

# Ponavljani spontani pobačaji

---

Ljilja, Božidar

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:074468>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-08**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Božidar Ljilja**

**PONAVLJANI SPONTANI POBAČAJI**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za ženske bolesti i porode KB Merkur, pod mentorskim vodstvom izv. prof. dr. sc. Željka Duića, prim. dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## POPIS KRATICA

ACOG	Američko društvo opstetričara i ginekologa ( <i>engl. American College of Obstetricians and Gynecologists</i> )
ASRM	Američko društvo za reproduktivnu medicinu ( <i>engl. American Society for Reproductive Medicine</i> )
beta hCG	beta humani korionski gonadotropin ( <i>engl. beta-human chorionic gonadotropin</i> )
DGGG, OEGGG, SGGG	Njemačko društvo za ginekologiju i opstetriciju (DGGG); Austrijsko društvo za ginekologiju i opstetriciju (OEGGG); Švicarsko društvo za ginekologiju i opstetriciju (SGGG) ( <i>njem. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG); Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG); Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)</i> )
ESHRE	Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju ( <i>engl. European Society of Human Reproduction and Embryology</i> )
G-CSF	faktor stimulacije kolonija granulocita ( <i>engl. granulocyte colony stimulating factor</i> )
ITM	indeks tjelesne mase
IVF	in vitro oplodnja ( <i>engl. in vitro fertilization</i> )
LMWH	niskomolekularni heparin ( <i>engl. low molecular weight heparin</i> )
MR	magnetska rezonanca
OR	omjer izgleda ( <i>engl. odds ratio</i> )
PCOS	sindrom policističnih jajnika ( <i>engl. polycystic ovary syndrome</i> )
RCOG	Društvo opstetričara i ginekologa Ujedinjenog Kraljevstva ( <i>engl. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists</i> )
RR	relativni rizik ( <i>engl. relative risk</i> )
TSH	tireotropin ( <i>engl. thyroid-stimulating hormone</i> )

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. DEFINICIJA I EPIDEMIOLOGIJA PONAVLJANIH SPONTANIH POBAČAJA.....	3
3. DIJAGNOZA I LIJEČENJE RELEVANTNIH RIZIČNIH ČIMBENIKA .....	5
3.1. ŽIVOTNI STIL, PONAŠANJE I OKOLIŠ.....	5
3.1.1. STRES .....	5
3.1.2. KOFEIN .....	5
3.1.3. ALKOHOL.....	6
3.1.4. NIKOTIN .....	6
3.1.5. DEFICIJENCIJA VITAMINA D .....	6
3.1.6. INDEKS TJELESNE MASE.....	7
3.2. GENETIKA.....	8
3.2.1. KROMOSOMSKE ANOMALIJE PLODA .....	8
3.2.2. POREMEĆAJI GENETSKOG MATERIJALA RODITELJA.....	8
3.2.3. PRENATALNA DIJAGNOSTIKA .....	9
3.2.4. PREIMPLANTACIJSKA DIJAGNOSTIKA .....	10
3.3. ANATOMIJA .....	11
3.3.1. KONGENITALNE MALFORMACIJE MATERNICE.....	11
3.3.2. STEČENE MALFORMACIJE MATERNICE (ADHEZIJE, MIOMI I POLIPI).....	12
3.3.2.1. INTRAUTERINE ADHEZIJE .....	12
3.3.2.2. MIOMI MATERNICE.....	12
3.3.2.3. POLIPI.....	14
3.3.3. CERVICALNI INTEGRITET .....	15
3.4. MIKROBIOLOŠKI ČIMBENICI .....	16
3.4.1. KRONIČNI ENDOMETRITIS .....	16
3.4.2. CERVIKOVAGINALNI MIKROBIOM .....	17
3.5. ENDOKRINI ČIMBENICI .....	18
3.5.1. PROGESTERON.....	18
3.5.2. SINDROM POLICISTIČNIH JAJNIKA (PCOS).....	19
3.5.3. POREMEĆAJI RADA ŠTITNJAČE .....	20
3.5.4. PROLAKTIN.....	21
3.5.5. ŠEĆERNA BOLEST .....	21

3.6. PSIHOLOŠKI ČIMBENICI .....	23
3.6.1. DIJAGNOZA PSIHOLOŠKIH ČIMBENIKA .....	23
3.6.2. LIJEČENJE PSIHOLOŠKIH ČIMBENIKA .....	24
3.7. IMUNOSNI ČIMBENICI .....	26
3.7.1. AUTOIMUNOSNI ČIMBENICI.....	26
3.7.2. ALOIMUNOSNI ČIMBENICI.....	27
3.7.2.1. GLUKOKORTIKOIDI .....	27
3.7.2.2. INTRAVENSKI IMUNOGLOBULINI (IVIG).....	28
3.7.2.3. LIPIDNE INFUZIJE.....	28
3.7.2.4. LIJEČENJE IMUNIZACIJOM LIMFOCITIMA DONORA .....	28
3.7.2.5. BLOKATORI TNF-ALFA RECEPTORA .....	29
3.8. PRIROĐENI POREMEĆAJI KOAGULACIJE.....	30
3.8.1. MUTACIJA FAKTORA V LEIDEN .....	30
3.8.2. MUTACIJA GENA ZA PROTROMBIN (FAKTOR II).....	30
3.8.3. POLIMORFIZMI FAKTORA XIII .....	31
3.8.4. DEFICIJENCIJA ANTITROMBINA .....	31
3.8.5. DEFICIJENCIJA PROTEINA C.....	31
3.8.6. DEFICIJENCIJA PROTEINA S.....	31
3.8.7. REZULTATI METAANALIZA .....	31
3.8.8. LIJEČENJE ŽENA S POVEĆANIM RIZIKOM TROMBOFILJSKIH DOGAĐAJA .....	32
3.8.9. ACETILSALICILNA KISELINA U LIJEČENJU PRIROĐENIH POREMEĆAJA KOAGULACIJE .....	32
3.9. MUŠKI ČIMBENIK.....	33
3.10. IDIOPATSKI PONAFLJANI SPONTANI POBAČAJI .....	34
3.10.1. LIJEČENJE IDIOPATSKIH PONAFLJANIH SPONTANIH POBAČAJA .....	34
3.10.1.1. PROGESTERON .....	35
3.10.1.2. ENDOMETRIAL SCRATCHING .....	35
3.10.1.3. LIJEČENJE IMUNIZACIJOM LIMFOCITIMA DONORA .....	36
3.10.1.4. INTRAVENSKI IMUNOGLOBULINI (IVIG).....	36
3.10.1.5. PREDNIZOLON.....	36
3.10.1.6. ANTIKOAGULANSI .....	37
3.10.1.7. FOLNA KISELINA .....	37

3.10.1.8. INTRALIPIDNA TERAPIJA .....	37
3.10.1.9. G-CSF .....	37
4. PREPORUKE ZA LIJEČENJE PONAVLJANIH SPONTANIH POBAČAJA .....	38
5. ZAHVALA .....	42
6. POPIS LITERATURE .....	43
7. ŽIVOTOPIS .....	61

## SAŽETAK

**NASLOV RADA:** Ponavljani spontani pobačaji

**AUTOR:** Božidar Ljilja

Definicija ponavljanih spontanih pobačaja nije jedinstveno prihvaćena, a prema većini smjernica stručnih društava ona se odnosi na gubitak tri ili više trudnoća prije 24. tjedna gestacije. Ovo stanje pogađa oko 1-2% parova koji pokušavaju začeti, što ga čini značajnim problemom reproduktivnog zdravlja. Mogu imati različite uzroke, uključujući genetske, strukturalne, hormonske, autoimunosne, infektivne i uzroke povezane s načinom života. Genetski uzroci često uključuju kromosomske abnormalnosti kod jednog ili oba roditelja. Strukturne abnormalnosti maternice, poput septuma, mioma ili adhezija, također mogu dovesti do ponavljanih spontanih pobačaja. Hormonske neravnoteže, uključujući poremećaje štitnjače i defekt lutealne faze, značajni su čimbenici. Autoimunosne bolesti, poput antifosfolipidnog sindroma, i određene infekcije dodatno povećavaju rizik. Povećana dob majke, pušenje, pretjerana konzumacija alkohola i pretilost dodatni su čimbenici rizika. Dijagnoza uključuje sveobuhvatnu evaluaciju oba partnera te uzimanje detaljne opstetričke anamneze, fizikalni pregled, genetsko testiranje (kariotipizacija) za identifikaciju kromosomskih abnormalnosti i slikovne studije kao što su ultrazvuk i histeroskopija za otkrivanje abnormalnosti maternice. Krvni testovi provode se radi procjene razine hormona i funkcije imunološkog sustava. Strategije liječenja prilagođene su uzroku. Strukturne abnormalnosti mogu zahtijevati kirurške intervencije, poput histeroskopske resekcije septuma maternice ili mioma. Hormonske neravnoteže liječe se hormonskom terapijom, poput suplementacije progesteronom. Autoimunosne bolesti često zahtijevaju antikoagulanse, primjerice niske doze aspirina ili heparina. Ključne su promjene načina života, uključujući prestanak pušenja, smanjenje unosa alkohola i postizanje zdrave tjelesne težine. U slučajevima genetskih abnormalnosti, mogu se razmatrati opcije poput preimplantacijskog genetskog testiranja ili donorskih gameta. Prognoza za parove s ponavljanim spontanim pobačajima varira, ali mnogi postižu uspješne trudnoće uz odgovarajuće liječenje i podršku. Bitno je kontinuirano praćenje i multidisciplinarni pristup koji uključuje opstetričare, genetičare i reproduktivne specijaliste. Ponavljani spontani pobačaji su složeno i emocionalno izazovno stanje koje zahtijeva temeljitu evaluaciju i individualizirano liječenje.

**KLJUČNE RIJEČI:** spontani pobačaj, ponavljani spontani pobačaji, trudnoća, gubitak trudnoće



## **SUMMARY**

**TITLE:** Recurrent spontaneous abortions

**AUTHOR:** Božidar Ljilja

Definition of recurrent spontaneous abortions isn't universally recognized, however, most professional associations define it as a loss of three or more pregnancies before the 24th week of gestation. It affects about 1-2% of couples trying to conceive. Causes include genetic, structural, hormonal, autoimmune, infectious and lifestyle-related factors. Genetic causes often involve chromosomal abnormalities in one or both parents. Structural abnormalities of the uterus, such as septum, fibroids or adhesions, can also lead to recurrent spontaneous abortions. Hormonal imbalances, including thyroid disorders and luteal phase defects, are significant contributors. Autoimmune conditions such as antiphospholipid syndrome and certain infections further increase the risk. Advanced maternal age, smoking, excessive alcohol consumption and obesity are additional risk factors. Diagnosing recurrent spontaneous abortions includes a comprehensive evaluation of both partners. This involves a detailed medical history, physical examination, genetic testing (karyotyping) to identify chromosomal abnormalities and imaging studies such as ultrasound and hysteroscopy to detect uterine abnormalities. Blood tests are conducted to assess hormone levels and immune function. Treatment strategies are tailored to the underlying cause. Structural abnormalities may require surgical interventions, such as hysteroscopic resection of a uterine septum or fibroids. Hormonal imbalances are managed with hormone therapy, such as progesterone supplementation. Autoimmune disorders often require anticoagulants, such as low-dose aspirin or heparin. Lifestyle modifications, including smoking cessation, reducing alcohol intake and achieving a healthy weight, are crucial. In cases of genetic abnormalities, options like preimplantation genetic testing or donor gametes may be considered. The prognosis for couples varies, but many achieve successful pregnancies with appropriate treatment and support. Continuous monitoring and a multidisciplinary approach involving obstetricians, geneticists, and reproductive specialists are essential. Recurrent spontaneous abortions are a complex and emotionally challenging condition requiring thorough evaluation and individualized treatment.

**KEY WORDS:** spontaneous abortion, recurrent spontaneous abortions, pregnancy, pregnancy loss

## 1. UVOD

Spontani pobačaj predstavlja značajnu emocionalnu traumu za ženu i njezinog partnera. Ponavljani spontani pobačaji mogu dodatno intenzivirati traumu, povećati anksioznost i uzrokovati pad kvalitete života (1). Toffol i sur. navode da ponavljani spontani pobačaji za parove predstavljaju gubitak željenog djeteta zajedno sa svim željama i planovima za budućnost obitelji. Osjećaj gubitka, tuge i neuspjeha, čest nakon gubitka jedne trudnoće, često se intenzivira ponavljanim gubicima trudnoće. Dokazano je da spontani pobačaji i ponavljani spontani pobačaji negativno utječu na mentalno zdravlje parova, uzrokujući, između ostalog, i depresiju (2).

Muškarci i žene različito se nose s ponavljanim spontanim pobačajima, a istraživanja pokazuju da su kod žena češće odgovorni za nastanak depresije (3). Studije su pokazale da parovi nakon spontanog pobačaja žele znati uzrok pobačaja i žele terapiju kako bi spriječili potencijalni gubitak sljedeće trudnoće. Parovi, posebice žene, istaknuli su važnost razumijevanja i empatije medicinskog osoblja. Liječnik može predložiti profesionalno savjetovanje, ako smatra da za njime postoji opravdana potreba. Studije su pokazale želju trudnica za detaljnim planom skrbi prvog tromjesečja tijekom sljedeće trudnoće, koja može biti s ili bez terapije pretpostavljenog uzroka gubitka trudnoće. Pri tome preferiraju konzistentno vođenje trudnoće od strane jednog liječnika, koji je detaljno upoznat s njihovom opstetričkom anamnezom. Savjetuje se napraviti prvi ultrazvučni pregled nakon pozitivnog testa na trudnoću, a potom svaka dva tjedna, što je češće od uobičajenog (trudnica niskorizične trudnoće u Republici Hrvatskoj ima pravo na tri ultrazvučna pregleda). Oba partnera trebaju skrb, a postoje razlike u potrebama skrbi između žena i muškaraca. Emocionalne potrebe muškaraca nedovoljno su istražene, na što ukazuje činjenica da su studije daleko češće fokusirane na majke u odnosu na očeve. Žene, za razliku od muškaraca, u većem postotku zahtijevaju razumijevanje medicinskog osoblja i potporu prijatelja (4,5). Studije su pokazale da pristup ženama empatijom i razumijevanjem može poboljšati nošenje s ponavljanim spontanim pobačajima te da može povećati vjerojatnost uspješne sljedeće trudnoće (6).

Dijagnostika i terapija ponavljanih spontanih pobačaja varira zbog više razloga. Jedan od razloga neusklađenost je osnovne terminologije, odnosno treba li definirati ponavljani spontani pobačaj kao klinički entitet već nakon dva ili tek nakon tri spontana pobačaja. Sljedeći razlog neusklađenost je vremenskog intervala koji obuhvaća definicija spontanog pobačaja. Naime, u

hrvatskoj kliničkoj praksi spontani se pobačaj definira kao neželjeni završetak trudnoće prije navršena 22 tjedna trudnoće ili gubitak ploda mase manje od 500 grama (7). S druge strane, zajedničke smjernice za Njemačku, Austriju i Švicarsku, RCOG i ESHRE, koje sam koristio u izradi ovog rada, definiraju spontani pobačaj do 24. tjedna gestacije. Dodatnu konfuziju unosi činjenica da većina stručnih društava, od kojih najjasnije ACOG, definiraju prijevremeni porod, drugi klinički entitet, kao porod već od 20. tjedna gestacije (8).

Unatoč multifaktorijalnoj etiologiji, u 50% slučajeva uzrok ponavljanih spontanih pobačaja ne može se identificirati te se oni opisuju kao idiopatski ponavljani spontani pobačaji (9). Uzroci ponavljanih spontanih pobačaja nedovoljno su istraženi, a rezultati studija vezanih za uzroke često suprotstavljeni i mnoge studije imaju metodološke slabosti i nedovoljnu veličinu uzoraka.

Smjernice različitih društava preporučuju različite metode liječenja. Mnogo terapijskih pristupa još je u fazi istraživanja te se usprkos obećavajućim rezultatima ne preporučuju zbog nedovoljne istraženosti. Sve navedeno dovodi do zaključka da je etiologija i terapija ponavljanih spontanih pobačaja uistinu nedovoljno istražena i da ima jako mnogo prostora za napredak.

U izradi ovog rada koristio sam:

- 1) zajedničke smjernice njemačkog društva za ginekologiju i opstetrijku (DGGG), austrijskog društva za ginekologiju i opstetrijku (OEGGG) i švicarskog društva za ginekologiju i opstetrijku (SGGG);
  - 2) smjernice Europskog društva za humanu reprodukciju i embriologiju (ESHRE);
  - 3) smjernice Društva opstetričara i ginekologa Ujedinjenog Kraljevstva (RCOG);
  - 4) smjernice Američkog društva za reproduktivnu medicinu (ASRM);
  - 5) smjernice Američkog društva opstetričara i ginekologa (ACOG)
- i PubMed.

## 2. DEFINICIJA I EPIDEMIOLOGIJA PONAVLJANIH SPONTANIH POBAČAJA

Prema ESHRE-u spontani pobačaj nenamjerni je gubitak trudnoće nastao prije nego što je fetus sposoban samostalno preživjeti. Spontani pobačaj uključuje sve gubitke trudnoće od začeća do 24. tjedna gestacije. Trudnoću definiramo pozitivnim nalazom beta-hCG u serumu ili urinu, tako da uključuje i biokemijsku i kliničku trudnoću. Ektopična trudnoća i molarna trudnoća ne spadaju pod definiciju trudnoće prema ESHRE-u. Napredci u neonatalnoj skrbi omogućili su preživljavanje fetusa rođenih i prije 24 tjedna trudnoće.

ESHRE definira ponavljani spontani pobačaj već nakon gubitka druge trudnoće (10). ASRM također definira ponavljane spontane pobačaje kao dvije ili više neuspjele kliničke trudnoće (11). RCOG, s druge strane, navodi da se ponavljani spontani pobačaj tradicionalno definira nakon trećeg spontanog pobačaja koji se dogodio u prvom tromjesečju trudnoće te preporuča početak pretraga već nakon drugog spontanog pobačaja (12). Zajedničke smjernice njemačkog, austrijskog i švicarskog društva za ginekologiju i opstetrijiju definiraju ponavljane spontane pobačaje nakon trećeg spontanog pobačaja, pozivajući se na Svjetsku zdravstvenu organizaciju. Smjernice navode da se u slučaju izraženih rizičnih čimbenika, između ostalog i dobi majke iznad 35 godina, uzroci mogu istraživati već i nakon drugog spontanog pobačaja (13).

Boklage navodi da je intrauterina smrt embrija odnosno fetusa uistinu česta te da se većina gubitaka trudnoće dogodi prije kliničkog prepoznavanja trudnoće. Prema Boklagevoj studiji iz 1990., minimalno 73% zametaka ne preživi prvih 6 tjedana trudnoće. Od preostalih, još ih se 10% izgubi do rođenja (14). Studija iz 2016. dovodi u pitanje tako visoke postotke prenatalnog mortaliteta i nalazi da je postotak prenatalnih gubitaka trudnoće od začeća do rođenja 40-60%, uz velike varijacije među ženama (15). Oko 80% spontanih pobačaja dogodi se unutar prvih 12 tjedana gestacije. Više od pola ranih gubitaka trudnoće nastaje zbog genetskih defekata, koji se prezentiraju ili abnormalnim brojem kromosoma ili genetskim malformacijama embrija (16). Svake godine u svijetu se dogodi oko 23 milijuna spontanih pobačaja. Rizik da će se žena pobaciti prepoznatu trudnoću iznosi 15.3% (95% CI, 12.5-18.7%), 1.9% žena doživjelo je dva spontana pobačaja, a tri ili više spontanih pobačaja imalo je 0.7% žena (17).

Ponavljani spontani pobačaji mogu se podijeliti na primarne i sekundarne. Primarni se odnose na gubitke trudnoće u žena koje nikad nisu rodile živo dijete, a sekundarni se odnose na gubitak trudnoće u žena koje su već rodile živo dijete (19). Na vjerojatnost rođenja živog djeteta u

sljedećoj trudnoći utječe više čimbenika, a među najznačajnijima dob su majke i broj spontanih pobačaja. Tablica 1. opisuje smanjenje vjerojatnosti poroda živog djeteta u sljedećoj trudnoći ovisno o povećanju broja spontanih pobačaja i porastu dobi majke.

Tablica 1. Vjerojatnost poroda živog djeteta u sljedećoj trudnoći ovisno o broju spontanih pobačaja i dobi majke (*podaci preuzeti iz zajedničkih smjernica njemačkog, austrijskog i švicarskog društva za ginekologiju i opstetriciju*) (13)

Broj spontanih pobačaja	Vjerojatnost poroda živog djeteta u sljedećoj trudnoći			
	25-29 godina	30-34 godine	35-39 godina	40-44 godina
1 spontani pobačaj	~ 85%	~ 80%	~ 70%	~ 52%
2 spontana pobačaja	~ 80%	~ 78%	~ 62%	~ 45%
3 spontana pobačaja	~ 75%	~ 70%	~ 55%	~ 32%
Više od 4 spontana pobačaja	< 65%	<60%	< 45%	> 25%

Studija iz 2012. godine navodi da je 66.7% (95% CI, 63.7-69.7%) žena rodilo dijete unutar pet godina od prve konzultacije u tercijarnom centru, a 71.1% (95% CI, 68.0-74.2%) unutar 15 godina od prve konzultacije. Primjećeno je značajno smanjenje vjerojatnosti rođenja živog djeteta porastom dobi majke i povećanjem broja spontanih pobačaja (12).

### 3. DIJAGNOZA I LIJEČENJE RELEVANTNIH RIZIČNIH ČIMBENIKA

#### 3.1. ŽIVOTNI STIL, PONAŠANJE I OKOLIŠ

Istražuje se mnogo potencijalno rizičnih i dokazano rizičnih čimbenika spontanih pobačaja. Neki od značajnijih su stres, kofein, alkohol, nikotin, deficijencija vitamina D i neadekvatna tjelesna težina majke.

##### 3.1.1. STRES

Izbjegavanje stresnih situacija jedan je od najčešćih savjeta trudnicama. Ipak, u trenutku pisanja ovog rada još uvijek nije dokazana znanstvena podloga tog zdravorazumskog savjeta. Dokazano je da su neplodnost i ponavljani spontani pobačaji povezani s anksioznosti i depresijom. Ipak, još uvijek nije dokazano da stres uzrokuje ponavljane spontane pobačaje. Smjernice ESHRE-a navode povezanost stresa i ponavljanih spontanih pobačaja, ali ne nalaze naročite dokaze da stres uzrokuje ponavljane spontane pobačaje. Jedan od problema studija koje istražuju utjecaj stresa na ponavljane spontane pobačaje je *recall bias*. Postoji sumnja da žene koje su pobacile prenaplašavaju stres pod kojim su bile u odnosu na žene koje predstavljaju kontrole. Neke studije koje pokazuju povezanost stresa i ponavljanih spontanih pobačaja ocijenjene su kao nekvalitetne (10).

Jasno je utvrđeno da spontani pobačaj uzrokuje povećane razine stresa, manje je dokazano da povećana razina stresa u majke uzrokuje spontani pobačaj, odnosno ponavljane spontane pobačaje. Metaanaliza iz 2017. navodi da žene koje su pod stresom imaju 42% veću vjerojatnost izgubiti plod (20). Studija iz 2012. pokazala je da je stres rizični faktor za spontani pobačaj (21). Studija na 22 trudnice pokazala je da žene s povećanim kortizolom u urinu češće dožive spontani pobačaj (22).

##### 3.1.2. KOFEIN

Studija navodi da konzumiranje kave u prvom tromjesječju povećava rizik kasnog spontanog pobačaja i mrtvorodenosti. Studija također navodi da konzumiranje više od 300 mg kave dnevno nosi 5.1 puta veći rizik spontanog pobačaja u usporedbi s konzumiranjem manje od 100 mg kave dnevno (23). Metaanaliza iz 2021. navodi da konzumiranje više od 100 mg kave dnevno povećava rizik spontanog pobačaja za 35% u odnosu na pijenje manje od 100 mg kave

dnevno te preporuča konzumaciju manje od 300 mg kofeina na dan (24). Zajedničke smjernice njemačkog, austrijskog i švicarskog društva za ginekologiju i opstetriciju također preporučaju konzumiranje manje od 3 šalice kave na dan, što odgovara već navedenim preporukama (13).

### 3.1.3. ALKOHOL

Sundermann i sur. u metaanalizi iz 2019., koja je uzela u obzir 231.808 trudnica, navode da su trudnice koje su konzumirale alkohol tijekom trudnoće imale 1.19 puta (OR 1.19; 95% CI, 1.12-1.28) veći rizik spontanog pobačaja od trudnica koje nisu konzumirale alkohol. Utvrđeni su i dokazi da veća doza alkohola povećava rizik spontanog pobačaja. U usporedbi s pet ili manje doza alkoholnog pića na tjedan, svako dodatno alkoholno piće povećava rizik za 6% (OR 1.06; 95% CI, 1.01-1.10) (25).

### 3.1.4. NIKOTIN

Iako trudnoća često motivira žene da prestanu pušiti, 20-25% će ih nastaviti pušiti tijekom trudnoće. S obzirom da je pušenje povezano s abrupcijom placente, prijevremenim porodom i mrtvorodenosti te sindromom iznenadne novorođenačke smrti, bitno je da žene prestanu pušiti tijekom trudnoće. Poticanje na prestanak pušenja u kombinaciji s bihevioralnom terapijom pokazalo je najznačajniji učinak. S ciljem izbjegavanja visoke razine nikotina u fetalnoj cirkulaciji, pretpostavlja se da je nadomjesna terapija nikotinom u obliku žvakaćih guma bolja od transdermalne primjene nikotina. Jedno istraživanje na malom uzorku pokazalo je da bupropion obećava kao efikasan alat u prestanku pušenja te trenutno nema dokaza da je povezan s kongenitalnim malformacijama (26).

### 3.1.5. DEFICIJENCIJA VITAMINA D

Metaanaliza iz 2022. nalazi da žene s deficijencijom vitamina D (<50 nmol/l) imaju veći rizik spontanog pobačaja u usporedbi s ženama s adekvatnim razinama vitamina D u krvi (>75 nmol/l) (OR 1.94; 95% CI, 1.25-3.02). Nije utvrđeno pomaže li prekonceptijsko liječenje deficijencije vitamina D u sprečavanju spontanog pobačaja (27).

### 3.1.6. INDEKS TJELESNE MASE

Tjelesna masa može se klasificirati prema indeksu tjelesne mase (ITM). ITM statistički je indeks koji pomoću težine i visine procjenjuje uhranjenost osobe. ITM za većinu je populacije zadovoljavajuće povezan s količinom masnog tkiva. Ipak, ITM nije savršena mjera jer neadekvatno procjenjuje ljude s većom mišićnom masom, svrstavajući ih u viši razred. Tablica 2. prikazuje kategorizaciju indeksa tjelesne mase (28).

Tablica 2. Indeks tjelesne mase – kategorizacija (prema Weir CB i Jan A) (28)

Klasifikacija	BMI
Pothranjenost	< 18.5 kg/m <sup>2</sup>
Normalna tjelesna masa	18.5 kg/m <sup>2</sup> - 24.9 kg/m <sup>2</sup>
Prekomjerna tjelesna masa	25 kg/m <sup>2</sup> - 29.9 kg/m <sup>2</sup>
Debljina	> 30 kg/m <sup>2</sup>

Metaanaliza iz 2019. utvrdila je povezanost između povećane tjelesne mase i ponavljanih spontanih pobačaja (OR 1.34; 95% CI, 1.05-1.70). Također, utvrđena je i povezanost između debljine i ponavljanih spontanih pobačaja (OR 1.75; 95% CI, 1.24-2.47) (29).



## 3.2. GENETIKA

### 3.2.1. KROMOSOMSKE ANOMALIJE PLODA

Abnormalnosti embrija, odnosno fetusa, najčešći su uzrok spontanijih pobačaja. Što se spontani pobačaj ranije dogodio, veća je vjerojatnost prisustva poremećaja kromosoma embrija, odnosno fetusa. Poremećaji kromosoma dijagnosticirani su u oko 50% spontanijih pobačaja koji su nastupili tijekom prvog tromjesečja te u oko 30% spontanijih pobačaja koji su se zbili tijekom drugog tromjesečja. Poremećaj kromosoma ploda u sporadičnom spontanom pobačaju pronađen je u 45% plodova (95% CI, 38-52%). Poremećaji kromosoma ploda žena koje su ponovno doživjele spontani pobačaj iznosi 39% (95% CI, 29-50%) (30).

Rizik embrionalne, odnosno fetalne trisomije povećava se s porastom dobi majke, trisomija 16 najčešći je uzrok spontanog pobačaja, a po učestalosti prati ju trisomija 22. Poliploidija je prisutna u 15-20% citogenetski abnormalnih plodova. Monosomija X odgovorna je za 10-20% pobačaja tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Nije pronađena korelacija između dobi majke i monosomije X, poliploidije i strukturalnih kromosomskih abnormalnosti. Strukturalne abnormalnosti kromosoma nađene su u 5-10% spontanijih pobačaja i indikacija su za pretrage roditelja u smislu balansiranih kromosomskih translokacija. U parova koji imaju dva ili više spontanijih pobačaja, balansirana kromosomska translokacija detektirana je u jednom partneru u 4-5% slučajeva (31). Studija je pokazala da je 75% slučajeva propuštenog pobačaja imalo abnormalan kariotip, 18% imalo je morfološki defekt s normalnim kariotipom, a samo 7% slučajeva propuštenog pobačaja nije imalo nikakve abnormalnosti (32). Studija je pokazala da porastom broja euploidnih spontanijih pobačaja u iste trudnice raste vjerojatnost spontanog pobačaja u sljedećoj trudnoći, što ukazuje na mogućnost postojanja perzistentne patologije majke (33).

### 3.2.2. POREMEĆAJI GENETSKOG MATERIJALA RODITELJA

Wan i sur. navode da balansirane translokacije ili inverzije mogu dovesti do nebalansiranih gameta ovisno o specifičnoj rekombinaciji i odvajanju tijekom mejoze. Nebalansirani kariotip fetusa para, u kojem jedan par ima strukturalne kromosomske abnormalnosti, može rezultirati neuspješnom implantacijom, spontanijim pobačajem ili fetusom nebalansiranog kariotipa (34). Incidencija kromosomskih translokacija roditelja čini se povezanom s ponavljanim spontanijim pobačajima. Studija je pokazala prisutnost translokacija u 2.2% roditelja čija je jedna trudnoća

završila spontanom pobačajem, 4.8% roditelja čije su dvije trudnoće završile spontanom pobačajem i 5.7% roditelja koji su doživjeli tri spontana pobačaja (35). Kariotipizacijom parova koji su doživjeli spontani pobačaj mogu se pronaći balansirane translokacije. Takvim parovima može biti ponuđena prenatalna citogenetska analiza u svrhu sprečavanja rođenja idućeg djeteta s nebalansiranom translokacijom. Ipak, vjerojatnost da će roditelji s balansiranom translokacijom imati trudnoću s nebalansiranim kariotipom koja će preživjeti 2. tromjesečje iznosi samo 0.8%. S obzirom na tako mali postotak roditelja s balansiranom translokacijom i još manji postotak djece koja prežive 2. tromjesečje postavlja se pitanje opravdanosti troška (36).

Kumulativna stopa živorođenih je 64.3% za parove s kromosomskom anomalijom i ponavljanim spontanom pobačajima, što ohrabruje daljnje pokušaje prirodnog dobivanja djeteta (37). Zajedničke smjernice njemačkog, austrijskog i švicarskog društva za ginekologiju i opstetriciju navode da kada je strukturalna kromosomska abnormalnost potvrđena u tkivu fetusa, tada oba partnera trebaju na citogenetsku analizu. U slučajevima potvrđene balansirane kromosomske aberacije u jednog partnera, rizik spontanog pobačaja ili rođenje djeteta s kromosomskom aberacijom veći je. U idućim trudnoćama može se napraviti prenatalna dijagnostika, dijagnostika polarnog tjelešca i preimplantacijska dijagnostika (13). Ukoliko jedan od partnera ima balansiranu ili nebalansiranu kromosomsku abnormalnost, primjerice recipročnu ili Robertsonovu translokaciju, utoliko rezultat može biti ponavljani spontani pobačaj ili mentalni, odnosno fizički poremećaj u sljedećoj generaciji. U parova s ponavljanim spontanom pobačajima, postotak kromosomskih varijacija je 5.5% u usporedbi s 0.55% u općoj populaciji (38).

Ljudi s balansiranom translokacijom mogu biti normalnog fenotipa, a njihova djeca mogu imati duplikacije ili delecije kromosoma kao rezultat normalnog odvajanja tijekom mejoze. Među parovima s ponavljanim spontanom pobačajima, oko 60% translokacija su recipročne, a 40% su Robertsonove (translokacija kromosoma koja se u ljudi događa u pet akrocentričnih parova kromosoma, konkretno kromosomima 13, 14, 15, 21, 22). Žene imaju dva puta veću vjerojatnost da su nositelj balansirane translokacije od muškaraca (39).

### 3.2.3. PRENATALNA DIJAGNOSTIKA

ACOG preporuča svim trudnicama ponuditi *screening* za kromosomske anomalije ploda (40). Postoje invazivne i neinvazivne metode prenatalne dijagnostike. Invazivne metode prenatalne

dijagnostike imaju svoje rizike, koje je važno odvagnuti u usporedbi s potencijalnom vrijednosti informacija koje se mogu steći pretragama. Amniocenteza uzrokuje gubitak ploda u 0.5-1%, biopsija korionskih resica 0.5-1%, kordocenteza 1.3-25% slučajeva (41).

#### 3.2.4. PREIMPLANTACIJSKA DIJAGNOSTIKA

Preimplantacijska dijagnostika odnosi se na ispitivanje postojanja genetskih defekata oocita ili embrija. Radi se u parova čije je potomstvo u povećanom riziku teških genetskih poremećaja, kromosomskih abnormalnosti ili kromosomskih poremećaja (42). Preimplantacijska dijagnostika ima povoljan učinak na ishode trudnoće u žena s ponavljanim spontananim pobačajima, posebice u parova u kojima je žena starija od 35 godina (43).

### 3.3. ANATOMIJA

Prirođene i stečene malformacije maternice mogu uzrokovati ponavljane spontane pobačaje. U prirođene malformacije ubrajamo anomalije Müllerovih kanala, odnosno *uterus unicornis*, *uterus bicornis*, *uterus didelphys*, *uterus septatus*. Stečene anomalije, koje mogu uzrokovati izolirane šupljine materenice, su intrauterine adhezije, submukozni miomi i polipi. Ženama s ponavljanim spontanim pobačajima preporuča se napraviti procjenu uterusa ultrazvukom zdjelice i sonohisterografijom. Intrauterini septum, intrauterine adhezije i submukozni miomi mogu se liječiti kirurški, konkretno operativnom histeroskopijom (44). Žene s ponavljanim spontanim pobačajima prema metaanalizi iz 2011. imaju prevalenciju uterinih anomalija od 13.3% (95% CI, 8.9-20.0%), u usporedbi s ženama iz opće populacije kod kojih je prevalencija uterinih anomalija 5.5% (95% CI, 3.5-8.5%) (45).

#### 3.3.1. KONGENITALNE MALFORMACIJE MATERNICE

U 3.2 do 6.9% žena s ponavljanim spontanim pobačajima nađena je značajna anomalija maternice (46). Taj postotak veći je od 1%, koliko iznosi postotak žena koje su imale ponavljane spontane pobačaje, što ukazuje na to da dio ponavljanih spontanih pobačaja uzrokuju malformacije maternice (47). Trudnice sa septumom uterusa imale su 49.4% manju vjerojatnost roditi živo dijete od trudnica bez anomalija Müllerovih kanala (OR 0.51; 95% CI, 0.30-0.86). Dokazano je da trudnice s napravljenom resekcijom septuma imaju veću vjerojatnost roditi živo dijete u odnosu na trudnice kojima nije učinjena resekcija septuma uterusa (63.9% nasuprot 36.1%) (48). Studija iz 2010. izrađena na uzorku 64 žene prikazala je da je histeroskopska septoplastika siguran i efikasan postupak koji rezultira trudnoćama u 60% pacijentica i uspješnim rođenjem u 45% slučajeva. Postupak nije bez rizika te se intraoperativna perforacija uterusa dogodila u 3% slučajeva (49). *Uterus bicornis* također povećava rizik spontanog pobačaja u usporedbi s kontrolama (50). *Uterus arcuatus*, s druge strane, ne povećava rizik spontanog pobačaja (51).

Akhtar i sur. u studiji iz 2020. navode da je kirurško liječenje preporučeno jedino u žena s ponavljanim spontanim pobačajima koje imaju *uterus septatus* te da nije preporučeno u ostalim varijantama kongenitalnih uterinih malformacija (52). Histeroskopska metroplastika u liječenju ponavljanih spontanih pobačaja u pacijentica s *uterus septatus* može se provoditi kako bi se poboljšali ishodi trudnoće. Nažalost, i dalje nema dovoljno randomiziranih kliničkih

istraživanja koja bi podržala taj oblik liječenja (53). Prema zajedničkim smjernicama njemačkog, austrijskog i švicarskog društva za ginekologiju i opstetriciju kirurška intervencija nije indicirana za *uterus arcuatus*, *uterus bicornis* i *uterus didelphys*. Kod pacijentica sa septumom maternice preporučuje se u dogovoru sa ženom donijeti odluku operaciji septuma maternice (13).

### 3.3.2. STEČENE MALFORMACIJE MATERNICE (ADHEZIJE, MIOMI I POLIPI)

#### 3.3.2.1. INTRAUTERINE ADHEZIJE

Intrauterine adhezije ili intrauterine sinehije često se nazivaju Ashermanovim sindromom. Prevalencija je nedovoljno istražena. Često su povezane s neplodnošću. Naziv se odnosi na fibrozno vezivno tkivo sa ili bez žljezdanog tkiva, točnije na mrežaste strukture koje nastaju kada se dvije odvojene površine slijepe jedna za drugu. Nastaju zbog traume endometrija kirurškim postupcima, prvenstveno kiretažom. Intrauterine adhezije dijagnosticiraju se, između ostalog, histeroskopijom te se liječe histeroskopski (54).

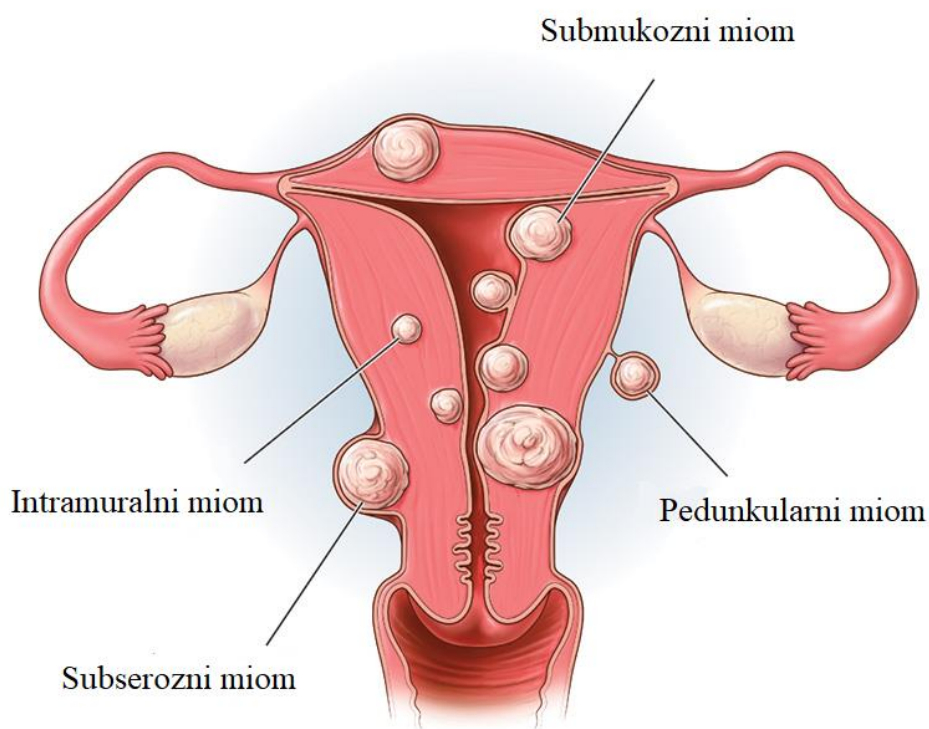
Intrauterine adhezije mogu uzrokovati ponavljane spontane pobačaje na nekoliko različitih načina. Primjerice, mogu dovesti do konstrikcije šupljine maternice, također, mogu dovesti do manjka endometrija koji je nužan za održavanje implantacije embrija i razvoj placente. Intrauterine adhezije zbog fibroze endometrija mogu dovesti i do manjkave vaskularizacije ostatnog endometrijanog tkiva (55). Studija je pokazala da mehanička sukcijska dilatacija i kiretaža predstavljaju rizični čimbenik za nastanak adhezija, dok manualna vakuumska aspiracija nije rizični čimbenik (56). Studija iz 2013. navodi da u usporedbi sa ženama s jednim pobačajem, u žena s dva pobačaja 1.41 puta češće nalazimo adhezije, dok u žena s tri pobačaja 2.1 puta češće nalazimo adhezije. Studija također zaključuje da je izgledno da su dilatacija i kiretaže glavni uzrok nastanka adhezija (57). Adhezije se liječe histeroskopskom adheziolizom, nakon koje se mogu očekivati bolji reproduktivni ishodi (58).

#### 3.3.2.2. MIOMI MATERNICE

Miomi su najčešći benigni tumori maternice. Mogu biti asimptomatski ili uzrokovati obilna ili prolongirana krvarenja te posljedičnu anemiju, bol u zdjelici, neplodnost i ponavljane spontane pobačaje. Mali miomi i miomi koji ne uzrokuju simptome ne liječe se, nego se samo prate.

Terapijske opcije uključuju medikamentozno liječenje, primjerice, selektivnim modulatorima progesteronskih receptora ili kirurško liječenje, primjerice histeroskopski (59).

Miomi se najčešće dijagnosticiraju transvaginalnim ultrazvukom ili histerosalpingografijom. Dokazano je da imaju utjecaj na oplodnju i održavanje trudnoće (60). Ovisno o njihovoj lokalizaciji u uterusu, miomi mogu uzrokovati ponavljane spontane pobačaje. Dokazano je da submukozni miomi imaju najznačajniji učinak i da resekcija submukoznih mioma može poboljšati ishode trudnoće. Smatra se da subserozni miomi ne utječu na stopu pobačaja, a za intramuralne miome se smatra da imaju određeni utjecaj na ishode trudnoće. Slika 1. prikazuje moguće anatomske lokalizacije mioma maternice.



Slika 1. Anatomska klasifikacija mioma maternice (prema Cleveland Clinic) (61)

Miomektomija je metoda liječenja koja se najčešće indicira zbog rasta mioma ili dismenoreje (62). Prevalencija mioma u žena s ponavljanim spontanim pobačajima iznosi 8.2%. Studija opisuje pad postotka pobačaja u drugom tromjesječju s 21.7% na 0%, nakon što je ženama s

izobličenjem maternice učinjena miomektomija. S druge strane, ženama koje nisu imale miom koji uzrokuje izobličenje uterusa, nije učinjena miomektomija i imale su uspješno završenu trudnoću u 70.4% slučajeva, što je postotak koji odgovara ostatku žena s ponavljanim spontanim pobačajima (63). Lokalizacija mioma i razina izobličenja uterusa važni su čimbenici koji utječu na normalni tijek trudnoće i stopu živorođenih. Submukozni miomi uzrokuju probleme s plodnosti putem nekoliko mehanizama, uključujući izobličenje šupljine maternice, povećanje kontraktilnosti maternice, poticanja lokalnih upalnih procesa i promjene krvne opskrbe endometrija. Submukozni miom predstavlja rizični čimbenik za uspješan završetak trudnoće u usporedbi sa subseroznim miomom (OR 2.58; 95% CI, 1.03-6.47). Intramuralni miom rizični je čimbenik u usporedbi s subseroznim miomom (OR 1.18; 95% CI 1.02-1.35) (64).

Agonisti gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH) i selektivni modulatori progesteronskih receptora (SPRM) spadaju u najefikasnije oblike medikamentoznog liječenja. Uzrokuju smanjenje mioma i simptomatsko poboljšavanje menstrualnih krvarenja (65). Miomi se mogu liječiti i miomektomijom, koja se izvodi histeroskopski, laparoskopski ili laparotomijom ovisno o njihovoj veličini, broju i lokaciji (66).

### 3.3.2.3. POLIPI

Polipe endometrija nalaze se kod 1.6% do 6% žena s ponavljanim spontanim pobačajima. Taj postotak odgovara postotku žena koje imaju endometrijalne polipe u općoj populaciji. Već dugo prisutna je sumnja o povezanosti polipa i problema plodnosti, ali u trenutku pisanja ovog rada još nema jasnih dokaza da polipi uzrokuju ponavljane spontane pobačaje. Polip endometrija lokalizirani je endotelni tumor koji se sastoji od endometrijalnih žlijezda, strome, krvnih žila i, uobičajeno, fibroznog tkiva. Mogu biti veličine od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara, također, oblikom mogu biti sesilni ili pedunkularni. U endometriju može biti prisutan jedan ili više polipa. Spontano nestane 27% polipa koji se prate kroz jednu godinu. Polip može negativno utjecati na trudnoću mehaničkom interferencijom i izlučivanjem molekula. Naime, u pacijentica s polipima primjećene su povišene razine glikodelina, aromataze i upalnih markera te smanjene razine HOXA-10 i HOXA-11 mRNA. Polipi se dijagnosticiraju ultrazvukom i, rjeđe, sonohisterografijom i histeroskopijom (67,68).

Ne postoji konsenzus oko liječenja endometrijalnih polipa u žena koje imaju probleme s plodnosti. Stručnjaci se ne slažu treba li polipe endometrija ukloniti prije zanošenja. Nekoliko

opservacijskih studija pokazalo je da žene s idiopatskim neplodnošću mogu imati korist od polipektomije u budućim trudnoćama. Nijedna studija nije definirala kriterije veličine polipa koji trebaju biti uklonjeni u žena s problemima plodnosti. Bitno je ponovno istaknuti da polipi manji od jednog centimetra nekada regrediraju sami od sebe (69). Najefikasnija metoda uklanjanja polipa je histeroskopija, koja omogućava i histološku procjenu polipa (70).

Cervikalni polipi u ranoj trudnoći predstavljaju rizični čimbenik za prijevremeno rođenje i spontani pobačaj u kasnoj trudnoći. Cervikalni polipi također se povezuju s pojavom cervikalne insuficijencije (71).

### 3.3.3. CERVİKALNI INTEGRITET

Insuficijencija cerviksa, infekcije i kogenitalne anomalije maternice glavni su uzroci pobačaja u drugom tromjesečju trudnoće (72). Cerviks je dugačak i zadebljan do kraja trećeg tromjesečja, kada polako krene omekšavati, širiti se i stanjivati kako bi dopustio prolaz djeteta. Nezadržavanje integriteta cerviksa do kraja trudnoće može rezultirati spontanom pobačajem ili prijevremenim porodom. Kada se to dogodi bez kliničkih znakova, odnosno simptoma poroda, to se zove cervikalna insuficijencija. Trudnicama se u tom slučaju savjetuje smanjenje kretanja i odmor, iako učinak tih savjeta nije znanstveno dokazan. Serklaža cerviksa kirurški je postupak koji se provodi kako bi se pokušalo održati strukturalni integritet cerviksa, odnosno prolongirala gestacija i poboljšali opstetrički ishodi (73).



### 3.4. MIKROBIOLOŠKI ČIMBENICI

Prema zajedničkim smjernicama njemačkog, austrijskog i švicarskog društva za ginekologiju i opstetriciju nije jasno ima li povezanosti između vaginalnih infekcija i ponavljanih spontanih pobačaja te se ne savjetuje raditi vaginalne brisove u asimptomatskih žena (13).

#### 3.4.1. KRONIČNI ENDOMETRITIS

Kronični endometritis kronična je upala endometrija karakterizirana infiltracijom plazma stanica u stromu endometrija. Kronični endometritis upitne je kliničke važnosti jer se često prezentira asimptomatski ili blagim simptomima. Ipak, studije pokazuju da kronični endometritis može imati nepovoljan utjecaj na plodnost. Studije pokazuju da od 2.8 do čak 56.8% neplodnih žena ima kronični endometritis, 14-67.5% žena s ponavljanim neuspjesima implantacije i 9.3-67.6% žena s ponavljanim spontanim pobačajima ima kronični endometritis.

U kroničnom endometritisu promijenjena je prevalencija imunskih stanica i decidualizacija te se smatra da to nepovoljno utječe na plodnost. Zlatni standard za dijagnosticiranje kroničnog endometritisa je histološka detekcija plazma stanica u stromi endometrija. Kronični endometritis liječi se oralnim antibioticima. Pacijentice s izliječenim kroničnim endometritisom imaju uspješnije trudnoće i uspješnije razine implantacije u usporedbi s trudnicama s kroničnim endometritisom (74).

Puente i sur. navode da se u dijagnostici, uz konvencionalnu histološku analizu, preporuča i imunohistokemija. S obzirom na to da je kronični endometritis često asimptomatski, vjerojatno mu je prevalencija podcijenjena. Interakcija bakterija s endometrijskim okolišem potiče dolazak leukocita, proizvodnju citokina i faktora rasta koji negativno utječu na receptivnost endometrija (75).

Prema literaturi, prevalencija kroničnog endometritisa u općoj populaciji je od 0.2 do čak 46%. Kronični endometritis najčešće je uzrokovan kroničnom bakterijskom infekcijom endometrija *E.coli*, streptokokima, enterokokima, stafilokokima, mikoplazmama, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Proteus*, *Klebsiella* i drugim uzročnicima. *C. trachomatis* i *N. gonorrhoeae*, glavni uzročnici akutnog kroničnog endometritisa, rijetko su nađeni u kroničnom endometritisu. To upućuje na to da su akutni i kronični endometritis patološki različiti entiteti. Simptomi su rijetko prisutni, a ako ih ima, onda su najčešće osjećaj

neugode u zdjelici, *spotting* i leukoreja. U rjeđim slučajevima i hipomenoreja, sekundarna amenoreja i neplodnost. Kronični endometritis često se dijagnosticira kad se istražuje sekundarna amenoreja i neplodnost. Na histopatološkom nalazu, kronični endometritis dokazuje se plazma stanicama u stromi endometrija. Najpouzdanija metoda za dijagnozu kroničnog endometritisa je imunohistokemijska potvrda biljega CD138. Kultura bakterija također ima dijagnostičko značenje. Pomoću kulture bakterija identificira se patogen te kultura stanica na taj način pridonosi ciljanoj terapiji. Prva linija liječenja kroničnog endometritisa je doksiciklin u dozi 100 mg primjenjen dva puta na dan kroz 14 dana (76). Metaanaliza 12 studija zaključuje da je prevalencija kroničnog endometritisa u žena s ponavljanim spontanim pobačajima 29.67% (95% CI, 20.81-38.53%;  $p > 0.0001$ ). Izliječenje nakon terapije antibiotikom prve linije je oko 90% (77).

### 3.4.2. CERVIKOVAGINALNI MIKROBIOM

Vaginalni mikrobiom dinamički je ekosustav mikroba ključnih za održavanje vaginalnog zdravlja i sprječavanje infekcija. Vaginalnu disbiozu prate različiti nepovoljni ishodi trudnoće, primjerice prijevremeni porođaj. Uloga vaginalnog mikrobioma u spontanom pobačaju je nejasna (78). Poremećaji cervikovaginalnog mikrobioma smatraju se jednim od mogućih uzroka idiopatskih ponavljanih spontanih pobačaja, međutim, ta povezanost još je uvijek nedovoljno istražena. Uzimanje cervikovaginalnih briseva, za razliku od uzimanja uzoraka endometrija, neinvazivno je. Studija na 67 pacijentica prikazala je da povećana razina ureaplazma bakterija u endometriju povećava rizik spontanog pobačaja. Istraživanje na japanskoj populaciji pokazalo je da su žene s većom razinom *Cutibacterium* i *Anaerobacillusom* 16.9 puta (95% CI, 1.27-225.47,  $p=0.032$ ) češće spontano pobacile u odnosu na žene s normalnom razinom tih bakterija (79). Žene s ponavljanim spontanim pobačajima imaju manje laktobacila, a više drugih mikroorganizama (*M. hominis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma*, *Candida spp.*) u usporedbi sa ženama bez ponavljanih spontanih pobačaja u opstetričkoj anamnezi. Različitost u prevalenciji bakterija dovodi se u vezu s aerobnim vaginitisom i bakterijskom vaginozom (80).

### 3.5. ENDOKRINI ČIMBENICI

#### 3.5.1. PROGESTERON

Di Renzo i sur. navode da je progesteron ključni hormon u procesu reprodukcije. Ovaj hormon uključen je u menstrualni ciklus, implantaciju embrija i održavanje trudnoće. Progesteron je uključen u proces modulacije imunskog odgovora i suprimiranje upalnih odgovora. Također, smanjuje kontraktilnost uterusa, poboljšava uteroplacentalnu cirkulaciju i potporu lutealnoj fazi. Progesteron se koristi u terapiji prijetjećeg pobačaja te u prevenciji prijevremenog porođaja, a postoje i dokazi da bi se mogao koristiti u liječenju ponavljanih spontanijih pobačaja (81).

Metaanaliza iz 2019. navodi da progesteron inducira sekretorne promjene sluznice maternice bitne za uspješnu implantaciju oplođene jajne stanice. Smatra se da je uzrok dijela spontanijih pobačaja neadekvatno lučenje progesterona. Metaanaliza je pokazala da vjerojatno postoji blagi porast pozitivnih ishoda trudnoće žena koje su na terapiji progesteronom, u vidu više stope živorođenih (OR 1.07; 95% CI 1.00-1.13). Metaanaliza zaključuje da u žena s idiopatskim ponavljanim spontanijim pobačajima terapija progesteronom smanjuje stopu spontanijih pobačaja u sljedećoj trudnoći (82). Nekoliko manjih studija s metodološkim nedostacima upućuje na to da nadomještanje progesterona može smanjiti rizik spontanog pobačaja u žena s prijetjećim pobačajem ili ponavljanim pobačajima. Od tada je učinak vaginalnog mikroniziranog progesterona evaluiran u dvije velike, multicentrične, placebom kontrolirane studije (PROMISE studija i PRISM studija). Obje studije pokazale su da je liječenje vaginalnim mikroniziranim progesteronom u dozi 400 mg dva puta na dan povezano s povećanjem stope živorođenih. U obje studije nisu navedeni razlozi za zabrinutost vezani uz nuspojave korištenja progesterona. Zaključak PRISM studije je da žene koje su imale spontani pobačaj i koje se prezentiraju s krvarenjem trebaju koristiti vaginalni mikronizirani progesteron 400 mg dva puta na dan (83).

PROMISE (PROgesterone in recurrent MIScarriage) studija proučavala je ishode trudnoća 836 žena iz 45 bolnica u Ujedinjenom Kraljevstvu i Nizozemskoj s idiopatskim ponavljanim spontanijim pobačajima kojima je davan progesteron u prvom tromjesječju trudnoće. Rezultati su pokazali da je stopa živorođenih u skupini žena kojima je davan progesteron 2.5% veća u odnosu na kontrolnu skupinu, odnosno 65.8% nasuprot 63.3%, s velikom statističkom nesigurnošću (84).

PRISM (PRogesterone In Spontaneous Miscarriage) studija proučavala je 4.153 žena iz 48 bolnica u Ujedinjenom Kraljevstvu s krvarenjima u ranoj trudnoći. U žena s jednim ili više spontanih pobačaja i krvarenjem u sadašnjoj trudnoći, koje su liječene progesteronom, utvrđena je stopa živorođenih od 75%, u odnosu na stopu živorođenih od 72% u žena s jednim ili više spontanih pobačaja i krvarenjem u sadašnjoj trudnoći koje su liječene placebom. Razlika postotka odgovara omjeru rizika 1.03 (95% CI, 1.00-1.07,  $p=0.08$ ), ali je  $p$  vrijednost bila 0.08. PRISM studija našla je veću korist za žene s tri i više spontanih pobačaja koje su imale stopu živorođenih od 72% pri terapiji progesteronom u dozi 400 mg dva puta dnevno u usporedbi s 57% u kontrola placebom (OR=1.28; 95% CI, 1.08-1.51,  $p=0.004$ ). Prema nalazima studije, krvarenje u ranoj trudnoći povezano je s gubitkom trudnoće (85).

### 3.5.2. SINDROM POLICISTIČNIH JAJNIKA (PCOS)

Sindrom policističnih jajnika najčešći je endokrino-metabolički poremećaj u žena reproduktivne dobi. Očituje se abnormalnostima u sekreciji i djelovanju gonadotropina, abnormalnoj folikulogenezi, steroidogenezi te abnormalnoj sekreciji i djelovanju inzulina. Žene sa sindromom policističnih jajnika imaju povećani rizik od netolerancije glukoze i šećerne bolesti tipa 2, hipertenzije i dislipidemije, subfertiliteta i opstetričkih komplikacija (86). Komplikacije trudnoće povezane sa sindromom policističnih jajnika su povećana prevalencija ranog gubitka trudnoće, gestacijski dijabetes i mala porođajna težina novorođenčeta. Povećani rizik ranog gubitka trudnoće povezuje se s debljinom, hiperinzulinemijom, povećanim koncentracijama luteinizirajućeg hormona i disfunkcijom endometrija. Poželjno je dovesti tjelesnu masu unutar zdravih granica prije trudnoće i ispitati potrebu za terapijom metforminom za ženu koja želi zanijeti (87). Trenutno ne postoji konsenzus znanstvene zajednice uzrokuje li sindrom policističnih jajnika ponavljane spontane pobačaje. Studija iz 2020. zaključuje da PCOS ima umjerenu ulogu u ponavljanim spontanim pobačajima. Metaanaliza prema Rotterdamskim kriterijima za definiranje PCOS-a navodi da je prevalencija sindroma policističnih jajnika među ženama s ponavljanim spontanim pobačajima 14.3% (95% CI, 6.2–24.9%). Studija navodi da su daljnji spontani pobačaji češći u sindromu policističnih jajnika nego u kontrolama 71.4% nasuprot 53.6%,  $p=0.031$  (88).

### 3.5.3. POREMEĆAJI RADA ŠTITNJAČE

Poremećaji rada štitnjače tijekom trudnoće predstavljaju bitne uzroke nepovoljnih ishoda trudnoće. Stoga je, tijekom trudnoće, važno održavanje normalne funkcije štitnjače. Povećani metabolički zahtjevi mijenjaju funkciju štitnjače u ranoj trudnoći tako da je bitno definirati prihvatljive raspone TSH (89). Prema smjernicama Američkog društva za štitnjaču iz 2017., kao gornja granica normalnog TSH u trudnoći uzima se 0.5 mIU/L niži TSH, nego što je bio prekonceptijski ili 4.0 mIU/L, ako prekonceptijski TSH nije poznat. Kao donja granica TSH uzima se 0.1 mIU/L (90). Gravesova bolest najčešći je uzrok hipertireoze u trudnoći. S druge strane, nedostatak joda najznačajniji je globalni uzrok hipotireoze. Hashimotov tireoiditis najčešći je uzrok hipotireoze u krajevima s dovoljno joda (91).

Hormoni štitnjače ključni su za rast i razvoj mnogih fetalnih tkiva, osobito mozga i kostiju. U prvom tromjesječju, tiroksin majke ključan je za rast fetusa. U slučajevima kada majka ima hipotireozu, levotiroksin je indiciran u ranoj trudnoći. Prevalencija manifestne hipotireoze u trudnoći je 0.3-0.5%, a prevalencija subkliničke hipotireoze 4-17%. S druge strane prevalencija hipertireoze je 0.1-1%. Protutijela na tireoidnu peroksidazu pozitivna su u 5.1-12.4% slučajeva. Pozitivna protutijela na tireoidnu peroksidazu mogu se smatrati manifestacijom opće pobuđenosti autoimunosti organizma koja može negativno utjecati na oplodnju i implantaciju te uzrokovati rane spontane pobačaje. TSH je za vrijeme trudnoće fiziološki niži u usporedbi s ženama koje nisu trudne (92). U 4% žena fertilne dobi nađena su protutijela na tireoidnu peroksidazu. Sve je više studija koje pokazuju da su protutijela uzrok dijela neplodnosti i loših ishoda trudnoće, pobačaja i prijevremenog poroda. Postojanje tireoidnih autoantitijela dovodi do smanjene sekrecije IL-4 i IL-10 te prekomjerne sekrecije interferona gama. Također, tireoidna autoantitijela povezuju se s povećanom aktivacijom poliklonalnih B stanica. Hiperaktivnost i povećana migracija citotoksičnih NK stanica koje mijenjaju imunosni i hormonalni odgovor maternice 40% češća je u žena s tireoidnom autoimunosti. Prema hipotezi koja navodi da manjak vitamina D predisponira nastanak autoimunskih bolesti, pokazalo se da žene s tireoidnim autoantitijelima imaju smanjene razine vitamina D. Tireoidna autoantitijela negativno utječu na fertilitet djelujući na *zonu pellucidu* jajne stanice, hCG receptore i druge antigene placente (93). Studija iz 2017. nalazi da je subklinička hipotireoza rizični čimbenik za spontani pobačaj, u ovoj studiji definiran kao pobačaj prije 20. tjedna trudnoće, i da liječenje u tom periodu može smanjiti stopu ponavljanih spontanih pobačaja. U usporedbi s eutiroidnim trudnicama, pacijentice s neliječenom subkliničkom hipotireozom imale su veću prevalenciju spontanih pobačaja (OR 1.90; 95% CI, 1.15-2.27, P<0.01).

Ohrabrujuća je činjenica da pacijentice liječene od subkliničke hipotireoze i eutiroidne žene imaju manje značajnu razliku ishoda trudnoće (OR 1.14; 95% CI, 0.82-1.58, p=0.43). Pacijentice s tireoidnom autoimunosti imale su veći rizik spontanog pobačaja (OR 2.47; 95% CI, 1.77-3.45, p<0.01), u odnosu na trudnice bez tireoidnih autoantitijela (94). Savjetuje se odrediti vrijednost TSH pri ponavljanim spontanim pobačajima.

#### 3.5.4. PROLAKTIN

Prikladna razina prolaktina može imati važnu ulogu u održavanju rane trudnoće, posebno u slučajevima hiperprolaktinemijskog ponavljano spontanog pobačaja. Randomizirano kliničko ispitivanje iz 1998. podijelilo je pacijentice u dvije skupine: jedna skupina liječena je bromokriptinom, dok druga nije. Žene u liječenoj skupini imale su stopu živorođenih 85.7% nasuprot 52.4% kod u neliječenih, U navedenom istraživanju p vrijednost bila je manja od 0.05. Istraživanje je pokazalo da je serumska razina prolaktina u ranoj trudnoći (5.-10. tjedan gestacije) bila viša u pacijentica koje su doživjele spontani pobačaj (31.8-55.3 ng/ml), nego u pacijentica čije su trudnoće bile uspješne (4.6-15.5 ng/ml, p<0.01 ili p<0.05) (95). Visoke razine prolaktina u ranom folikularnom razvoju mogu inhibirati sekreciju progesterona, što dovodi do defekata lutealne faze. Hiperprolaktinemija može biti prolazna, najčešće predovulatorno. To je asocirano s idiopatskim infertilitetom i ponavljanim spontanim pobačajima. S druge strane, jedna je studija pokazala da su niže serumske razine prolaktina povezane s povećanim rizikom spontanog pobačaja u sljedećoj trudnoći kod žena s idiopatskim ponavljanim spontanim pobačajima (96).

Zaključak je da s ciljem optimalnog ishoda trudnoće treba održavati razine prolaktina u krvi unutar referentnih vrijednosti.

#### 3.5.5. ŠEĆERNA BOLEST

Dijabetes, kao jedna od bolesti koja zahvaća i žene reproduktivne dobi, znatno povećava rizik od komplikacija svakog dijela trudnoće. Suboptimalna kontrola dijabetesa i viša dob majke najznačajniji su faktori rizika za pobačaj u prvom tromjesečju u žena s pregestacijskim dijabetesom. Prediktori spontanog pobačaja, visoka dob majke povećava omjer izgleda spontanog pobačaja za 1.10 (95% CI, 1.02-1.18), a razina glikoziliranog hemoglobina za 1.28 (95% CI, 1.026-1.61) (97). Žene s dijabetesom koje imaju visoke razine glikoziliranog hemoglobina u prvom tromjesečju imaju povećan rizik spontanog pobačaja i fetalnih

malformacija (98). Srećom, dobro kontrolirani dijabetes ne predstavlja rizični čimbenik za ponavljane spontane pobačaje (99).

Sveukupno, postotak spontanih pobačaja u žena s dijabetesom tipa 1 i tipa 2 bio je sličan, u obje skupine oko 20%, što je više nego u općoj populaciji (100). Zanimljivo je napomenuti da postoji i uzročnost u suprotnom smjeru, naime, žene koje su doživjele spontani pobačaj imaju povećan rizik nastanka šećerne bolesti tip 2 i hipertenzije (RR 1.07; 95% CI, 1.02-1.12;  $p=0.005$ ) (101).

### 3.6. PSIHOLOŠKI ČIMBENICI

#### 3.6.1. DIJAGNOZA PSIHOLOŠKIH ČIMBENIKA

S obzirom da je savjet da se izbjegava stres jedan od najčešćih savjeta trudnicama, zapanjujuće je koliko malo dokaza podržava tu intuitivnu preporuku. Medicina temeljena na dokazima nije utvrdila da sam stres uzrokuje ponavljane spontane pobačaje, a oskudni su dokazi i da uzrokuje spontane pobačaje. Mnogo su brojnije i kvalitetnije studije koje istražuju kako pobačaj uzrokuje stres, anksioznost, depresivnost i PTSP u majke, odnosno u oba roditelja. Mogući mehanizam može biti da stres i anksioznost nakon spontanog pobačaja pripomognu nastanku sljedećeg spontanog pobačaja. Bitno je prepoznati utjecaj ponavljanih spontanih pobačaja na mentalno zdravlje kako bismo mogli pomoći zahvaćenima. Depresija i anksioznost u žena posebno su česti u prvom mjesecu nakon gubitka trudnoće. Partneri također pokazuju znakove depresije i anksioznosti, ali slabijeg intenziteta. Postoje dokazi da gubitak trudnoće uzrokuje simptome PTSP-a (102,103). Stres može negativno utjecati na mehanizam negativne povratne sprege koji regulira os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Prema studiji iz 2012., žene koje su na upitnicima prijavile veće razine stresa češće su pobacile plod. Stoga, nije dokazano da stres uzrokuje ponavljane spontane pobačaje, ali definitivno je rizični faktor za spontani pobačaj (104). Studija provedena nad ženama koje su već doživjele spontani pobačaj, a u trenutku ispitivanja imale su hCG-om dokazanu trudnoću, pokazala je da su one trudnice koje su pod stresom pobacile 1.69 puta češće od onih koje nisu pod stresom (105). Većina studija fokusira se na gubitke kliničke trudnoće, ali većina trudnoća koje se izgube, izgube se prije kliničkog dokazivanja trudnoće, tako da dolazi do propuštanja pretkliničkih trudnoća u istraživanjima. Studija iz 2006. promatrala je razine kortizola u prva 3 tjedna trudnoće, točnije, u prva 3 tjedna od začeća. Visoki kortizol kao marker stresa povezan je s 2.7 puta većim rizikom ranih gubitaka trudnoće. Mana studije je to što je provedena na samo 22 pacijentice (106). S druge strane, studija iz 2003. ne nalazi povezanost između percipiranog psihološkog stresa, odnosno razine kortizola i spontanog pobačaja te zaključuje da je povezanost stresa i pobačaja nejasna (107). Također, prospektivna studija u kojoj su se kao biomarkeri stresa uzimali kortizol i alfa-amilaza ne nalazi povezanost između povišenih biomarkera stresa i pobačaja (108). Kineska studija nad ženama koje su pobacile navodi da depresija i anksioznost povećavaju rizik daljnjih pobačaja te da depresija i anksioznost imaju sinergijski učinak u povećavanju rizika spontanog pobačaja. Žene s ponavljanim spontanim pobačajima koje se



bore s depresijom i anksioznosti imaju 1.91 puta veći rizik da će izgubiti sljedeću trudnoću (109).

### 3.6.2. LIJEČENJE PSIHOLOŠKIH ČIMBENIKA

Prema zajedničkim smjernicama njemačkog, austrijskog i švicarskog društva za ginekologiju i opstetriciju, najveću važnost pri liječenju psiholoških faktora treba staviti na empatiju i suportivan pristup pacijentima. Medicinsko osoblje gubitak treba shvatiti ozbiljno te imati jasne procedure za sljedeće korake. Također, treba uzeti u obzir potencijalne emocionalne potrebe. Iako nije jasno znanstveno dokazano uzrokuje li suportivan pristup pacijentima bolje ishode u sljedećoj trudnoći, ipak ga treba provoditi. Psihosocijalne intervencije mogu psihološki stabilizirati ženu i umanjiti razinu stresa s kojom se nosi (13). Koert i sur. u studiji iz 2019., koja je ujedno i prva studija koja se bavila ženama i muškarcima, navode da i žene i muškarci žele više informacija i potporu te *follow up* prilagođen njihovoj anamnezi. Parovi ističu da im je bitno da liječnik prihvati da im gubitak trudnoće predstavlja veliki gubitak. Istraživanja su pokazala da su žene načelno nezadovoljne razinom skrbi nakon spontanih pobačaja i da žele da liječnik pokaže veće razumijevanje i snažnije doživi utjecaj ponavljanih spontanih pobačaja na njih. Manje toga poznato je o emocionalnim potrebama muškaraca te imaju li uopće iste potrebe kao njihove partnerice. Dio muškaraca naveo je da se osjećaju primorani biti pozitivni i podupirati partnericu neovisno o svom osjećaju gubitka. Parovi su nezadovoljni razinom skrbi koja im je pružena u svrhu što lakšeg preboljevanja gubitka. Moguće da je to posljedica diskrepance u stavovima prema ponavljanim spontanim pobačajima pacijenata i liječnika. Neosporno je da svakom paru treba pristupati individualno (110).

Studija iz 2013. ističe da parovi preferiraju kontinuitet skrbi od strane istog liječnika koji pokazuje razumijevanje i doživljava njih i njihovu traumu ozbiljno. Upoznat je s njihovom opstetričkom anamnezom, aktivno ih sluša, daje relevantne informacije, pokazuje empatiju i brigu za njihove emocionalne potrebe. Žene su navele da bi željele ultrazvučni pregled nakon pozitivnog testa na trudnoću te svaka dva tjedna nakon toga. U slučaju ponovnog pobačaja, žene navode da bi htjele profesionalnu psihološku pomoć (111). Australaska kvalitativna studija iz 2022. navodi da slaba potpora pogoršava psihosocijalne ishode i problematizira česte neosjetljive komentare i manjak svijesti o značenju izgubljene trudnoće za parove. Žene navode da bi liječnik mogao prije nesretnog događaja napomenuti mogućnost spontanog pobačaja i nezadovoljne su količinom informacija koje su im dane u vremenu samog pobačaja. Većina žena iskazuje želju da liječnici budu proaktivniji u *follow upu* i psihološkoj podršci, a ne da same moraju tražiti podršku (112).

Mnoge studije bave se tugom i depresijom u žena nakon spontanih pobačaja, dok su potrebe muškaraca zanemarene. Ova studija ispitala je depresivnost, tjelesne tegobe, anksioznost i tugu u oba spola. Rezultati studije govore da muškarci tuguju, ali kraće i manje intenzivno te da imaju manju potrebu razgovarati o cjelokupnom iskustvu. Studije su pokazale da nema povećanja stope depresije u muškaraca. Dio muškaraca naveo je su da su se osjećali opterećeni partneričinim tugovanjem i depresijom (113). Muškarce više žalosti gubitak planirane trudnoće u odnosu na neplaniranu te oni tuguju kraće i manje intenzivno (114). Studija navodi da učinci na muškarce mogu biti neprepoznati zbog nenamjernog zanemarivanja od strane liječnika koji su prvenstveno fokusirani na biološke simptome žena. Muškarci su često potisnuti u sekundarne uloge, smanjene mogućnosti artikulacije i iznošenja emocija (115).

Rezultati ovih istraživanja otvaraju pitanje imaju li hrvatske klinike za ženske bolesti i porode dovoljan broj kliničkih psihologa koji bi pomogli parovima u nošenju s ponavljanim spontanim pobačajima.

### 3.7. IMUNOSNI ČIMBENICI

#### 3.7.1. AUTOIMUNOSNI ČIMBENICI

Antifosfolipidni sindrom autoimunosno je sustavno stanje karakterizirano vaskularnom trombozom i komplikacijama trudnoće povezanima s lupus antikoagulansom i antikardiolipinskim protutijelima te protutijelima na anti-beta-2 glikoprotein I. Navedena protutijela trebaju biti potvrđena barem dva puta u razmaku većem od 12 tjedana. U općoj populaciji antifosfolipidna protutijela nađena su u 1-5% populacije, dok je antifosfolipidni sindrom puno rjeđi s prevalencijom 40-50/100,000. Savjetuje se obraćanje posebne pozornosti na trudnice s dijagnozom antifosfolipidnog sindroma (116). Kod 7-25% žena s ponavljanim spontanim pobačajima antifosfolipidni sindrom prepoznat je kao najznačajniji rizični čimbenik (117). U Tablici 3., opisani su dijagnostički kriteriji koji moraju biti zadovoljeni kako bi se dijagnosticirao antifosfolipidni sindrom. Za dijagnozu antifosfolipidnog sindroma mora biti zadovoljen minimalno jedan klinički i jedan laboratorijski kriterij.

Tablica 3. Sydneyski dijagnostički kriteriji antifosfolipidnog sindroma (*prema Galappaththy P*) (118)

<b>Klinički kriteriji</b>
1. Potvrđena arterijska, venska ili tromboza malih krvnih žila
2. Gubitak trudnoće
a) višestruki gubitak trudnoće prije 10. tjedna gestacije
b) jedna ili više neobjašnjenih smrti morfološki normalnih fetusa, nakon 10 ili više tjedana gestacije
c) prijevremeni porod zbog insuficijencije placente, eklampsije ili preeklampsije
<b>Laboratorijski kriteriji</b>
1. pozitivan IgM ili IgG titar antikardiolipinskih protutijela
2. pozitivan lupus antikoagulans test
3. pozitivna IgM ili IgG protutijela na anti-beta-2 glikoprotein I

Metaanaliza 25 studija utvrdila je da lupus antikoagulans ima najjaču povezanost s ponavljanim spontanim pobačajima (OR 7.79; 95% CI 2.30–26.45). Antikardiolipinska protutijela klase IgG i IgM pokazuju drugu najizraženiju povezanost s ponavljanim spontanim pobačajima (OR 3.57; 95% CI 2.26–5.65 i OR 5.61; 95% CI 1.26–25.03). Protutijela na beta-2 glikoproteine I pokazuju trend prema pozitivnoj povezanosti, ali nisu dosegla razinu statističke značajnosti (OR 2.12; 95% CI 0.69–6.53) (119).

Acetilsalicilna kiselina nije dovela do smanjenja stope gubitaka trudnoće (RR 1.05; 95% CI, 0.66-1.68). Heparin u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom doveo je do smanjenja gubitaka trudnoće u usporedbi samo s terapijom acetilsalicilnom kiselinom (RR 0.46; 95% CI 0.29-0.71). Prednizon i acetilsalicilna kiselina doveli su do porasta prematuriteta (RR 4.83; 95% CI, 2.85-8.21), ali ne i značajnog smanjenja gubitaka trudnoće (RR 0.85; 95% CI, 0.53- 1.36) (120). Studija iz 2010. utvrdila je da kombinacija nefrakcioniranog heparina i aspirina daje značajni benefit stopi živorođenih. Učinkovitost niskomolekularnog heparina i aspirina u ovoj studiji nije bila dokazana (121).

Smjernice njemačkog, austrijskog i švicarskog društva za ginekologiju i opstetriciju navode da pacijentice s ponavljanim spontanim pobačajima i antifosfolipidnim sindromom trebaju uzimati acetilsalicilnu kiselinu (50-150 mg/dan) i niskomolekularni heparin. Terapija acetilsalicilnom kiselinom može započeti i prije začeća, odnosno od dana pozitivnog testa na trudnoću i treba ju nastaviti do 34. tjedna gestacije. Terapija niskomolekularnim heparinom treba započeti s pozitivnim testom na trudnoću i treba ju nastaviti do 6 tjedana postpartalno (13). Studija je pokazala da nema zamjetne razlike u prevenciji ponavljanih spontanih pobačaja između nefrakcioniranog i niskomolekularnog heparina. Također, nisu zamjećene razlike u nuspojavama (122). Greer i sur. navode je da niskomolekularni heparin siguran poput nefrakcioniranog heparina te da uz to ima i prednosti jer niskomolekularni heparin uzrokuje manje trombocitopenija uzrokovanih heparinom i povezan je s manjim rizikom osteoporoze uzrokovane heparinom (123).

### 3.7.2. ALOIMUNOSNI ČIMBENICI

#### 3.7.2.1. GLUKOKORTIKOIDI

Prema nalazima metaanalize iz 2022. oralno administriran prednizon povećava stopu živorođenih (OR 3.6; 95% CI, 2.1-6.15,  $p < 0.00001$ ) u pacijentica s ponavljanim spontanim pobačajima (124). Žene s idiopatskim ponavljanim spontanim pobačajima i na biopsiji endometrija imunohistokemijski utvrđenom visokom gustoćom (> od 5%) NK stanica koje su nakon pozitivnog testa na trudnoću liječene prednizonom u usporedbi s placebom imale su višu stopu živorođenih (125).

### 3.7.2.2. INTRAVENSKI IMUNOGLOBULINI (IVIg)

Intravenški imunoglobulini visokopročišćeni su pripravci serumskog imunoglobulina IgG koji se dobivaju skupljanjem plazme barem tisuću davatelja krvi. Koriste se u lijećenju raznih imunodeficijencija i drugih stanja, uključujući autoimunosne i infektivne bolesti te upale. Cilj ove terapije uravnotežiti je kompromitirani imunosni sustav (126). Trudnicama s primarnim spontanim pobačajima davan je IVIg u dozi 0.6-0.8 g/kg s početkom davanja prije zaćeća i završetkom terapije od 16. do 20. tjedna gestacije. Utvrđen je porast stope živorodeni (OR 3.27; CI 95%, 1.15-10.2, p=0.03). IVIg, doduše nije povećao stopu živorodeni u pacijentica sa sekundarnim ponavljanim spontanim pobačajima (127). Studija iz 2019. navodi da je IVIg znaćajno povećao stopu živorodeni u slućaju početka primjene prije zaćeća. Ipak, zbog nedostatka dokaza i nedovoljne istraženosti savjetuje se IVIg još uvijek ne primjenjivati u rutinskoj klinićkoj praksi (128).

### 3.7.2.3. LIPIDNE INFUZIJE

Presnažan imunosni odgovor trudnice manifestiran kroz pojaćanu aktivnost NK stanica i upalne citokine mođe dovesti do odbacivanja embrija i tako uzrokovati pobaćaj ili neuspješnu implantaciju embrija. Imunosupresivna ili imunomodulatorna terapija mogu pomoći u sprećavaju takvog ishoda. Lijećenje lipidnim infuzijama žena s abnormalnom aktivnosti NK stanica smanjuje egzacerbiran imunosni odgovor uterusa i stvara receptivniji okoliš za embrij. Dodatne studije potrebne su kako bi se utvrdila efikasnost uspostavljanja normalnih razina aktivnosti NK stanica i u svrhu dubljeg proućavanja podlećećih mehanizama djelovanja (129). Studija iz 2018. pokazala je da lipidne infuzije ne utjeću na stopu živorodeni (130).

### 3.7.2.4. LIJEĆENJE IMUNIZACIJOM LIMFOCITIMA DONORA

Embrij se smatra alograftom, kojeg majka potencijalno mođe odbaciti djelovanjem svog imunosnog sustava. Iz tog razloga proućava se lijećenje imunizacijom limfocitima donora u idiopatskim ponavljanim spontanim pobaćajima. Metaanaliza je pokazala postojanje dokaza o efikasnosti i sigurnosti imunoterapije limfocitima donora u idiopatskim ponavljanim spontanim pobaćajima (131). Metaanaliza iz 2016. utvrdila je porast stope živorodeni nakon imunoterapije limfocitima donora (OR 3.74; 95% CI 3.07-4.57) u usporedbi s kontrolama. Metoda je uspješnija ako se terapija primjenjuje i prije i tijekom trudnoće, u usporedbi samo s

prije zanošenja. Savjetuje se ovu obećavajuću metodu još uvijek ne primjenjivati u kliničkoj praksi zbog nedovoljno dokazane učinkovitosti i nedovoljno poznatih rizika (132).

#### 3.7.2.5. BLOKATORI TNF-ALFA RECEPTORA

Postoje dokazi da blokatori TNF-alfa receptora mogu poboljšati ishode trudnoće u idiopatskim ponavljanim spontanim pobačajima. S obzirom na to da su efikasnost i sigurnost još uvijek nedovoljno istražene, nije preporučena klinička primjena blokatora TNF-alfa receptora. Trudnice koje su primale terapiju imale su porast stope živorođenih (OR 2.51; 95% CI, 1.13-5.58). U ispitivanjima blokatora TNF-alfa receptora nije zabilježena abnormalnost funkcije jetre, anomalije trombocita ili druge komplikacije vezane uz trudnoću (133).

### 3.8. PRIROĐENI POREMEĆAJI KOAGULACIJE

Postoje dokazi da ponavljani spontani pobačaji mogu nastati kao posljedica hiperkoagulabilnosti. Posljednjih desetljeća mnoge studije istraživale su moguću povezanost između trombofilije majke i spontanih pobačaja. Trombofilija uzrokuje hiperkoagulabilno stanje koje dovodi do arterijske i venske tromboze na mjestu implantacije ili u placentalnim krvnim žilama (134). Prokoagulansi koji su najčešće bili istraživani su mutacija faktora V Leiden, mutacija gena za protrombin, polimorfizmi faktora XIII, deficijencija antitrombina, deficijencija proteina C i proteina S.

#### 3.8.1. MUTACIJA FAKTORA V LEIDEN

Dokazano je da neki ponavljani spontani pobačaji imaju trombotsku podlogu. Mutacija faktora V Leiden česta je mutacija koja uzrokuje trombozu. Studija iz 2002. istraživala je žene s ranim ponavljanim spontanim pobačajima i mutacijom faktora V Leiden, a kao kontrola služile su žene s ponavljanim spontanim pobačajima bez mutacije. Stopa živorođenih kod žena s mutacijom i ranim ponavljanim spontanim pobačajima bila je znatno niža u usporedbi s kontrolama (OR 3.75; 95% CI, 1.3-10.9). U okviru ove studije istraživane su i žene s pobačajem koji se dogodio nakon 12. tjedna gestacije i mutacijom faktor V Leiden, a kao kontrola služile su žene s ponavljanim spontanim pobačajima bez mutacije. Stopa živorođenih kod žena s mutacijom i kasnim ponavljanim spontanim pobačajima bila je samo 11.1% u usporebi s 48.9% kod žena iste opstetričke anamneze bez mutacije (135). Studija iz 1998. također je pokazala da mutacija faktora V Leiden može imati ulogu u nekim slučajevima ponavljanih spontanih pobačaja. Kod pacijentica koje su imale tri ili više spontanih pobačaja, prevalencija mutacija bila je 9.0% što je znatno više u usporedbi s kontrolama (OR 2.6; 95% CI, 1.0-6.7,  $p = 0.048$ ) (136).

#### 3.8.2. MUTACIJA GENA ZA PROTROMBIN (FAKTOR II)

Metaanaliza iz 2015. pokazala je da mutacija gena za protrombin G20210A povećava rizik ponavljanih spontanih pobačaja (OR 1.81; 95% CI, 1.26-2.60), posebno u Europljanki i žena starijih od 29 godina. Ova metaanaliza koristi definiciju ponavljano spontano pobačaja definiranog već nakon drugog spontano pobačaja (137).

### 3.8.3. POLIMORFIZMI FAKTORA XIII

Prema nalazima studije, nije izgledno da je polimorfizam faktora XIII Val34Leu povezan s ponavljanim spontanim pobačajima (138). Druga studija, koja se odnosi na iransku populaciju ukazala je na mogućnost da faktor XIII A614T i faktor XIII C1694T mogu biti povezani s ponavljanim spontanim pobačajima (139).

### 3.8.4. DEFICIJENCIJA ANTITROMBINA

Preston i sur. u prospektivnoj studiji iz 2006. nalaze 5.2 (1.5-18.1) puta veću stopu mrtvorodenosti u pacijentica s deficijencijom antitrombina u odnosu na zdrave kontrole (140). S druge strane, metaanaliza iz 2003. ne nalazi značajnu povezanost deficijencije antitrombina i gubitka ploda (141).

### 3.8.5. DEFICIJENCIJA PROTEINA C

Protein C inhibira koagulaciju i promiče fibrinolizu. Trudnice s deficijencijom proteina C doživjele su spontani pobačaj u 33% trudnoća, u usporedbi s 19% neuspjelih trudnoća kod kontrola. Studija preporuča profilaktičku primjenu heparina tijekom trudnoće u trudnica s deficijencijom proteina C s trombozom u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi (142).

### 3.8.6. DEFICIJENCIJA PROTEINA S

Protein S ima antikoagulacijsko djelovanje. Deficijencija proteina S pripada u stečene hiperkoagulabilnosti (143). Deficijencija proteina S povezana je s mrtvorodenosti (OR 3.3; 95% CI, 1.0-11.3) (140).

U kontekstu prirodnih poremećaja koagulacije koji bi mogli biti odgovorni za ponavljane spontane pobačaje istražuju se i deficijencija proteina Z, deficijencija faktora XII kao i povišene razine faktor VIII.

### 3.8.7. REZULTATI METAANALIZA

Metaanaliza iz 2003. uzela u je obzir 31 studiju i našla sljedeće: Faktor V Leiden povezan je s ranim ponavljanim spontanim pobačajima (OR 2.01; 95% CI, 1.13-3.58), rezistencija na



aktivirani protein C povezana je s ranim ponavljanim spontanim pobačajima (OR 3.48; 95% CI, 1.58-7.69). Mutacija gena za protrombin G20210A povezana je s ranim ponavljanim spontanim pobačajima (OR 2.56; 95% CI, 1.04-4.29). Deficijencija proteina S povezana je s ranim ponavljanim spontanim pobačajima (OR 14.72; 95% CI, 0.99-218.01). Mutacija MTHFR, deficijencija proteina C i deficijencija antitrombina nisu povezane s gubicima trudnoće (141).

Metaanaliza iz 2021. proučavala je 89 studija koje su uključivale 30.254 žena. Prema rezultatima metaanalize povišene vrijednosti ovih čimbenika uzrokuju ponavljane spontane pobačaje: Mutacija faktora V Leiden (OR 2.44; 95% CI, 1.96-3.03), mutacija protrombina (OR 2.08; 95% CI, 1.61-2.68), deficijencija proteina S (OR 3.45; 95%CI, 1.15-10.35). U usporedbi s referentnom skupinom, nije bilo uočene razlike kod deficijencija antitrombina i deficijencija proteina C (144).

### 3.8.8. LIJEČENJE ŽENA S POVEĆANIM RIZIKOM TROMBOFILJSKIH DOGAĐAJA

Međunarodna ALIFE2 studija na 10.625 žena koja je ispitivala korištenje niskomolekularnog heparina u liječenju ponavljanih spontanih pobačaja utvrdila je da liječenje nije dovelo do viših stopa živorođenih u žena s ponavljanim spontanim pobačajima i nasljednom trombofilijom. Studija ne savjetuje koristiti LMWH u žena s ponavljanim spontanim pobačajima i nasljednom trombofilijom te čak savjetuje ne provoditi *screening* za nasljednu trombofiliju u žena s ponavljanim spontanim pobačajima (145).

### 3.8.9. ACETILSALICILNA KISELINA U LIJEČENJU PRIROĐENIH POREMEĆAJA KOAGULACIJE

S obzirom da hiperkoagulabilnost može rezultirati ponavljanim spontanim pobačajima, istraživala se uloga acetilsalicilne kiseline u svrhu povećanja stope živorođenih u žena s ponavljanim spontanim pobačajima. Žene koje su bile na terapiji acetilsalicilnom kiselinom imale su podjednaku stopu živorođenih u usporedbi s kontrolama na placebo (OR 0.94; 95% CI, 0.80-1.11). Zaključak je da terapija acetilsalicilnom kiselinom ne podiže stopu živorođenih u trudnica s ponavljanim spontanim pobačajima (146).

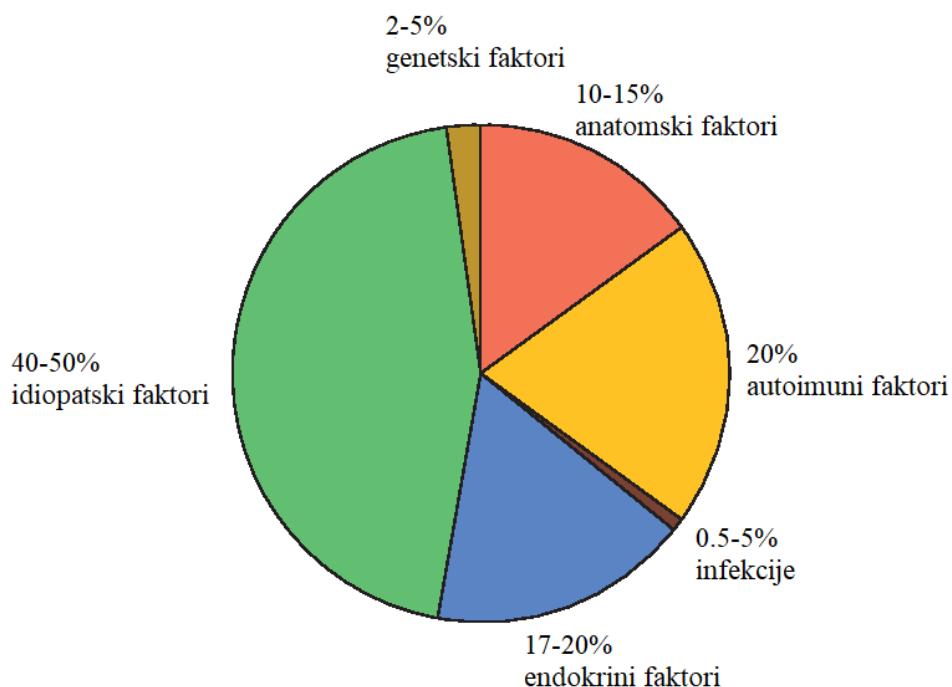
### 3.9. MUŠKI ČIMBENIK

Ponavljani spontani pobačaji mogu biti uzrokovani i čimbenicima muškaraca. Smanjena kvaliteta sperme, profesionalna izloženost štetnim tvarima i ostali faktori rizika mogu uzrokovati ponavljane spontane pobačaje. U muškaraca čije su partnerice doživjele ponavljane spontane pobačaje zabilježena je niža vijabilnost spermija, dok su morfologija, motilitet i koncentracija spermija bili bez razlika (147). Spermiji mogu biti slabije kvalitete, što se očituje povećanim hipoosmotskim oticanjem, neadekvatnim akrosomalnim statusom te dekondukcijom kromatina jezgre. Studija je ispitala muške partnere u parova s idiopatskim ponavljanim spontanom pobačajima u usporedbi s dokazano plodnim muškim kontrolama. Ukoliko spermij suboptimalne kvalitete oplodi jajnu stanicu, utoliko može doći do razvoja neodrživog embrija, što rezultira ranim gubitkom trudnoće (148).

Nejasna je važnost majčinih antipaternalnih protutijela. Studija navodi da majke imaju povećan broj IgG i IgM protutijela (149). Druga studija nalazi da iako postoji povećan broj IgG i IgM protutijela u krvotoku majke, ona nemaju negativan utjecaj na ishode trudnoće (150). Metaanaliza je pokazala da je povećana razina oštećenja DNA spermija koja se očituje visokom DNA fragmentacijom povezana s ponavljanim spontanom pobačajima. Postoji mogućnost odabira spermija bez oštećenja DNA, što poboljšava ishode medicinski potpomognute oplodnje (151). Povećan unos antioksidansa, operacija varikokele i korištenje spermija izravno iz testisa za intracitoplazmatsko injiciranje spermija povezuju se s boljim ishodima trudnoće (152). Postoje dokazi da tjelovježba, akupunktura, likopen, omega-3 masne kiseline, koenzim Q10, cink, selen i karnitin poboljšavaju kvalitetu sperme (153).

### 3.10. IDIOPATSKI PONAVLJANI SPONTANI POBAČAJI

Dijagnoza idiopatskog ponavljanog spontanog pobačaja ekskluzivna je dijagnoza koja se postavlja kada su zadovoljeni kriteriji ponavljanih spontanih pobačaja i isključene genetske, anatomske, endokrine, imunosne, hemostatske anomalije, itd. U 50-75% žena s ponavljanim spontanim pobačajima, neovisno o detaljnim pretragama, uzrok ostaje nejasan, stoga se klasificiraju kao idiopatski (13). Sukladno Slici 2., smatra se da autoimunski uzroci uzrokuju 20% ponavljanih spontanih pobačaja, endokrini faktori dodatnih 20%, anatomske čimbenici desetak posto, a ostatak ponavljanih spontanih pobačaja vjerojatno je uzrokovan genetskim faktorima i infekcijama (154).



Slika 2. Etiologija ponavljanih spontanih pobačaja (prema Ford HB, Schust DJ) (154)

#### 3.10.1. LIJEČENJE IDIOPATSKIH PONAVLJANIH SPONTANIH POBAČAJA

Modaliteti liječenja nestandardizirani su i većinom empirijski. Liječenje se uglavnom provodi na zahtjev parova koji inzistiraju na liječenju te su frustrirani svojom opstetričkom anamnezom.

Ipak, treba inzistirati na medicini temeljenoj na dokazima te pažljivo savjetovati parove. Ohrabrujuće je da 76.4% trudnica rodi unutar dvije godine od posljednjeg idiopatskog spontanog pobačaja (155). Dokazano je da suportivna njega i psihosocijalne intervencije u trudnica s idiopatskim ponavljanim spontanim pobačajima povećavaju vjerojatnost pozitivnog ishoda sljedeće trudnoće. S druge strane, što je trudnica starija i što je imala više spontanih pobačaja, vjerojatnost pozitivnog ishoda trudnoće sve je niža. U 75% trudnica mlađih od 30 godina rodit će se živo dijete u sljedećoj trudnoći. Taj postotak pada na 47% u trudnica starijih od 40 godina. U 71% trudnica koje su imale tri spontana pobačaja iduća trudnoća završit će živorođenim djetetom, a samo 47% trudnica koje su imale šest ili više spontanih pobačaja rodit će živorođeno dijete. Kod 74% žena kojima je pružana suportivna njega u sljedećoj trudnoći rođeno je živorođeno dijete, bez suportivne skrbi taj postotak pada na 49% (156). Ponavljani spontani pobačaji, posebice idiopatski, predstavljaju veliku psihološku traumu za par. Gore navedeni postoci ističu važnost suportivne skrbi trudnica za ishod iduće trudnoće, a psihosocijalne intervencije pokazale su smanjenje anksioznosti i stopa depresije te ih stoga treba provoditi.

Postoje brojne metode liječenja idiopatskih ponavljanih spontanih pobačaja. Nažalost, zbog upitne djelotvornosti i diskutabilne sigurnosti, većina ih nije u kliničkoj primjeni.

#### 3.10.1.1. PROGESTERON

Metaanaliza iz 2021. proučavala je učinak primjene vaginalnog mikroniziranog progesterona u žena s ponavljanim spontanim pobačajima. Trudnice kod kojih je primjenjivan vaginalni mikronizirani progesteron imale su marginalno veće stope živorođenih (RR 1.04; 95% CI, 0.95-1.15). Nisu nađeni dokazi o većoj incidenciji kongenitalnih anomalija nakon primjene vaginalnog mikroniziranog progesterona. Također, nisu primjećene neuobičajene nuspojave lijeka (157).

#### 3.10.1.2. ENDOMETRIAL SCRATCHING

*Endometrial scratch*, odnosno grebanje endometrija, primarno se istražuje u kontekstu IVF-a gdje se pokazalo da uzrokuje uspješniju implantaciju (158). Ipak, nije zabilježena značajna razlika u stopi spontanih pobačaja kliničkih trudnoća nakon primjene ove metode (RR 0.73; 95% CI, 0.38–1.39) (159).

### 3.10.1.3. LIJEČENJE IMUNIZACIJOM LIMFOCITIMA DONORA

Liječenje imunizacijom limfocitima donora imunomodulacijska je metoda koja koristi limfocite oca ili *third party* limfocite. Savjetuje se ne koristiti ovu metodu jer istraživanja nisu pokazala značajne rezultate u vidu podizanja stope živorođenih, a postoje rizici prenošenja zaraznih bolesti (HIV i hepatitis), kao i mogućnost povećanja dugoročnog rizika oboljevanja od maligne bolesti hematološkog sustava (160).

### 3.10.1.4. INTRAVENSKI IMUNOGLOBULINI (IVIg)

Intravenški imunoglobulini (IVIg) su IgG imunoglobulini skupljeni od nekoliko tisuća zdravih donora. Liječenje intravenškim imunoglobulinima oblik je imunoterapije koji se koristi u liječenju imunodeficijencija, autoimunskih i upalnih bolestima. IVIg moduliraju učinak T i B limfocita, neutraliziraju autoantitijela te imaju snažan protuupalni učinak interakcijom sa sustavom komplementa, citokinima i endotelnim stanicama. Najčešće nuspojave su osip i glavobolja. Randomizirano kliničko ispitivanje iz 2022. utvrdilo je da primjena 400 mg/kg IVIg 5 dana za redom rano u trudnoći značajno povećava stopu živorođenih (OR 2.6; 95% CI, 1.15-5.86) u žena s četiri i više neobjašnjenih ponavljanih spontanih pobačaja (161).

### 3.10.1.5. PREDNIZOLON

Glukokortikoidi se koriste u liječenju autoimunskih bolesti te se stoga istražuje terapija glukokortikoidima u ponavljanim spontanim pobačajima u kojima se sumnja na imunosnu etiologiju. Randomizirano kliničko ispitivanje napravljeno na uzorku 150 žena s idiopatskim ponavljanim spontanim pobačajima utvrdilo je da terapija prednizonom (5 mg/dan) u kombinaciji s heparinom značajno podiže stopu živorođenih (RR 7.63; 95% CI, 3.70-15.70) u usporedbi s kontrolama. Pretpostavlja se da taj učinak nastaje zbog supresivnog učinka steroida na periferne CD16 NK stanice (162). Ipak, zbog nedovoljne istraženosti i nuspojava glukokortikoida, ne preporuča se liječiti idiopatske i ponavljane spontane pobačaje uzrokovane imunološkim faktorima prednizonom (10).

#### 3.10.1.6. ANTIKOAGULANSI

Heparin i niska doza acetilsalicilne kiseline koriste se u ponavljanim spontanim pobačajima povezanim s antifosfolipidnim sindromom. Međutim, studija nije pokazala učinak ove terapije u idiopatskim ponavljanim spontanim pobačajima ni pojedinačno ni u kombinaciji (163).

#### 3.10.1.7. FOLNA KISELINA

Smjernice Europskog društva za humanu reprodukciju i embriologiju (ESHRE) navode da se folna kiselina primjenjuje u trudnoći radi prevencije defekata neuralne cijevi. Visoke doze folne kiseline mogu smanjiti potencijalno štetan povišeni homocistein u plazmi. Nedovoljno je dokaza za indiciranje terapije idiopatskih ponavljanih spontanih pobačaja folnom kiselinom, ako trudnica nema hiperhomocisteinemiju ili podležeće stanje (dijabetes, epilepsiju) povezano s povišenim rizikom defekata neuralne cijevi (10). Djeca majki koje su uzimale visoke doze folne kiseline češće su imala inzulinsku rezistenciju (164).

#### 3.10.1.8. INTRALIPIDNA TERAPIJA

Intralipidna terapija hipotetski se može koristiti kao alternativa liječenju ponavljanih spontanih pobačaja intravenskim imunoglobulinima. Mehanizam djelovanja intralipidne terapije najvjerojatnije je regulacija funkcije NK stanica i promicanje invazije trofoblata. Ipak, nema dovoljno kliničkih dokaza koji bi podržali korištenje intralipidne terapije u ponavljanim spontanim pobačajima. Jedna studija utvrdila je da je stopa živorođenih u ponavljanim spontanim pobačajima nakon intralipidne terapije slična (92%) kao nakon terapije IVIg (88%) (165).

#### 3.10.1.9. G-CSF

Faktor stimulacije granulocitnih kolonija (G-CSF) faktor je rasta koji potiče rast trofoblata i, na temelju studija na životinjama, pretpostavlja se da sprječava spontane pobačaje. Iako su neke ranije studije nagovještale da G-CSF ima učinak u prevenciji ponavljanih spontanih pobačaja, veća i kvalitetnija randomizirana klinička studija na 150 pacijentica s ponavljanim spontanim pobačajima utvrdila je da učinka nema (166).

#### 4. PREPORUKE ZA LIJEČENJE PONAVLJANIH SPONTANIH POBAČAJA

Tablica 4. Lista preporuka smjernica Europskog društva za humanu reprodukciju i embriologiju (ESHRE) za liječenje ponavljanih spontanih pobačaja (*prema ESHRE*) (10)

1.	Dijagnoza ponavljanih spontanog pobačaja može se postaviti nakon gubitka dvije ili više trudnoća.
2.	Preporuka je ponavljane spontane pobačaje nazivati ponavljanim gubicima trudnoće.
3.	Medicinsko osoblje treba uzeti u obzir psihosocijalne potrebe parova u organiziraju skrbi.
4.	Žene treba uputiti da je rizik gubitka trudnoće najniži u dobi od 20 do 35 godina.
5.	Žene treba uputiti da rizik gubitka trudnoće progresivno raste nakon 40. godine.
6.	Stres je povezan s ponavljanim spontanim pobačajima, ali nema definitivnih dokaza da stres uzrokuje gubitak trudnoće.
7.	Pušenje može sniziti stopu živorođenih, trudnicama treba savjetovati prestanak pušenja.
8.	Pothranjenost, prekomjerna tjelesna težina i pretilost uzrokuju opstetričke komplikacije, preporuča se imati zdravi BMI.
9.	Prekomjerni unos alkohola uzrokuje gubitke trudnoće i fetalni alkoholni sindrom, savjetovati ograničenje unosa alkohola.
10.	Ishod buduće trudnoće dobrim dijelom ovisi o dobi majke i broju dosadašnjih spontanih pobačaja.
11.	Ne preporuča se provoditi rutinsku genetsku analizu ploda.
12.	U opravdanim slučajevima, može se napraviti kariotipizacija roditelja.
13.	Ne preporuča se testirati žene s ponavljanim spontanim pobačajima na nasljednu trombofiliju.
14.	Preporuča se isključiti antifosfolipidni sindrom nakon dva spontana pobačaja.
15.	Ne preporuča se određivati HLA tipizaciju u ponavljanim spontanim pobačajima.
16.	Ne preporuča se mjeriti anti-HY protutijela u kliničkoj praksi.
17.	Ne preporuča se testirati citokinske polimorfizme.
18.	Sukladno individualnoj procjeni, mogu se detektirati antinuklearna protutijela.
19.	Ne treba testirati NK stanice, niti razinu njihovog prisustva u perifernoj krvi i tkivu endometrija.

20.	Ne preporuča se tražiti anti-HLA antitijela.
21.	Preporučeno je mjerenje TSH i protutijela na tireoidnu peroksidazu.
22.	Ukoliko je nalaz TSH abnormalan, treba provjeriti razinu tiroksina.
23.	Ne treba provjeravati inzulin na tašte niti glukozu na tašte.
24.	Ne preporuča se mjerenje prolaktina bez kliničkih simptoma hiperprolaktinemije.
25.	Ne preporuča se rutinski mjeriti ovarijsku rezervu.
26.	Ne preporuča se ispitivati insuficijenciju lutealne faze.
27.	Ne preporuča se mjeriti androgene hormone.
28.	Ne preporuča se mjeriti LH.
29.	Ne preporuča se mjeriti razinu homocisteina u plazmi.
30.	Svim ženama s ponavljanim spontanim pobačajima treba napraviti procjenu anatomije maternice.
31.	Preporuča se procjenu anatomije maternice napraviti transvaginalnim 3D ultrazvukom.
32.	Sonohisterografija je preciznija od histerosalpingografije u dijagnosticiranju malformacija maternice.
33.	Ako je pronađena malformacija maternice, treba planirati daljnje liječenje.
34.	Ne preporuča se koristiti MR kao metodu prvog izbora u dijagnosticiranju malformacija maternice.
35.	Ženama s ponavljanim spontanim pobačajima treba napraviti 2D ultrazvuk kako bi se isključila adenomioza.
36.	Treba napraviti procjenu muškog partnera (dob, pušenje, alkohol, tjelovježba, tjelesna masa).
37.	Treba procijeniti fragmentaciju DNA spermija.
38.	Parovi trebaju na genetsko savjetovanje ako je pronađen abnormalan fetalni kariotip ili abnormalni kariotip roditelja.
40.	Ženama s nasljednom trombofilijom ne preporuča se koristiti antitrombotsku profilaksu izvan okvira prevencije venske tromboembolije.
41.	Ženama s antifosfolipidnim sindromom preporuča se primjena 75-100 mg acetilsalicilne kiseline i prije začeća te profilaktička doza nefrakcioniranog ili niskomolekularnog heparina od pozitivnog testa na trudnoću.
42.	Kliničku hipotireozu treba liječiti levotiroksinom.
43.	Treba individualno procijeniti treba li liječiti subkliničku hipotireozu levotiroksinom.



44.	Treba provjeriti razine TSH u žena s antitijelima na tireoidnu peroksidazu.
45.	Eutiroidne trudnice s protutijelima na tireoidnu peroksidazu ne treba liječiti levotiroksinom.
46.	Zbog nedostatka dokaza ne preporuča se liječenje progesteronom.
47.	Ne preporuča se korištenje hCG.
48.	Ne preporuča se metformin u trudnica s poremećajem metabolizma glukoze.
49.	Može se savjetovati profilaktičko uzimanje vitamina D.
50.	Metroplastika se ne preporuča u liječenju <i>uterus bicornis</i> .
51.	Ne preporuča se metroplastika u liječenju <i>uterus didelphys</i> .
52.	Ne preporuča se histeroskopsko uklanjanje mioma i polipa.
53.	Ne preporuča se kirurško uklanjanje intramuralnih mioma.
54.	Ne preporuča se kirurško uklanjanje intrauternih adhezija.
55.	Treba ponuditi praćenje statusa cerviksa ženama koje su doživjele nekoliko spontanih pobačaja tijekom drugog tromjesječja.
56.	Ženama, kod kojih se sumnja na gubitak trudnoće zbog insuficijencije cerviksa, može se ponuditi serklaža cerviksa.
57.	Ne preporuča se raditi intracitoplazmatsko injiciranje spermija.
58.	Primjena antioksidansa u muškaraca ne uzrokuje bolje ishode trudnoće.
59.	Ne preporuča se liječenje imunizacijom limfocitima donora.
50.	Ponavljano korištenje visokih doza IVIg rano u trudnoći može povećati stopu živorođenih u žena s 4 ili više idiopatskih ponavljanih spontanih pobačaja.
51.	Nije preporučena primjena heparina niti niskih doza acetilsalicilne kiseline u žena s idiopatskim ponavljanim spontanim pobačajima.
52.	Niska doza folna kiseline rutinski se primjenjuje radi prevencije defekata neuralne cijevi. Nema dokaza da folna kiselina prevenira idiopatske ponavljane gubitke trudnoće.
53.	Vaginalna primjena progesterona može povećati stopu živorođenih u žena s tri ili više spontana pobačaja i prijetećim pobačajem trenutne trudnoće.
54.	Ne preporuča se primjena intralipidne terapije u žena s idiopatskim ponavljanim spontanim pobačajima.
55.	Ne preporuča se primjena G-CSF u žena s idiopatskim ponavljanim spontanim pobačajima.

56.	Ne preporuča se <i>endometrial scratching</i> u žena s idiopatskim ponavljanim spontanim pobačajima.
57.	Odgovorno korištenje vitaminskih suplemenata sigurno je tijekom trudnoće.

## 5. ZAHVALA

Zahvaljujem svom mentoru izv. prof. dr. sc. Željku Duiću, prim. dr. med. na izdvojenom vremenu i mentoriranju tijekom pisanja diplomskog rada.

Također, zahvaljujem svim članovima Povjerenstva koji su ocjenjivali ovaj diplomski rad.

Veliko hvala mojoj obitelji te dragim prijateljima koji su mi davali potporu tijekom školovanja.

Posebno bi se htio zahvaliti svojoj djevojci Karmen na neiscrpoj ljubavi i podršci.

## 6. POPIS LITERATURE

1. Mevorach-Zussman N, Bolotin A, Shalev H, Bilenko N, Mazor M, Bashiri A. Anxiety and deterioration of quality of life factors associated with recurrent miscarriage in an observational study. *J Perinat Med.* 2012;40(5):495-501. doi: 10.1515/jpm-2011-0313.
2. Toffol E, Koponen P, Partonen T. Miscarriage and mental health: results of two population-based studies. *Psychiatry Res.* 2013;205(1-2):151-8. doi: 10.1016/j.psychres.2012.08.029.
3. Hedegaard S, Landersoe SK, Olsen LR, Krog MC, Kolte AM, Nielsen HS. Stress and depression among women and men who have experienced recurrent pregnancy loss: focusing on both sexes. *Reprod Biomed Online.* 2021;42(6):1172-1180. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.03.012.
4. du Fossé NA, Lashley EELO, Treurniet TT, van Lith JMM, le Cessie S, Boosman H i sur. Exploring gender differences among couples with unexplained recurrent pregnancy loss regarding preferences for supportive care. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):796. doi: 10.1186/s12884-021-04277-4.
5. Musters AM, Koot YE, van den Boogaard NM, Kaaijk E, Macklon NS, van der Veen F i sur. Supportive care for women with recurrent miscarriage: a survey to quantify women's preferences. *Hum Reprod.* 2013;28(2):398-405. doi: 10.1093/humrep/des374.
6. Lachmi-Epstein A, Mazor M, Bashiri A. Psychological and mental aspects and "tender loving care" among women with recurrent pregnancy losses. *Harefuah.* 2012;151(11):633-7, 654.
7. Škrablin S. Spontani i habitualni pobačaj. U: Habek D, ur. *Ginekologija i porodništvo.* Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str 251-256.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol.* 2016 Oct;128(4):e155-64. doi: 10.1097/AOG.0000000000001711.
9. Bagkou Dimakou D, Lissauer D, Tamblyn J, Coomarasamy A, Richter A. Understanding human immunity in idiopathic recurrent pregnancy loss. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022;270:17-29. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.12.024.

10. European Society of Human Reproduction and Embryology. Guideline on the management of recurrent pregnancy loss [e-knjiga]. Brussels: ESHRE; 2023. Dostupno na: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss>
11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1103-11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048.
12. Regan L, Rai R, Saravelos S, Li T-C. Recurrent Miscarriage: Greentop Guideline No. 17. *BJOG*. 2023;130(12):9–39. Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17515>
13. Toth B, Bohlmann M, Hancke K, Kuon R, Nawroth F, von Otte S i sur. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/050, May 2022). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2022;83(1):49-78. doi: 10.1055/a-1895-9940.
14. Boklage CE. Survival probability of human conceptions from fertilization to term. *Int J Fertil*. 1990;35(2):75, 79-80, 81-94.
15. Jarvis GE. Early embryo mortality in natural human reproduction: What the data say. *F1000Res*. 2016;5:2765. doi: 10.12688/f1000research.8937.2.
16. Melo P, Dhillon-Smith R, Islam MA, Devall A, Coomarasamy A. Genetic causes of sporadic and recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2023;120(5):940-944. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.08.952.
17. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podsek M, Stephenson MD, Fisher J i sur. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658-1667. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
18. Pillarisetty LS, Mahdy H. Recurrent Pregnancy Loss [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Aug 28 [cited 2024 Jan]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119347/>.
19. Lund M, Kamper-Jørgensen M, Nielsen HS, Lidegaard Ø, Andersen AM, Christiansen OB. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: what is the best measure of success? *Obstet Gynecol*. 2012;119(1):37-43. doi: 10.1097/AOG.0b013e31823c0413.

20. Qu F, Wu Y, Zhu YH, Barry J, Ding T, Baio G i sur. The association between psychological stress and miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):1731. doi: 10.1038/s41598-017-01792-3.
21. Li W, Newell-Price J, Jones GL, Ledger WL, Li TC. Relationship between psychological stress and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online.* 2012;25(2):180-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.03.012.
22. Nepomnaschy PA, Welch KB, McConnell DS, Low BS, Strassmann BI, England BG. Cortisol levels and very early pregnancy loss in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(10):3938-42. doi: 10.1073/pnas.0511183103.
23. Hong Li Y, Marren A. Recurrent pregnancy loss: A summary of international evidence-based guidelines and practice. *Aust J Gen Pract.* 2018;47(7):432-436. doi: 10.31128/AJGP-01-18-4459.
24. Ng KYB, Cherian G, Kermack AJ, Bailey S, Macklon N, Sunkara SK i sur. Systematic review and meta-analysis of female lifestyle factors and risk of recurrent pregnancy loss. *Sci Rep.* 2021;11(1):7081. doi: 10.1038/s41598-021-86445-2.
25. Sundermann AC, Zhao S, Young CL, Lam L, Jones SH, Velez Edwards DR i sur. Alcohol Use in Pregnancy and Miscarriage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2019;43(8):1606-1616. doi: 10.1111/acer.14124.
26. Leung LW, Davies GA. Smoking Cessation Strategies in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(9):791-797. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30149-3.
27. Tamblyn JA, Pilarski NSP, Markland AD, Marson EJ, Devall A, Hewison M i sur. Vitamin D and miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2022;118(1):111-122. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.017.
28. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile and Cut Off Points [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2024 Jan]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/>.
29. Cavalcante MB, Sarno M, Peixoto AB, Araujo Júnior E, Barini R. Obesity and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(1):30-38. doi: 10.1111/jog.13799.

30. van den Berg MM, van Maarle MC, van Wely M, Goddijn M. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(12):1951-9. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.07.001.
31. De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod*. 1990;5(5):519-28. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137135.
32. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod*. 2003;18(8):1724-32. doi: 10.1093/humrep/deg309.
33. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril*. 2000;73(2):300-4. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00495-1.
34. Wan X, Li L, Liu Z, Fan Z, Yu L. Recurrent spontaneous abortion related to balanced translocation of chromosomes: two case reports. *J Med Case Rep*. 2021;15(1):270. doi: 10.1186/s13256-021-02848-9. Erratum u: *J Med Case Rep*. 2021;15(1):425. doi: 10.1186/s13256-021-03034-7.
35. De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod*. 1990;5(5):519-28. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137135.
36. Barber JC, Cockwell AE, Grant E, Williams S, Dunn R, Ogilvie CM. Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? *BJOG*. 2010;117(7):885-8. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02566.x.
37. Flynn H, Yan J, Saravelos SH, Li TC. Comparison of reproductive outcome, including the pattern of loss, between couples with chromosomal abnormalities and those with unexplained repeated miscarriages. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(1):109-16. doi: 10.1111/jog.12133.
38. Sudhir N, Kaur T, Beri A, Kaur A. Cytogenetic analysis in couples with recurrent miscarriages: a retrospective study from Punjab, north India. *J Genet*. 2016;95(4):887-894. doi: 10.1007/s12041-016-0713-3.
39. Zhang T, Sun Y, Chen Z, Li T. Traditional and molecular chromosomal abnormality analysis of products of conception in spontaneous and recurrent miscarriage. *BJOG*. 2018;125(4):414-420. doi: 10.1111/1471-0528.15052.
40. Carlson LM, Vora NL. Prenatal Diagnosis: Screening and Diagnostic Tools. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017;44(2):245-256. doi: 10.1016/j.ogc.2017.02.004.

41. Wilson RD, Gagnon A, Audibert F, Campagnolo C, Carroll J; GENETICS COMMITTEE. Prenatal Diagnosis Procedures and Techniques to Obtain a Diagnostic Fetal Specimen or Tissue: Maternal and Fetal Risks and Benefits. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(7):656-668. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30205-X.
42. Geraedts JP, De Wert GM. Preimplantation genetic diagnosis. *Clin Genet.* 2009;76(4):315-25. doi: 10.1111/j.1399-0004.2009.01273.x.
43. Munné S, Chen S, Fischer J, Colls P, Zheng X, Stevens J i sur. Preimplantation genetic diagnosis reduces pregnancy loss in women aged 35 years and older with a history of recurrent miscarriages. *Fertil Steril.* 2005;84(2):331-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.02.027.
44. Turocy JM, Rackow BW. Uterine factor in recurrent pregnancy loss. *Semin Perinatol.* 2019;43(2):74-79. doi: 10.1053/j.semperi.2018.12.003.
45. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2011;17(6):761–71.
46. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Mizutani E. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2011;29(6):514-21. doi: 10.1055/s-0031-1293205.
47. Deng T, Liao X, Zhu S. Recent Advances in Treatment of Recurrent Spontaneous Abortion. *Obstet Gynecol Surv.* 2022;77(6):355-366. doi: 10.1097/OGX.0000000000001033.
48. Fayek B, Yang EC, Liu YD, Bacal V, AbdelHafez FF, Bedaiwy MA. Uterine Septum and Other Müllerian Anomalies in a Recurrent Pregnancy Loss Population: Impact on Reproductive Outcomes. *J Minim Invasive Gynecol.* 2023;30(12):961-969. doi: 10.1016/j.jmig.2023.07.012.
49. Nouri K, Ott J, Huber JC, Fischer EM, Stögbauer L, Tempfer CB. Reproductive outcome after hysteroscopic septoplasty in patients with septate uterus--a retrospective cohort study and systematic review of the literature. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010;8:52. doi: 10.1186/1477-7827-8-52.
50. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. The pattern of pregnancy loss in women with congenital uterine anomalies and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online.* 2010;20(3):416-22. doi: 10.1016/j.rbmo.2009.11.021.



51. Prior M, Richardson A, Asif S, Polanski L, Parris-Larkin M, Chandler J i sur. Outcome of assisted reproduction in women with congenital uterine anomalies: a prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(1):110-117. doi: 10.1002/uog.18935.
52. Akhtar MA, Saravelos SH, Li TC, Jayaprakasan K; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reproductive Implications and Management of Congenital Uterine Anomalies: Scientific Impact Paper No. 62 November 2019. *BJOG.* 2020;127(5):e1-e13. doi: 10.1111/1471-0528.15968.
53. Kowalik CR, Goddijn M, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, de Kruif JH i sur. Metroplasty versus expectant management for women with recurrent miscarriage and a septate uterus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(6):CD008576. doi: 10.1002/14651858.CD008576.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD008576.
54. Berman JM. Intrauterine adhesions. *Semin Reprod Med.* 2008;26(4):349-55. doi: 10.1055/s-0028-1082393.
55. Yu D, Wong YM, Cheong Y, Xia E, Li TC. Asherman syndrome--one century later. *Fertil Steril.* 2008;89(4):759-79. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.096.
56. Gilman AR, Dewar KM, Rhone SA, Fluker MR. Intrauterine Adhesions Following Miscarriage: Look and Learn. *J Obstet Gynaecol Can.* 2016;38(5):453-7. doi: 10.1016/j.jogc.2016.03.003.
57. Hooker AB, Lemmers M, Thurkow AL, Heymans MW, Opmeer BC, Brölmann HA i sur. Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome. *Hum Reprod Update.* 2014;20(2):262-78. doi: 10.1093/humupd/dmt045.
58. Kodaman PH, Arici A. Intra-uterine adhesions and fertility outcome: how to optimize success? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19(3):207-14. doi: 10.1097/GCO.0b013e32814a6473.
59. Sohn GS, Cho S, Kim YM, Cho CH, Kim MR, Lee SR; Working Group of Society of Uterine Leiomyoma. Current medical treatment of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Sci.* 2018;61(2):192-201. doi: 10.5468/ogs.2018.61.2.192.

60. Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22(2):106-9. doi: 10.1080/09513590600604673.
61. Cleveland Clinic. Uterine fibroids [Internet]. Pristupljeno: 14. srpnja 2024. Dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/-/scassets/images/org/health/articles/9130-uterine-fibroids>.
62. Freytag D, Günther V, Maass N, Alkatout I. Uterine Fibroids and Infertility. *Diagnostics* Basel. 2021;11(8):1455. doi: 10.3390/diagnostics11081455.
63. Saravelos SH, Yan J, Rehmani H, Li TC. The prevalence and impact of fibroids and their treatment on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2011;26(12):3274-9. doi: 10.1093/humrep/der293.
64. Roșu GA, Ionescu CA, Călin FD, Dimitriu M, Pleș L, Matei A i sur. Prognostic value of the location of submucosal uterine leiomyomas in infertility. *Exp Ther Med*. 2021;22(6):1482. doi: 10.3892/etm.2021.10917.
65. Moroni R, Vieira C, Ferriani R, Candido-Dos-Reis F, Brito L. Pharmacological treatment of uterine fibroids. *Ann Med Health Sci Res*. 2014;4(Suppl 3):S185-92. doi: 10.4103/2141-9248.141955.
66. Luciano AA. Myomectomy. *Clin Obstet Gynecol*. 2009;52(3):362-71. doi: 10.1097/GRF.0b013e3181b0bdcd.
67. Carbonnel M, Pirtea P, de Ziegler D, Ayoubi JM. Uterine factors in recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril*. 2021;115(3):538-545. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.003.
68. Mansour T, Chowdhury YS. Endometrial Polyp [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Apr 25 [cited 2024 Jan]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491756/>
69. Jee BC, Jeong HG. Management of endometrial polyps in infertile women: A mini-review. *Clin Exp Reprod Med*. 2021;48(3):198-202. doi: 10.5653/cerm.2020.04119.
70. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011;18(5):569-81. doi: 10.1016/j.jmig.2011.05.018.

71. Hirayama E, Ebina Y, Kato K, Akabane-Nakagawa K, Okuyama K. Cervical polyps in early pregnancy are a risk factor for late abortion and spontaneous preterm birth: A retrospective cohort study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;156(1):64-70. doi: 10.1002/ijgo.13608.
72. Sneider K, Christiansen OB, Sundtoft IB, Langhoff-Roos J. Recurrence of second trimester miscarriage and extreme preterm delivery at 16-27 weeks of gestation with a focus on cervical insufficiency and prophylactic cerclage. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(12):1383-1390. doi: 10.1111/aogs.13027.
73. Bieber KB, Olson SM. Cervical Cerclage [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jul 25 [cited 2024 Jan]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809358/>.
74. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A i sur. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(5):951-960. doi: 10.1111/jog.13937.
75. Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *Int J Fertil Steril*. 2020;13(4):250-256. doi: 10.22074/ijfs.2020.5779.
76. Singh N, Sethi A. Endometritis - Diagnosis, Treatment and its impact on fertility - A Scoping Review. *JBRA Assist Reprod*. 2022;26(3):538-546. doi: 10.5935/1518-0557.20220015.
77. Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, de Ziegler D, Ayoubi JM. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2021;115(3):546-560. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.010.
78. Saadaoui M, Singh P, Ortashi O, Al Khodor S. Role of the vaginal microbiome in miscarriage: exploring the relationship. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1232825. doi: 10.3389/fcimb.2023.1232825.
79. Mori R, Hayakawa T, Hirayama M, Ozawa F, Yoshihara H, Goto S i sur. Cervicovaginal microbiome in patients with recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol*. 2023;157:103944. doi: 10.1016/j.jri.2023.103944.
80. Soyer Caliskan C, Yurtcu N, Celik S, Sezer O, Kilic SS, Cetin A. Derangements of vaginal and cervical canal microbiota determined with real-time PCR in women with recurrent

miscarriages. *J Obstet Gynaecol.* 2022;42(6):2105-2114. doi: 10.1080/01443615.2022.2033183.

81. Di Renzo GC, Giardina I, Clerici G, Brillo E, Gerli S. Progesterone in normal and pathological pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016;27(1):35-48. doi: 10.1515/hmbci-2016-0038.

82. Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(11):CD003511. doi: 10.1002/14651858.CD003511.pub5.

83. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S i sur. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):167-176. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.006.

84. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S i sur. PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages - a randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicentre trial and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016;20(41):1-92. doi: 10.3310/hta20410.

85. Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, Harb H, Middleton LJ, Gallos ID i sur. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. *N Engl J Med.* 2019;380(19):1815-1824. doi: 10.1056/NEJMoa1813730.

86. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;132(2):321-336. doi: 10.1097/AOG.0000000000002698.

87. Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20(2):281-92. doi: 10.1016/j.beem.2006.03.009.

88. Mayrhofer D, Hager M, Walch K, Ghobrial S, Rogenhofer N, Marculescu R i sur, The Prevalence and Impact of Polycystic Ovary Syndrome in Recurrent Miscarriage: A Retrospective Cohort Study and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020;9(9):2700. doi: 10.3390/jcm9092700.

89. Khadilkar S. Thyroid-Stimulating Hormone Values in Pregnancy: Cutoff Controversy Continues? *J Obstet Gynaecol India.* 2019 Oct;69(5):389-394. doi: 10.1007/s13224-019-01272-w.

90. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C i sur. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457. Erratum u: *Thyroid*. 2017;27(9):1212. doi: 10.1089/thy.2016.0457.correx.
91. Lee SY, Pearce EN. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 Mar;18(3):158-171. doi: 10.1038/s41574-021-00604-z.
92. Springer D, Jiskra J, Limanova Z, Zima T, Potlukova E. Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017;54(2):102-116. doi: 10.1080/10408363.2016.1269309.
93. Twig G, Shina A, Amital H, Shoenfeld Y. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. *J Autoimmun*. 2012;38(2-3):J275-81. doi: 10.1016/j.jaut.2011.11.014.
94. Zhang Y, Wang H, Pan X, Teng W, Shan Z. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175708. doi: 10.1371/journal.pone.0175708.
95. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril*. 1998;70(2):246-52. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00164-2.
96. Kaur R, Gupta K. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview. *Int J Appl Basic Med Res*. 2016;6(2):79-83. doi: 10.4103/2229-516X.179024.
97. Gutaj P, Zawiejska A, Wender-Ożegowska E, Brązert J. Maternal factors predictive of first-trimester pregnancy loss in women with pregestational diabetes. *Pol Arch Med Wewn*. 2013;123(1-2):21-8. doi: 10.20452/pamw.1585.
98. Hanson U, Persson B, Thunell S. Relationship between haemoglobin A1C in early type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation in Sweden. *Diabetologia*. 1990;33(2):100-4. doi: 10.1007/BF00401047.
99. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovic-Peterson L, Van Allen M, Aarons JH i sur. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic

women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med*. 1988;319(25):1617-23. doi: 10.1056/NEJM198812223192501.

100. McGrogan A, Snowball J, de Vries CS. Pregnancy losses in women with Type 1 or Type 2 diabetes in the UK: an investigation using primary care records. *Diabet Med*. 2014;31(3):357-65. doi: 10.1111/dme.12332.

101. Okoth K, Subramanian A, Chandan JS, Adderley NJ, Thomas GN, Nirantharakumar K i sur. Long term miscarriage-related hypertension and diabetes mellitus. Evidence from a United Kingdom population-based cohort study. *PLoS One*. 2022;17(1):e0261769. doi: 10.1371/journal.pone.0261769.

102. Farren J, Mitchell-Jones N, Verbakel JY, Timmerman D, Jalmbrant M, Bourne T. The psychological impact of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update*. 2018;24(6):731-749. doi: 10.1093/humupd/dmy025. .

103. He L, Wang T, Xu H, Chen C, Liu Z, Kang X i sur. Prevalence of depression and anxiety in women with recurrent pregnancy loss and the associated risk factors. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(4):1061-1066. doi: 10.1007/s00404-019-05264-z.

104. Li W, Newell-Price J, Jones GL, Ledger WL, Li TC. Relationship between psychological stress and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online*. 2012;25(2):180-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.03.012.

105. Schliep KC, Hinkle SN, Kim K, Sjaarda LA, Silver RM, Stanford JB i sur. Prospectively assessed perceived stress associated with early pregnancy losses among women with history of pregnancy loss. *Hum Reprod*. 2022;37(10):2264-2274. doi: 10.1093/humrep/deac172.

106. Nepomnaschy PA, Welch KB, McConnell DS, Low BS, Strassmann BI, England BG. Cortisol levels and very early pregnancy loss in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(10):3938-42. doi: 10.1073/pnas.0511183103.

107. Nelson DB, Grisso JA, Joffe MM, Brensinger C, Shaw L, Datner E. Does stress influence early pregnancy loss? *Ann Epidemiol*. 2003;13(4):223-9. doi: 10.1016/s1047-2797(02)00419-2.

108. Lynch CD, Sundaram R, Buck Louis GM. Biomarkers of preconception stress and the incidence of pregnancy loss. *Hum Reprod*. 2018;33(4):728-735. doi: 10.1093/humrep/dey030.

109. Wang Y, Meng Z, Pei J, Qian L, Mao B, Li Y i sur. Anxiety and depression are risk factors for recurrent pregnancy loss: a nested case-control study. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1):78. doi: 10.1186/s12955-021-01703-1.
110. Koert E, Malling GMH, Sylvest R, Krog MC, Kolte AM, Schmidt L i sur. Recurrent pregnancy loss: couples' perspectives on their need for treatment, support and follow up. *Hum Reprod*. 2019;34(2):291-296. doi: 10.1093/humrep/dey362.
111. Musters AM, Koot YE, van den Boogaard NM, Kaaijk E, Macklon NS, van der Veen F i sur. Supportive care for women with recurrent miscarriage: a survey to quantify women's preferences. *Hum Reprod*. 2013;28(2):398-405. doi: 10.1093/humrep/des374.
112. Yu AY, Temple-Smith MJ, Bilardi JE. Health care support following miscarriage in Australia: a qualitative study. How can we do better? *Aust J Prim Health*. 2022;28(2):172-178. doi: 10.1071/PY21090.
113. Beutel M, Willner H, Deckardt R, Von Rad M, Weiner H. Similarities and differences in couples' grief reactions following a miscarriage: results from a longitudinal study. *J Psychosom Res*. 1996;40(3):245-53. doi: 10.1016/0022-3999(95)00520-x.
114. Kong GW, Chung TK, Lai BP, Lok IH. Gender comparison of psychological reaction after miscarriage-a 1-year longitudinal study. *BJOG*. 2010;117(10):1211-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02653.x.
115. Williams HM, Topping A, Coomarasamy A, Jones LL. Men and Miscarriage: A Systematic Review and Thematic Synthesis. *Qual Health Res*. 2020;30(1):133-145. doi: 10.1177/1049732319870270.
116. Papadakis E, Banti A, Kioumi A. Women's Issues in Antiphospholipid Syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2016;18(9):524-529.
117. Vinatier D, Dufour P, Cosson M, Houpeau JL. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;96(1):37-50. doi: 10.1016/s0301-2115(00)00404-8.
118. Galappaththy P. Diagnostic criteria for obstetric APS [Internet]. ResearchGate; [pristupljeno 14. srpnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.researchgate.net/profile/Priyadarshani->

119. Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol.* 2006;33(11):2214-21.
120. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol.* 2002;99(1):135-44. doi: 10.1016/s0029-7844(01)01646-5.
121. Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;115(6):1256-1262. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181deba40.
122. Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril.* 2005;83(3):684-90. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.002.
123. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005;106(2):401-7. doi: 10.1182/blood-2005-02-0626.
124. Ma N, Qin R, Qin W, Liao M, Zhao Y, Hang F i sur. Oral immunosuppressants improve pregnancy outcomes in women with idiopathic recurrent miscarriage: A meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2022;47(7):870-878. doi: 10.1111/jcpt.13629.
125. Tang AW, Alfirevic Z, Turner MA, Drury JA, Small R, Quenby S. A feasibility trial of screening women with idiopathic recurrent miscarriage for high uterine natural killer cell density and randomizing to prednisolone or placebo when pregnant. *Hum Reprod.* 2013;28(7):1743-52. doi: 10.1093/humrep/det117.
126. Arumugham VB, Rayi A. Intravenous Immunoglobulin (IVIG). 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 32119333. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119333/>.



127. Banjar S, Kadour E, Khoudja R, Ton-Leclerc S, Beauchamp C, Beltempo M i sur. Intravenous immunoglobulin use in patients with unexplained recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 2023;90(2):e13737. doi: 10.1111/aji.13737.
128. Christiansen OB, Kolte AM, Krog MC, Nielsen HS, Egerup P. Treatment with intravenous immunoglobulin in patients with recurrent pregnancy loss: An update. *J Reprod Immunol.* 2019;133:37-42. doi: 10.1016/j.jri.2019.06.001.
129. Canella PRBC, Barini R, Carvalho PO, Razolli DS. Lipid emulsion therapy in women with recurrent pregnancy loss and repeated implantation failure: The role of abnormal natural killer cell activity. *J Cell Mol Med.* 2021;25(5):2290-2296. doi: 10.1111/jcmm.16257.
130. Martini AE, Jasulaitis S, Fogg LF, Uhler ML, Hirshfeld-Cytron JE. Evaluating the Utility of Intralipid Infusion to Improve Live Birth Rates in Patients with Recurrent Pregnancy Loss or Recurrent Implantation Failure. *J Hum Reprod Sci.* 2018;11(3):261-268. doi: 10.4103/jhrs.JHRS\_28\_18.
131. Cavalcante MB, Sarno M, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F, Barini R. Lymphocyte immunotherapy in the treatment of recurrent miscarriage: systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(2):511-518. doi: 10.1007/s00404-016-4270-z.
132. Liu Z, Xu H, Kang X, Wang T, He L, Zhao A. Allogenic Lymphocyte Immunotherapy for Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion: A Meta-Analysis. *Am J Reprod Immunol.* 2016;76(6):443-453. doi: 10.1111/aji.12511.
133. Mu F, Wang C, Liu L, Zeng X, Wang F. The safety and efficacy of tumor necrosis factor-alpha inhibitor on pregnancy outcomes in patients with unexplained recurrent miscarriage. *Immunobiology.* 2024;229(3):152808. doi: 10.1016/j.imbio.2024.152808.
134. Abu-Heija A. Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss: Is heparin still the drug of choice? *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2014;14(1):e26-36. doi: 10.12816/0003333.
135. Rai R, Backos M, Elgaddal S, Shlebak A, Regan L. Factor V Leiden and recurrent miscarriage-prospective outcome of untreated pregnancies. *Hum Reprod.* 2002;17(2):442-5. doi: 10.1093/humrep/17.2.442.
136. Ridker PM, Miletich JP, Buring JE, Ariyo AA, Price DT, Manson JE i sur. Factor V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy loss. *Ann Intern Med.* 1998;128(12 Pt 1):1000-3. doi: 10.7326/0003-4819-128-12\_part\_1-199806150-00007.

137. Gao H, Tao FB. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. *Thromb Res.* 2015;135(2):339-46. doi: 10.1016/j.thromres.2014.12.001.
138. López Ramírez Y, Vivenes M, Miller A, Pulido A, López Mora J, Arocha-Piñango CL i sur. Prevalence of the coagulation factor XIII polymorphism Val34Leu in women with recurrent miscarriage. *Clin Chim Acta.* 2006;374(1-2):69-74. doi: 10.1016/j.cca.2006.05.032.
139. Jeddi-Tehrani M, Torabi R, Mohammadzadeh A, Arefi S, Keramatipour M, Zeraati H i sur. Investigating Association of Three Polymorphisms of Coagulation Factor XIII and Recurrent Pregnancy Loss. *Am J Reprod Immunol.* 2010;64(3):212-7. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00838.x.
140. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briët E, Berntorp E, Conard J i sur. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet.* 1996;348(9032):913-6. doi: 10.1016/s0140-6736(96)04125-6.
141. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.* 2003;361(9361):901-8. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12771-7.
142. Trauscht-Van Horn JJ, Capeless EL, Easterling TR, Bovill EG. Pregnancy loss and thrombosis with protein C deficiency. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(4 Pt 1):968-72. doi: 10.1016/s0002-9378(12)80021-4.
143. Majumder R, Nguyen T. Protein S: function, regulation, and clinical perspectives. *Curr Opin Hematol.* 2021;28(5):339-344. doi: 10.1097/MOH.0000000000000663.
144. Liu X, Chen Y, Ye C, Xing D, Wu R, Li F i sur. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2021;36(5):1213-1229. doi: 10.1093/humrep/deab010.
145. Quenby S, Booth K, Hiller L, Coomarasamy A, de Jong PG, Hamulyák EN i sur. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2023;402(10395):54-61. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00693-1.
146. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia.

Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(7):CD004734. doi: 10.1002/14651858.CD004734.pub4.

147. Ruixue W, Hongli Z, Zhihong Z, Rulin D, Dongfeng G, Ruizhi L. The impact of semen quality, occupational exposure to environmental factors and lifestyle on recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(11):1513-8. doi: 10.1007/s10815-013-0091-1.

148. Saxena P, Misro MM, Chaki SP, Chopra K, Roy S, Nandan D. Is abnormal sperm function an indicator among couples with recurrent pregnancy loss? *Fertil Steril.* 2008;90(5):1854-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.09.031.

149. Motak-Pochrzest H, Malinowski A. The occurrence of immunological disturbances in patients with recurrent miscarriage (RM) of unknown etiology. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013;34(7):701-7.

150. Al-Hussein K, Al-Mukhalafi Z, Bertilsson PA, Jaroudi K, Shoukri M, Hollander J. Value of flow cytometric assay for the detection of antisperm antibodies in women with a history of recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol.* 2002;47(1):31-7. doi: 10.1034/j.1600-0897.2002.1o013.x.

151. Zhao J, Zhang Q, Wang Y, Li Y. Whether sperm deoxyribonucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2014;102(4):998-1005.e8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.033.

152. Agarwal A, Cho CL, Esteves SC. Should we evaluate and treat sperm DNA fragmentation? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016;28(3):164-71. doi: 10.1097/GCO.0000000000000271.

153. Chen Z, Hong Z, Wang S, Qiu J, Wang Q, Zeng Y i sur. Effectiveness of non-pharmaceutical intervention on sperm quality: a systematic review and network meta-analysis. 2023;15(10):4253-4268. doi: 10.18632/aging.204727.

154. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis and therapy. *Rev Obstet Gynecol.* 2009;2(2):76-83. Pristupljeno: 14. srpnja 2024. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2709325/figure/F1/>.

155. Kling C, Magez J, Hedderich J, von Otte S, Kabelitz D. Two-year outcome after recurrent first trimester miscarriages: prognostic value of the past obstetric history. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(5):1113-23. doi: 10.1007/s00404-015-4001-x.ub
156. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod.* 1997;12(2):387-9. doi: 10.1093/humrep/12.2.387.
157. Devall AJ, Papadopoulou A, Podesek M, Haas DM, Price MJ, Coomarasamy A i sur. Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;4(4):CD013792. doi: 10.1002/14651858.CD013792.pub2.
158. Kang Y, Wang Z, Yang Y, Liang H, Duan X, Gao Q i sur. Impact of endometrial scratching on reproductive outcome in patients: A systematic review and meta-analysis. 2022;101(33):e30150. doi: 10.1097/MD.00000000000030150.
159. Lensen SF, Manders M, Nastri CO, Gibreel A, Martins WP, Templer GE i sur. Endometrial injury for pregnancy following sexual intercourse or intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(6):CD011424. doi: 10.1002/14651858.CD011424.pub2.
160. Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(10):CD000112. doi: 10.1002/14651858.CD000112.pub3.
161. Yamada H, Deguchi M, Saito S, Takeshita T, Mitsui M, Saito T i sur. Intravenous immunoglobulin treatment in women with four or more recurrent pregnancy losses: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *EClinicalMedicine.* 2022;50:101527. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101527.
162. Gomaa MF, Elkholy AG, El-Said MM, Abdel-Salam NE. Combined oral prednisolone and heparin versus heparin: the effect on peripheral NK cells and clinical outcome in patients with unexplained recurrent miscarriage. A double-blind placebo randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(4):757-62. doi: 10.1007/s00404-014-3262-0.
163. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(7):CD004734. doi: 10.1002/14651858.CD004734.pub4.
164. Selhub J, Rosenberg IH. Excessive folic acid intake and relation to adverse health outcome. *Biochimie.* 2016;126:71-8. doi: 10.1016/j.biochi.2016.04.010.

165. Meng L, Lin J, Chen L, Wang Z, Liu M, Liu Y i sur. Effectiveness and potential mechanisms of intralipid in treating unexplained recurrent spontaneous abortion. Arch Gynecol Obstet. 2016;294(1):29-39. doi: 10.1007/s00404-015-3922-8. Erratum u: Arch Gynecol Obstet. 2022 Jul;306(1):289. doi: 10.1007/s00404-021-06267-5.
166. Eapen A, Joing M, Kwon P, Tong J, Maneta E, De Santo C i sur. Recombinant human granulocyte - colony stimulating factor in women with unexplained recurrent pregnancy losses: a randomized clinical trial. Hum Reprod. 2019;34(3):424-432. doi: 10.1093/humrep/dey393.

## 7. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Božidar Ljilja

Datum i mjesto rođenja: 24. kolovoza 1997., Zagreb, Republika Hrvatska

### OBRAZOVANJE:

2016. - 2024. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, Zagreb

2012. - 2016. Gimnazija Lucijana Vranjanina, Trg hrvatskih pavlina 1, Zagreb

2004. - 2012. Osnovna škola Dragutina Tadijanovića, Bolnička cesta 60A, Zagreb

### JEZIČNE VJEŠTINE

Aktivno: engleski jezik

Pasivno: njemački jezik, talijanski jezik