

Przyczyny, diagnostyka i leczenie poronień nawykowych – część I

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

© GinPolMedProject 1 (19) 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 3456/3719

Tabele/Tables 1

Ryciny/Figures 0

Piśmiennictwo/References 99

Received: 18.11.2010

Accepted: 10.01.2011

Published: 05.03.2011

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

Poronienie, klasycznie definiowane jako strata ciąży przed końcem 22 tygodnia lub przed osiągnięciem przez płód masy 500g, jest najczęstszym powikłaniem ciąży. Pomimo, iż 10-15% rozpoznanych klinicznie ciąż ulega poronieniu, całkowita liczba niepowodzeń jest bliższa 50% [1-3]. Poronienie nawykowe (PN) jest definiowane jako trzy lub więcej kolejnych poronień niezależnie od obecności w wywiadzie poprzednich porodów i stan ten dotyczy 1-3% kobiet w okresie rozrodczym [4]. 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. To podnosi częstość występowania tego problemu do 5% par starających się o dziecko [5]. Obserwowana częstość występowania poronień nawykowych (1-3%) jest dużo większa niż statystyczne prawdopodobieństwo wystąpienia po sobie trzech kolejnych poronień (0,34%) [6]. Poronienia nawykowe pierwotne oznaczają kolejne straty bez wcześniejszej ciąży zakończonej powodzeniem, poronienia nawykowe wtórne dotyczą strat następujących po urodzeniu żywego dziecka.

Wywiad położniczy jest istotnym czynnikiem prognostycznym powodzenia następnej ciąży. Pierworódki i kobiety po urodzeniu zdrowego dziecka są w grupie niższego ryzyka poronienia w stosunku do kobiet, których ostatnia ciąża zakończyła się niepowodzeniem [7]. Jednak, kobiety, które urodziły dzieci nie są wyłączone z grupy ryzyka wystąpienia poronień nawykowych. W odróżnieniu od poronień spontanicznych, poronienia nawykowe zdarzają się często przy prawidłowym kariotypie płodu [8].

Znanymi czynnikami ryzyka PN są nieprawidłowości genetyczne, wady macicy, choroby immunologiczne, wrodzone i nabyte trombofilie, zaburzenia endokrynologiczne, infekcje, jak również czynniki środowiskowe [9]. Wciąż odkrywane są nowe możliwe przyczyny PN, między innymi zaburzenia ekspresji receptorów hormonów, m.in. receptora PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*), jak również nieprawidłowości poziomu leptyny czy glikodeliny [10]. W literaturze, każdy potencjalny czynnik ryzyka poronień nawykowych jest rozważany jako przyczyna określonego odsetka PN, co oznacza, że uznawane jest wieloczynnikowe tło tego schorzenia w aspekcie populacyjnym, jednak u każdej pary poszukuje się jednego, konkretnego czynnika. Dzięki obserwacji, iż niektóre czynniki ryzyka są często stwierdzane u wielu par z PN, grupa naukowców zaproponowała, by postrzegać poronienia nawykowe jako schorzenie o podłożu wieloczynnikowym również w aspekcie indywidualnym. [11,12]. Wciąż jednak u około 50% kobiet z PN, przyczyny nie są znane, a powtarzające się straty ciąży pozostają druzgoczącym doświadczeniem dla kobiet i poważnym wyzwaniem klinicznym dla lekarzy. Nie dziwi więc, że zarówno pacjentki, jak i lekarze uciekają się do terapii

INTRODUCTION

Miscarriage, classically defined as pregnancy loss before 22 weeks or with fetal weights less than 500 grams is the most common complication of pregnancy. Although 10 – 15% of clinically recognised pregnancies miscarry, total reproductive losses are closer to 50% [1-3]. Three or more consecutive spontaneous miscarriages with or without previous live births are defined as recurrent miscarriage (RM) and this condition affects about 1–3% of women during their reproductive years [4]. However, 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. This increases the scale of the problem to 5% of all couples trying to conceive [5]. The observed incidence of recurrent miscarriage (1-3%) is much higher than that expected by chance alone (0,34%) [6]. Primary RM refers to patients with consecutive losses and no prior successful pregnancy; secondary RM refers to losses following a live birth.

Reproductive history is an independent predictor of future pregnancy outcome. Primigravidae and women with a history of livebirths have a lower risk of miscarriage in their next pregnancy than women whose most recent pregnancy ended in miscarriage [7]. However, women who have had previous livebirths are not precluded from recurrent miscarriage.

Unlike sporadic miscarriage, recurrent miscarriage tends to occur even if the fetus has a normal chromosome complement [8].

Known risk factors for RM are genetic disorders, uterine pathologies, autoimmune diseases, acquired and inherited thrombophilias, endocrine dysfunctions, infections as well as environmental factors [9]. Other possible new risk factors for RM include nuclear hormone receptors expression like peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) as well as inappropriate levels of leptin and glycodelin [10]. In the literature, each suggested causal factor is frequently used to explain a specific percentage of all RM cases – this means that a multifactorial background is accepted at population level, but in the individual level of the couple, the syndrome is considered to be monofactorial. Due to the observation that several risk factors are frequently found in each RM couple, a group of researchers proposed that RM should be considered as a multifactorial disorder in each couple [11,12]. Still, in nearly 50% of RM women the underlying cause are unknown, and recurrent pregnancy loss remains devastating problem for patients and serious clinical challenge for physicians. Not surprisingly, patients and their physicians sometimes turn to empiric and alternative treatment regimens that are purported to increase the likelihood of a successful pregnancy, even when evidence of success and safety data are lacking. Therefore, research into improved diagnosis and development of new treatment strategies is essential.

empirycznej lub innych alternatywnych środków, które rzekomo mają zwiększyć prawdopodobieństwo ciąży zakończonej porodem, nawet jeśli brak jest dowodów ich skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, dlatego tak ważne jest poszukiwanie, nowych metod diagnozowania i strategii leczenia PN.

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

PRZYCZYNY ANATOMICZNE

Wydaje się, że wady anatomiczne macicy predysponują kobiety do reprodukcyjnych komplikacji, takich jak strata ciąży w pierwszym i drugim trymestrze, wyższy odsetek porodów przedwczesnych lub nieprawidłowe położenie płodu. Nieprawidłowości macicy mogą być sklasyfikowane jako wrodzone, wśród których znajdują się anomalie przewodów Müllera i wady powstałe wskutek ekspozycji na dietylstilbestrol lub jako nabyte, takie jak zrosty wewnątrzmaciczne i mięśniaki macicy. Anatomiczne wady macicy są najczęściej wykrywane podczas badania dwuręcznego, histerosalpingografii, histeroskopii lub ultrasonografii. W badaniach retrospektywnych dotyczących pacjentek z nieskorygowanymi nieprawidłowościami macicy stwierdzono, iż częściej doświadczają one poronień i porodów przedwczesnych. [13]

Wrodzone wady macicy

W ogólnej populacji wrodzone wady macicy (macica dwurożna, podwójna, przegroda macicy) występują u około 7-8%, kobiet, jednak według dostępnych publikacji, u kobiet z PN częstość ich występowania wynosi od 1,8% do 37,6% [14,15]. Tak duża rozbieżność odzwierciedla różnice w diagnostyce obrazowej i kryteriach ustalonych dla tych nieprawidłowości. Pośród najczęściej występujących wad należy wymienić przegrodę macicy, macicę podwójną i dwurożną [16]. Predyspozycja do nawracających poronień u kobiet z wrodzonymi wadami macicy może wynikać z nieprawidłowej implantacji zarodka (wiadomym jest, że przegroda macicy jest źle unaczyniona i pokryta skąpo rozwiniętym endometrium), niewystarczającego unaczynienia dostarczającego krew dla rozwijającego się płodu i łożyska, zmniejszonej objętości jamy macicy lub niewydolności cieśniowo-szyjkowej [17,18]. U pacjentek z PN oraz przegrodą macicy, najczęstszą spośród wad, odsetek poronień wynosi około 90%, a szansa na donoszenie ciąży jest równa zeru [19]. W przypadku macicy dwurożnej i niecałkowicie przegrodzonej, znaczącym czynnikiem rokowniczym dla przebiegu ciąży jest długość wolnej jamy macicy i obecność w niej ewentualnych zniekształceń [14].

Wrodzone wady macicy odpowiedzialne za występowanie poronień nawykowych mogą być skutecznie korygowane chirurgicznie i większość pacjentek ulega wyleczeniu po histeroskopowej lub laparoskopowej metroplastyce [16,17].

The aim of this review, is to summarize current concepts on etiology, diagnosis and treatment of recurrent pregnancy loss.

ANATOMICAL FACTORS

Anatomic uterine defects appear to predispose women to reproductive difficulties, including first- and second-trimester pregnancy losses, higher rates of preterm labor and abnormal fetal presentation. These anatomic abnormalities can be classified as congenital, including müllerian and diethylstilbestrol-related abnormalities, or acquired, such as intrauterine adhesions or leiomyomata. Uterine anatomic defects are mostly identified by bimanual examination, hysterosalpingogram, hysteroscopy, or sonohysterography. A retrospective review of patients with uncorrected abnormalities suggests that they undergo high rates of miscarriage and preterm delivery [13].

Congenital uterine abnormalities

The frequency of congenital uterine abnormalities (uterine bicornuate, septate, didelphic or arcuate) in the general population is about 7-8%, but in women with recurrent miscarriage it has been reported to be between 1,8% and 37,6% [14,15]. This wide range reflects differences in imaging techniques used and criteria set for abnormality. Among the most common malformations are the septate, bicornuate and didelphic uterus [16]. Women with uterine anomalies may be predisposed to recurrent pregnancy loss because of impairment of implantation (it is now recognized that the septum is rather avascular with poorly developed endometrium), inadequate vascularity to the developing embryo and placenta, reduced intraluminal volume, or cervical incompetence [17,18]. In RM women with a septate uterus, the most common abnormality, the incidence of miscarriage is about 90%, and the chance of achieving term pregnancy is none [19]. In patients with arcuate and subseptate uteri, significant to the outcome of pregnancy is the length of the remaining uterine cavity and the incidence of cavity distortion [14]. Fortunately, recurrent pregnancy losses resulting from congenital anatomical abnormalities are amenable to surgical correction and most of the patients RM patients may profit from hysteroscopic or laparoscopic metroplasty [16,17].

Nabyte wady macicy

- **Mięśniaki macicy.** Mięśniaki macicy są obecne nawet u 30% kobiet, lecz ich wpływ na przebieg ciąży nie jest jednoznaczny [20]. Patofizjologiczne znaczenie mięśniaków w PN zależy od ich rozmiarów i lokalizacji lecz mechanizm w jakim mięśniaki mogą spowodować wczesną stratę ciąży pozostaje niejasny [21]. Postulowano, że mięśniaki zajmują miejsce w jamie macicy, uniemożliwiając tym samym prawidłową implantację. Jednakże niedawno wykazano, że ekspresja HOX10 – genu regulującego różnicowanie komórek i zaangażowanego w proces implantacji jest niższa w macicy z mięśniakami niż w grupie kobiet z prawidłową macicą [22]. Istnieją przekonujące publikacje, według których prawdopodobieństwo donoszenia ciąży jest znacznie zmniejszone w przypadku obecności mięśniaków podśluzówkowych (zniekształcających jamę macicy), nieznacznie zmniejszone w przypadku obecności mięśniaków śródściennych, a wpływ mięśniaków podsurowicówkowych pozostaje niepewny [20,23]. Z wielu retrospektywnych badań wynika, że usunięcie mięśniaków podśluzówkowych zmniejsza ryzyko straty ciąży, a według niektórych z nich usunięcie mięśniaków śródściennych również może redukować odsetek poronień [23].
- **Zespół Ashermana.** Zespół Ashermana jest nabytą anomalią związaną z obecnością pourazowych zrostów wewnątrzmacicznych, częściowo lub całkowicie zamykających jamę macicy. Stan ten również związany jest z występowaniem poronień nawykowych [24]. Mniejsze uszkodzenie błony śluzowej jamy macicy może prowadzić do niejednorodnego zwłóknienia bez obecności znaczącej liczby zrostów, co czasem jest nazywane częściowym lub niecałkowitym zespołem Ashermana. W miejscach zajętych przez zrosty lub zwłókniałych ograniczona jest zdolność odpowiedzi endometrium na hormony steroidowe. Wśród kobiet z zespołem Ashermana, od 15 do 30% cierpi z powodu poronień nawykowych. Skuteczne histeroskopowe usunięcie zrostów w przypadku braku rozległego zwłóknienia endometrium może przywrócić reaktywność endometrium, prowadząc do regularnych krwawień miesięczkowych, a u około 50% pacjentek do zapłodnienia. Jednakże ryzyko straty ciąży pozostaje wysokie [25].
- **Niewydolność cieśniowo-szyjkowa.** Rozpoznanie niewydolności cieśniowo-szyjkowej oparte jest na obecności w wywiadzie poronienia w drugim trymestrze lub porodu przedwczesnego z charakterystycznym bezbolesnym rozwieraniem się szyjki macicy, wypadnięciem lub pęknięciem pęcherza płodowego oraz wydalaniem żywego płodu bez czynności skurczowej mięśnia macicy, czy krwawienia. Wysokie ryzyko niewydolności cieśniowo-szyjkowej może być skutkiem nieprawidłowości rozwojowych (defektu kolagenu lub ekspozycji na dietystilbestrol), jak również wcześniejszych urazów szyjki, takich jak

Acquired uterine abnormalities

- **Uterine fibroids.** Uterine fibroids are present in up to 30% of women, but their effect on pregnancy outcome is controversial [20]. The pathophysiologic input of myomas on RM depends on their size and localization but the mechanism by which fibroids could cause early pregnancy loss is unclear [21]. It was postulated that uterine fibroids have a space-occupying effect that impedes embryonic implantation. Recently, however, the expression of *HOX10*, a gene that controls differentiation and is involved in implantation, has now been shown to be lower in uteri with fibroids than in control group [22]. There is convincing data to suggest that reproductive outcome is significantly compromised with submucous fibroids (fibroids distorting the cavity), modestly compromised with intramural fibroids, and possibly compromised with subserosal fibroids [20,23]. It appears from a number of retrospective studies that removal of submucous fibroids reduces the risk of pregnancy loss, and according to some of them, removal of intramural fibroids may also decrease the rate of miscarriages [23].
- **The Asherman syndrome.** Asherman's syndrome is an acquired anomaly which is due to the presence of post-traumatic intrauterine adhesions, partly or completely obliterating the uterine cavity. It is also associated with RM – [24]. A lesser degree of damage to the endometrium may produce patchy fibrosis without a significant amount of intrauterine adhesion, which is sometimes called partial or incomplete Asherman's syndrome. Endometrial responsiveness to steroid hormones is reduced in areas affected by intrauterine adhesions or fibrosis. Among the women with Asherman's syndrome from 15 to 30% exhibit RM. Successful hysteroscopic division of the intrauterine adhesions in cases without extensive fibrosis may restore the responsiveness of the endometrium, leading to regular menstruation and approximately 50% of women will conceive. However, the risk of pregnancy loss remains high [25].
- **Cervical insufficiency.** Cervical insufficiency is a diagnosis based on a history of second trimester loss or early preterm delivery with characteristic painless cervical dilatation, prolapse or rupture of the membranes, and expulsion of a live fetus in the absence of contractions or bleeding. High risk of cervical insufficiency may result from developmental abnormality (abnormal collagen or diethylstilbestrol exposure) or previous trauma to the cervix such as dilatation and curettage, conization, cauterization as well as laceration by previous transvaginal cerclage or cervical rupture [26]. Unless effectively treated, this sequence may repeat in future pregnancies [27]. Once confirmed, classical cervical incompetence is treated with cerclage, which reinforces a weak cervix. Despite all the controversy with respect to cervical insufficiency and cerclage, for women with

rozszerzanie i łyżeczkowanie kanału szyjki, konizacja, kauteryzacja, czy rozdarcia szyjki przez poprzednio zakładany szew okrężny lub powstałe podczas porodu [26]. Bez skutecznego leczenia, poronienie lub poród przedwczesny powtórzy się w kolejnej ciąży [27]. Raz rozpoznana niewydolność jest wskazaniem do założenia szwu okrężnego, który chroni niewydolną szyjkę przed rozwieraniem. Pomimo wszystkich kontrowersji dotyczących niewydolności cieśniowo – szyjkowej i szwu okrężnego, dla kobiet z charakterystycznym wywiadem położniczym, założenie profilaktycznego szwu okrężnego wciąż wydaje się być najlepszym rozwiązaniem. Ultrasonografia przezpochwowa pozwala zmierzyć i ocenić długość i kształt szyjki, co pomaga wyłonić kobiety z grupy wysokiego ryzyka. Jednakże dotychczas nie wykazano korzyści płynących z zakładania szwu okrężnego jedynie ze wskazań ultrasonograficznych [28]. W grupach niskiego ryzyka szew okrężny nie jest przydatny, natomiast coraz większą rolę odgrywają krążki położnicze [29]. Ostatnie badania sugerują, że ratunkowy szew okrężny wraz z antybiotykoterapią, tokolizą i ścisłym pozostawianiem w łóżku może mieć większy wpływ na wzrost szans przeżycia noworodka niż przypuszczano dotychczas. Skuteczność szwu jest uwarunkowana obecnością odpowiedniego wywiadu położniczego, zastosowania profilaktyki antybiotykowej, jak również umiejętnościami i doświadczeniem operatora [30]. U niektórych kobiet z poprzednim nieskutecznym przezpochwowym szwem okrężnym, zalecano zakładanie szwu przezbrzusznego, jednakże w badaniach porównujących te dwie techniki, stwierdzono, że pomimo iż szew przezbrzuszny obniża śmiertelność okołoporodową noworodków, wiąże się on z większym ryzykiem poważnych powikłań operacyjnych [31].

ANOMALIE GENETYCZNE

Co najmniej 50-60% wszystkich poronień i około 5-6% poronień nawykowych jest związanych z anomaliami genetycznymi płodu, takimi jak trisomie autosomalne, mozaicyzm 46XX/48XX +16 +20, monosomia 45X, triploidia lub tetraploidia 92XXXX [32].

Najczęstszą przyczyną straty ciąży przed 10 tygodniem jest aneuploidia płodu [33]. Wśród spontanicznie poronionych płodów nieprawidłowości chromosomalne stwierdza w 50-60% przypadków. Błędy chromosomalne jako przyczyna niepowodzenia stają się coraz mniej powszechne wraz czasem trwania ciąży i są stwierdzane w około 30% strat w drugim trymestrze i tylko w 5% ciąż obumarłych w trzecim trymestrze [27].

Trisomie autosomalne

Są najczęściej stwierdzanymi nieprawidłowościami chromosomalnymi w przypadku poronień w pierwszym w trymestrze. Najczęściej spotykanymi błędami są trisomie 13,16,18,21 i 22 pary chromosomów, jednak u poronionych płodów diagnozowano trisomie wszystkich par poza parą pierwszą [34].

a characteristic history a prophylactic cervical cerclage may still be the best option. Transvaginal sonography used to measure and examine the length and shape of the cervix might help in the selection of asymptomatic but high-risk women. However, the benefit associated with cerclage for exclusively sonographic indication has not been demonstrated [28]. In low risk cases prophylactic cerclage is not useful and the pessary may play a role [29]. Recent studies suggest that emergency cerclage plus antibiotics, tocolysis, and bedrest, has a better chance to increase neonatal survival than previously thought. The success of cerclage is determined by detailed clinical history, prophylactic antibiotics as well as the skill and experience of the surgeon [30]. Abdominal cerclage has been advocated for selected women with previous failed vaginal cerclage. However, a systematic review comparing the two techniques concluded that although abdominal cerclage might reduce perinatal death, it is associated with a higher risk of serious operative complications [31].

GENETIC ABNORMALITIES

At least 50–60% of all miscarriages and 5-6% of recurrent pregnancy losses are associated with fetal cytogenetic abnormalities including autosomal trisomy, mosaicism 46XX/48XX +16 +20, monosomy 45 X, triploidy or tetraploidy 92XXXX [32]

Fetal aneuploidy is the most important cause of miscarriage before ten weeks gestation [33]. In 50 to 60 percent of spontaneously aborted embryos and early fetuses chromosomal abnormalities were found. Chromosomal errors become less common with advancing pregnancy and are found in approximately 30 percent of second-trimester losses but in only 5 percent of third-trimester stillbirths [27].

Autosomal trisomy

Is the most frequently identified chromosomal anomaly with first-trimester miscarriages. The most common autosomal trisomies are 13,16,18,21, and 22, however all trisomies except chromosome number 1 have been identified in abortuses [34].

Monosomia X (45X)

Jest najczęstszą izolowaną nieprawidłowością chromosomów płciowych, powodującą zespół Turnera, który z reguły kończy się poronieniem, czasem jednak dochodzi do urodzenia żywej dziewczynki.

Monosomie autosomalne

Zdarzają się rzadko i uniemożliwiają przeżycie zarodka.

Triploidia

Jest często związana z obecnością zaśniadu groniastego. Zaśniad groniasty częściowy może współistnieć z triploidią lub tylko trisomią 16 pary chromosomów. W większości przypadków płody te obumierają wczesnie, jednak opisano kilka przypadków, w których przeżyły dłużej i prezentowały szereg poważnych malformacji.

Tetraploidalne płody

Bardzo rzadko rodzą się żywe, najczęściej obumierają we wczesnym etapie ciąży

Nieprawidłowości strukturalne chromosomów

Rzadko są przyczyną poronień. Niektóre noworodki urodzone z translokacją zrównoważoną mogą nie prezentować rzadnych cech nieprawidłowości. Wśród płodów z wadami chromosomalnymi, płody z nieprawidłową liczbą chromosomów obumierają wcześniej niż te z prawidłową ich liczbą. Około 75% poronień płodów euploidialnych – ma miejsce przed 8 tygodniem ciąży, natomiast szczyt obumarć ciężi euploidialnych przypada na około 13 tydzień [35].

Nieprawidłowości w obrębie pojedynczych genów (n.p. talasemia)

Mogą prowadzić do późnych strat ciąży (w drugim i trzecim trymestrze) [36]. Wspomniane powyżej zaburzenia cytogenetyczne płodu najczęściej są przyczyną sporadycznych poronień, chyba że są wynikiem nieprawidłowości genetycznych rodziców, co zdarza się u 4% par z PN, w porównaniu do 0,2% w populacji ogólnej [37]. Zwykle jedno z partnerów jest nosicielem wzajemnej translokacji zrównoważonej, w której dochodzi do wymiany dwóch końcowych fragmentów różnych chromosomów lub translokacji robertsonowskiej, w której dochodzi do połączenia dwóch akrocentrycznych chromosomów [38]. Nosiciele zrównoważonej translokacji wzajemnej są fenotypowo normalni, lecz 50-70% ich gamet i płodów jest chromosomalnie niezrównoważonych, wskutek nieprawidłowej segregacji chromosomów w procesie mejozy. Co zaskakujące, prawie 85% nosicieli tych translokacji ma co najmniej jedno zdrowe dziecko, a odsetek żywych urodzeń wśród par ze strukturalnymi nieprawidłowościami chromosomów, które poczęły dziecko naturalnie jest wyższy (50-65%) niż obecnie osiągnięty po zapłodnieniu in-vitro i preimplantacyjnej diagnostyce genetycznej płodu (38%) [39,40].

Monosomy X (45,X)

Is the single most common specific chromosomal abnormality. These cause Turner syndrome, which usually results in abortion and much less frequently in live-born females.

Autosomal monosomy

Is rare and incompatible with life.

Triploidy

Is often associated with hydropic placental (molar) degeneration. Incomplete (partial) hydatidiform moles may be triploid or trisomic for only chromosome 16. Although these fetuses frequently abort early, the few carried longer are all grossly malformed.

Tetraploid Abortuses

are rarely live born and are most often aborted early in gestation.

Chromosomal structural abnormalities

Infrequently cause abortion. Some infants who are live born with a balanced translocation may appear normal. Chromosomally abnormal fetuses tend to abort earlier in gestation than those with euploidy. 75 percent of aneuploid abortions occurred before 8 weeks, whereas euploid abortions peaked at approximately 13 weeks [35].

Single gene disorders

(e.g. alpha thalassemia major) can contribute to late (second and third trimester) pregnancy losses [36]. Fetal cytogenetic aberrations mentioned above usually cause sporadic pregnancy loss, unless they are results of parental cytogenetic abnormalities, which happens in about 4% of couples with recurrent miscarriage, compared to 0.2% within control couples. [37] Usually one partner carries either a balanced reciprocal translocation, in which there is an exchange of two terminal segments from different chromosomes or a Robertsonian translocation, in which there is centric fusion of two acrocentric chromosomes [38]. Carriers of a balanced reciprocal translocation are phenotypically normal, but 50–70% of their gametes and embryos are unbalanced, because of abnormal segregation at meiosis. Surprisingly almost 85 percent have at least one healthy infant and the livebirth rate in couples with a structural chromosome abnormality who conceive spontaneously is higher (50–65%) than that currently achieved after in-vitro fertilisation and preimplantation genetic screening, which is about 38% [39,40].

Ponadto, zachowania reprodukcyjne w społeczeństwie uległy poważnej zmianie i coraz więcej kobiet decyduje o macierzyństwie odkładając na później. Duże badanie retrospektywne wykazało, że wiek matki podczas zapłodnienia jest silnym, niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia poronienia związanym ze wzrostem odsetka chromosomalnie nieprawidłowych zarodków [41,42]. Ryzyko straty ciąży wzrasta stopniowo po przekroczeniu 35 roku życia, wznosząc się od 9% w wieku 20-24 lat do 75% po ukończeniu 45 lat. Większość aneuploidii płodów powstaje wskutek błędów podczas pierwszego podziału mejotycznego oocytów, który rozpoczyna się w życiu płodowym i pozostaje nieukończony, aż do owulacji. U kobiet, które straciły co najmniej jeden trisomiczny płód stwierdzono mniejszą rezerwę jajnikową i wcześniejszy wiek wkraczania w menopauzę, w porównaniu do kobiet bez takich strat w wywiadzie [43,44]. U par doświadczających poronień nawykowych stwierdzono również zwiększoną ilość nieprawidłowości chromosomalnych w nasieniu, jednak tylko 7% trisomii płodu powstaje w wyniku błędów mejotycznych ojcowskiego pochodzenia [45,46].

Rutynowe badanie genetyczne materiału zabezpieczonego po poronieniu budzi wątpliwości, ponieważ jest kosztowne i nie musi odzwierciedlać faktycznego kariotypu płodu. Jednakże 2 poronienia następujące po sobie i wywiad obciążony stratą ciąży w drugim trymestrze lub urodzeniem dziecka z wadami powinno wzbudzić podejrzenie, iż jedno z rodziców jest nosicielem nieprawidłowości chromosomalnych [47]. Pary u których stwierdzono genetyczne nieprawidłowości powinny rozważyć preimplantacyjne badanie kariotypu płodu.

CZYNNIKI IMMUNOLOGICZNE

Mechanizmy immunologiczne są niezwykle ważne w przebiegu skutecznej implantacji. Adaptacja matczynej odpowiedzi immunologicznej w stosunku do płodu jest kluczowym czynnikiem w procesie wytworzenia jednostki płodowo-łożyskowej. Czynniki immunologiczne są odpowiedzialne za 65-75% poronień nawykowych, a 30% PN o nieznanym etiologii jest wynikiem zaburzeń immunologicznych matki. Dwa główne modele patofizjologiczne straty ciąży z przyczyn immunologicznych obejmują – teorię *autoimmunologiczną* – immunizację przeciwko antygenom własnym i teorię *alloimmunologiczną* – immunizację wobec antygenów obcych.

Czynniki autoimmunologiczne

Obecność autooprzeciwciał jest dużo częstsza u pacjentek z poronieniami nawykowymi w porównaniu do kobiet z nieobciążonym wywiadem położniczym. Są one stwierdzane u 18-43% kobiet z PN i są związane z występowaniem autoimmunologicznego zespołu upośledzającego reprodukcję – RAS (*Reproductive Autoimmune Syndrome*). Kliniczne objawy RAS obejmują:

Moreover, reproductive behaviour in our society has changed and many women now choose to delay child-bearing. A large prospective study has shown that maternal age at conception is a strong, independent risk factor for miscarriage due to an increase in chromosomally abnormal conceptions [41,42]. The risk of fetal loss increases steeply after the age of 35 years, rising from 9% at 20–24 years to 75% at 45 years and older. Most human aneuploidies arise from errors in the first meiotic division of the oocyte, which is initiated prenatally and is not complete until ovulation. Women who have lost at least one trisomic fetus have been reported to have a diminished ovarian reserve and to enter the menopause at an earlier age than those with no such history [43,44]. An increased rate of sperm chromosome abnormalities has also been reported in couples with recurrent miscarriage, but only 7% of fetal trisomies have been shown to arise from paternal meiotic errors [45,46].

Routine karyotyping of products of conception is questionable because its costly and may not accurately reflect the fetal karyotype. However, a second consecutive miscarriage and a history of second-trimester loss or fetal anomaly should raise the suspicion that an abnormal chromosome pattern is present in one parent [47]. Couples with an abnormal karyotype should consider preimplantation genetic counseling.

IMMUNOLOGICAL FACTORS

Immunological mechanisms are involved in successful implantation. Maternal adaptation of immunological responses to the implanting embryo is a key process in the establishment of the fetoplacental unit. Immunological factors are responsible for 65 – 75% of recurrent miscarriages and 30% of RM of “unknown aetiology” is actually a result of maternal immunological disorders. Two primary pathophysiological models of immunological pregnancy loss are the *autoimmune theory* – immunity against self and the *alloimmune theory* – immunity against another person.

Autoimmune factors

Autoantibodies are more common in patients with RM in comparison with control populations. They are found in 18-43% of patients with RM and they are associated with Reproductive Autoimmune Syndrome (RAS). Clinical symptoms of RAS include intrauterine growth retardation (IUGR), severe preeclampsia, HELLP syndrome, placental abruption, endometriosis, infertility and recurrent pregnancy loss. The antibodies commonly identified include thyroid antibodies (30%), antiphospholipid antibodies (2-20%) and antinuclear antibodies (35%) [24,48].

zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu (IUGR), ciężki stan przedzucawkowy, zespół HELLP, przedwczesne oddzielanie łożyska, endometriozę, niepłodność i poronienia nawracające. Przeciwciałami najczęściej stwierdzanymi w RAS są przeciwciała przeciwciężarowe (30%), przeciwciała antyfosfolipidowe (2-10%) i przeciwciała przeciwjądrowe (35%) [24,48].

Zespół antyfosfolipidowy – APS

Przeciwciała antyfosfolipidowe są rodziną około 20 przeciwciał, skierowanych przeciwko fosfolipidom oraz osoczym białkom wiążącym fosfolipidy. Wśród nich znajduje się antykoagulant toczniowy oraz przeciwciała antykardiolipinowe. Rozpoznanie APS wymaga spełnienia kryteriów określonych w tabeli 1 [49].

Częstość występowania zespołu antyfosfolipidowego u kobiet z poronieniami nawykowymi wynosi 15% [50]. Zespół antyfosfolipidowy jest najważniejszą podającą się terapii przyczyną powtarzających się poronień, natomiast kolejne pozbawione leczenia ciąży w 90% kończą się niepowodzeniem [51]. Tradycyjnie, straty ciąży związane z APS były przypisywane obecności zakrzepów i ognisk niedokrwienych w obrębie unaczynienia maciczno-łożyskowego [52,53]. Jednakże, zmiany te nie są ani powszechne ani specyficzne w doniesieniu do APS. Badania in vitro wykazały, że przeciwciała antyfosfolipidowe wpływają na mechanizm przekazywania sygnału kontrolującego reakcję doczesną, pobudzają apoptozę trofoblastu, zmniejszają przyleganie i inwazję trofoblastu oraz redukują syntezę i wydzielanie gonadotropiny kosmówkowej [54-57]. Skutki działania przeciwciał antyfosfolipidowych na trofoblast zostają zniesione in vitro przez niskocząsteczkową heparynę (LMWH) [58,59]. Ponadto, udowodniono, że terapia LMWH w połączeniu z aspiryną stosowana u kobiet z poronieniami nawykowymi w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego znacząco podnosi odsetek żywych urodzeń, pozwalając mu osiągnąć ponad 70% [60,61].

Toczeń rumieniowaty układowy

Toczeń rumieniowaty układowy – SLE (*systemic lupus erythematosus*) jest najczęstszym schorzeniem towarzyszącym APS. U pacjentek z SLE w 12-30% przypadków obecne są przeciwciała antykardiolipinowe i w 15-34% antykoagulant toczniowy. SLE w związku z częstą obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych był kojarzony z wieloma powikłaniami ciąży, takimi jak stan przedzucawkowy, ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu, zaburzenia rytmu serca płodu, poród przedwczesny i późne obumarcia wewnątrzmaciczne płodu [62]. Wśród pacjentek z SLE odsetek poronień wynosi średnio 10-15%, co znaczy, że jest porównywalny do częstości niepowodzeń w ogólnej populacji. Jednakże, odsetek wewnątrzmacicznych zgonów płodów w drugim i trzecim trymestrze wynoszący u kobiet z SLE średnio 8%, jest znacząco wyższy niż w grupie kontrolnej. Wyższy odsetek późnych niepo-

Antiphospholipid syndrome – APS

Antiphospholipid antibodies are a family of about 20 antibodies that are directed against phospholipids and phospholipid binding plasma proteins. They include lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. The diagnosis of APS requires fulfillment of the criteria defined in the international consensus statement (table 1) [49].

The prevalence of antiphospholipid syndrome in women with recurrent miscarriage is 15% [50]. Antiphospholipid syndrome is the most important treatable cause of recurrent miscarriage and subsequent untreated pregnancies in 90% end in miscarriage [51]. Traditionally, pregnancy loss associated with antiphospholipid antibodies has been ascribed to thrombosis and infarction of the uteroplacental vasculature [52,53]. However these findings are neither universal nor specific to antiphospholipid syndrome. In-vitro studies show that antiphospholipid antibodies interfere with the signal transduction mechanisms controlling endometrial cell decidualisation, promote trophoblast apoptosis; decrease trophoblast fusion, impair trophoblast invasion and reduce the synthesis and secretion of human chorionic gonadotrophin [54-57]. The effects of antiphospholipid antibodies on trophoblast function are reversed in vitro by lowmolecular-weight heparin.[58,59]

Furthermore, there is evidence that LMWH combined with aspirine in RM patients with APS significantly increases live birth rate, which achieves rate over 70% [60,61].

Systemic lupus erythematosus

Systemic lupus erythematosus (SLE) is by far the most common disease associated with APS. Patients with SLE have a 12-30% prevalence for ACL antibodies, and 15-34% for LAC antibodies. SLE, as associated with antiphospholipid antibodies, has been linked to many pregnancy complications such as preeclampsia, intrauterine growth restriction, fetal heart rate abnormalities, preterm deliveries and late pregnancy loss [62]. Patients with SLE have a median miscarriage rate of 10%, which is similar to the general population. However, the 8% median rate of fetal deaths in the second and third trimester among these patients is considerably higher than in control group. The higher late pregnancy loss rate is usually associated with the presence of antiphospholipid antibodies. Worse pregnancy outcome is associated with SLE which begins during pregnancy or with underlying renal disease [63-64].

Tab. 1. Skorygowane kryteria rozpoznania zespołu antyfosfolipidowego

Zespół antyfosfolipidowy może być rozpoznany jeśli spełnione jest przynajmniej jedno kryterium kliniczne i jedno laboratoryjne wymienione poniżej:
<p>Kryteria kliniczne</p> <p>1. Zakrzepica naczyniowa Jeden lub więcej epizod zakrzepicy żyłnej, tętniczej lub małych naczyń w jakimkolwiek narządzie lub tkance. Zakrzep musi być potwierdzony obiektywnym badaniem (np. jednoznacznie stwierdzony odpowiednim badaniem obrazowym lub histopatologicznym). Dla potwierdzenia histopatologicznego, powinien być obecny zakrzep bez ewidentnych cech zapalenia ściany naczynia.</p> <p>2. Straty ciąży (a) jedno lub więcej niewyjaśnione obumarcie morfologicznie prawidłowego płodu w 10 tyg lub powyżej 10 tygodnia ciąży, przy udokumentowanej w badaniu ultrasonograficznym lub w bezpośrednim badaniu prawidłowej morfologii płodu lub (b) jeden lub więcej poród przedwczesny przed 34 tygodniem ciąży morfologicznie prawidłowego noworodka z powodu: rzucawki, ciężkiego stanu przedrzucawkowego definiowanego według obowiązujących standardów lub rozpoznanych cech niewydolności łożyska lub (c) Trzy lub więcej niewyjaśnione następujące po sobie poronienia przed 10 tyg ciąży, przy wykluczeniu nieprawidłowości anatomicznych lub endokrynologicznych matki i wad chromosomalnych obojga rodziców</p>
<p>Kryteria laboratoryjne</p> <p>1. Antykoagulant toczniowy (LA) obecny w osoczu, w co najmniej dwóch oznaczeniach wykonanych w odstępie 12 tygodniowym, oznaczany zgodnie z wytycznymi International Society on Thrombosis and Haemostasis</p> <p>2. Przeciwciała antykardiolipinowe (aCL) w klasie IgG i/lub IgM obecne w surowicy w średnim lub wysokim mianie (n.p. >40 GPL lub MPL, lub > 99 percentyla), w co najmniej dwóch oznaczeniach wykonanych w odstępie 12 tygodniowym, oznaczanych metodą ELISA</p> <p>3. Przeciwciała przeciw b2 glikoproteinie - I w klasie IgG i/lub IgM obecne w surowicy lub osoczu krwi (w mianie > 99 percentyla), w co najmniej dwóch oznaczeniach wykonanych w odstępie 12 tygodniowym, oznaczanych metodą ELISA, zgodnie z zalecanymi procedurami</p>

Tab. 1. Revised classification criteria for the antiphospholipid syndrome

Antiphospholipid antibody syndrome (APS) is present if at least one of the clinical criteria and one of the laboratory criteria that follow are met
<p>Clinical criteria</p> <p>1. Vascular thrombosis One or more clinical episodes of arterial, venous, or small vessel thrombosis, in any tissue or organ. Thrombosis must be confirmed by objective validated criteria (i.e. unequivocal findings of appropriate imaging studies or histopathology). For histopathologic confirmation, thrombosis should be present without significant evidence of inflammation in the vessel wall.</p> <p>2. Pregnancy morbidity (a) One or more unexplained deaths of a morphologically normal fetus at or beyond the 10th week of gestation, with normal fetal morphology documented by ultrasound or by direct examination of the fetus, or (b) One or more premature births of a morphologically normal neonate before the 34th week of gestation because of: eclampsia or severe preeclampsia defined according to standard definitions, or recognized features of placental insufficiency, or (c) Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th week of gestation, with maternal anatomic or hormonal abnormalities and paternal and maternal chromosomal causes excluded.</p>
<p>Laboratory criteria</p> <p>1. Lupus anticoagulant (LA) present in plasma, on two or more occasions at least 12 weeks apart, detected according to the guidelines of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (Scientific Subcommittee on LAs/phospholipid-dependent antibodies)</p> <p>2. Anticardiolipin (aCL) antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma, present in medium or high titer (i.e. >40 GPL or MPL, or >the 99th percentile), on two or more occasions, at least 12 weeks apart, measured by a standardized ELISA.</p> <p>3. Anti-b2 glycoprotein-I antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma (in titer >the 99th percentile), present on two or more occasions, at least 12 weeks apart, measured by a standardized ELISA, according to recommended procedures</p>

wodzeń jest zwykle związany z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych. Toczeń rozpoczynający się w trakcie ciąży lub przebiegający z chorobą nerek wiąże się z gorszym rokowaniem położniczym [63,64].

Przeciwciała przeciwarczycowe (Antithyroid antibodies – ATA)

W ciągu ostatnich dziesięciu lat, większość lecz nie wszystkie badania wykazały statystycznie znaczący związek pomiędzy obecnością przeciwciał przeciwarczycowych (przeciw tyreoglobulinie – ATG, przeciw peroksydazie tarczycowej – ATPO) a wyższym ryzykiem wystąpienia poronienia. Ponadto, sugerowano, że przeciwciała przeciwarczycowe mogą służyć jako marker ciąży wysokiego ryzyka. Wśród kobiet w stanie eutyreozy z obecnością ATA odsetek poronień wynosi 17% w porównaniu do 8% u kobiet bez stwierdzonych przeciwciał przeciwarczycowych [65-67]. Jednakże, pacjentki z wysokim mianem ATA nie są obciążone wyższym ryzykiem straty ciąży niż kobiety z niskim mianem przeciwciał. Mechanizm oddziaływania ATA na ciążę pozostaje niejasny. Sugerowano, że związek pomiędzy PN a obecnością przeciwciał przeciwarczycowych może być skutkiem bezpośredniego oddziaływania przeciwciał na tkanki płodu, zmniejszonej rezerwy tarczycowej matki lub innych uogólnionych zaburzeń autoimmunologicznych, reprezentowanych przez ATA. U zarodków myszy z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, wykazano przeciwciała przeciw peroksydazie tarczycowej związane z błoną komórkową blastomerów już na etapie 8 – komórkowej moruli. To odkrycie ukazuje, że A-TPO mogą być bezpośrednio odpowiedzialne za poronienia nawykowe i wyższy odsetek niepłodności wśród pacjentek z autoimmunologicznymi schorzeniami tarczycy. [68]

Biorąc pod uwagę zapobieganie poronieniom, wykazano że podawanie tyroksyny kobietom w stanie eutyreozy z obecnymi przeciwciałami przeciwarczycowymi i poronieniami nawykowymi w wywiadzie może skutecznie zmniejszać ryzyko straty ciąży, pod warunkiem rozpoczęcia leczenia przed poczęciem lub w bardzo wczesnej ciąży [69,70]. Odsetek wczesnych poronień został zredukowany z 13 do 2%. Wyniki te potwierdzają hipotezę, że rezerwa tarczycowa podczas ciąży u kobiet z przeciwciałami przeciwarczycowymi jest niewystarczająca.

Przeciwciała przeciwjądrowe

Przeciwciała przeciwjądrowe – ANA (*antinuclear antibodies*) również były kojarzone z występowaniem poronień nawykowych, nawet u pacjentek bez stwierdzonej jawnej choroby autoimmunologicznej. Według większości opublikowanych prac, miano przeciwciał przeciwjądrowych u kobiet z PN było tylko nieznacznie podwyższone. Jednak takie miano ANA jest niespecyficzne i dość częste w populacji ogólnej, nawet u kobiet, które nie doświadczyły poronienia. Miano 1:160 i wyższe może mieć wpływ na proces implanta-

Thyroid antibodies

Over the past decade, most but not all studies have shown a significant association between the presence of thyroid antibodies (anti-TG, anti-TPO) and a higher miscarriage rate. Moreover, it has been suggested that thyroid autoantibodies may serve as a marker for at-risk pregnancies. Euthyroid women with a positive result for thyroid autoantibodies have a 17% rate of pregnancy loss compared with 8% for women without evidence of thyroid autoantibodies [65-67]. However, patients with high titers of thyroid autoantibodies do not show a higher rate of miscarriages compared with patients with low titers. The mechanisms involved remain speculative. It was suggested that the association between RM and thyroid antibodies may be a result of a direct effect of these autoantibodies on fetal tissue, decreased thyroid reserve or the thyroid antibodies representing an underlying more generalized defect in autoimmunity. In mice with autoimmune thyroiditis preimplantation embryos showed anti-TPO antibodies bound to the membrane of the blastomere of 8-cell to morula-stage embryos. These data may indicate that anti-TPO antibodies are directly involved in early abortion and higher infertility rates in autoimmune thyroid diseases [68].

Regarding prevention of miscarriage, it was shown that thyroxine administration to pregnant euthyroid women with positive thyroid autoantibodies and a history of recurrent abortions may be effective in reducing the number of miscarriages when given preconceptually or during the early stages of pregnancy [69,70]. The early abortion rate was reduced from 13 to 2%. These results emphasize the hypothesis that the thyroid reserve during pregnancy in women with thyroid antibodies is insufficient.

Antinuclear antibodies

Antinuclear antibodies (ANAs) have also been associated with recurrent pregnancy loss, even in patients without evidence of overt autoimmune disease. In most published studies, the ANA titers in women with recurrent miscarriages were only mildly elevated. However, these mild elevations are nonspecific and common in the general population (even in those with no history of pregnancy loss). Titer 1:160 and higher may influence implantation process or activate procoagulatory and inflammatory mechanism. Further studies are needed to prove or disprove role of ANA in pathomechanism recurrent miscarriages.

cji lub aktywować mechanizmy prokoagulacyjne i zapalne. By jednoznacznie potwierdzić lub wykluczyć udział przeciwciał przeciwdziałających w patomechanizmie poronień nawykowych potrzebne są dalsze badania.

CZYNNIKI ALLOIMMUNOLOGICZNE

Mechanizm, dzięki któremu organizm matki może tolerować w połowie allogeniczny płód pozostaje niejasny. Sugerowano, że ciąża wymaga uruchomienia czynników blokujących, które uniemożliwią odrzucenie obcych antygenów płodowych, pochodzących od ojca. Wysuwano na ten temat wiele hipotez i według niektórych autorów, kobieta nie wytworzy tych czynników blokujących jeśli ma antygeny zgodności tkankowej – HLA (*human leukocyte antigens*) podobne do partnera. Różnice genetyczne paradoksalnie mogą być korzystne dla matki i ojca, a w konsekwencji dla matki i płodu. Według innej teorii kolejnym zaburzeniem alloimmunologicznym prowadzącym do poronień nawykowych jest nieprawidłowa aktywność komórek NK (*natura killer cells*) oraz zwiększona liczba przeciwciał limfocytotoksycznych [27]. Proponowano wiele terapii, mających na celu korekcję tych nieprawidłowości, między innymi immunoterapię czynną lub bierną. W czynnej immunoterapii, podawano matce podskórnie leukocyty ojca, co miało polepszyć rozpoznawanie rozwijającego się płodu przez układ immunologiczny matki. W immunoterapii biernej, podawane dożylnie immunoglobuliny (IVIg) miały neutralizować krążące we krwi matki autoprzeciwciała, hamować reakcję cytotoksyczną dopełniacza i modulować uwalnianie cytokin. Pomimo, iż te metody są stosowane w leczeniu PN od lat, nie ma zgodnej opinii na temat ich mechanizmu działania i skuteczności. W literaturze istnieją doniesienia zarówno na temat korzystnych, jak i szkodliwych skutków immunoterapii [71-73].

Ostatnio w kilku badaniach stwierdzono niewielką korelację pomiędzy rokowaniem położniczym a zgodnością tkankową, obecnością przeciwciał leukocytotoksycznych skierowanych przeciwko antygenom ojca, jak również aktywnością komórek NK, a meta-analiza publikowanych badań nie wykazała żadnych znaczących korzyści płynących z immunizacji leukocytami ojca w porównaniu do grupy placebo [74-77]. W związku z tym według większości światowych towarzystw ginekologicznych – położniczych leczenie to nie może być zalecane. W pewnych grupach pacjentek z PN, między innymi u kobiet dotkniętych wtórnymi poronieniami nawykowymi, u kobiet powyżej 37 roku życia z czterema lub więcej stratami, jak również u kobiet z wysokim poziomem komórek NK CD56+CD3+ immunoterapia wydaje się być korzystna [78-80].

WRODZONE TROMBOFILIE

Prawidłowa ciąża prowadzi do zmian w hemostazie w kierunku stanu prozakrzepowego ze wzrostem stężenia czynników krzepnięcia i fibrynogenu oraz za

ALLOIMUNE FACTORS

The mechanisms that enable a mother tolerating semi-allogeneic fetus remain unclear. It was suggested that pregnancy requires the formation of blocking factors that prevent maternal rejection of foreign fetal antigens that are paternally derived. Many pathophysiological hypotheses have been put forward and some authorities suggested that a woman will not produce these serum blocking factors if she has human leukocyte antigens (HLAs) similar to those of her husband and that it may be paradoxically beneficial for mother and father and, hence, mother and fetus to be genetically dissimilar. Other alloimmune disorders posited to cause recurrent miscarriage, were altered natural killer (NK) cell activity and increased lymphocytotoxic antibodies [27]. A variety of therapies to correct these disorders have been suggested including active or passive immunotherapy. In active immunotherapy, paternal leukocyte injection is used to boost the subsequent maternal immune recognition of the developing conceptus. In passive immunotherapy, intravenous infusion of immunoglobulins (IVIg) may neutralize circulating maternal autoantibodies, inhibit complement-mediated cytotoxicity and modulate cytokine release. Although this therapy has been used for treatment of RM for years, there is no consensus on the mechanism of action and effectiveness of this method. There are conflicting data suggesting beneficial as well as harmful effects of immunotherapy [71-73].

Recently a number of studies have shown little correlation between pregnancy outcome and histocompatibility or the presence of antipaternal leukocytotoxic or blocking antibodies as well as NK cell activity and a meta-analysis showed no significant benefit of paternal leukocyte immunization on pregnancy outcome in RM patients when compared with placebo [74-77]. Therefore, according to ACOG, RCOG and PTG this treatment cannot be recommended. There are, however, few subgroups of RM patients that may benefit from immunotherapy including women secondary recurrent miscarriage, women over 37 years with four or more losses as well as women with high numbers of CD56+CD3+ natural killer cells [78-80].

INHERITED TROMBOPHILIAS

Normal pregnancy lead to haemostatic changes towards a procoagulatory state with an increase in concentrations of clotting factors and fibrinogen, and decreased levels of anticoagulant factors with reduced fibrinolytic activity [81]. Not surprisingly, the risk of venous thromboembolism increases 5- to 6-fold during pregnancy. Some genetic disorders of blood coagulation may also increase the risk of both arterial and venous thrombosis. It was observed that inherited thrombophilic disorders are more prevalent in woman with pregnancy-related venous thrombosis comparing to women with uncomplicated pregnancy. It was also postulated that

zmniejszeniem stężenia czynników antykoagulacyjnych i osłabioną aktywnością fibrynolityczną [81], dlatego też ryzyko wystąpienia epizodu zakrzepicy żyłnej wzrasta w ciąży 5-6 krotnie. Niektóre uwarunkowane genetycznie zaburzenia krzepnięcia mogą również potęgować ryzyko zakrzepicy zarówno w naczyniach żylnych, jak w tętniczych. Zaobserwowano, że w porównaniu do kobiet z prawidłową ciążą, wrodzone trombofilie stwierdzane są częściej u kobiet, u których w przebiegu ciąży rozwinęła się zakrzepica żylna, oraz u kobiet dotkniętych powikłaniami położniczymi, takimi jak poronienia nawykowe (PN), stan przedrzucawkowy, niewydolność łożyska i późna strata ciąży [25]. Jednak siła tej korelacji, różni się znacząco w różnych badaniach z uwzględnieniem czasu obumarcia ciąży. W związku z niewielką perfuzją łożyska na początku ciąży, trombofilie mogą mieć większe znaczenie w późniejszych etapach ciąży, co potwierdzono w kilku metaanalizach [82-84]. Niemniej jednak, w jednej z ostatnich metaanaliz stwierdzono, że kobiety z najczęstszymi wrodzonymi zaburzeniami krzepnięcia, znajdując się w grupie niewiele podwyższonego ryzyka późnej straty ciąży i nie są w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego, czy urodzenia dziecka z małą masą urodzeniową [85].

Wśród najdokładniej zbadanych trombofilii znajdują się niedobór białka C i S, oporność na aktywowane białko C spowodowane mutacją czynnika V Leiden lub inną, zmniejszona lub nieobecna aktywność antytrombiny III, mutacja genu protrombiny oraz mutacja genu reduktazy metylenotetrahydrofolianu, która powoduje hiperhomocysteinemię. W metaanalizie 31 badań, stwierdzono, że poronienia nawykowe występowały najczęściej u pacjentek z mutacją czynnika V Leiden i mutacją genu protrombiny [83]. Wykazano, że ta część pacjentek z PN znajduje się w ciągłym stanie prozakrzepowym, a w przestrzeniach międzykosmkowych ich łożysk stwierdzane są złogi fibryny [86]. Dokładny patofizjologiczny mechanizm leżący u podstaw strat ciąży u kobiet z wrodzonymi trombofiliami pozostaje nieznanym. Zakładano, że trombofilia może zwiększać ryzyko niewydolności łożyska z powodu dużych i małych zakrzepów i zawałów w jego obrębie, jak również wpływać na wzrost i różnicowanie trofoblastu, jednak korelacja pomiędzy nasileniem trombofilii wiążącej ciążę a patologicznym wyglądem łożyska jest niewielka [87-89]. Matczyna skłonność do zakrzepicy teoretycznie mogłaby niekorzystnie wpływać na implantację, czy rozwój krążenia maciczno-łożyskowego. Badanie kobiet poddanych zapłodnieniu *in vitro* wykazało, że udany transfer zarodka zdarzał się częściej u nosicielek mutacji czynnika V Leiden niż w grupie kontrolnej [90]. Przez kilka ostatnich lat uważano, że leczenie heparyną drobnocząsteczkową – LMWH (*low molecular weight heparin*) pacjentek z PN z rozpoznanymi wrodzonymi zaburzeniami krzepnięcia może być korzystne, a wcześniejsze nierandomizowane badania pokazywały znaczącą poprawę rokowania ciąży u pa-

women with inherited thrombophilia are more likely to develop several obstetric complications including recurrent pregnancy loss, pre-eclampsia, placental insufficiency and stillbirth [25]. As placental perfusion is minimal in very early pregnancy, thrombophilias may have greater clinical implications in later pregnancy, what was confirmed in some meta-analyses [82-84]. Nevertheless, recent meta-analysis concluded that women with the most common inherited thrombophilias and without antiphospholipid antibodies, appear not to be at increased risk of, pre-eclampsia or birth of SGA infants and to be only at a small absolute increased risk of late pregnancy loss [85].

The most widely studied thrombophilias include protein S and C deficiency, resistance to activated protein C caused by the factor V Leiden mutation or another; decreased or absent antithrombin III activity; the prothrombin gene mutation; and mutation in the gene for methylene tetrahydrofolate reductase that causes hyperhomocysteinemia. In a meta-analysis of 31 studies, recurrent miscarriage was most closely associated with the factor V Leiden and prothrombin gene mutation [83]. It seems that a subgroup of RM patients is in a permanent procoagulatory state and fibrin deposits are found in the intervillous space of their placenta [86]. The exact pathophysiological mechanisms that underly pregnancy loss in women with inherited thrombophilias are unknown. It is hypothesised that thrombophilias may increase the risk of placental insufficiency because of placental micro- and/or macro-vascular thrombosis, placental infarction as well as effects on trophoblast growth and differentiation, but there is a poor correlation between thrombophilia status and pathological appearance of the placenta in complicated pregnancies [87-89]. A maternal propensity for thrombosis could theoretically interfere with implantation or development of the uteroplacental circulation. However, more and more studies deny correlation between thrombophilia and increased risk of recurrent pregnancy loss and a study of women undergoing *in vitro* fertilization found that the likelihood of a successful embryo transfer was actually greater in carriers of the factor V Leiden mutation than in controls [90]. For few last years it was also postulated, that RM patients with known hereditary thrombophilia may benefit of treatment with low molecular weight heparin (LMWH) and previous nonrandomized studies indicated significant improvement of pregnancy outcome with low-molecular-weight heparin (LMWH) in such patients and in patients with unexplained recurrent pregnancy losses [91-95].

cjentek z trombofilią i u kobiet z PN o niewyjaśnionej etiologii leczonych LMWH [91-95].

Wielu klinicystów przyjęło LMWH jako część rutynowej terapii kobiet z łożyskowymi powikłaniami ciąży w wywiadzie i dodatnimi laboratoryjnymi markerami trombofilii, a część nawet przeniosło tę praktykę na pacjentki z wcześniejszymi powikłaniami ciąży bez stwierdzonej nadkrzepliwości zakładając, że mają one ukryte zaburzenia krzepnięcia, które kiedyś zostaną zdiagnozowane. Jednakże, znaczenie profilaktyki przeciwzakrzepowej w redukowaniu ryzyka PN, jak również innych naczyniowych powikłań ciąży związanych z wrodzonymi trombofiliami jest obecnie poddawane ocenie. Według wyników kanadyjskiego badania dotyczącego zastosowania heparyny i aspiryny (Hep – ASA trial) u 80% pacjentek z PN, kolejna ciąża zakończyła się powodzeniem niezależnie od zastosowanego leczenia (LMWH + aspiryna lub sama aspiryna) [96]. Ponadto, ukazuje się coraz więcej doniesień, że stosowanie aspiryny, czy heparyny nie przynosi pacjentkom z PN żadnych korzyści [97-99].

Obecnie, kobiety z poronieniami nawykowymi powinny być informowane o aktualnym stanie wiedzy dotyczącym leczenia, a LWMH powinna być uważana za leczenie eksperymentalne, dopóki nie ukażą się wyniki kontrolowanych prób klinicznych. Niezależnie jednak od wynikającego z trombofilii ryzyka dla przeżycia płodu, lekarze powinni być także świadomi konieczności zapobiegania chorobie zakrzepowo – zatorowej w tej grupie pacjentek, zwłaszcza podczas porodu [10].

Many clinicians have adopted low molecular weight heparin as part of routine care for women with a history of placenta-mediated complications who have tested positive for a laboratory marker of thrombophilia and some have even adopted this practice in women with prior pregnancy complications without thrombophilia, on the presumption that they harbour yet to be discovered thrombophilia. However, the role of thromboprophylaxis in reducing the risk of recurrent miscarriage and other vascular pregnancy complications associated with inherited thrombophilias and in patients with unexplained RM, without APS is currently being evaluated. In results of the heparin/aspirin (Hep- ASA) trial in Canada, surprisingly 80% of RM patients had a successful pregnancy regardless of treatment regimen (LMWH+ aspirin, aspirin alone or placebo) [96]. Moreover, recently there is increasing evidence that women with recurrent miscarriage and thrombophilia do not benefit from aspirin or heparin therapy [97-99]. At present, RM patients with thrombophilia should be informed about current data concerning treatment and LMWH could be considered as an experimental drug for RM patients until further data from controlled clinical trials.

Apart from the risk for fetal survival associated with thrombophilia, clinicians should also be aware of prevention of venous thromboembolism in this subgroup of RM patients, especially during childbirth [10].

Piśmiennictwo / References:

1. **Malewski Z.** Poronienie samoistne. W: Zbigniew Słomko (red.) Ginekologia T.1. Wyd.2. Warszawa. PZWL. 2008:586-88.
2. **Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF et al.** Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988;319:189-94.
3. **Chard T.** Frequency of implantation and early pregnancy loss in natural cycles. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1991;5:179-89.
4. **Carrington B, Sacks G, Regan L.** Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:591-597.
5. **Hogge WA, Byrnes AL, Lanasa MC et al.** The clinical use of karyotyping spontaneous abortions. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:397-400.
6. **Regan L.** Recurrent miscarriage. *BMJ* 1991;302:543-44.
7. **Jivraj S, Anstie B, Cheong YC et al.** Obstetric and neonatal outcome in women with a history of recurrent miscarriage: a cohort study. *Hum Reprod* 2001;16:102-06.
8. **Sullivan AE, Silver RM, LaCoursiere DY et al.** Recurrent fetal aneuploidy and recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol* 2004;104:784-88.
9. **Rai R, Regan L.** Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006; 368:601-611.
10. **Toth B, Jeschke U, Rogenhofer N et al.** Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment *J Reprod Immunol* 2010;85(1):25-32.
11. **Christiansen OB, Nybo Andersen AM, Bosch E et al.** Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2005;83:821-839.
12. **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.
13. **Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC et al.** Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001;7:161-74.
14. **Salim R, Regan L, Woelfer B et al.** A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 2003;18:162-66.
15. **Woelfer B, Salim R, Banerjee S et al.** Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by three-dimensional ultrasound screening. *Obstet Gynecol* 2001;98:1099-103.

16. **Porcu G, Cravello L, D'ercole C et al.** Hysteroscopic metroplasty for septate uterus and repetitive abortions: reproductive outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;88:81–84.
17. **Homer HA, Li TC, Cooke ID.** The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000;73:1–14.
18. **Fedele L, Bianchi S, Marchini M et al.** Ultrastructural aspects of endometrium in infertile women with septate uterus. *Fertil Steril* 1996;65:750–752.
19. **Saygili-Yilmaz E, Yildiz S, Erman-Akar M et al.** Reproductive outcome of septate uterus after hysteroscopic metroplasty. *Arch Gynecol Obstet* 2003;4:289–92.
20. **Hart R, Khalaf Y, Yeong CT et al.** A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception. *Hum Reprod* 2001; 16:2411–17.
21. **Bane AL, Gillan JE.** Massive perivillous fibrinoid causing recurrent placental failure. *BJOG* 2003;110:292–295.
22. **Rackow BW, Taylor HS.** Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2010;93(6):2027–34.
23. **Bajekal N, Li TC.** Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Hum Reprod* 2000;6: 614–620.
24. **Li TC, Makris M, Tomsu M et al.** Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod* 2002;8:463–481.
25. **Porter TF, Scott JR.** Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005;19(1):85–101.
26. **ACOG practice bulletin : Cervical insufficiency.** *Int J Gynecol Obstet* 2004;85:81–89.
27. **Williams obstetrics**
28. **Althusius SM, Dekker GA, van Geign HP et al.** Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial (CIPRACT): study design and preliminary results. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:823–29.
29. **Kimber-Trojnar Z, Patro-Malysza J, Leszczyńska-Gorzela B et al.** Pessary use for the treatment of cervical incompetence and prevention of preterm labour. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(12):1493–9.
30. **Fox NS, Chervenak FA.** Cervical cerclage: a review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv.* 2008;Jan,63(1):58–65.
31. **Zaveri V, Aghajafari F, Amankwah K et al.** Abdominal versus vaginal cerclage after a failed transvaginal cerclage: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:868–72.
32. **Malinowski A, Wilczyński JR.** Poronienia nawykowe. W: Paszkowski T. (red.). *Patologia wczesnej ciąży.* IZT, Lublin. 2004:67–100.
33. **Kalousek DK, Pantzar T, Tsai M et al.** Early spontaneous abortion: morphologic and karyotypic findings in 3912 cases. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1993;29:53–61.
34. **Bianco K, Caughey AB, Shaffer BL et al.** History of miscarriage and increased incidence of fetal aneuploidy in subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1098–102.
35. **Kajii T, Ferrier A, Niikawa N et al.** Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortions. *Hum Genet* 1980;55:87–98.
36. **Laurino MY, Bennett RL, Saraiya DS et al.** Genetic evaluation and counseling of couples with recurrent miscarriage: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2005;14:165–181.
37. **Franssen MT, Korevaar JC, Leschot NJ et al.** Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case–control study. *BMJ* 2005;331:137–141.
38. **Clifford K, Rai R, Watson H et al.** An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994;9:1328–32.
39. **Carp H, Feldman B, Oelsner G et al.** Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2004;81:1296–301.
40. **Braude P, Pickering S, Flinter F et al.** Preimplantation genetic diagnosis. *Nat Rev Genet* 2002;3:941–53.
41. **Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P et al.** Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000;320:1708–12.
42. **Hassold T, Chiu D.** Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Hum Genet* 1985;70:11–17
43. **Freeman SB, Yang Q, Allran K et al.** Women with a reduced ovarian complement may have an increased risk for a child with Down syndrome. *Am J Hum Genet* 2000;66:1680–83.
44. **Kline J, Kinney A, Levin B et al.** Trisomic pregnancy and earlier age at menopause. *Am J Hum Genet* 2000;67:395–404.
45. **Giorlandino C, Calugi G, Iaconianni L et al.** Spermatazoa with chromosomal abnormalities may result in a higher rate of recurrent abortion. *Fertil Steril* 1998; 70: 576–77.
46. **Robinson WP, Bernasconi F, Lau A et al.** Frequency of meiotic trisomy depends on involved chromosome and mode of ascertainment. *Am J Med Genet* 1999;84:34–42.
47. **Stephenson MD.** Management of recurrent early pregnancy loss. *J Reprod Med* 2006;51:303–310.
48. **Yetman DL, Kuttah WH.** Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: Prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. *Fertil Steril* 1996;66:540–46.
49. **Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al.** International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
50. **Rai RS, Regan L, Clifford K et al.** Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 1995;10:2001–05.
51. **Rai RS, Clifford K, Cohen H et al.** High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995;10:3301–04.
52. **Sebire NJ, Backos M, El Gaddal S et al.** Placental pathology, antiphospholipid antibodies, and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. *Obstet Gynecol* 2003;101:258–63.
53. **Van Horn JT, Craven C, Ward K et al.** Histologic features of placentas and abortion specimens from women with antiphospholipid and antiphospholipid-like syndromes. *Placenta* 2004;25:642–48.
54. **Mak IY, Brosens JJ, Christian M et al.** Regulated expression of signal transducer and activator of transcription, Stat5, and its enhancement of PRL expression in human endometrial stromal cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2581–88.
55. **Bose P, Black S, Kadyrov M et al.** Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 23–30.

56. **Lyden TW, Vogt E, Ng AK et al.** Monoclonal antiphospholipid antibody reactivity against human placental trophoblast. *J Reprod Immunol* 1992;22:1–14.
57. **Di Simone N, Castellani R, Caliandro D et al.** Antiphospholipid antibodies regulate the expression of trophoblast cell adhesion molecules. *Fertil Steril* 2002; 77: 805–11.
58. **Bose P, Black S, Kadyrov M et al.** Adverse effects of lupus anticoagulant positive blood sera on placental viability can be prevented by heparin in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:2125–31.
59. **Quenby S, Mountfield S, Cartwright JE et al.** Effects of low-molecular-weight and unfractionated heparin on trophoblast function. *Obstet Gynecol* 2004;104:354–61.
60. **Empson M, Lassere M, Craig JC et al.** Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002;99:135–44.
61. **Rai R, Cohen H, Dave M et al.** Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997;314:253–57.
62. **Branch DW, Andres R, Digre KB et al.** The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989;73(4):541–5.
63. **Magid MS, Kaplan C, Sammaritano LR et al.** Placental pathology in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(1): 226–34.
64. **Alarcon-Segovia D, Perez-Vazquez ME, Villa AR et al.** Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992;21(5):275–86.
65. **Singh A, Dantas ZN, Stone SC et al.** Presence of thyroid antibodies in early reproductive failure: biochemical versus clinical pregnancies. *Fertil Steril* 1995;63:277–281.
66. **Bussen S, Steck T.** 1995 Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod* 1995;10:2938–2940.
67. **Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH et al.** Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990;264:1422–1425.
68. **Lee YL, Ng HP, Lau KS et al.** Increased fetal abortion rate in autoimmune thyroid disease is related to circulating TPO autoantibodies in an autoimmune thyroiditis animal model. *Fertil Steril* 2009;91:2104–2109.
69. **Vaquero E, Lazzarin N, Carolis D et al.** Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutic approach. *Am J Reprod Immunol* 2000;43: 204–208.
70. **Glinoe D.** Editorial: miscarriage in women with positive anti-TPO antibodies: is thyroxine the answer? *J Endocrinol Metab* 2006;91:2500–2501.
71. **Nonaka T, Takakuwa K, Ooki I et al.** Results of immunotherapy for patients with unexplained primary-recurrent abortions—prospective non-randomized cohort study. *Am J Reprod Immunol* 2007;58:530–536.
72. **Gharesti-Fard B, Zolghadri J, Kamali-Sarvestani E.** Effect of leukocyte therapy on tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma production in patients with recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 2008;59:242–250.
73. **Leong H, Stachnik J, Bonk ME et al.** Unlabeled uses of intravenous immune globulin. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:1815–1824.
74. **Scott JR, Rote NS, Branch DW.** Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death. *Obstet Gynecol* 1987;70:645–656.
75. **Smith JB, Cowchock FS.** Immunological studies in recurrent spontaneous abortion: effects of immunization of women with paternal mononuclear cells on lymphocytotoxic and mixed lymphocyte reaction blocking antibodies and correlation with sharing of HLA and pregnancy outcome. *J Reprod Immunol* 1988;14:99–113.
76. **Morikawa M, Yamada H, Kato EH et al.** NK cell activity and subsets in women with a history of spontaneous abortion. Cause, number of abortions, and subsequent pregnancy outcome. *Gynecol Obstet Nvest* 2001;52:163–167.
77. **Scott JR.** Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst. Rev.*2003, CD000112.
78. **Hutton B, Sharma R, Fergusson D et al.** Use of intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage: A systematic review. *BJOG* 2007;114:134–142.
79. **Christiansen OB, Pedersen B, Rosgaard A et al.** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: evidence for a therapeutic effect in women with secondary recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2002;17:809–816.
80. **Van Den Heuvel MJ, Peralta CG, Hatta K et al.** Decline in number of elevated blood CD3(+) CD56(+) NKT cells in response to intravenous immunoglobulin treatment correlates with successful pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2007;58:447–459.
81. **Brenner B.** Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004;114:409–414.
82. **Kupferminc MJ.** Thrombophilia and pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol* 2003;1:111.
83. **Rey E, Kahn SR, David M et al.** Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901–908.
84. **Roque H, Paidas MJ, Funai EF et al.** Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2004;91:290–295.
85. **Rodger MA, Betancourt MT, Clark P et al.** Lindqvist PG, Dizon-Townson D, et al. (2010) 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* 7(6): e1000292. doi:10.1371/journal.pmed.1000292.
86. **Rai R, Tuddenham E, Backos M et al.** Thromboelastography, whole-blood haemostasis and recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2003;18:2540–2543.
87. **Many A, Schreiber L, Rosner S et al.** Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2001;98:1041–1044.
88. **Sikkema JM, Franx A, Bruinse HW et al.** Placental pathology in early onset pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction in women with and without thrombophilia. *Placenta* 2002;23:337–342.
89. **Morssink LP, Santema JG, Willemsse F.** Thrombophilia is not associated with an increase in placental abnormalities in women with intrauterine fetal death. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:566–567.

90. **Gopel W, Kim D, Gortner L.** Prothrombotic mutations as a risk factor for preterm birth. *Lancet* 1999;353:1411–1412.
91. **Ghosh K, Shetty S, Vora S et al.** 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 Hemost* 2008;14:174–179.
92. **Brenner B.** Thrombophilia and pregnancy loss in first intended pregnancy. *J Thromb Haemost* 2005;3:2176–2177.
93. **Brenner B.** Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy complications – yes. *J Thromb Haemost* 2003;1:2070–2072.
94. **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;1:433–438.
95. **Paidas M, Ku DH, Triche E et al.** Does heparin therapy improve pregnancy outcome in patients with thrombophilias? *J Thromb Haemost* 2004;2:1194–1195.
96. **Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA et al.** Low molecular Weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA trial. *J Rheumatol* 2009;36(2):279–287.
97. **Bick RL, Baker WF Jr.** Hereditary and acquired thrombophilia in pregnancy. W: Bick RL (red.) *Hematological Complications in Obstetrics, Pregnancy, and Gynecology*. United Kingdom, Cambridge University Press, 2006, p 122.
98. **Kutteh WH, Triplett DA.** Thrombophilias and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006;1:54–66.
99. **Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M et al.** Aspiring or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD004734, 2009.