are inconsistent.

### Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus, especially Type I, may lead to spontaneous and recurrent miscarriages as well as major congenital malformations and fetal death later in pregnancy [2,3]. This risk is related to the degree of metabolic control and correlates with high HbA1c values linked to poor glycemic control early in pregnancy. However, there is no increased risk of miscarriage in women with well-controlled diabetes mellitus and pregnancy loss from poorly controlled diabetes is substantially lowered with optimal metabolic control [4].

Attention is now focused on the connection between type II diabetes mellitus, insulin resistance and pregnancy loss. It is been reported that insulin resistance is associated with an increased rate of miscarriage [5]. The mechanism is still not well understood but it might include insulin affection to endometrial function and impairment of the fibrinolytic response, which is important in the tissue remodelling that accompanies embryonic implantation [6].

It is associated with a reduction in levels of two major endometrial proteins, glycodein and insulin-like growth factor binding protein (IGF-BP), normally, increased in the second half of the menstrual cycle, but they were found to be reduced in women with a history of recurrent miscarriage [7]. IGF-BP1 facilitates adhesion processes at the fetal-maternal interface and hyperinsulinaemia suppresses hepatic synthesis of IGFBP1 [8,9]. Reduction in insulin levels secondary to treatment of insulin resistance with metformin is accompanied by an increase in both glycodein and IGF-BP1 levels and a decrease in uterine vascular resistance [7]. It suggests, that this kind of therapy may improve endometrial function and pregnancy outcome.

wątrobową produkcję tego białka [8,9]. Redukcja poziomu insuliny, wtórna do leczenia insulinooporności za pomocą metforminy wiąże się ze wzrostem poziomu zarówno IGFBP1, jak i glikodeliny oraz zmniejszeniem oporów w tętnicach spiralnych [7] Oznacza to, że tego typu terapia może prowadzić do poprawy czynności endometrium oraz zwiększać prawdopodobieństwo donoszenia ciąży.

### Zaburzenia czynności tarczycy

Zaburzenia czynności tarczycy występują często w ciąży, natomiast źle kontrolowana choroba tarczycy, między innymi jej niedoczynność lub nadczynność, wiąże się występowaniem niepowodzeń reprodukcyjnych, jednak niepłodność jest tu bardziej prawdopodobna niż poronienia.

Hormony tarczycy mają ogromne znaczenie dla utrzymania przy życiu rozwijającego się płodu, a tarczycza płodu nie funkcjonuje w pełni do ukończenia 12 tygodnia ciąży. Podczas ciąży zapotrzebowanie na hormony tarczycy matki wzrasta o 30-50%.

Częstość występowania subklinicznej niedoczynności tarczycy wśród kobiet w wieku reprodukcyjnym wynosi 5% w porównaniu do 8% wśród kobiet z poronieniami nawykowymi [10,11]. Nieleczona niedoczynność tarczycy zwiększa ryzyko wystąpienia poronienia, porodu przedwczesnego, urodzenia dziecka z małą masą urodzeniową oraz opóźnienia rozwoju psychoruchowego dziecka, jak również wystąpienia powikłań ze strony matki, takich jak stan przedrzucawkowy i rzucawka [12]. Odpowiednie leczenie klinicznej i subklinicznej niedoczynności tarczycy może poprawiać rokowanie w ciąży, a kobiety ze skutecznie leczoną niedoczynnością nie znajdują się w grupie wyższego ryzyka wystąpienia powikłań ciąży w porównaniu do populacji ogólnej [13]. Ponadto, poważny niedobór jodu także wiąże się ze zwiększonym ryzykiem straty ciąży, dlatego powinno się zapobiegać suplementując jod przed poczęciem, w czasie trwania ciąży, jak również podczas karmienia piersią [12].

Choroba Gravesa Basedova jest dość rzadką chorobą dotyczącą tylko 0,1 – 0,4% ciężarnych. Przebieg tego schorzenia jest dwufazowy z zaostrzeniem w pierwszym trymestrze i późniejszym złagodzeniem, jednak po porodzie występuje tendencja do nawrotów. Jawna nadczynność tarczycy powinna być leczona propyltiouracylem w celu utrzymania w ciąży stanu eutyreozy. Przeciwciała przeciwko receptorom TSH ulegają transferowi przez łożysko, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia nadczynności tarczycy u płodu [14]. Zgodnie z zaleceniami American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG (nie jest jasne, czy zaburzenia czynności tarczycy mogą powodować poronienia nawykowe), nie ma konieczności przesiewowego badania bezobjawowych kobiet. Jednak, nadczynność tarczycy może przebiegać bezobjawowo lub być miernie prezentowana klinicznie, badanie jest niedrogi, a leczenie przynosi wyraźne korzyści, dlatego, u kobiet z poronie-

### Thyroid disorders

Thyroid disorders are common in pregnancy and poorly controlled thyroid disease such as hypo – and hyperthyroidism has been linked to reproductive failure, although infertility is more likely a problem than pregnancy loss. Thyroid hormones are essential for the sustenance of the developing fetus and the fetus's thyroid gland is not fully functional until after 12 weeks of pregnancy. During pregnancy the demand of thyroid hormones increases to about 30 – 50%.

The prevalence of subclinical hypothyroidism is 5% in women of childbearing age and 8% in women with recurrent pregnancy loss [10,11]. Untreated hypothyroidism of mother increases risk of miscarriage, preterm delivery, small for age newborn and probably a delayed neuropsychological development as well as maternal complications such as pre-eclampsia and eclampsia [12]. However, treating clinical and subclinical hypothyroidism may reduce adverse obstetric outcomes and pregnant women treated for hypothyroidism were not at any increased risk for perinatal morbidity compared with general population [13]. Furthermore, severe iodine deficiency is associated with excessive early pregnancy loss, thus it should be prevented by iodine supply prior to conception, during pregnancy and during breast feeding as well [12].

Graves' disease is a rare disorder and only about 0,1 – 0,4 pregnancies are affected. The course of the disease is biphasic, with an exacerbation within the first trimester and an improvement thereafter, but a recurrence after delivery. Overt thyreotoxicosis has to be treated with propylthiouracil, to maintain euthyroidism during pregnancy. Nevertheless, the TSH receptor antibodies are transferred to the foetus with the risk of thyreotoxicosis [14].

According to American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG it is not clear if thyroid disease causes recurrent miscarriage, so there is no indication for screening asymptomatic women. However, hypothyroidism may be difficult to detect clinically, testing is inexpensive, and treatment is highly effective. Thus, women with recurrent miscarriage should be screened for thyroid-stimulating hormone (TSH) levels to reveal possible dysfunctions and treatment has to be started even before the onset of pregnancy.

niami nawykowymi w wywiadzie powinien być oznaczony poziom TSH, w celu wykrycia ewentualnych nieprawidłowości i wprowadzenia leczenia jeszcze przed planowaną ciążą.

### **Niedobór progesteronu**

Progesteron jest wydzielany w drugiej fazie cyklu miesięcznego głównie przez ciało żółte, które powstaje w jajniku po owulacji. Po zapłodnieniu, ciało żółte kontynuuje produkcję progesteronu do momentu, gdy trofoblast wydziela jego ilość wystarczającą do utrzymania ciąży (około 5 tygodni po zapłodnieniu). Progesteron indukuje wydzielnicze zmiany w endometrium, kluczowe dla implantacji i utrzymania ciąży. W związku z tym, sugerowano, że niewystarczająca produkcja progesteronu przez ciało żółte lub łożysko, zwana także niewydolnością fazy lutealnej – LPD (luteal phase defect) może prowadzić do poronienia. Uważano, że LPD pojawia się wskutek niewystarczającego rozwoju pęcherzyków w fazie folikularnej oraz nieprawidłowego poziomu estrogenów, za które odpowiada nadmierne wydzielanie hormonu luteinizującego lub hiperandrogenizm [4]. Jednak, zmniejszona produkcja progesteronu może być raczej skutkiem niż przyczyną wczesnych strat ciąży [15]. LPD diagnozowano na podstawie biopsji endometrium wykonywanej 2 dni przed przewidywaną datą owulacji oraz w oparciu o poziom progesteronu, jednak udowodniono, że ta metoda jest niedokładna, a niski poziom progesteronu w fazie lutealnej tylko w 71% przypadków towarzyszy niewydolności fazy lutealnej rozpoznanej na podstawie biopsji [16,17]. Pomimo, iż wcześniejsze badania dotyczące suplementacji progesteronu u kobiet z poronieniami nawykowymi wykazywały zwiększenie odsetka ciąż zakończonych powodzeniem u leczonych pacjentek, jednak w meta-analizie nie stwierdzono żadnego związku pomiędzy suplementacją progesteronu a poprawą rokowania w ciąży, zaś analiza statystyk dotyczących ciąż, w czasie których stosowano hormonalną terapię LPD wykazała, że korzyści są niepewne [18,19]. Pomimo braku naukowych dowodów potwierdzających znaczenie niewydolności fazy lutealnej w patofizjologii PN oraz oceniających skuteczność suplementacji progesteronu, preparaty progesteronu są powszechnie stosowane u kobiet z poronieniami nawykowymi w wywiadzie, celem zapobiegania poronieniom w pierwszym trymestrze ciąży.

Suplementacja progesteronu jest natomiast absolutnie wskazana w ciążach mniejszych niż 8 do 10 tygodni u kobiet po chirurgicznym usunięciu ciała żółtego, na przykład z powodu guza jajnika, jak również u bioreczyń oocytów z niewydolnością jajników.

Z całą pewnością jednak, kryteria diagnostyczne i skuteczność leczenia niedoboru progesteronu wymagają dalszych badań.

### **Progesterone deficiency**

Progesterone is secreted during the luteal phase of the menstrual cycle mainly by the corpus luteum, which is formed in the ovary after ovulation. If pregnancy occurs, the corpus luteum continues to produce progesterone until the trophoblast produces a sufficient supply to maintain pregnancy (about 5 weeks after conception). Progesterone induces secretory changes in endometrial lining that are essential for implantation and maintenance of normal pregnancy. Therefore, insufficient progesterone secretion by the corpus luteum or placenta also termed luteal phase defect – LPD has been suggested to cause miscarriage.

It was suggested that LPD occurs because of poor follicular oocyte development and abnormal estrogen secretion, both a result of excess luteinizing hormone or hyperandrogenic states [4]. However, deficient progesterone production, may be the consequence rather than the cause of early pregnancy failure [15]. The diagnosis of LPD was made by endometrial biopsies performed 2 days after estimated ovulation date and by progesterone levels but it has been proved to be inaccurate and low serum progesterone in the luteal phase is only 71% predictive of LPD based on an abnormal endometrial biopsy [16,17].

Although, early studies of progesterone supplementation reported improved pregnancy outcomes in treated women, recent meta-analysis found no association with improved pregnancy outcome and a review of pregnancy rates following hormonal treatments for luteal phase deficiency concluded that the benefits are uncertain [18,19]. Despite the absence of scientific evidence to support LPD as a pathological condition and to evaluate the effect of progesterone supplementation, progestational agents have been commonly given to women with RPL to prevent miscarriage during the first trimester.

Progesterone replacement indeed is indicated in pregnancies less than 8 to 10 weeks in cases when the corpus luteum is removed surgically, such as for an ovarian tumor and in pregnancies after oocyte donation in patients with ovaries incompetence.

Nevertheless diagnostic criteria and efficiency of therapy for progesterone deficiency require validation.



### Zespół policystycznych jajników

Zespół policystycznych jajników – PCOS (polycystic ovary syndrome) dotyka około 3-6% kobiet w okresie rozrodczym. W związku z rzadką lub nieobecną owulacją u kobiety z PCOS często występują zaburzenia płodności, wymagające różnego typu terapii obejmującej zmianę stylu życia, indukację owulacji za pomocą clomifenu lub zabiegów laparoskopowych i ostatecznie zapłodnienie in vitro [20]. Kiedy już dojdzie do zapłodnienia, zespół policystycznych jajników jest znanym czynnikiem ryzyka podnoszącym prawdopodobieństwo poronienia w pierwszym trymestrze ciąży do 20-50% [21-23]. Częstość występowania policystycznych jajników wśród pacjentek z poronieniami nawykowymi jest znacząco wyższy (40%) niż wśród kobiet z niepowikłanym wywiadem położniczym (22%). Sama obecność torbieli w jajnikach nie ma wpływu na rokowanie w przyszłej ciąży [24]. Możliwe mechanizmy łączące PCOS i poronienia nawykowe od wielu lat były przedmiotem badań. Postawiono tezę, że poronienia nawykowe u pacjentek z PCOS są skutkiem różnych zaburzeń endokrynologicznych, takich jak: podwyższony poziom hormonu luteinizującego, hiperandrogenizm czy insulinooporność.

### Podwyższony poziom LH

Ostatnie badania właściwie zaprzeczają wpływowi podwyższonego poziomu LH u kobiet z PCOS na pogorszenie rokowania w ciąży. Ponadto, randomizowane badanie wykazało, że prekoncepcyjna supresja wydzielania LH przez przysadkę u kobiet z PCOS i podwyższonym poziomem LH zdolnych do owulacji, lecz dotkniętych poronieniami nawykowymi nie zwiększa odsetka żywych urodzeń, a rokowanie w ciąży u pacjentek bez supresji przysadki jest porównywalne do kobiet z prawidłowym poziomem LH [25].

### Podwyższony poziom androgenów

Według niektórych badań poziom androgenów w folikularnej fazie cyklu miesięcznego jest wyższy u kobiet z poronieniami nawykowymi niż w populacji ogólnej. Badania in vitro wykazały, że androgeny zwiększają koncentrację receptorów epidermalnego czynnika wzrostu, co wpływa niekorzystnie na funkcję komórek gruczołowych endometrium [18,26].

### Insulinooporność

Ponieważ insulinooporność jest stwierdzana u 40-50% kobiet z PCOS, poświęcono dużo uwagi ocenie roli oporności na insulinę w etiologii poronień. Według literatury insulinooporność występuje u 27% kobiet z poronieniami nawykowymi w porównaniu do 9,5% u kobiet z niepowikłaną ciążą w wywiadzie [5]. Coraz więcej prac wskazuje na to, że hiperinsulinemia powoduje, towarzyszący PCOS, hiperandrogenizm zwiększając w jajnikach produkcję androgenów, w szczególności testosteronu oraz zmniejszając stężenie białek wiążących hormony płciowe. Wysoki poziom androgenów

### Polycystic Ovary Syndrome

The polycystic ovary syndrome (PCOS) affects about 3-6% of women during their reproductive life span. Because of oligo – or anovulation women with PCOS often struggle with subfertility, which needs different kinds of therapies, including change of the lifestyle, induction of ovulation with clomiphene or laparoscopic procedures and often finally in vitro fertilization [20]. If they manage to conceive, PCOS is known to be associated with a 20-50% increased risk for first trimester miscarriages [21-23]. The prevalence of polycystic ovaries is significantly higher in women with recurrent miscarriage (40%) than in women with an uncomplicated reproductive history (22%). However, presence of polycystic ovarian morphology is nonpredictive of the outcome of future pregnancies [24]. Possible links between polycystic ovaries and recurrent miscarriage have been investigated for the past decades and it was suggested that RM in patients with PCOS are the consequence of various endocrinopathies including elevated luteinizing hormone levels, hyperandrogenism and insulin resistance.

### Increased LH level

Recent data actually deny the association between elevated LH levels and PCOS with poor pregnancy outcome. Moreover, a randomised trial has shown that prepregnancy pituitary suppression of LH among ovulatory women with recurrent miscarriage and polycystic ovaries who hypersecrete LH does not improve the live birth rate and the outcome of pregnancy without pituitary suppression is similar to that of patients without raised LH [25].

### Increased androgens level

According to some studies androgen levels in the follicular phase are higher in women who have recurrent miscarriage than in general population. In vitro studies have suggested that androgens increase epidermal growth factor receptor concentration that has an adverse effect on endometrial glandular cell function [18,26].

### Insulin resistance

Because insulin resistance is found in 40-50% of women with PCOS attention has now been directed toward assessing the role of insulin resistance in the aetiology of miscarriage. A prevalence study has shown that 27% of women with recurrent miscarriage are insulin resistant compared with 9.5% of normal parous population [5]. There is increasing data that hyperinsulinemia produces the hyperandrogenism of polycystic ovary syndrome by increasing ovarian androgen production, particularly testosterone and by decreasing the serum sex hormone binding globulin concentration. The high levels of androgenic hormones interfere with the pituitary ovarian axis, leading to increased LH levels, anovulation, amenorrhea and infertility.

wpływa na oś przysadkowo – jajnikową, prowadząc do wzrostu stężenia LH, zatrzymania owulacji i w konsekwencji do niepłodności. W niektórych pracach stwierdzono wzrost częstości występowania cykli owulacyjnych i poprawę płodności oraz obniżenie odsetka poronień u pacjentek leczonych metforminą przed i w trakcie ciąży. Ponadto, udowodniono, że utrzymanie terapii metforminą w czasie trwania ciąży znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia cukrzycy ciążowej wymagającej insulinoterapii, jak również wewnątrzmacicznego ograniczonego wzrastania płodu [27,28]. Odpowiednia diagnostyka i leczenie kobiet z PCOS powinny być wdrożone jeszcze przed poczęciem.

### Hiperprolaktynemia

Stężenie prolaktyny ma znaczenie, zarówno dla owulacji, jak i dla procesu dojrzewania endometrium. Sugerowano, że hiperprolaktynemia może powodować poronienia nawykowe, a leczenie bromokryptyną, hamującą wydzielanie prolaktyny przez przedni płat przysadki miało znacząco obniżyć odsetek poronień [29]. Jednak dane na ten temat są niejednoznaczne i zgodnie z bardziej aktualnym badaniem, żadna z pacjentek z poronieniami nawykowymi nie miała znacząco podwyższonego (>1000 IU/l) poziomu prolaktyny, a jedynie u 2,5% pacjentek stwierdzono śladowo podniesione wartości. Obecnie, nie ma wystarczających dowodów pozwalających ocenić znaczenie hiperprolaktynemii, jako czynnika ryzyka wystąpienia poronień nawykowych, dlatego też konieczne są dalsze badania.

Niezależnie jednak od poronień nawykowych w przypadku stwierdzenia u pacjentki hiperprolaktynemii, należy pamiętać o kontroli czynności tarczycy i wykluczeniu guza przysadki [29]. Niedobór prolaktyny w fazie lutealnej cyklu miesięcznego również był wiązany z występowaniem poronień nawykowych [30].

### CZYNNIKI INFEKCYJNE

Infekcje wywoływane przez bakterie, wirusy i inne organizmy, m. in. toksoplazma czy listeria mogą wpływać na przebieg ciąży i powodować szereg powikłań takich jak poronienie lub wady płodu. Dane dotyczące znaczenia bakteryjnego zakażenia dróg rodnych – BV (bacterial vaginosis), jako czynnika wywołującego wczesne poronienia są niejednoznaczne, jednak obecność BV w pierwszym trymestrze ciąży może prowadzić do wstępujących infekcji i uwolnienia prostaglandyn, co może skutkować niewydolnością cieśniowo-szyjkową, przedwczesnym pęknięciem błon płodowych, poronieniem w drugim trymestrze lub porodem przedwczesnym [31,32]. Przegląd bazy Cochrane wskazuje, że wykrywanie i leczenie BV i chlamydiozy we wczesnej ciąży może zapobiegać poronieniom nawykowym i porodom przedwczesnym u kobiet z wywiadem obciążonym takimi powikłaniami [33]. Infekcje wirusowe mogą wprawdzie prowadzić do sporadycznej straty ciąży, jednak żadna z nich nie wydaje się być istotną przyczyną poronień nawykowych. W związku z tym

In some studies, rate of ovulatory mense cycle and fertility increased and miscarriage rates were decreased with metformin treatment before and during pregnancy. Moreover, continuing metformin throughout pregnancy has been shown to also significantly reduce the incidence of insulin-requiring gestational diabetes as well as fetal-growth restriction [27,28]. Knowing this, proper diagnosis and treatment of women with PCOS should be offered prior to conception.

### Hyperprolactinemia

Prolactin has a role in both ovulation and endometrial maturation. Hyperprolactinaemia was reported to cause recurrent miscarriage, and treatment with bromocriptine, which suppresses prolactin secretion by the anterior pituitary, was suggested to significantly reduce the rate of miscarriage [29]. However, data are inconsistent and according to more recent study none of patients with RM had significantly high (>1000 IU/l) prolactin and only 2.5% patients with had marginally elevated prolactin levels. Today, there is insufficient evidence to assess the effect of hyperprolactinaemia as a risk factor for recurrent miscarriage and further studies are required. Independently from RM in cases of hyperprolactinemia, thyroid function should also be controlled and pituitary tumors must be excluded [29].

Lack prolactin during the luteal phase of the menstrual cycle has also been associated with recurrent miscarriage [30].

### INFECTIONS

Infections with bacteria, viruses, and other organisms such as toxoplasma and listeria can all interfere with pregnancy and cause several complications such as spontaneous pregnancy loss or fetus malformations. The evidence for bacterial vaginosis as a cause of early miscarriage secondary to endometritis is inconsistent, but the presence of bacterial vaginosis during the first trimester of pregnancy may lead to ascending infections, prostaglandin release, consecutive cervical insufficiency, premature rupture of the membrane and late pregnancy loss or premature birth [31,32]. Cochrane review suggested that detection and treatment of bacterial vaginosis and chlamydia infections early in pregnancy might prevent RM and preterm delivery in women with a history of such complications [33]. Viral infections may lead to sporadic pregnancy loss but none of them seems to be a significant cause of recurrent early miscarriage. Thus, according to Royal College of Obstetricians and Gynaecologists TORCH screening for infection (looking for toxoplasma, rubella, cytomegalovirus, herpesvirus, and sometimes HIV) should be abandoned in the investigation of recurrent miscarriage [34,35].

według Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG), przesiewowe badania w kierunku wirusów TORCH (toksoplazmoza, różyczka, cytomegalia, opryszczka i czasem HIV) nie powinny być wykonywane w trakcie diagnostyki powtarzających się strat ciąży [34,35].

## CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE

Udowodniono, że wiele czynników środowiskowych ma znaczenie dla przebiegu ciąży. Jednak większość badań w kierunku wpływu tych czynników na ciążę odnosi się do odsetka poronień sporadycznych, a nie nawykowych.

### Tytoń

Ekspozycja matki na produkty tytoniowe, zarówno czynna jak i bierna oraz jej wpływ na rokowanie w ciąży były tematem wielu badań, w których między innymi stwierdzono, że palenie papierosów wiąże się z wyższym ryzykiem poronienia euploidalnego płodu [36]. Dym papierosowy zawiera setki toksycznych składników. Uważa się, że nikotyna, poprzez działanie wazokonstrykcyjne, niekorzystnie wpływa na krążenie w obrębie łożyska i płodu, tlenek węgla zmniejsza matczyną i płodową podaż tlenu, zaś ołów jest znaną neurotoksyną. Wcześniejsze badania sugerowały, że podwyższone ryzyko poronienia koreluje z liczbą wypalonych papierosów, jednak pomimo wielu szkodliwych efektów dla zdrowia kobiety i dziecka, ostatnie publikacje nie potwierdziły tej zależności i wykazały, że palenie papierosów tylko w nieznacznym stopniu podnosi ryzyko wystąpienia poronienia [37,38].

### Alkohol

Alkohol wpływa niekorzystnie na płodność i rozwój płodu, zwłaszcza jego częste spożycie w ciągu pierwszych 8 tygodni ciąży. Ryzyko wydaje się pozostawać w zależności od częstości spożywania i dawki, jednak udowodniono, że nawet niewielkie spożycie 3-5 g czystego alkoholu tygodniowo zwiększa ryzyko poronienia i wad płodu [39,40].

### Kofeina

Spożywanie kofeiny również jest związane ze zwiększonym, zależnym od dawki ryzykiem wystąpienia poronienia, które wzrasta, gdy spożycie przekracza 300mg, czyli trzy filiżanki kawy dziennie [41]. Umiarkowane spożycie kofeiny nie zwiększa ryzyka poronienia.

### Kokaina

Oprócz wielu powikłań takich jak urodzenie dziecka z małą masą urodzeniową, poród przedwczesny, i objawy odstawienne u noworodków uzależnionych matek, używanie kokainy wiąże się również ze zwiększonym ryzykiem poronienia [42].

## ENVIRONMENTAL FACTORS

Some environmental factors have been shown to affect pregnancy outcomes. However, most investigations into the effects of environmental exposure on pregnancy have concentrated on the rate of sporadic miscarriage rather than recurrent miscarriage.

### Tobacco

Maternal exposure to tobacco and its effect on reproductive outcomes has been the subject of many studies and cigarette smoking has been associated with increased risk of euploid miscarriage [36]. Cigarette smoke contains hundreds of toxic compounds. Nicotine is thought to reduce placental and fetal circulation through its vasoactive actions, carbon monoxide depletes both fetal and maternal oxygen supply, and lead is a known neurotoxin. Prior studies suggested that the increased abortion risk correlates with number of cigarettes smoked per day, nevertheless, despite the many harmful effects to a woman's health, recent publications failed to support this association and smoking appears to only slightly increase the risk of miscarriage [37,38].

### Alcohol

Alcohol has adverse effects on fertility and fetal development, especially frequent alcohol use during the first 8 weeks of pregnancy. The risk seems to be related to both frequency and dose but even moderate consumption of 3-5 units per week has been shown to heighten the risk of miscarriage and fetal anomalies [39,40].

### Caffeine

Caffeine consumption is also associated with a dose-dependent risk of miscarriage, which increases when intake exceeds 300mg which means three cups of coffee daily [41]. Moderate caffeine consumption was unlikely to cause spontaneous abortion.

### Cocaine

Beside many pregnancy complications such as low birth weight, premature labour and withdrawal symptoms in newborns of cocaine addicted mothers, cocaine use is also associated with increased risk of pregnancy loss [42].

### Promieniowanie X

Promieniowanie rentgenowskie w dużych dawkach jest znanym czynnikiem odpowiedzialnym za stratę ciąży. Ekspozycja na takie dawki zdarza się w ciąży tylko u poważnie chorych kobiet. Pomimo, iż mniejsze dawki są mniej szkodliwe, dawka wystarczająca do wywołania poronienia u ludzi nie jest dokładnie znana. Wiadomo, że ekspozycja matki na mniej niż 5 radów nie zwiększa ryzyka poronienia ani wad płodu. [43]. Dawki używane klinicznie są dużo mniejsze. Pomimo to, należy pamiętać, że ciężarne pracownice służby zdrowia powinny unikać potencjalnej ekspozycji na promieniowanie rentgenowskie.

### Gazy anestetyczne

Dane dotyczące niekorzystnego wpływu gazów anestetycznych na ciężarne pracujące na blokach operacyjnych są sprzeczne, jednak według niektórych badań, kobiety z zawodową ekspozycją na gazy anestetyczne są narażone na wyższe ryzyko poronienia. [44,45]. Wyższy odsetek strat ciąży był również odnotowany wśród asystentek stomatologicznych, które były ponad 3 godziny dziennie narażone na działanie tlenu azotu w pomieszczeniach bez skutecznej wentylacji [46]. Współcześnie większość sal operacyjnych jest wyposażona w system wentylacyjny w celu zminimalizowania ekspozycji personelu na gazy anestetyczne.

### Czynnik psychologiczny

Postulowano, że złe samopoczucie psychiczne, predysponuje do wczesnych strat ciąży. Wydaje się, że strach związany z początkiem ciąży znacząco koreluje z występowaniem powikłań, zarówno w późniejszej ciąży, jak i podczas porodu. Staje się to najbardziej istotne wśród kobiet dotkniętych poronieniami nawykowymi, ponieważ wykazują one dużo większy niepokój i mają więcej obaw związanych z wczesną ciążą [47]. Wciąż jednak pozostaje niejasne, w jakim stopniu stres może być odpowiedzialny za poronienie. Proponowano różne ewentualne mechanizmy, w jakich stres może prowadzić do straty ciąży, między innymi na drodze zaburzeń psycho-neuro-endokrynologicznych lub psycho-neuro-immunologicznych. Według ostatnich badań, stres w dużym natężeniu, występujący u kobiet z poronieniami nawykowymi powoduje wzrost poziomu komórek T CD8+, czynnika martwicy guza – TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor –  $\alpha$ ) oraz tryptazo-dodatnich komórek tucznych w endometrium [48]. Wydaje się więc, że odpowiedź na stres może wiązać się z zaburzeniem równowagi immunologicznej – złożonej interakcji pomiędzy glikokortykosterydami, progesteronem, prolaktyną i systemem immunologicznym – prowadzącej do straty ciąży [49]. Co ciekawe, ciężarne kobiety, które wcześniej doświadczyły powtarzających się poronień i wobec których zastosowano jedynie bardziej troskliwą opiekę bez żadnego konkretnego leczenia medycznego miały większy odsetek donoszonych ciąż (85%) w porównaniu do kobiet, którym nie poświęcono tyle uwagi (36%) [50].

### X-Radiation

In high doses radiation is acknowledged abortifacient. Exposures of this magnitude are administered during pregnancy only to seriously ill women. Although lower doses are less toxic, the human dose to effect abortion is not precisely known. Exposure to less than five rads does not increase the risk for miscarriage or abnormalities [43]. Clinical exposure doses are usually even less. However, it still remains prudent for pregnant hospital workers to avoid potential exposures.

### Anesthetic gases

The evidence for adverse effects of anaesthetic gases on surgical workers is contradictory, but according to some studies women occupationally exposed to anesthetic gases had an increased risk for miscarriage [44,45]. A higher rate of pregnancy loss has been also described for dental assistants exposed to 3 or more hours of nitrous oxide per day in offices without gas-scavenging equipment [46]. Nowadays, most operating rooms use ventilation systems to minimize occupational exposure to the gases.

### Psychologic factors

It has been claimed that impaired psychologic well-being predisposes to early fetal losses. It seems that early pregnancy-related fear correlates significantly with complications during pregnancy and delivery. It becomes especially meaningful in women with recurrent miscarriage as they show higher levels of anxiety and pregnancy-related fear [47]. It is unclear to what extent stress is responsible for miscarriage. Psycho-neuro-endocrinological or psycho-neuro-immunological pathways have been proposed as possible mechanisms in which stress may contribute to pregnancy loss. According to recent studies high stress in women with recurrent miscarriage raised levels of CD8+ T cells, tumor necrosis factor –  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and tryptase-positive mast cells in the endometrium [48]. It seems that stress responses may be linked to immunological imbalances – complex interaction between glucocorticoids, progesterone, prolactin and the immune system evidently precipitate the loss [49]. Interestingly pregnant women who previously experienced repetitive abortions and who received increased attention but no specific medical therapy („tender loving care”) were more likely (85%) to complete their pregnancy comparing to women not offered such close attention (36%) [50].



### Otyłość

Obecnie w Unii Europejskiej otyłość dotyczy 25% populacji kobiet i coraz więcej faktów wskazuje na to, że nadmierna waga matki jest czynnikiem ryzyka niepłodności, poronień i późnych powikłań ciąży [51-53]. Zwiększony odsetek niepowodzeń był również obserwowany wśród otyłych kobiet poddanych terapii wspomaganego rozrodu w porównaniu z kobietami o prawidłowej masie ciała [54]. Wysokie ryzyko poronienia utrzymuje się również po zastosowaniu komórek jajowych od szczupłych dawczyń. [55]. Według niedawno opublikowanego retrospektywnego badania, kobiety otyłe ze wskaźnikiem masy ciała BMI (Body Mass Index) równym lub wyższym od 30kg/m<sup>2</sup> były obciążone czterokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia trzech kolejno następujących poronień w porównaniu do kobiet z prawidłową masą ciała (BMI 19-24.9kg/m<sup>2</sup>) [52,56]. Mechanizm pozostaje nieznan, lecz może być związany z nieprawidłowym wydzielaniem adipocytokin oraz insulinoopornością często towarzyszącą otyłości. Leczeniem pierwszego rzutu u otyłych pacjentek z poronieniami nawykowymi w wywiadzie powinna być redukcja masy ciała oparta na odpowiedniej diecie i wysiłku fizycznym. [57]

### ROLA CZYNNIKA MĘSKIEGO

Rola czynnika męskiego jest wciąż mało poznanym obszarem wśród badań dotyczących poronień nawykowych. Jednak połowa genów płodu pochodzi od mężczyzny i według współczesnej literatury poronienie może być powodowane przez czynnik męski, za co odpowiadają zaburzenia genetyczne, nieprawidłowości dotyczące nasienia lub inne czynniki, takie jak zaawansowany wiek mężczyzny. Ponadto, pojawia się coraz więcej dowodów, że genom ojca może odgrywać ważną rolę we wczesnym rozwoju płodu, zapewniając centrosom podczas pierwszego podziału mitotycznego [58]. Częstość, z jaką defekty nasienia prowadzą do poronień nawykowych nie została ustalona, a zależność pomiędzy standardowymi parametrami nasienia i powtarzającymi się stratami ciąży wciąż pozostaje kontrowersyjnym tematem. Diagnostyka par dotkniętych poronieniami nawykowymi obejmuje pojedyncze badanie partnera – oznaczanie kariotypu z komórek krwi obwodowej, co pozwala wykryć duże nieprawidłowości chromosomalne. Jednak, mikrodelecje w obrębie chromosomu Y nie są diagnozowane, choć mogą być częste wśród partnerów kobiet z poronieniami nawykowymi. Ponadto, nieprawidłowości ograniczone do spermatocytów nie są wykrywane w chromosomach somatycznych, zaś wśród partnerów kobiet z PN dużo częściej występuje aneuploidia chromosomów w nasieniu, nieprawidłowa kondensacja chromatyny, fragmentacja DNA, nasiloną apoptozę i nieprawidłowa morfologia plemników w porównaniu do populacji ogólnej [59-61]. Postulowano również, że mutacja genu reduktazy metylenotetrahydrofolianu – MTHFR (metylenotetrahydrofolate reductase) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystą-

### Obesity

In the European Union obesity now affects 25% of the female population, and more and more evidence suggests that obesity is a risk factor for infertility, miscarriage, and late pregnancy complications [51-53]. An increased miscarriage rate has been also reported among obese women receiving assisted fertility treatment when compared with normal weight individuals [54]. The increased risk for miscarriage remains even after the use of donor oocytes [55]. According to a recent retrospective study, obese women with body mass index (BMI) equal or above 30 kg/m<sup>2</sup> were four times more likely to have a history of three recurrent miscarriages when compared with normal weight women (BMI 19- 24.9 kg/m<sup>2</sup>) [52,56]. The mechanism remains unknown but it might be associated with the inappropriate secretion of adipocytokines or presence of insulin resistance in obese women. First-line therapy for obese women with recurrent miscarriage should be body mass reduction with appropriate diet and exercise [57]

### THE ROLE OF THE MALE FACTOR

The role of the male factor is an understudied area in RM research. Yet, the male contributes one-half of the genes for the embryo and recent literature demonstrates that the male factor leads to recurrent pregnancy loss due to genetic disorders, semen abnormalities or due to other factors such as advanced age. Furthermore, evidence is now accumulating regarding the important role that the paternal genome may play during early embryonic development by providing the centrosome in the first mitotic division [58]. The frequency with which sperm defects contribute to recurrent pregnancy loss has not been established and the relation between standard semen parameters and recurrent miscarriage still remains a controversial subject. Diagnostic evaluation for a couple experiencing RM involves only a single diagnostic intervention for the male partner – the peripheral blood karyotype in which large chromosomal abnormalities are typically detected. However, microdeletions on the Y chromosome are not identified although it may be common among males in RM couples. Furthermore, chromosomal abnormalities limited to spermatogenic cells and not detected in somatic chromosomes and partners of recurrent pregnancy loss patients show a significant increase in sperm chromosome aneuploidy, abnormal chromatin condensation, DNA fragmentation, increased apoptosis, and abnormal sperm morphology compared with general population [59-61]. Several genes mutation like methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene were also postulated to be associated with increased risk of RM and supplementation with folate or B vitamins were suggested to be a proper treatment [62]. Moreover, exposure to reactive oxygen species (ROS), produced by leukocytes in semen, is known to damage sperm DNA, which may be reduced by increased intake of dietary

pienia poronień nawykowych oraz, że odpowiednią terapię stanowi suplementacja kwasu foliowego i witamin z grupy B [62]. Ponadto, ekspozycja na wolne rodniki, produkowane w nasieniu jest znanym czynnikiem uszkadzającym DNA plemników, co może być ograniczone poprzez zwiększone spożycie antyoksydantów (witaminy C, E i betakarotenu) przez partnerów kobiet dotkniętych nawracającymi stratami ciąży [63,64]. Dostępne dane są niejednoznaczne, co wskazuje na potrzebę prowadzenia dalszych badań i być może w przyszłości, dokładna ocena partnera stanie się rutynową częścią diagnostyki poronień nawykowych.

### PORONIENIA NAWYKOWE O NIEWYJAŚNIONEJ ETIOLOGII – NOWE CZYNNIKI RYZYKA I LECZENIE

Pomimo, że poronienia nawykowe mogą być powodowane przez czynniki endokrynologiczne, anatomiczne, psychologiczne, infekcyjne, zakrzepowe, genetyczne czy immunologiczne ponad 50% przypadków pozostaje niewyjaśnionych, nawet po rozszerzonej diagnostyce.

Coraz dłuższa staje się lista nowych postulowanych czynników, takich jak nieprawidłowa ekspresja trombosmoduliny, podniesiony poziom TNF –  $\alpha$ , krążące mikropartykuły, nieprawidłowa ekspresja glikodeliny, zaburzone różnicowanie komórek zrębu endometrium, jak również polimorfizm genów: STAT 3 (signal transducers and activators of transcription), ACE (angiotensin convertizing enzyme), PAI-1 (plasminogen activator inhibitor) oraz NOS3 (nitric oxide synthase 3) [65-70]. Niektóre z tych czynników są potwierdzone badaniami, inne nie. Badanych jest również wiele nowych możliwości leczenia takich jak: zastosowanie inhibitorów TNF-  $\alpha$  czy czynnika G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) [71,72].

Nowe, obiecujące dane dotyczące stosowania tych leków, zdecydowanie wymagają potwierdzenia w dużych badaniach klinicznych zanim będzie można tę terapię włączyć do kanonu leczenia poronień nawykowych. Niemniej jednak, kobiety z poronieniami nawykowymi o nieznannej etiologii powinny być informowane, że szansa na przyszłą ciążę zakończoną powodzeniem przy zastosowaniu jedynie odpowiedniego wsparcia wynosi około 75% [73]. Rokowanie pogarsza się wraz z wiekiem matki i liczbą dotychczas przeżytych poronień. Te dane sugerują, że stosowanie empirycznej terapii u kobiet z powtarzającymi się stratami ciąży o nieznannej etiologii, nie jest potrzebne. Ponadto, ocena kliniczna ewentualnych przyszłych sposobów terapii poronień nawykowych powinna być wykonywana wyłącznie w ramach randomizowanych prób.

antioxidants (vitamin C, E and beta-carotene) in male partners of couples with a history of recurrent embryo loss [63,64]. Nevertheless, the current data are inconsistent, thus further studies are needed and maybe in future the exact evaluation of man will become a routine part of diagnosis of RM.

### UNEXPLAINED RECURRENT MISCARRIAGE – NEW RISK FACTORS AND TREATMENT

Although recurrent pregnancy loss may be associated with endocrine, anatomical, psychological, infectious, thrombotic, genetic, or immunological causes, more than 50% of cases remain unexplained, even after an extensive diagnosis.

A neverending list of possible etiologies have been proposed including placental abnormal thrombomodulin expression, elevated level of tumor necrosis factor, circulating microparticles, glycodelin expression disorders, abnormal differentiation of endometrial stromal cells as well as signal transducers and activators of transcription (STAT3), angiotensin convertizing enzyme (ACE), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) and nitric oxide synthase 3 (NOS3) genes polymorphism [66-70]. Some of them are confirmed by investigations, other not. Also many new treatments such as TNF-  $\alpha$  inhibitors or (G-CSF) are studied [71,72]. Promising new data concerning these drugs need to be proven by larger clinical trials before they could be included in treatment recommendations. Nevertheless, women with unexplained RM can be reassured that the prognosis for a successful future pregnancy with supportive care alone is in the region of 75%. [73] However, the prognosis worsens with increasing maternal age and the number of previous miscarriages. These data suggest that the use of empirical treatment in women with unexplained recurrent miscarriage is unnecessary and should be resisted. Further, clinical evaluation of future treatments for recurrent miscarriage should only be performed in the context of randomised trials.

**Tab. 1.** Porównanie rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG), Royal College of Obstetricians and Gynecologist oraz Deutsche Gesellschaft für Gynakologie und Geburtshilfe (DGGG) w zakresie postępowania w poronieniach nawykowych

	Postępowanie w PN	PTG	ACOG	RCOG	DGGG
I	Czynniki anatomiczne				
Diagnostyka	Ultrasonografia	zalecana	zalecana	zalecana	zalecana
	Histerosalpingografia	zalecana (jeśli nieprawidł. w bad. USG)	zalecana	nie zalecana	nie zalecana
	Histeroskopia	zalecana (jeśli nieprawidł. w bad. HSG)	zalecana	zalecana	zalecana
Leczenie	Usunięcie anomalii (przegrody macicy, zrostów, mięśniaków podśluzówkowych) optymalnie - histeroskopowe	zalecane	zalecane	zalecane, jednak brak dowodów	zalecane
	Szew okrężny (w uzasadnionych przypadkach)	zalecany	zalecany	zalecany	zalecany
II	Czynniki genetyczne				
Diagnostyka	Badanie kariotypu rodziców	zalecane	zalecane	zalecane	zalecane
	Badanie cytogenetyczne zarodka lub kosmówki	zalecane	brak dowodów	zalecane	zalecane
	Konsultacja genetyczna oraz ewentualna diagnostyka prenatalna	zalecana	zalecana	zalecana	zalecana
III	Czynniki autoimmunologiczne				
Diagnostyka	Badanie w kierunku APS (krążący antykoagulant tocznia, przeciwciała atykardiolipinowe)	zalecane	zalecane	zalecane	zalecane
	Przeciwciała przeciwtrądzycowe	nie zalecane	nie zalecane	nie zalecane	nie zalecane
	Przeciwciała przeciwjądrowe	–	nie zalecane	nie zalecane	nie zalecane
Leczenie	Kwas Acetylosalicylowy 100 mg + heparyna drobnocząsteczkowa (u pacjentek z APS)	zalecane	zalecane	zalecane	zalecane
	Kortykosteroidy	–	–	nie zalecane	nie zalecane
IV	Czynniki alloimmunologiczne				
Diagnostyka	Badanie zgodności HLA rodziców	do rozważenia (u kobiet, które doświadczyły 4 i więcej następujących po sobie poronień o niewyjaśnionej etiologii)	nie zalecane	brak dowodów	do rozważenia, brak dowodów
	Test limfocytotoksyczny		nie zalecane	brak dowodów	do rozważenia, brak dowodów
	Ocena odsetkowej zawartości subpopulacji limfocytów w tym komórek NK		nie zalecana	nie zalecana	do rozważenia, brak dowodów
Leczenie	Immunoterapia (immunizacja leukocytami ojca, dożylnie podanie immunoglobuliny)	brak dowodów	zalecana	zalecana	do rozważenia jako terapia eksperymentalna, brak dowodów

Tab. 1. [cd.]

	Postępowanie w PN	PTG	ACOG	RCOG	DGGG
V	Wrodzone trombofilie				
Diagnostyka	Mutacja czynnika V Leiden Mutacja genu protrombiny Antytrombina III Białko C, S	zalecane przy dodatnim wywiadzie w kierunku zakrzepicy lub obciążonym wywiadzie rodzinnym	do rozważenia gdy w wywiadzie obumarcie ciąży w II i III trymestrze	brak dowodów	zalecane
Leczenie	Kwas Acetylosalicylowy 100 mg + heparyna drobnocząsteczkowa	zalecane	brak dowodów	do rozważenia, mimo braku dowodów	zalecane (heparyna drobno -cząsteczkowa)
VI	Czynniki endokrynologiczne				
Diagnostyka	Biopsja endometrium	zalecana (wyłącznie u kobiet z podejrzeniem zaburzenia receptywności endometrium)	brak dowodów	–	brak dowodów
	Hormony tarczycy, TSH	–	nie zalecane	nie zalecane	zalecane
	Prolaktyna	brak dowodów	–	brak dowodów	–
	Test obciążenia glukozą	–	nie zalecany	nie zalecany	zalecany
	Progesteron	nie zalecane	nie zalecane	brak dowodów	–
	LH	nie zalecane	–	–	brak dowodów
Leczenie	Suplementacja progesteronu	brak dowodów	brak dowodów	brak dowodów	zalecana (w I trymestrze)
	Supresja LH	brak dowodów	–	nie zalecana	–
	Suplementacja HCG	brak dowodów	brak dowodów	brak dowodów	–
VII	Czynniki infekcyjne				
Diagnostyka	TORCH	nie zalecane	nie zalecane	nie zalecane	brak dowodów
	BV, Chlamydia trachomatis Ureaplasma urealyticum	zalecane	nie zalecane	zalecane	brak dowodów
L.	Antybiotykoterapia	zalecana	nie zalecana	zalecana	–



**Tab. 1.** Comparison of recommendations of Polish Gynaecological Society (PTG), American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG), Royal College of Obstetricians and Gynecologist (RCOG) oraz Deutsche Gesellschaft für Gynakologie und Geburtshilfe (DGGG) for management of recurrent miscarriage

	RM management	PTG	ACOG	RCOG	DGGG
I	Anatomical factors				
Diagnosis	Ultrasonography	recommended	recommended	recommended	recommended
	Hysterosalpingography	recommended (if abnormalities in USG)	recommended	not recommended	not recommended
	Hysteroscopy	recommended (if abnormalities in HSG)	recommended	recommended	recommended
Treatment	Correction of abnormality (septum of uterus, synechiae, submucosal fibroids) optimally - histeroscopic	recommended	recommended	recommended however not enough evidence	recommended
	Cerclage (in proper cases)	recommended	recommended	recommended	recommended
II	Genetic factors				
Diagnosis	Parental karyotyping	recommended	recommended	recommended	recommended
	Cytogenetyczne evaluation of fetus or chorion	recommended	not enough evidence	recommended	recommended
	Genetic counselling and prenatal diagnosis	recommended	recommended	recommended	recommended
III	Autoimmunological factors				
Diagnosis	APS evaluation (lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies)	recommended	recommended	recommended	recommended
	Antithyroid antibodies	not recommended	not recommended	not recommended	not recommended
	Antinuclear antibodies	–	not recommended	not recommended	not recommended
Treatment	ASA 100 mg + LWMF (in patients with APS)	recommended	recommended	recommended	recommended
	Corticosteroids	–	–	not recommended	not recommended
IV	Alloimmunological factors				
Diagnosis	Parental HLA sharing evaluation	to consider (in women after 4 or more consecutive unexplained miscarriages)	not recommended	not recommended	to consider, not enough evidence
	Limfocytotoxic test		not recommended	not enough evidence	to consider, not enough evidence
	Evaluation of lymphocyte subpopulations including NK cells		not recommended	not recommended	to consider, not enough evidence
Treatment	Immunotherapy (paternal leucocytes immunisation or IVIG)	not enough evidence	recommended	recommended	to consider as experimental therapy, not enough evidence

Tab. 1. [cont.]

	RM management	PTG	ACOG	RCOG	DGGG
V	Inherited thrombophilias				
Diagnosis	<b>Factor V Leiden mutation</b> <b>Prothrombin gene mutation</b> <b>Antythrmbin III</b> <b>Protein C, S</b>	recommended (in patients with positive history of thrombosis or adverse family history)	to cosider (in patiets with history of fetal death in II and III trimester of pregnancy)	not enough evidence	recommended
Treat- ment	<b>ASA 100 mg + LWMF</b>	recommended	not enough evidence	to cosider, however not enough evidence	recommended (LWMF)
VI	Eendocrine disorders				
Diagnosis	<b>Endometrium biopsy</b>	zalecana (wyłącznie u kobiet z podejrze- niem zaburzenia receptywności endometrium)	not enough evidence	–	not enough evidence
	<b>Thyoid hormones, TSH</b>	–	not recommended	not recommended	recommended
	<b>Prolactin</b>	not enough evidence	–	not enough evidence	–
	<b>Oral glucose tolerance test</b>	–	not recommended	not recommended	recommended
	<b>Progesterone</b>	not enough evidence	not recommended	not enough evidence	–
	<b>LH</b>	not enough evidence	–	–	not enough evidence
Treatment	<b>Progesterone supplementation</b>	not enough evidence	not enough evidence	not enough evidence	recommended (in I tri- mester of pregnancy)
	<b>LH suppression</b>	not enough evidence	–	not recommended	–
	<b>HCG supplementation</b>	not enough evidence	not enough evidence	not enough evidence	–
VII	Infections				
Diagnosis	<b>TORCH</b>	not recommended	not recommended	not recommended	not enough evidence
	<b>BV,</b> <b>Chlamydia trachomatis</b> <b>Ureaplasma urealyticum</b>	recommended	not recommended	recommended	not enough evidence
T.	<b>Antibiotics</b>	recommended	not recommended	recommended	–

## PODSUMOWANIE

Poronienia nawykowe dotyczą 1-3% kobiet w wieku reprodukcyjnym i w związku ze zmianą stylu życia oraz odkładaniem decyzji o macierzyństwie na później mogą stawać się coraz bardziej powszechne. Przyczynami PN mogą być: nieprawidłowości genetyczne, wady macicy, choroby immunologiczne, wrodzone i nabyte trombofilie, zaburzenia endokrynologiczne, infekcje, jak również czynniki środowiskowe. Należy pamiętać, że PN są problemem o wieloczynnikowej etiologii również w aspekcie indywidualnym, co oznacza, że u jednej pacjentki może występować wiele zaburzeń prowadzących do powtarzających się strat ciąży i przeciwnie, pomimo bardzo szerokiej diagnostyki u około 50% pacjentek przyczyna występowania PN pozostaje niewyjaśniona. W ciągu ostatnich lat podjęto wiele badań, mających na celu lepsze poznanie przyczyn występowania poronień nawykowych oraz proponowano wiele nowych sposobów terapii. Wiele z nich wydaje się być interesująca, jednak większość hipotez opiera się na małych nierandomizowanych badaniach, z niejasnymi kryteriami diagnostycznymi i nieodpowiednio dobraną grupą kontrolną. Niektóre teorie są potwierdzane w dużych randomizowanych badaniach, inne nie. Duża ilość publikacji może powodować trudności w jednoznacznym określeniu: po pierwsze – po ilu poronieniach należy rozpocząć specjalistyczną diagnostykę, a po drugie – jakie badania i sposoby leczenia są istotne w zapobieganiu kolejnym poronieniom. Zrozumieliśmy, że zarówno pacjentki dotknięte poronieniami nawykowymi, jak i lekarze gotowi są zrobić wszystko, co tylko możliwe, by oszczędzić kobiecie traumy straty następnej ciąży, co skutkuje wykonywaniem wielu, często w świetle randomizowanych prób, niepotrzebnych badań oraz stosowaniem empirycznych sposobów leczenia. Coraz szerszym poparciem cieszy się pogląd, iż diagnostykę należy rozpocząć już po drugim poronieniu. Z badań Jaslow i wsp. opartych na dużej analizie 1020 przypadków kobiet, wynika, że częstość występowania nieprawidłowych wyników badań w kierunku czynników mogących powodować PN nie różni się znacząco w grupach kobiet po dwóch i po kolejnych poronieniach [74]. Duże światowe towarzystwa ginekologiczno-położnicze nie są zgodne, co do sposobu postępowania w przypadku poronień nawykowych, dlatego, postanowiliśmy przedstawić w tabeli 1 zalecane badania diagnostyczne i sposoby leczenia Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG), Royal College of Obstetricians and Gynecologist (RCOG) oraz Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) [75-78].

Planując podjęcie innych, nieobjętych zaleceniami sposobów postępowania, należy poinformować pacjentkę o faktycznym stanie wiedzy na ten temat i ewentualną terapię traktować, jako eksperymentalną. Nie ulega wątpliwości, że potrzebne są dalsze randomizowane badania weryfikujące zasadność powstających wciąż nowych teorii dotyczących poronień nawykowych.

## CONCLUSIONS

Recurrent miscarriage affects 1-3% of women during their reproductive years, and due to a lifestyle change and delaying decision of becoming a mother for later, they may become even more common. RM may be caused by genetic disorders, uterine abnormalities, immunological factors, inherited and acquired thrombophilias, endocrine disorders, infections as well as environmental factors. It is worth to keep in mind that RM is a problem of multifactorial etiology also in the individual level, which means that the same patient may present many different disorders leading to recurrent pregnancy loss. And contrary, despite of wide diagnostics, in about 50 % of patients, reasons for RM remain unknown. During last years there were many studies initiated in order to better understand factors causing RM and many therapies were postulated. A lot of them seem to be interesting, however most of hypothesis are based on small nonrandomized studies with unclear diagnostic criterias and improper control groups. Some of these theories are confirmed in large randomized studies, other are not. However, multitude of publications may lead to problems with deciding first, after which miscarriage should we start extensive diagnosis and second, which examinations and ways of therapy are effective in preventing consecutive miscarriage. It is understandable that patients affected with RM as well as their physicians are ready to do whatever is possible to spare the woman the tragedy of losing next pregnancy, what leads to performing many, according to randomized studies unnecessary, examinations and starting empiric therapy. There is now increasing popularity of theory, that diagnostics should be started after second miscarriage, what is based on large meta-analysis of 1020 RM cases by Jaslow et al, in which frequency of abnormal results of tests for RM risk factors is not significantly different in women after two and after three or more miscarriages [74]. However, even large obtetrical societies in the world, do not give unanimous guidelines according management of recurrent miscarriages. For that reason, we decided to compare in table 1 recommended diagnostic examinations and methods of treatment of Polish Gynaecological Society (PTG), American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG), Royal College of Obstetricians and Gynecologist (RCOG) and Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. (DGGG) [75-78].

Planning other, not included in recommendations, methods of diagnosis and treatment, physician should always inform the patient about recent data, and possible therapy should be considered as experimental.

Warto pamiętać, że u 50% pacjentek, u których pomimo intensywnych badań diagnostycznych nie uda się ustalić etiologii PN, rokowanie, wbrew pozorom jest korzystne i nawet 75% z nich, objętych wyłącznie troskliwą opieką, uzyska w następnej ciąży zdrowe dziecko.

There is no doubt, that a lot of large randomized studies, verifying rising new theories on recurrent miscarriage are needed. Meanwhile, we should remember, that in about 50% of patients, in which, despite of extensive diagnosis, the cause of RM remains unclear, the outcome is surprisingly good, and even 75% of them, in next pregnancy, provided only with tender loving care will attain giving birth to a healthy child.

#### Piśmiennictwo / References:

1. **Arredondo F, Noble LS.** Endocrinology of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006;1:33-39.
2. **Christiansen OB, Steffensen R, Nielsen HS et al.** Multifactorial etiology of recurrent miscarriage and its scientific and clinical implications. *Gynecol Obstet Invest.* 2008;66(4):257-67.
3. **Greene MF, Hare JW, Cloherty JP et al.** First trimester Hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology* 1989;39:225.
4. **Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL et al.** *Williams obstetrics* 32 edition. New York, The McGraw-Hill, 2010.
5. **Craig LB, Ke RW, Kutteh WH.** Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002;78:487-90.
6. **Dale PO, Tanbo T, Haug E et al.** The impact of insulin resistance on the outcome of ovulation induction with low-dose follicle stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1998;13:567-70.
7. **Jakubowicz DJ, Seppala M, Jakubowicz S et al.** Insulin reduction with metformin increases luteal phase serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein 1 concentrations and enhances uterine vascularity and blood flow in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1126-1133.
8. **Jones JI, Gockerman A, Busby WH Jr et al.** Insulin-like growth factor binding protein 1 stimulates cell migration and binds to the alpha 5 beta 1 integrin by means of its Arg-Gly-Asp sequence. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:10553-10557.
9. **Giudice LC, Mark SP, Irwin JC.** Paracrine actions of insulin-like growth factors and IGF binding protein-1 in non-pregnant human endometrium and at the decidual-trophoblast interface. *J Reprod Immunol* 1998;39:133-148.
10. **Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD et al.** Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-99.
11. **Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G et al.** The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-34.
12. **Ouzounian S, Bringer-Deutsch S, Jablonski C et al.** Hypothyroidism: from the desire for pregnancy to delivery. *Gynecol Obstet Fertil.* 2007;35(3):240-8.
13. **Tina TO, Yvonne CW, Aaron CB.** Are women who are treated for hypothyroidism at risk for pregnancy complications? *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1-3.
14. **Gärtner R.** Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft. *Dtsch med Wochenschr* 2009;134(3):83-86.
15. **Salem HT, Ghaneimah SA, Shaaban MM et al.** Prognostic value of biochemical tests in the assessment of fetal outcome in threatened abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:382-384.
16. **Scott RT, Snyder RR, Strickland DM et al.** The effect of interobserver variation in dating endometrial histology on the diagnosis of luteal phase defects. *Fertil Steril* 1988;50(6): 888-892.
17. **Jordan J, Craig K, Clifton DK et al.** Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril* 1994;62(1):54-62.
18. **Watson H, Franks S, Bonney RC.** Regulation of epidermal growth factor receptor by androgens in human endometrial cells in culture. *Hum Reprod* 1998;13:2585-2591.
19. **Oates-Whitehead RM, Haas DM, Carrier JAK.** Progestogen for preventing miscarriage (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3, 2004.* Oxford: Update Software.
20. **Toth B, Jeschke U, Rogenhofer N et al.** Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment. *J Reprod Immunol* 2010 May;85(1):25-32.
21. **Homburg R.** Pregnancy complications in PCOS. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:281-292.
22. **Homburg R.** Polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22(2): 261-274.
23. **Liddell HS, Sowden K, Farquhar CM.** Recurrent miscarriage: screening for polycystic ovaries and subsequent pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1997;37:402-406.
24. **Rai R, Backos M, Rushworth F et al.** Polycystic ovaries and recurrent miscarriage-a reappraisal. *Hum Reprod* 2000;15:612-15.
25. **Clifford K, Rai R, Watson H et al.** Does suppressing luteinizing hormone secretion reduce the miscarriage rate? Results of a randomized controlled trial. *BMJ* 1996;312:1508-11.
26. **Okon MA, Laird SM, Tuckerman EM et al.** Serum androgen levels in women who suffer recurrent miscarriage and their correlation with markers of endometrial function. *Fertil Steril* 1998;69:682-690.
27. **Glueck CJ, Want P, Goldenberg N et al.** Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002;17:2858-64.
28. **Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S et al.** Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:524-29.
29. **Hirahara F, Andoh N, Sawai K et al.** Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril* 1998;70:246-252.



30. **Garzia E, Borgato S, Cozzi V et al.** Lack of expression of endometrial prolactin in early pregnancy failure: pilot study. *Hum Reprod* 2004;19:1911-16.
31. **Li TC, Makris M, Tomsu M et al.** Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod* 2002;8:463-481.
32. **Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D et al.** Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ* 1994;308:295-98.
33. **Brocklehurst P, Hanna M, McDonald H.** Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000262.
34. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: The investigation and treatment of recurrent miscarriage. Guideline No 17. London: RCOG Press, 2003.
35. **Kavaliar F.** Investigation of recurrent miscarriages: A successful pregnancy is the most likely outcome. *BMJ* 2005;331(7509):121-122.
36. **Lindbohm ML, Sallmen M, Taskinen H.** Effects of exposure to environmental tobacco smoke on reproductive health. *Scand J Work Environ Health* 2002;28:84-96.
37. **Chatenoud L, Parazzini F, Di Cintio E et al.** Paternal and maternal smoking habits before conception and during the first trimester: Relation to spontaneous abortion. *Ann Epidem* 1998;8:520-526.
38. **Maconochie N, Doyle P, Prior S et al.** Risk factors for first trimester miscarriage-Results from a UK-population-based case-control study. *BJOG* 2007;114:170-186.
39. **Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M.** Cigarette, alcohol, and coffee consumption and spontaneous abortion. *Am J Public Health* 1992;82:85-87.
40. **Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF et al.** Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol* 2002;37:435-44.
41. **Rasch V.** Cigarette, alcohol and caffeine consumption: Risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:182-88.
42. **Ness RB, Grisso JA, Hirshinger N et al.** Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med* 1999;340:333-39.
43. **Brent RL.** Utilization of developmental basic science principles in the evaluation of reproductive risks from pre- and postconception environmental radiation exposures. *Teratology* 1999;59:182-204.
44. **McGregor DG.** Occupational exposure to trace concentrations of waste anaesthetic gases. *Mayo Clin Proc* 2000;75:273-77.
45. **Boivin JF.** Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 1997;54(8):541-8.
46. **Rowland AS, Baird DD, Shore DL et al.** Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants. *Am J Epidemiol* 1995;141:531-8.
47. **Fertl KI, Bergner A, Beyer R et al.** Levels and effects of different forms of anxiety during pregnancy after a prior miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;142:23-29.
48. **Arck PC, Rose M, Hertwig K.** Stress and immune mediators in miscarriage. *Hum Rep* 2001;16 (7):1505-1511.
49. **Parcer VJ, Douglas AJ.** Stress in early pregnancy: maternal neuro-endocrine-immune responses and effects. *J Rep Immunol* 2010;85(1):86-92.
50. **Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S.** Recurrent abortion: the role of psychotherapy. In: Beard RW, Sharp F (red.) *Early Pregnancy Loss: Mechanism and Treatment*. London: Springer-Verlag; 1988:433.
51. **Wang JX, Davies MJ, Norman RJ.** Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* 2001;16:2606-09.
52. **Lashen H, Fear K, Sturdee DW.** Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod* 2004;19:1644-46.
53. **Sebire NJ, Jolly M, Harris JP et al.** Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes* 2001;25:1175-82.
54. **Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R et al.** Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod* 2004;19:2523-29.
55. **Bellver J, Rossal LP, Bosch E et al.** Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril* 2003;79:1136-1140.
56. **Carrington B, Sacks G, Regan L.** Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005 Dec;17(6):591-7.
57. **Michalak M, Poniedziałek-Czajkowska E, Michalowska.** Adipokiny i ich rola w medycynie perinatalnej W: Leszczyńska - Gorzelak B, Oleszczuk J (red.) *Zespół metaboliczny jako problem interdyscyplinarny*. Lublin, OLPTMP, 2010:123-136.
58. **Puscheck EE, Jeyendran RS.** The impact of male factor on recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19(3):222-8.
59. **Allison JL, Chust DJ.** Recurrent first trimester pregnancy loss: revised definitions and novel causes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009;16:446-450.
60. **Dewan S, Puscheck EE, Coulam CB et al.** Y-chromosome microdeletions and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2006;85:441-445.
61. **Gil-Villa AM, Cardona-Maya W, Agarwal A et al.** Assessment of sperm factors possibly involved in early recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1465-72.
62. **Govindaiah V, Naushad SM, Prabhakara K et al.** Association of parental hyperhomocysteinemia and C677T Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism with recurrent pregnancy loss. *Clin Biochem* 2009;42:380-386.
63. **Greco E, Romano S, Iacobelli M et al.** ICSI in cases of sperm DNA damage: beneficial effect of oral antioxidant treatment. *Hum Reprod* 2005;20:2590-2594.
64. **Gil-Villa AM, Cardona-Maya W, Agarwal A et al.** Role of male factor in early recurrent embryo loss: do antioxidants have any effect? *Fertil Steril*. 2009 Aug; 92(2):565-71.
65. **Finan RR, Mustafa FE, Al-Zaman I et al.** STAT3 polymorphisms linked with idiopathic recurrent miscarriages. *Am J Reprod Immunol* 2010;63:22-27.
66. **Al Sallout RJ, Sharif FA.** Polymorphisms in NOS3, ACE and PAI-1 Genes and Risk of Spontaneous Recurrent Miscarriage in the Gaza Strip. *Med Princ Pract* 2010; 19:99-104.
67. **Toth, B, Bastug, M, Scholz, C et al.** Leptin and peroxisome proliferator-activated receptors: impact on normal and disturbed first trimester human pregnancy. *Histol. Histopathol*. 2008;23:1465-1475.

68. **Toth B, Nieuwland R, Kern M et al.** Systemic changes in haemostatic balance are not associated with increased levels of circulating microparticles in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 2008;59:159-166.
69. **Roberts D, Schwartz RS.** Clotting and hemorrhage in the placenta-a delicate balance. *N Engl J Med* 2002; 347:57-59.
70. **Toth B, Roth K, Kunert-Keil C et al.** Glycodelin protein and mRNA is downregulated in human first trimester abortion and partially upregulated in mole pregnancy. *J Histochem Cytochem* 2008;56:477-485.
71. **Winger EE, Reed JL.** Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and intravenous immunoglobulin improves live birth rates in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 2008;60:8-16.
72. **Scarpellini F, Sbracia M.** Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial. *Hum Reprod* 2009;24(11): 2703-2708.
73. **Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG.** A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999;14:2868-71.
74. **Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH.** Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril* 2010; 93(4):1234-43.
75. **Polskie Towarzystwo Ginekologiczne.** Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie wybranych patologii wczesnej ciąży oraz postępowania w ciąży po zapłodnieniu in vitro. *Ginek Dopl* 2006;8:51-55.
76. **American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).** Management of recurrent early pregnancy loss. ACOG practice bulletin no. 24. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2001 Feb 12.
77. **Royal College of Obstetricians and Gynecologists.** The investigation and treatment of couples with recurrent pregnancy miscarriage RCOG Guideline No. 17, May 2003.
78. **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.** Diagnostik und Therapie beim wiederholten Spontanabort. Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen, August 2010.