



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»**



Διευθύντρια Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

**« ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΘ' ΕΞΙΝ ΑΠΟΒΟΛΩΝ ΣΤΗΝ
ΚΥΗΣΗ »**

*Μεταπτυχιακή εργασία
ΣΠΥΡΙΔΩΝΟΣ ΚΟΥΣΤΑ*



ΑΘΗΝΑ 2020

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ**

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

Διευθύντρια Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

«ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΘ ΕΞΙΝ ΑΠΟΒΟΛΩΝ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ »»

Μεταπτυχιακή εργασία
ΣΠΥΡΙΔΩΝΟΣ ΚΟΥΣΤΑ

ΑΘΗΝΑ 2020

Ευχαριστίες

Θέλω να ευχαριστήσω από καρδιάς τους καθηγητές κύριο Παπαντωνίου κυρία Καλανταρίδου και κύριο Χρέλια για την ευκαιρία που μου έδωσαν να συμμετέχω σε αυτό το εξαιρετικό μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών που αναβάθμισε την εμπειρία και τις γνώσεις μου.

Αφιέρωση.....

Στη γυναίκα μου που είναι η έμπνευση και η πυξίδα στη ζωή μου γιατί με την υπομονή της την ηθική και ψυχολογική υποστήριξη που μου δείχνει με βοήθα να ξεπερνώ κάθε εμπόδιο.

Στα παιδιά μου που είναι η κινητήριος δύναμή μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΟΡΙΣΜΟΙ.....	3
2. ΕΙΔΗ ΑΥΤΟΜΑΤΩΝ ΑΠΟΒΟΛΩΝ	4
3. ΥΠΟΟΜΑΔΕΣ ΚΑΘ' ΕΞΙΝ ΑΠΟΒΟΛΩΝ.....	5
4. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ RPL.....	6
5. ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΩΝ RPL.....	8
6. ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ RPL.....	9
7. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	10
8. ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	13

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

9. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΩΝ RPL.....	16
10. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ.....	18
11. ΗΛΙΚΙΑ	19
12. ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ.....	21
13. ΑΝΑΤΟΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	24
14. ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ.....	28
15. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΙ ΚΑΙ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	33
16. ΑΝΔΡΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ.....	45
17. ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ.....	48
18. ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	56

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΟΡΙΣΜΟΙ

Ο ορισμός της επαναλαμβανόμενης απώλειας εγκυμοσύνης (RPL) έχει συζητηθεί εδώ και καιρό και διαφέρει μεταξύ των διεθνών εταιριών και συγγραφέων. Το Βασιλικό Κολέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων(RCOG)(1), καθώς και ο Π.Ο.Υ.(2) ορίζουν τις RPL ως τρεις διαδοχικές απώλειες εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένων και των μη γνωστών. Ωστόσο, για την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (ESHRE το 2017)(3) και την Αμερικανική Εταιρεία για την αναπαραγωγική ιατρική (ASRM)(4), οι RPL ορίζονται ως δύο ή περισσότερες κλινικές απώλειες εγκυμοσύνης τεκμηριωμένες με υπερηχογραφικά ή ιστοπαθολογικά ευρήματα κύησης, αλλά όχι απαραίτητα διαδοχικές. Επίσης η κλινική αξιολόγηση μπορεί να προχωρήσει μετά από 2 απώλειες εγκυμοσύνης. Ο όρος αποβολή (αυτόματη έκτρωση ή εκβολή) χρησιμοποιείται για να περιγράψει την πρώιμη έξοδο είτε απομάκρυνση του νεκρού ή ζωντανού κυήματος από τη μήτρα, πριν αυτό καταστεί βιώσιμο, δηλαδή ικανό να διατηρηθεί στη ζωή μόνο του, μετά τη γέννηση του (5). Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. ως αυτόματη αποβολή ορίζεται η έξοδος των προϊόντων της σύλληψης πριν από την 20η εβδομάδα της εγκυμοσύνης (18 εβδομάδες μετά τη γονιμοποίηση), ή με βάρος εμβρύου μικρότερο των 400gr(2). Δυστυχώς, ο όρος αυτός δεν χρησιμοποιείται συστηματικά και συχνά σε διάφορες μελέτες περικλείονται ως αποβολές απώλειες κυήσεως πέρα των 20 εβδομάδων, αντί αυτές να χαρακτηρίζονται ως ενδομήτριος ή πρόωρος νεογνικός θάνατος. Επιπλέον το RCOG και η ESHRE διαφοροποιούνται και περιλαμβάνουν στον ορισμό των αποβολών εμβρυϊκές απώλειες έως τις 24 εβδομάδες κύησης. Πρέπει να σημειωθεί ότι η πρόοδος στη νεογνική φροντίδα έχει οδηγήσει σε ένα μικρό αριθμό παιδιών που επιβιώνουν πριν από τις 24 εβδομάδες κύησης (Green-top Guideline, 2011) και ισχύουν διαφορετικοί ορισμοί σε διάφορες χώρες.

Η αποβολή μπορεί να ταξινομηθεί περαιτέρω ως εμβρυϊκή απώλεια (ή πρόωρη αποβολή) όταν εμφανίζεται πριν από την 10η εβδομάδα κύησης και απώλεια εμβρύου (ή εμβρυϊκή αποβολή) όταν εμφανίζεται μετά από την 10η εβδομάδα κύησης, επειδή οι παράγοντες που σχετίζονται με το καθένα μπορεί να διαφέρουν (6). Οι αυτόματες αποβολές μαζί με την έκτοπη κύηση και την τροφοβλαστική νόσο θεωρούνται οι κύριες επιπλοκές της αρχόμενης κύησης. Η κολπική αιμόρροια και το άλγος του υπογαστρίου αποτελούν τα κύρια συμπτώματα στις παραπάνω επιπλοκές. Όπως έχει διαπιστωθεί, το 25% των γυναικών προσέρχονται κατά τα αρχικά στάδια της κύησης στον μαιευτήρα αναφέροντας κολπική αιμόρροια με, ή χωρίς πυελικό άλγος. Η ένταση και η επικινδυνότητα των συμπτωμάτων είναι δυνατόν να ποικίλει, επιβάλλοντας την έγκαιρη διάγνωση και την άμεση αντιμετώπιση.(7)

2. ΕΙΔΗ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ

Τα συνήθη κλινικά συμπτώματα των αυτομάτων αποβολών είναι αιμόρροια από τα γεννητικά όργανα και άλγος στο υπογάστρο. Ανάλογα με τη συμπτωματολογία και την εξέλιξη οι αυτόματες αποβολές είναι δυνατόν να διακριθούν σε διάφορες κατηγορίες και είδη, όπως η επαπειλούμενη, η αναπόφευκτη, η παλίνδρομη, η τέλεια και η ατελής, η σηπτική, και οι καθ' ἑξίν – είτε επαναλαμβανόμενες – αποβολές.(6)(7)

α) Η *επαπειλούμενη* αποβολή αποτελεί το μόνο είδος αποβολής κατά την οποία η κύηση είναι δυνατόν να ολοκληρωθεί σε ποσοστό περίπου 50% φθάνοντας στο τέρμα της, ανεξάρτητα από τον τρόπο θεραπευτικής αντιμετώπισης της.(7) Αρχικό και χαρακτηριστικό σύμπτωμα της είναι η εμφάνιση αιμόρροιας, συχνά με ήπιο, περιοδικό είτε συνεχές άλγος στο υπογάστρο, με κλειστό το έσω τραχηλικό στόμιο, ενώ η μήτρα αντιστοιχεί στην ηλικία της κύησης (5).

β) Η *αναπόφευκτη* αποβολή κατά την οποία οι μεταβολές του τραχήλου είναι μη αναστρέψιμες και οποιαδήποτε προσπάθεια είναι ανώφελη. Συμβαίνει σε περιπτώσεις κατά τις οποίες επιτείνεται η συμπτωματολογία της επαπειλούμενης αποβολής με έντονες συσπάσεις, επίταση της αποκόλλησης του πλακούντα, επίταση της αιμόρροιας από τα γεννητικά όργανα και εμφάνιση διαστολής του τραχήλου της μήτρας, οπότε η αποβολή καθίσταται πλέον αναπόφευκτη.

γ) Η *παλίνδρομη* αποβολή (missed miscarriage) ορίζεται ως η διακοπή της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου χωρίς να έχει ακόμη συμβεί εκβολή των προϊόντων της σύλληψης, και η διάγνωση της γίνεται όταν διαπιστώνεται υπερηχογραφικά η ύπαρξη ενδομήτριας κύησης με εμβρυικό πόλο >6mm και αρνητική καρδιακή λειτουργία (8). Η ανεμβρυϊκή κύηση ή σύνδρομο κενού σάκου (anembryonic pregnancy, blighted ovum) αποτελεί περίπτωση παλίνδρομης κύησης στην οποία έχει συμβεί ανάπτυξη της τροφοβλάστης αλλά όχι και της εμβρυοβλάστης και διαγιγνώσκεται υπερηχογραφικά όταν διαπιστώνεται η ύπαρξη σάκου κύησης διαμέτρου > 20 mm χωρίς εμβρυικό πόλο (8). Από κλινικής πλευράς, τα συμπτώματα της κύησης εξαφανίζονται, ενώ το μέγεθος της μήτρας δεν αντιστοιχεί στην ηλικία της κύησης. Η τιμή της β-hCG παρουσιάζει πτώση, ενώ από θεραπευτικής πλευράς, πριν τη διενέργεια απόξεσης και εκκένωσης του περιεχομένου της μήτρας, πρέπει να ελεγχθεί ο μηχανισμός αιμόστασης- πήξης, ώστε να αποφευχθεί η εμφάνιση συνδρόμου ενδαγγειακής πήξης.

δ) Η *τέλεια* αποβολή έχει ως αποτέλεσμα την πλήρη έξοδο του εμβρύου και του πλακούντα και χαρακτηρίζεται από έντονα περιοδικά άλγη και αιμορραγία, συμπτώματα τα οποία κατά κανόνα υποχωρούν με την εκβολή (5). Στην αποβολή αυτού του είδους επιβάλλεται ο επιμελής έλεγχος του κυήματος για διαπίστωση τυχόν υπολειμμάτων εντός της μήτρας και η ιστολογική του εξέταση (7).

ε) Η ατελής αποβολή οφείλεται στην παραμονή εμβρυικών στοιχείων στην κοιλότητα της μήτρας και χαρακτηρίζεται από έντονη αιμορραγία . Μετά την έξοδο ποσότητας υλικού από την μήτρα οι συσπάσεις της κατά κανόνα υποχωρούν και η ένταση τους μειώνεται . Πρέπει άμεσα να διενεργείτε εκκένωση της μήτρας με απόξεση , ώστε να αποφευχθεί ο κίνδυνος έντονης αιμορραγίας και υποογκαιμίας . (5)

στ) Η σηπτική αποβολή χαρακτηρίζει την οποιαδήποτε μορφή αποβολής που επιπλέκεται με λοίμωξη , συνήθως από επιμόλυνση . Εκδηλώνεται με πυώδη κολπική έκκριση , υψηλό πυρετό με ρίγος και κοιλιακό άλγος , ενώ εφόσον εγκατασταθεί σηπτικό shock , η υποθερμία , η ολιγουρία και τελικά η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη αποτελούν συχνές επιπλοκές (5) ,(7).

3. ΥΠΟΟΜΑΔΕΣ ΚΑΘ' ΕΞΙΝ ΑΠΟΒΟΛΩΝ

Γυναίκες με καθ'εξιν αποβολές μπορεί να έχουν στο μαιευτικό ιστορικό τους κύησεις που κατέληξαν σε γέννηση ζωντανού νεογνού . Ανάλογα με το προηγούμενο μαιευτικό ιστορικό διακρίνουμε τρεις υποομάδες (9) .

Η ομάδα *πρωτοπαθών* RPL αναφέρεται σε γυναίκες με τρεις ή περισσότερες διαδοχικές αποβολές χωρίς ιστορικό κύησης πέρα των 20 εβδομάδων.

Η ομάδα των *δευτεροπαθών* RPL αναφέρεται σε γυναίκες με τρεις ή περισσότερες διαδοχικές αποβολές οι οποίες έπονται μιας κύησης που εξελίχθηκε πέρα από 20 εβδομάδες (η οποία μπορεί να κατέληξε σε γέννηση ζώντος νεογνού ή λιγότερο συχνά σε θνησιγενές έμβρυο ή νεογνικό θάνατο) .

Η ομάδα των *τριτοπαθών* RPL αναφέρεται σε γυναίκες με τρεις ή περισσότερες απώλειες εγκυμοσύνης μεταξύ φυσιολογικών κύησεων που εξελίχθησαν πέρα των 20 εβδομάδων (10).

4. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ RPL

Μια απώλεια εγκυμοσύνης ορίζεται ως η αυθόρμητη απώλεια μιας εγκυμοσύνης πριν το έμβρυο καταστεί βιώσιμο. Συνεπώς ο όρος περιλαμβάνει όλες τις απώλειες εγκυμοσύνης από τη στιγμή της σύλληψης έως τις 22 εβδομάδες κύησης.

Έχει υπάρξει σημαντική συζήτηση στη βιβλιογραφία σχετικά με τον ορισμό των καθ'έξιν αποβολών και ειδικότερα τον βαθμό στον οποίο ο ορισμός αυτός πρέπει να διερευνηθεί ή να περιοριστεί με βάση τον αριθμό των απωλειών και εάν αυτές είναι διαδοχικές ή όχι. Η επιτροπή κατευθυντήριων οδηγιών της ESHRE κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η διάγνωση των καθ'έξιν αποβολών θα μπορούσε να ληφθεί υπόψιν μετά την απώλεια δυο ή περισσότερων κυήσεων.

Αυτός ο ορισμός περιλαμβάνει απώλειες εγκυμοσύνης τόσο μετά από αυτόματη σύλληψη όσο και από υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, αλλά αποκλείει την έκτοπη και βιοχημική κύηση (αν και προσδιορίζεται ως τέτοια) και την αποτυχία εμφύτευσης.

Όσον αφορά την ορολογία η επιτροπή κατευθυντήριων οδηγιών της ESHRE κατέληξε στο να χρησιμοποιήσει τον όρο << Περιοδική Απώλεια της Εγκυμοσύνης >> και να επιφυλαχθεί για τον όρο << Επαναλαμβανόμενη Αποβολή >> για να περιγράψει περιπτώσεις όπου όλες οι απώλειες εγκυμοσύνης έχουν επιβεβαιωθεί ως ενδομήτριες αποβολές. Οι όροι αυθόρμητη έκτρωση, η χημική εγκυμοσύνη και ο θάνατος του ωαρίου είναι διφορούμενοι και πρέπει να αποφεύγονται. (6)

Η συχνότητα εμφάνισης RPL ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό μεταξύ των αναφορών, λόγω των διαφορών στους ορισμούς και τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν, καθώς και των χαρακτηριστικών των πληθυσμών. Οι RPL είναι ένα σημαντικό θέμα της αναπαραγωγικής ιατρικής, επειδή επηρεάζει το 2% -5% των ζευγαριών (6).

Κλινικά αναγνωρισμένη απώλεια της εγκυμοσύνης εμφανίζεται σε περίπου 15% έως 25% όλων των κυήσεων (4). Εάν υπάρχουν προκλινικές απώλειες, η απώλεια της εγκυμοσύνης εκτιμάται ότι μπορεί να φτάνει και το 57% (11) (12)(13). Υπολογίζεται ότι λιγότερο από το 5% των γυναικών θα βιώσουν 2 διαδοχικές απώλειες εγκυμοσύνης και ότι μόνο το 1% των γυναικών θα βιώσει 3 ή περισσότερες (11). Περίπου το 1% -3% των ζευγαριών που προσπαθούν να συλλάβουν επηρεάζονται, με το 80% των αποβολών να εμφανίζονται μέσα στις πρώτες 12 εβδομάδες της εγκυμοσύνης (13). Η πρόγνωση για ζωντανή γέννηση σε γυναίκες με ανεξήγητη υποτροπιάζουσα απώλεια της εγκυμοσύνης είναι 50% έως 80% χωρίς παρέμβαση με θεραπείες που βασίζονται σε στοιχεία και υποστηρικτική φροντίδα (14). Η πιο συνηθισμένη αιτία πρόωρης (πρώτου τριμήνου) απώλειας εγκυμοσύνης είναι η παρουσία μίας σημαντικής εμβρυϊκής χρωμοσωμικής ανωμαλίας, η οποία είναι υπεύθυνη για περισσότερο από το 50% των απωλειών κατά το πρώτο τρίμηνο. Ο κίνδυνος των RPL κυμαίνεται μεταξύ 9% και 12% στις γυναίκες ηλικίας ≤35 ετών(11)(12), αλλά αυξάνεται στο 50% στις γυναίκες ηλικίας άνω των 40 ετών(13)(16)(17). Η χρήση συνεπούς ορολογίας και προσεκτικής περιγραφής του αναπαραγωγικού ιστορικού των ζευγαριών είναι υψίστης σημασίας στην έρευνα των RPL, καθώς αποτελεί προϋπόθεση για τη σύγκριση των μελετών (6). Η απώλεια της εγκυμοσύνης είναι μια συνηθισμένη επιπλοκή στην αρχή της εγκυμοσύνης. Τα στοιχεία του μητρώου της Σκωτίας δείχνουν επικράτηση της αποβολής στο 5% των κυήσεων. (18). Αυτά τα δεδομένα βασίζονται σε κλινικές αποβολές, μετά από καθυστέρηση της εμμηνορροίας περιόδου ή σε θετικό τεστ εγκυμοσύνης, εξαιρουμένων

των βιοχημικών κυήσεων. Άλλες μελέτες έχουν δείξει υψηλότερο επιπολασμό της απώλειας εγκυμοσύνης, που κυμαίνεται από 10 έως 15%.

Μια δημογραφική μελέτη βασισμένη στον πληθυσμό έδειξε ότι το 13,5% των κυήσεων που προορίζονταν να φτάσουν στο τέλος τερματιστήκαν με αποβολή του εμβρύου (19). Η ηλικία της μητέρας και ο αριθμός των προηγούμενων αποβολών είναι δύο ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για μια επόμενη αποβολή.

Η προοδευτική αύξηση της μητρικής ηλικίας συνδέεται με τη μείωση τόσο του αριθμού όσο και της ποιότητας των ωαρίων. Η προχωρημένη πατρική ηλικία έχει επίσης αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για αποβολή. Ο κίνδυνος αποβολής είναι υψηλότερος μεταξύ των ζευγαριών όπου η ηλικία της γυναίκας είναι ≥ 35 και του άνδρα ≥ 40 ετών.

Μια μεγάλη προοπτική μελέτη στη Δανία ανέφερε ότι το ποσοστό του κινδύνου της αποβολής σε συσχέτιση με την ηλικία σε αναγνωρισμένες εγκυμοσύνες ήταν : 12-19 ετών, 13%. 20-24 ετών, 11%. 25-29 ετών, 12%. 30-34 ετών, 15%. 35-39 ετών, 25%. 40-44 ετών, 51%. και ≥ 45 ετών, 93%. (19)

Η επαναλαμβανόμενη απώλεια της εγκυμοσύνης είναι λιγότερο διαδεδομένη. Έχει αναφερθεί ότι το RPL επηρεάζει περίπου το 1% έως 2% των γυναικών, όπου ορίζονται ως τρεις διαδοχικές απώλειες εγκυμοσύνης πριν από 20 εβδομάδες από την τελευταία εμμηνορροια περίοδο (20). Ο Larsen ανέφερε επιπολασμό 0,8% έως 1,4% εάν συμπεριληφθούν μόνο κλινικές αποβολές (επιβεβαιωμένες με υπερηχογράφημα ή / και ιστολογία). η προσθήκη βιοχημικών απωλειών αυξάνει τον επιπολασμό σε 2% έως 3% (21). Ωστόσο, αυτές και άλλες παρόμοιες αναθεωρήσεις συχνά δεν αναφέρουν αρχικές πηγές των δεδομένων τους.

Η ακριβής επικράτηση του RPL είναι πολύ δύσκολο να εκτιμηθεί, καθώς τόσο οι αριθμοί στον αριθμητή (εμπειρία με RPL) όσο και ο παρονομαστής (γυναίκες με κίνδυνο για RPL, όλες γυναίκες σε γόνιμη ηλικία ή όλες γυναίκες που προσπαθούν να μείνουν έγκυες) είναι δύσκολο να απαντηθεί. Σε μία μελέτη μεταξύ των γυναικών ιατρών που αναδρομικά αναφέρθηκαν για τις προηγούμενες εγκυμοσύνες τους, το 0,8% εμφάνιζε RPL μεταξύ εκείνων που είχαν επιχειρήσει προσπάθεια εγκυμοσύνης ≥ 3 φορές (22). Σε μια άλλη μελέτη, το 1,4% των γυναικών με ≥ 2 προηγούμενες εγκυμοσύνες έζησαν την εμπειρία των RPL (23) και σε μια μελέτη που βασίστηκε σε ερωτηματολόγια στη Δανία, το 0,8% εμφάνισε RPL σε γυναίκες με ≥ 2 εγκυμοσύνες (24). Αυτές οι μελέτες, οι οποίες περιλαμβάνουν όλες ένα καλά προσδιορισμένο πληθυσμό στον παρονομαστή, διαπιστώνουν ότι ο επιπολασμός των RPL κυμαίνεται μεταξύ 0,8% και 1,4% μεταξύ των γυναικών με ≥ 2 εγκυμοσύνες. Σε μια πιο πρόσφατη ιαπωνική μελέτη που βασίζεται σε ερωτηματολόγια μεταξύ μιας μη επιλεγμένης ομάδας γυναικών ηλικίας 35-79 ετών, το 0,88% ανέφερε ιστορικό ≥ 3 διαδοχικών αποβολών (25). Εκτός από τις τελευταίες, αυτές οι μελέτες είναι παλιές (ή περιλαμβάνουν τις έγκυες γυναίκες πριν από πολλά χρόνια) και από μια εποχή που οι μέθοδοι ανίχνευσης της πολύ πρώιμης απώλειας της εγκυμοσύνης ήταν αβέβαιες. Ο επιπολασμός των RPL θα ήταν πιθανώς μεγαλύτερος εάν οι μελέτες αυτές επαναληφθούν σήμερα. Σε 50-75% των γυναικών με επαναλαμβανόμενες αποβολές, δεν υπάρχει καμιά αιτία για την απώλεια εγκυμοσύνης. Μπορεί να υπάρχουν ενδείξεις σχετικά με το πρόβλημα, αλλά δεν υπάρχει σίγουρη απάντηση.

5. ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΩΝ RPL

Η επαναλαμβανόμενη απώλεια της εγκυμοσύνης έχει σημαντικό συναισθηματικό αντίκτυπο στις γυναίκες και τους συντρόφους τους. Οι μελέτες μέχρι σήμερα έχουν επικεντρωθεί κυρίως σε γυναίκες με RPL (26)(27)(28)(29)(30)(31)(32)(33) και ενώ υπάρχουν αρκετές μελέτες σχετικά με τις αντιδράσεις των αρρένων συντρόφων τους στην σποραδική απώλεια RPL εγκυμοσύνης (34), λίγες, επικεντρώθηκαν στο RPL.

Για τις περισσότερες γυναίκες και τους συντρόφους τους, η απώλεια της εγκυμοσύνης αντιπροσωπεύει την απώλεια ενός μωρού και τις ελπίδες και τα σχέδια που επενδύονται σε αυτό το παιδί. Τα συναισθήματα όπως αίσθηση προσωπικής αποτυχίας, η θλίψη, ο θυμός, το άγχος, είναι κοινά μετά από μία απώλεια εγκυμοσύνης, και μπορούν να ενταθούν με επαναλαμβανόμενες απώλειες, (35)(36)(37). Ορισμένες απώλειες μπορεί να ζυγίζουν περισσότερο από άλλες. Η υποστήριξη και η κατανόηση, μαζί με την αναγνώριση ότι αυτές οι αντιδράσεις είναι φυσιολογικές και κατανοητές, μπορούν να βοηθήσουν τα περισσότερα ζευγάρια, αλλά μερικά ζευγάρια θα απαιτήσουν παραπομπή για επαγγελματική συμβουλευτική ή/ και υποστήριξη.

Η φροντίδα του ατόμου μπορεί επίσης να επηρεάσει την βιωματική του εμπειρία. Εκτός από τον έμπειρο επαγγελματία υγείας, τα ζευγάρια θέλουν την ιατρική ομάδα να γνωρίζει το μαιευτικό ιστορικό και να παρέχει παρηγορητική φροντίδα (δείχνοντας κατανόηση, να τους παίρνει στα σοβαρά, να δείχνει συμπάθεια) να δίνει σαφείς πληροφορίες (σχετικά με τις RPL και την πρόοδο) (38) και την αναγνώριση ότι το RPL είναι ένα σημαντικό συμβάν στην ζωή τους (βάσει των αποτελεσμάτων της έρευνας της Ένωσης Αποπομπής Αποβολών, www.miscarriageassociation.org.uk).

6. ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ RPL

Το άγχος για την εγκυμοσύνη μετά το RPL είναι φυσιολογικό και κατανοητό. Πριν προσπαθήσουν να συλλάβουν, τα περισσότερα ζευγάρια θέλουν μια επεξήγηση για τις αποβολές και τη θεραπεία τους και πως θα αποτρέψουν μια επανάληψη του βιώματος της αποβολής. Πολλά ζευγάρια είναι ευάλωτα σε προσφορές εξετάσεων και θεραπειών που δεν βασίζονται σε τεκμηριωμένες βάσεις δεδομένων. Το ίδιο μπορεί να ισχύει και για τα ζευγάρια των οποίων το σχέδιο θεραπείας δεν έχει οδηγήσει σε ζωντανό τέκνο. Μερικά ζευγάρια θα αποφασίσουν να σταματήσουν να προσπαθούν.

Με ή χωρίς ειδική θεραπεία, τα ζευγάρια εκτιμούν ένα σχέδιο για την επομένη εγκυμοσύνη μετά τις RPL, με τη φροντίδα ενός ειδικού και υποστηρικτικού μαιευτήρα ή ομάδας επαγγελματιών υγείας (38). Υπάρχουν μόνο περιορισμένες και αδύναμες ενδείξεις ότι αυτή η προσέγγιση βελτιώνει την έκβαση της εγκυμοσύνης (39)(40)(41) αλλά αν όχι, είναι δύσκολο κανείς να υποστηριχθεί κατά αυτής της προσέγγισης. Η απώλεια της εγκυμοσύνης είναι ένα σημαντικό αρνητικό συμβάν ζωής και η επαναλαμβανόμενη φύση των RPL μπορεί να εντείνει την εμπειρία της θλίψης. Οι μελέτες έχουν επικεντρωθεί κυρίως στις γυναίκες και υπάρχει ανάγκη για μελέτες σχετικά με τις συναισθηματικές επιπτώσεις των RPL και στους άνδρες.

Οι κλινικοί ιατροί και οι κλινικές θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις ψυχοκοινωνικές ανάγκες των ζευγαριών που αντιμετωπίζουν τις RPL προσφέροντας και οργανώνοντας την μέγιστη φροντίδα για αυτά τα ζευγάρια.

7. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Γενετικά αίτια.

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες των γονέων

Περίπου το 2-5% των ζευγαριών με RPL εμφανίζουν χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Συνηθέστερα πρόκειται για ισόρροπες μεταθέσεις με το ποσοστό των RPL να ανέρχεται στο 50% για τις αμοιβαίες μεταθέσεις και στο 25% για τις μεταθέσεις Robertson.(339)(340)(341)(342)

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες του εμβρύου

Στα ζευγάρια με RPL οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες του εμβρύου εμφανίζονται στο 30-57% των αποβολών.(343)(344) Η πιο συνηθισμένες είναι οι τρισωμίες αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων που αντιπροσωπεύουν περισσότερο από το 50% των χρωμοσωματικά μη φυσιολογικών αποβολών(345).

Ανατομικά αίτια.

Στα ανατομικά αίτια των RPL περιλαμβάνονται οι συγγενείς και οι επίκτητες ανωμαλίες διάπλασης της μήτρας . Οι γυναίκες με υποτροπιάζουσα απώλεια εγκυμοσύνης έχουν πιθανότητα από 3,2% έως 6,9% να έχουν μεγάλη ανωμαλία της μήτρας και πιθανότητα από 1% έως 16,9% να έχουν τοξοειδή μήτρα(346).

Συγγενείς δυσπλασίες της μήτρας προέρχονται από διαταραχές της μυλλεριανής οδού και περιλαμβάνουν την διαφραγματοφόρο μήτρα ,την τοξοειδή μήτρα, την δίκερο μήτρα , την δίδελφο μήτρα και την μονόκερο μήτρα .Η διαφραγματοφόρος μήτρα αποτελεί τη συχνότερη αίτια αποβολών οφειλόμενων σε συγγενείς δυσπλασίες.

Επίκτητες δυσπλασίες της μήτρας όπως ινομυώματα, πολύποδες ενδομητρίου, συμφύσεις της μήτρας (σύνδρομο Asherman) και ανεπάρκεια τραχήλου είναι οι συνήθεις αιτίες.

Θρομβοφιλικά αίτια.

Η θρομβοφιλία η οποία είναι μια αιματολογική διαταραχή με επακόλουθο την θρόμβωση διακρίνεται στην επίκτητη και την κληρονομική .

Επίκτητη θρομβοφιλία. Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS) είναι η μόνη αποδεδειγμένη θρομβοφιλία που σχετίζεται με δυσμενή αποτελέσματα της εγκυμοσύνης(347). Πέντε με δεκαπέντε τοις εκατό των γυναικών με υποτροπιάζουσα αποβολή έχουν κλινικά σημαντικούς τίτλους αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, σε σύγκριση με 2% έως 5% μη επιλεγμένων μαιευτικών ασθενών(348). Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS) είναι μια αυτοάνοση ασθένεια με την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αυτοαντισωμάτων (aPL) που σχηματίζονται ενάντια στους ιστούς του ατόμου. Αυτά τα αυτοαντισώματα παρεμβαίνουν στην πήξη.

Κληρονομική θρομβοφιλία. Περιλαμβάνει διαταραχές (ανεπάρκεια) της αντιθρομβίνης, την πρωτεΐνη C, την πρωτεΐνη S, τον παράγοντα V Leiden την προθρομβίνη G20210A και την μετάλλαξη του MTHFR.

Ενδοκρινικά και ορμονολογικά αίτια.

Στο πλαίσιο των διαταραχών αυτών περιλαμβάνονται οι διαταραχές του θυρεοειδούς, της προλακτίνης, του ωχρού σωματίου, σακχαρώδης διαβήτης και αντίσταση στην ινσουλίνη, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η αυξημένη LH, η υπερανδρογοναιμία, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D και η υπερομοκυστειναιμία .

Φλεγμονώδη αίτια

Ureaplasma urealyticum , Mycoplasma hominus , χλαμύδα, Listeria monocytogenes , Toxoplasma gondii , ερυθρά, κυτταρομεγαλοϊός, ιός του έρπητα, και άλλους λιγότερο συχνά παθογόνα έχουν ταυτοποιηθεί πιο συχνά σε κολπικές και τραχηλικές εκκρίσεις και ορού αίματος από γυναίκες με σποραδικές αποβολές (349) .

Δεν υπάρχουν πειστικά δεδομένα ότι οι λοιμώξεις προκαλούν επαναλαμβανόμενη απώλεια της εγκυμοσύνης. Συνεπώς, δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για τακτικές δοκιμασίες εξετάσεων για αυτούς τους οργανισμούς στην αξιολόγηση RPL. Η χρόνια ενδομητρίτιδα χαρακτηρίζεται από διήθηση κυττάρων του πλάσματος στο ενδομήτριο από παθογόνους μικροοργανισμούς.

Ανδρικός παράγοντας

Ανοσολογικά αίτια

Το ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο HLA, πολυμορφισμός HLA-G και – C , αντί-HY αντισώματα, κυτοκίνες, αντιτυρηνικά αντισώματα ANA, NK κύτταρα, αντι – HLA αντισώματα, δείκτες ορού κοιλιοκάκης και αντισπερματικά αντισώματα.

Άλλα αίτια

Τρόπος ζωής, όπως υπερβολική κατανάλωση αλκοόλης, καφεΐνης, καπνού, χρήση κοκαΐνης, παχυσαρκία, περιβάλλον και επαγγελματικοί παράγοντες όπως ιονίζουσα ακτινοβολία ή χρήση χλωριοειδών παρασιτοκτόνων , βαρέα μέταλλα, αναισθητικά αέρια, έλλειψη μικροθρεπτικών συστατικών και stress.

8. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαγνωστική προσέγγιση του ζευγαριού με RPL εξακολουθεί να αποτελεί σημείο διχογνωμίας. Με βάση νεότερων δεδομένων ο διαγνωστικός έλεγχος θα πρέπει να ξεκινά μετά από δυο αποβολές. Αυτό γίνεται διότι σύμφωνα με επιδημιολογικά στοιχεία η πιθανότητα μιας μελλοντικής αποβολής καθώς και η εύρεση του αιτιολογικού παράγοντα είναι ίση σε περιπτώσεις δύο ή τριών αποβολών.

1. Ιστορικό = Λεπτομερές ατομικό και οικογενειακό ιστορικό.
2. Πλήρης ενδοκρινολογικός έλεγχος.
3. Κλινική εξέταση του ζεύγους.
4. Σπερμοδιάγραμμα.
5. Απεικονιστικός ανατομικός έλεγχος της γυναίκας.
6. Καρυότυπος ζεύγους.
7. Μικροβιολογικός έλεγχος.
8. Αιματολογικός έλεγχος επίκτητης και κληρονομικής θρομβοφιλίας.

Η πρώτη επίσκεψη για την διερεύνηση των RPL θα πρέπει να επιτρέπει στον κλινικό ιατρό να πάρει το ιστορικό του ασθενούς, το οποίο περιλαμβάνει το ιατρικό, μαιευτικό και οικογενειακό ιστορικό, αλλά και πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο ζωής τόσο του άνδρα όσο και της συντρόφου του.

Μελέτες έχουν δείξει την επίδραση των ακόλουθων παραγόντων του τρόπου ζωής για τον κίνδυνο RPL όπως είναι το κάπνισμα, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, η υπερβολική άσκηση και το υπερβολικό βάρος ή το χαμηλό βάρος. Απαιτείται λοιπόν η αξιολόγηση αυτών των παραγόντων του τρόπου ζωής τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες.

Εκτός από τους παράγοντες του τρόπου ζωής, θα πρέπει να συλλέγονται πληροφορίες σχετικά με μια προηγούμενη διάγνωση παθολογικών καταστάσεων που μπορεί να σχετίζονται με RPL, συμπεριλαμβανομένης της θρομβοφιλίας, του PCOS και του διαβήτη ή ενός οικογενειακού ιστορικού κληρονομικής θρομβοφιλίας.

Το ιατρικό και οικογενειακό ιστορικό μπορεί να είναι χρήσιμο για να αποφασιστεί ποια περαιτέρω εργαστηριακή διερεύνηση σχετίζεται με τον ασθενή (ηλικία, γονιμότητα / υπογονιμότητα, ιστορικό εγκυμοσύνης, οικογενειακό ιστορικό, προηγούμενες εξετάσεις ή / και θεραπείες). Ωστόσο, δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που θα μπορούσαν να συμβουλευσουν τους κλινικούς ιατρούς σχετικά με ποιες διαγνωστικές εξετάσεις είναι σχετικές με έναν συγκεκριμένο ασθενή και, το πιο σημαντικό, ποιές δεν είναι. Ορισμένες διαγνωστικές εξετάσεις, αν και δεν συνιστώνται για όλα τα ζευγάρια, μπορεί να ενδείκνυνται μόνο σε επιλεγμένα ζευγάρια RPL, για παράδειγμα:

- εξέταση της προλακτίνης σε γυναίκες με κλινικά συμπτώματα υπερπρολακτιναιμίας (ολίγο-αμηνόρροια)
- προσδιορισμός HLA κατηγορίας II σε γυναίκες με δευτεροπαθή RPL μετά τη γέννηση ενός αγοριού (87)

- η αξιολόγηση του κατακερματισμού του DNA των σπερματοζωαρίων μπορεί να είναι πιο σημαντική σε άνδρες με ανθυγιεινό τρόπο ζωής (κάπνισμα, αλκοόλ, υπερβολική άσκηση, ανθυγιεινό σωματικό βάρος) (έμμεσες ενδείξεις από υπογόνιμα ζευγάρια)

Άλλες διαγνωστικές εξετάσεις μπορεί να είναι λιγότερο σχετικές σε συγκεκριμένα ζευγάρια. Για παράδειγμα, έχει αποδειχθεί ότι η εξέταση καρυότυπου του ζευγαριού είναι λιγότερο σημαντική σε ζευγάρια ηλικίας άνω των 39 ετών με λιγότερες από 3 απώλειες εγκυμοσύνης και αρνητικό οικογενειακό ιστορικό, καθώς σε αυτά τα ζευγάρια η πιθανότητα να είναι φορέας μετατόπισης είναι πολύ χαμηλή 2,2%) (88). Η ηλικία των γυναικών και ο αριθμός των προηγούμενων αποβολών είναι οι μόνοι γνωστοί παράγοντες που δείχνουν σταθερά ότι έχουν αντίκτυπο στην πρόγνωση. Το ιατρικό και οικογενειακό ιστορικό θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την προσαρμογή των διαγνωστικών εξετάσεων του ζευγαριού με RPL.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

9. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΩΝ RPL

Ιστορικό αναπαραγωγής

Ο αντίκτυπος του αριθμού των προηγούμενων αποβολών για την πιθανότητα γέννησης ζώντος τέκνου έχει διερευνηθεί σε αρκετές μελέτες cohort . Οι συγγραφείς διαπιστώνουν σταθερά ότι ο αριθμός των προηγούμενων αποβολών εγκυμοσύνης είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την πιθανότητα γεννήσεως ζώντος τέκνου τόσο στην πρώτη εγκυμοσύνη μετά την παραπομπή όσο και μακροπρόθεσμα (322)(17)(323)(324)(47)(45)(325)(326)(327).

Σε μια δοκιμασμένη μελέτη cohort 251 γυναικών με δύο ή περισσότερες αποβολές από τη δοκιμασία ALIFE, αποδείχθηκε ότι ο αριθμός των προηγούμενων αποβολών ήταν καθοριστικός παράγοντας τόσο για το χρόνο γέννησης όσο και για τη επίπτωση σωρευτικά της γέννησης. Η παρακολούθηση περιορίστηκε σε 24 μήνες μετά την εγγραφή στη δοκιμή (328).

Μια αναδρομική μελέτη cohort 587 γυναικών με ανεξήγητη RPL (≥ 3 PLs) μετά από αυτόματη σύλληψη έδειξε ότι μεταξύ των 499 γυναικών που ακολούθως έμειναν έγκυες, ο σχετικός κίνδυνος γέννησης ζώντος εμβρύου κατά την πρώτη εγκυμοσύνη μετά την παραπομπή ήταν ο ίδιος και για τις κλινικές αποβολές και για τις μη κλινικές αποβολές (325). Αυτό υποδηλώνει ότι ο τύπος της απώλειας εγκυμοσύνης είναι λιγότερο σημαντικός για την πιθανότητα γεννήσεως ζώντος εμβρύου, αλλά χρειάζεται επιβεβαίωση με ανεξάρτητες μελέτες cohort. Για τη δευτεροπαθή ανεξήγητη RPL, πρόσφατη μελέτη cohort έδειξε ότι μόνο οι διαδοχικές απώλειες της εγκυμοσύνης μετά τη γέννηση επηρέασαν την επακόλουθη πρόγνωση, ενώ ο αριθμός των απωλειών πριν από τη γέννηση δεν επηρέασε την πρόγνωση στην επόμενη εγκυμοσύνη (329).

Σε μια πολυκεντρική μελέτη σε 777 ασθενείς, το επακόλουθο ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με το ιστορικό απώλειας εγκυμοσύνης (δηλαδή χρόνο (σε έτη) μεταξύ πρώτης και τελευταίας αποβολής πριν από την αξιολόγηση) και τον δείκτη υπογονιμότητας (δηλ. του αριθμού PLs και το ιστορικό απώλειας εγκυμοσύνης), υποδηλώνοντας μια επίδραση του χρόνου που απαιτείται για την σύλληψη (330). Σε αυτή τη μελέτη, η ηλικία της μητέρας ήταν το μόνο οριοθετημένο σημαντικό στοιχείο που συνδέθηκε με το επακόλουθο ποσοστό επιτυχίας της εγκυμοσύνης, αλλά αντιμετωπίστηκε μόνο ως διαιρεμένη μεταβλητή (<30 ετών ή ≥ 30 έτη). Ο αριθμός των αυθόρμητων απωλειών εγκυμοσύνης συσχετίστηκε σημαντικά με το επακόλουθο ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης.

Φύλο του πρωτότοκου παιδιού

Στις δευτεροπαθείς RPL, το φύλο του πρωτότοκου παιδιού μπορεί να είναι σημαντικό για την πρόγνωση. Σε μία μελέτη 358 γυναικών της Δανίας με ανεξήγητες δευτεροπαθείς RPL σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό της Δανίας, υπήρχαν σημαντικές ανισότητες στις αναλογίες φύλου στον πληθυσμό RPL: ο λόγος φύλου (αγόρι / κορίτσι) των παιδιών που γεννήθηκαν πριν από το δευτερογενές RPL ήταν 1,49 σε σύγκριση με 1,05 στο γενικό πληθυσμό. Ο λόγος φύλου των παιδιών που γεννήθηκαν ζωντανά κατά την πρώτη εγκυμοσύνη μετά την παραπομπή ήταν 0,76 και έτσι ο λόγος φύλου άλλαξε σημαντικά από τα πρωτότοκα (περισσότερα αγόρια) έως την πρώτη εγκυμοσύνη μετά την παραπομπή (περισσότερα κορίτσια) στα ζευγάρια με δευτερογενή RPL (331). Σε μια ιρλανδική cohort μελέτη 85 γυναικών με δευτερογενή RPL, οι αναλογίες φύλου πριν από τη δευτερογενή RPL ήταν 1,66, αλλά δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην πιθανότητα ζωντανής γέννησης ανάλογα με το φύλο του πρωτότοκου (332). Σε μια μελέτη 170 γυναικών με δευτερογενή RPL, μια άλλη μελέτη παρατήρησης ανέφερε μια ανισορροπία στην αναλογία φύλου για τα πρώτα θανόντα τέκνα, αλλά όχι για τα ζώντα τέκνα (333).

Οικογενειακό ιστορικό

Ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει ότι η σποραδική ή επαναλαμβανόμενη (≥ 2) απώλεια εγκυμοσύνης είναι πιο συχνή στους συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με RPL σε σχέση με τους μάρτυρες, περίπου διπλάσια επίπτωση ή ανά ποσοστό απώλειας εγκυμοσύνης (334)(335)(336)(337)(65)(338). Παρόλο που αυτό μπορεί να υποδηλώνει ένα οικογενειακό ή κληρονομικό στοιχείο για την RPL, καμία από τις προαναφερθείσες μελέτες δεν διερεύνησε εάν τα επηρεαζόμενα μέλη της οικογένειας είναι σημαντικά για την πρόγνωση ενός μεμονωμένου ασθενούς. Επιπλέον, πρέπει να υπενθυμίσουμε ότι οι μελέτες που αξιολογούν τον κίνδυνο απώλειας εγκυμοσύνης μεταξύ των συγγενών των ασθενών ενδέχεται να υποβάλλονται σε προκατάληψη της πληροφόρησης, ειδικά εάν προέρχονται από τους ασθενείς πληροφορίες σχετικά με τις απώλειες εγκυμοσύνης των συγγενών. Σε οικογένειες όπου ένα άτομο πάσχει από RPL, μπορεί να υπάρχει περισσότερη ανεκτικότητα σχετικά με το ιστορικό αναπαραγωγής από ότι σε άλλες οικογένειες.

10. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ

Σε μια περιγραφική μελέτη cohort, η πρόγνωση αξιολογήθηκε σε 987 γυναίκες με πρωτογενή ή δευτερογενή RPL που αναφέρονται σε ένα τριτοβάθμιο κέντρο στη Δανία (45). Πέντε χρόνια μετά την πρώτη διαβούλευση, το 66,7% (95% CI 63,7-69,7) πέτυχε γέννηση ζώντος εμβρύου και αυξήθηκε σε 71,1% (95% CI 68,0-74,2) μετά από 15 χρόνια. Υπήρξε σημαντικά μειωμένη πιθανότητα τουλάχιστον μιας επόμενης ζωντανής γέννησης σε σχέση με την αυξημένη μητρική ηλικία. Στις γυναίκες ηλικίας 40 ετών και άνω, το 41,7% (95% CI 29,8-56,1) πέτυχε ζωντανή γέννηση εντός 5 ετών σε σύγκριση με 81,3% (95% ΓΠ 69,2-90,7) γυναικών ηλικίας 20-24 ετών. Υπήρξε επίσης μια σημαντική μείωση της πιθανότητας μιας γέννησης ζώντος εμβρύου σε σχέση με τον αυξημένο αριθμό των αποβολών πριν από την πρώτη διαβούλευση που κυμαίνεται από 71,9% (95% CI 67,5-76,1) σε γυναίκες με 3 αποβολές έως 50,2% (95% CI 40,5-60,8) σε γυναίκες με 6 ή περισσότερες προηγούμενες αποβολές. Δεν υπήρξαν ενδείξεις αλληλεπίδρασης μεταξύ της ηλικίας της μητέρας και του αριθμού των προηγούμενων αποβολών.

Μια άλλη πολυχρόνια μελέτη συνέλεξε προληπτικά δεδομένα για 716 ασθενείς με RPL (325 ιδιοπαθή) που παρακολουθούνταν σε κλινική αναφοράς στο Λίβερπουλ για περίοδο 10 ετών (324). Από τους ασθενείς που πέτυχαν μια περαιτέρω εγκυμοσύνη, το 167/222 (75%) είχε επιτυχή έκβαση με επιβίωση πέραν των 24 εβδομάδων. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην έκβαση μεταξύ πρωτογενούς (77%) και δευτερογενούς αποβολής (74%). Από μια καμπύλη επιβίωσης, αποδείχθηκε ότι ο πιο επικίνδυνος χρόνος για τις γυναίκες με ιδιοπαθή RPL ήταν μεταξύ 6 και 8 εβδομάδων κύησης. Με τις 8 εβδομάδες κύησης, αν είχε εντοπιστεί καρδιακός παλμός, οι πιθανότητες επιτυχούς έκβασης σε επόμενη εγκυμοσύνη ήταν 98%, ανεβαίνοντας στο 99,4% στις 10 εβδομάδες κύησης. Το προηγούμενο ιστορικό αποβολών και η ηλικία του ασθενούς επηρέασαν σημαντικά τις πιθανότητες επιτυχίας, με την ηλικία να είναι ελαφρώς πιο σημαντική από τον προηγούμενο αριθμό αποβολών.

Τα προγνωστικά εργαλεία (Lund, Brigham) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να παράσχουν μια εκτίμηση της επακόλουθης πιθανότητας γέννησης ζώντος εμβρύου σε ζευγάρια με ανεξήγητο RPL.

Ο αριθμός των απωλειών εγκυμοσύνης πριν από την παραπομπή για RPL έχει προγνωστική σημασία για μελλοντικές πιθανότητες γέννησης ζώντος εμβρύου. Παρόλο που οι μελέτες είναι υψηλής ποιότητας και συνεπείς, στοιχεία σχετικά με το προγνωστικό δυναμικό του αναπαραγωγικού ιστορικού μπορούν να ληφθούν μόνο με μελέτες παρατήρησης, έτσι καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι πρέπει να λαμβάνετε ένα διεξοδικό ιστορικό αναπαραγωγής σε ζευγάρια που παρουσιάζουν RPL και να υπογραμμίζετε ότι ο αριθμός των προηγούμενων απωλειών εγκυμοσύνης και η ηλικία των γυναικών παρέχουν τις καλύτερες διαθέσιμες προγνωστικές πληροφορίες.

Οι μελέτες των Lund και Brigham δείχνουν ότι τα ζευγάρια RPL έχουν καλή πρόγνωση για μια επόμενη γέννηση ζώντος εμβρύου, ειδικά αν η ηλικία των γυναικών και ο αριθμός των προηγούμενων αποβολών είναι χαμηλός.

11. ΗΛΙΚΙΑ

Η προχωρημένη ηλικία των γυναικών είναι ένας καλά εδραιωμένος παράγοντας κινδύνου για τη γυναικεία υπογονιμότητα, τις εμβρυικές ανωμαλίες, τη νεογνική θνησιμότητα και τις μαιευτικές επιπλοκές (19)(42). Με βάση ένα μοντέλο γονιμότητας προσομοίωσης σε υπολογιστές που περιελάμβανε δεδομένα σχετικά με την πιθανότητα της εξαρτώμενης από την ηλικία απώλειας εγκυμοσύνης μετά από τη σύλληψη, τα ζευγάρια πρέπει να αρχίσουν να προσπαθούν για να συλλάβουν όταν η ηλικία της γυναίκας είναι 31 ετών ή νεώτερη για να έχουν μια πιθανότητα τουλάχιστον 90% να αποκτήσουν μια οικογένεια με δύο παιδιά. Εάν η εξωσωματική γονιμοποίηση δεν αποτελεί επιλογή τους, τα ζευγάρια πρέπει να ξεκινήσουν ελεύθερες επαφές το αργότερο σε ηλικία 27 ετών. Για να επιτευχθεί μια οικογένεια ενός παιδιού, τα ζευγάρια πρέπει να ξεκινήσουν να προσπαθούν πριν από την ηλικία των 32 ετών ή την ηλικία των 35 ετών εάν η εξωσωματική γονιμοποίηση είναι μια επιλογή (43).

11.1 Γυναικεία ηλικία

Η συσχέτιση μεταξύ προχωρημένης γυναικείας ηλικίας και RPL έχει αποδειχθεί με συνέπεια σε αρκετές μελέτες. Η Cauchi και συνεργάτες βασιζόμενοι σε μια μελέτη cohort (n=119+165) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ηλικία των γυναικών κάτω των 30 ετών συσχετίστηκε σημαντικά με το ποσοστό επιτυχίας στην επόμενη εγκυμοσύνη σε γυναίκες με RPL και ότι η ηλικία των γυναικών άνω των 30 ετών αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την απώλεια της εγκυμοσύνης γυναίκες με RPL (44).

Μια περιγραφική μελέτη cohort που αξιολογεί την πιθανότητα γέννησης ζώντος εμβρύου σε 987 ζευγάρια με RPL κατά τη διάρκεια μιας πενταετούς περιόδου παρακολούθησης διαπίστωσε σημαντική μείωση της πιθανότητας γέννησης ζώντος εμβρύου με την αύξηση της ηλικίας των γυναικών (45).

Σε μια μελέτη cohort που διερεύνει παράγοντες που σχετίζονται με τις PL σε 696 γυναίκες με RPL η ηλικία της γυναίκας ≥ 35 ετών βρέθηκε να διπλασιάζει τον κίνδυνο μιας άλλης PL, σε σύγκριση με τις γυναίκες <35 ετών (OR 1.99, 95% CI 1.45-2.73) (46)

Σε μια επιδημιολογική μελέτη στη Σκωτία (n = 151,021) ο κίνδυνος αποβολής αυξήθηκε δραματικά μετά την ηλικία των 30 ετών, ανεξάρτητα από το προηγούμενο μαιευτικό ιστορικό (47). Τέλος, μια αναδρομική μελέτη cohort κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ηλικία των γυναικών (ηλικίας άνω των 35 ετών) ήταν ο μόνος στατιστικά σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για τον κίνδυνο χρωμοσωμικής ανωμαλίας σε σποραδικές και επαναλαμβανόμενες PL (48).

11.2.Ανδρική ηλικία

Οι περισσότερες μελέτες που αξιολογούν την ηλικία των ανδρών ως παράγοντα κινδύνου για RPL έχουν αναφέρει μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης ανδρικής ηλικίας και της επίπτωσης της αποβολής (49). Από την έρευνα μου δεν βρήκα άλλες μελέτες σχετικά με τον αντίκτυπο της ηλικίας των ανδρών στην RPL.

Οι γυναίκες πρέπει να ενημερώνονται ότι ο κίνδυνος απώλειας εγκυμοσύνης είναι χαμηλότερος στις γυναίκες ηλικίας από 20 έως 35 ετών.

Η ηλικία των γυναικών είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τις RPL. Έτσι οι γυναίκες άνω των 40 ετών έχουν υψηλότερο κίνδυνο RPL και έχουν χειρότερη πρόγνωση σε σύγκριση με τις νεότερες γυναίκες. Σε ζευγάρια που έχουν διαγνωστεί με RPL, η πληροφορία ότι η ηλικία είναι ένας παράγοντας κινδύνου εξακολουθεί να είναι σημαντική καθώς μπορεί να επηρεάσει την διαχείριση των διαγνωστικών διαδικασιών και τη λήψη αποφάσεων θεραπείας ή προσδοκιών (3) .

Η πρόοδος της μητρικής ηλικίας συνδέεται με τη μείωση τόσο του αριθμού όσο και της ποιότητας των ωοκυττάρων .

Μια μεγάλη προοπτική μελέτη ανέφερε τον κίνδυνο της αποβολής λόγω ηλικίας σε αναγνωρισμένες εγκυμοσύνες: 12-19 ετών, 13%. 20-24 ετών, 11%. 25-29 ετών, 12%. 30-34 ετών, 15%. 35-39 ετών, 25%. 40-44 ετών, 51%. και ≥ 45 ετών, 93%. Η προχωρημένη πατρική ηλικία έχει επίσης αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για αποβολή. Ο κίνδυνος αποβολής είναι υψηλότερος μεταξύ των ζευγαριών όπου η γυναικεία ηλικία είναι ≥ 35 και του άνδρα ≥ 40 ετών(19).

12. ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

12.1. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΑΠΟΒΟΛΗΣ

Υπάρχουν δύο συνήθεις τύποι ανωμαλιών που παρατηρούνται στις πρώιμες αποβολές : αναπτυξιακές και γενετικές ανωμαλίες. Οι περισσότερες πρώιμες αποβολές οφείλονται σε γενετικές ανωμαλίες (89).

Οι γενετικές ανωμαλίες είναι μια αναγνωρισμένη αιτία σποραδικής και επαναλαμβανόμενης απώλειας εγκυμοσύνης (RPL). Σε μια συστηματική ανασκόπηση, ο επιπολασμός των χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε μία σποραδική αποβολή ήταν 45% (95% CI 38-52, 13 μελέτες, 7012 δείγματα). Ο επιπολασμός των χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε μία επακόλουθη αποβολή μετά από προηγούμενη RPL ήταν συγκρίσιμος (επιπολασμός 39%, 95% CI 29-50, 6 μελέτες, 1359 δείγματα) (90).

Είναι δυνατόν να διαπιστώσουμε εάν μια αποβολή οφείλεται σε γενετικά ανώμαλο έμβρυο ή έμβρυο με ανευπλοειδισμό κάνοντας ανάλυση του εμβρυϊκού ιστού (91). Δημοσιευμένες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει ποικίλες γενετικές τεχνικές (συμβατικό καρυότυπο, υβριδοποίηση *in situ* φθορισμού [FISH] ή συγκριτική γονιδιωματική υβριδοποίηση [array-CGH] βασισμένη σε συστοιχία. Η ανάλυση με συμβατικό καρυότυπο περιορίζεται από την αποτυχία της καλλιέργειας των ιστών και από το γεγονός ότι δεν κάνει διάκριση ανάμεσα στη μόλυνση από τη μητέρα και το φυσιολογικό (θήλυ) έμβρυο (92). Το FISH είναι περιορισμένο καθώς χρησιμοποιεί μόνο ανιχνευτές για ορισμένα χρωμοσώματα και επομένως δεν ανιχνεύει κατ' ανάγκη την χρωμοσωμική αιτία της αποβολής. Η τεχνική CGH βασισμένη σε συστοιχία είναι μια καλύτερη τεχνική και σήμερα προτιμάται, εξετάζοντας όλα τα χρωμοσώματα και αποφεύγοντας τους περιορισμούς που σχετίζονται με τον καρυότυπο και το FISH (91)(93). Οι νέες τεχνικές όπως η αλληλουχία επόμενης γενιάς (NGS) δεν έχουν διερευνηθεί εκτενώς στη γενετική ανάλυση του ιστού της εγκυμοσύνης, αλλά μπορεί να είναι χρήσιμες στο εγγύς μέλλον (94). Αρκετοί συγγραφείς προτείνουν μια στρατηγική καρυότυπου του ιστού της δεύτερης αποβολής προχωρώντας σε περαιτέρω εξετάσεις της μητέρας (για θρομβοφιλία, δυσλειτουργία του θυρεοειδούς, δυσπλασίες της μήτρας) για την αιτία της επαναλαμβανόμενης απώλειας της εγκυμοσύνης, εάν το αποτέλεσμα είναι ευπλοειδικό (95)(96)(97).

Ο προσδιορισμός της χρωμοσωμικής κατάστασης των προϊόντων αποβολής από γυναίκες με επαναλαμβανόμενη απώλεια εγκυμοσύνης μπορεί να τους παρέχει την αιτία για τη συγκεκριμένη απώλεια που διερευνάται, αλλά δεν αποκλείει άλλες υποκείμενες αιτίες. Δεν έχει διατυπωθεί μέχρι στιγμής σαφής επίδραση της γενετικής εξέτασης των προϊόντων αποβολής στην πρόγνωση (επακόλουθο ζωντανό τέκνο) και ο ρόλος της γενετικής ανάλυσης των προϊόντων αποβολής θα πρέπει να εξεταστεί περαιτέρω σε ένα προγνωστικό μοντέλο.

Η ανευπλοειδία είναι ένα αναγνωρισμένο αίτιο αποβολών και η συχνότητα των ανευπλοειδικών πρώιμων κυήσεων αυξάνεται με την ηλικία των γυναικών. Οι ανευπλοειδίες εμφανίζονται σε συγκρίσιμες συχνότητες στις γυναίκες είτε με σποραδικές είτε με επαναλαμβανόμενες αποβολές. Η γενετική ανάλυση των προϊόντων αποβολής έχει το πλεονέκτημα ότι παρέχει στον ασθενή μια αιτία για την απώλεια της εγκυμοσύνης και μπορεί να βοηθήσει σε περαιτέρω διερεύνηση ή θεραπεία.

Η προτιμώμενη μέθοδος γενετικής ανάλυσης είναι η συστοιχία-CGH, καθώς αυτό δεν περιορίζεται από την αποτυχία καλλιέργειας ιστού ή τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα λόγω μόλυνσης των μητρικών κυττάρων. Ωστόσο, η συστοιχία- CGH έχει ορισμένους περιορισμούς όσον αφορά την αδυναμία ανίχνευσης ισορροπημένων αναδιατάξεων (rearrangements) και χαμηλού επιπέδου μωσαϊσμού (<10-15%) (98) και χαμηλής ευαισθησίας για μικρές παραλλαγές του αριθμού αντιγράφων (99). Μια πρόσφατη μελέτη υποδηλώνει ότι η συστοιχία- CGH μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για κυτταρογενετική ανάλυση εκκρινόμενων προϊόντων αποβολής στην αυθόρμητη (spontaneously), αν και πρέπει να ληφθεί υπόψη το υψηλό ποσοστό μόλυνσης της μητέρας (100). Νέες τεχνικές όπως η αλληλουχία επόμενης γενιάς (NGS) μπορεί να είναι χρήσιμες στο εγγύς μέλλον (94).

12.2. ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΓΟΝΕΩΝ

Μη φυσιολογικοί γονεϊκοί καρυότυποι βρέθηκαν σε περίπου 1,9% των ατόμων (n = 20432) που υποβλήθηκαν σε γενετικές εξετάσεις μετά από επαναλαμβανόμενες αποβολές σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη cohort (101). Σε άλλες μελέτες εκτιμάται στο 3,8% των ζευγαριών (102). Σε μια άλλη αναδρομική μελέτη 795 ζευγαριών με δύο ή περισσότερες απώλειες εγκυμοσύνης, οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες βρέθηκαν στο 3,5% των ζευγαριών. Το επακόλουθο ποσοστό αποβολής ήταν υψηλότερο και το ποσοστό γεννήσεων ζώντων εμβρύων ήταν χαμηλότερο σε αυτά τα ζευγάρια 64%. (103). Μια άλλη μελέτη cohort ανέφερε χαμηλότερο ποσοστό ζωντανών γεννήσεων σε ζευγάρια φορέων (63,0%) σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογικό καρυότυπο (78,7%). Η μελέτη αυτή δεν ανέφερε τον αριθμό των ζευγαριών-φορέων που αποφάσισαν να μην επιχειρήσουν να συλλάβουν ξανά (104).

Οι επακόλουθες αποβολές έχει αποδειχθεί ότι εξαρτώνται από τη φύση της παθολογικής ανωμαλίας του καρυότυπου με τις περισσότερες αποβολές να υπάρχουν σε φορείς αμοιβαίων μεταθέσεων και αναστροφών σε σχέση με τις μετατοπίσεις Robertsonian ή άλλους τύπους ανωμαλιών (102)(105)(106). Για παράδειγμα, σε μια μελέτη περιπτώσεων ελέγχου 85 από 157 (54%) με αμοιβαίες μετατοπίσεις είχαν μία ή περισσότερες αποβολές σε σύγκριση με 18 από 37 (49%) με αναστροφές, 13 από 38 (34%) με Robertsonian μετατοπίσεις και τέσσερις από 15 (27%) με άλλους τύπους ανωμαλιών (102). Οι συνεχιζόμενες εγκυμοσύνες με μη ισορροπημένες μετατοπίσεις ανιχνεύθηκαν σε λιγότερο από 1% σε ζεύγη φορέων που παρουσιάστηκαν για προγεννητική διάγνωση σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη (101) και σε 2,9% 34 κυήσεων σε ζευγάρια-φορείς σε μια άλλη μικρότερη μελέτη (104). Η απόκλιση από δύο μεγάλες μελέτες σε εθνικό επίπεδο αποκαλύπτει μια αμελητέα πιθανότητα, ένα εκτιμώμενο 0,04%, ενός ζωντανού ανάπηρου παιδιού με ανισορροπίες χρωμοσωμάτων που δεν έχουν εξισορροπηθεί στον μη επιλεγμένο πληθυσμό RPL (101)(102).

Παρόλο που ο καρυότυπος των γονέων μπορεί να παρέχει πληροφορίες για τα ζευγάρια των οποίων η καρυοτυπική ανωμαλία τους θέτει σε υψηλό κίνδυνο αποβολών, το όφελος περιορίζεται σε άλλα ζευγάρια. Σε μια ένθετη μελέτη ελέγχου περιπτώσεων με 279 ζεύγη φορέων και 428 ελέγχου, αναφέρθηκε ότι η πιθανότητα να υπάρχει φορέας είναι πολύ χαμηλή σε ζευγάρια όπου η ηλικία της γυναίκας είναι μεγάλη (≥ 39 ετών), με λιγότερες από 3 αποβολές και καμία ένδειξη παθολογικού γονικού καρυότυπου από το οικογενειακό ιστορικό και ως εκ τούτου οι δοκιμές αυτές μπορεί να έχουν περιορισμένη αξία σε αυτά τα ζευγάρια (107).

Ένα ποσοστό (15.1% / 17.8%) των ζευγαριών φορέων επιλέγουν να μην προσπαθήσουν να συλλάβουν και πάλι μετά από ένα παθολογικό γονεϊκό αποτέλεσμα καρυότυπου (102)(103). Σε μη φορείς, η αναλογία ήταν μόνο 6% (102). Στα ζεύγη φορέων οι κύριοι λόγοι για να μην προσπαθήσουν να συλλάβουν ξανά ήταν ο κίνδυνος να έχουν ένα παιδί με συγγενείς ανωμαλίες και ο φόβος για περαιτέρω αποβολές και σε ζευγάρια μη φορέων οι κύριοι λόγοι ήταν η προχωρημένη μητρική ηλικία και ο φόβος για περαιτέρω αποβολές (102).

Ο γονεϊκός καρυότυπος μπορεί να παρέχει στα ζευγάρια προγνωστικές πληροφορίες για μια επομένη εγκυμοσύνη. Όσον αφορά την πρόγνωση, τα ζευγάρια πρέπει να ενημερώνονται ότι ακόμα και αν διαπιστωθεί καρυοτυπική ανωμαλία των γονέων, τα ποσοστά ζωντανών γεννήσεων είναι καλά, όπως και οι πιθανότητες ενός υγιούς παιδιού, παρά τον υψηλότερο κίνδυνο αποβολής. Επιπλέον, θα πρέπει να ενημερώνονται για τους περιορισμούς της μεθόδου του καρυότυπου, συμπεριλαμβανομένου του ότι ο καρυότυπος δεν προβλέπει μη ισορροπημένη μετατόπιση στην επόμενη εγκυμοσύνη. Το ποσοστό πρόγνωσης καθ' έξιν αποβολών από γενετικά αίτια είναι 20%-90%(350).

Η παροχή πληροφοριών θα βοηθήσει τα ζευγάρια στη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη συνέχιση της προσπάθειας να συλλάβουν, να σταματήσουν να δοκιμάζουν ή να επιλέξουν επεμβατικές δοκιμασίες όπως η προγεννητική διάγνωση ή η προεμφυτευτική γενετική εξέταση (PGT) (για παράδειγμα PGT-SR σε περίπτωση ισορροπημένης μετατόπισης).

13. ΑΝΑΤΟΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

3.1. ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΕΣ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Η συσχέτιση μεταξύ συγγενών δυσπλασιών της μήτρας και επαναλαμβανόμενης αποβολής της εγκυμοσύνης (RPL) είναι καλά τεκμηριωμένη, αλλά ο ακριβής επιπολασμός σε αυτόν τον πληθυσμό δεν έχει καθοριστεί σαφώς (269). Οι δυνητικά σχετικές συγγενείς δυσμορφίες της μυλλεριανής οδού περιλαμβάνουν την διαφραγματοφόρο μήτρα, την τοξοειδή μήτρα, την δίκερο μήτρα, την δίδελφο μήτρα και την μονόκερο μήτρα. Ο επιπολασμός των δυσπλασιών της μήτρας είναι υψηλότερος στις γυναίκες με ιστορικό RPL (13,3%, 95% CI 8,9-20) από ότι στον γενικό / γόνιμο πληθυσμό (5,5%, 95% CI 3,5-8,5). Η συχνότητα των δυσπλασιών που διαγνώστηκαν με βέλτιστη εξέταση ήταν παρόμοια σε γυναίκες με τρεις ή περισσότερες αποβολές (15,4%, 95% CI 10,3-23) σε σύγκριση με τις γυναίκες με δύο ή περισσότερες αποβολές (10,9%, 95% CI 3,6-33,3) (269)(270).

Οι πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις έχουν επίσης αναφέρει υψηλότερο επιπολασμό αποβολής στις γυναίκες με συγγενείς δυσπλασίες της μήτρας σε σύγκριση με τους μάρτυρες (271)(272). Σε μια μετα-ανάλυση συγκριτικών μελετών, οι γυναίκες με διαφραγματοφόρο μήτρα (RR 2,65, 95% CI 1,39-5,09, βασισμένες σε 6 μελέτες, I² = 93%) και δίκερο μήτρα (RR 2,32, 95% CI 1,05-5,13, 87%) είχαν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης αποβολής του πρώτου τριμήνου, σε σύγκριση με τους μάρτυρες ελέγχου τους. Οι γυναίκες με τοξοειδή μήτρα (RR 2,27, 95% CI 0,64-7,96, με βάση 4 μελέτες, I² = 0%), διαφραγματόφορο μήτρα (RR 2,95, 95% CI 1,51-5,77 με 5 μελέτες, I² = 39% (RR 2,90, 95% CI 1,56-5,41, με βάση 4 μελέτες, I² = 0%) είχαν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης αποβολής δεύτερου τριμήνου σε σύγκριση με τους μάρτυρες τους (272).

Διάγνωση των συγγενών παραμορφώσεων της μήτρας

Λόγω του υψηλού επιπολασμού που έχουν οι γυναίκες με RPL συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας, μπορεί να συσταθεί διαγνωστική απεικόνιση της μήτρας σε γυναίκες με RPL (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής) (273).

Η απεικόνιση για την ανίχνευση των παραμορφώσεων της μήτρας μπορεί να πραγματοποιηθεί με μία σειρά διαφορετικών τεχνικών, όλες με διαφορετικές δυνατότητες και περιορισμούς για τη διάγνωση των διαφόρων τύπων των δυσπλασιών. Έχει πρόσφατα δημοσιευθεί με ομοφωνία από την ESHRE οδηγίες για τη διάγνωση των συγγενών δυσπλασιών της μήτρας (274).

Στην ανασκόπηση του Σαραβέλου, η συνδυασμένη υστεροσκόπηση και η λαπαροσκόπηση έχουν θεωρηθεί ως το χρυσό πρότυπο στη διάγνωση των δυσπλασιών της μήτρας, διότι επιτρέπουν την άμεση απεικόνιση του εσωτερικού και του εξωτερικού περιγράμματος της μήτρας (269). Το κύριο μειονέκτημα της υστεροσκόπησης είναι η διαδικασία διείσδυσης του υστεροσκοπίου, αν και σήμερα μπορεί να πραγματοποιηθεί στο ιατρείο υπό τοπική αναισθησία.

Η υπερηχοστερογραφία (Sonohysterography SHG) φαίνεται να είναι μια ασφαλής διαδικασία που παρέχει περισσότερες πληροφορίες για τις ανωμαλίες της μήτρας από την υστεροσαλπιγγογραφία (HSG) ή το υπερηχογράφημα (U/S) από μόνο του (275). Το SHG είναι ακριβές στη διάγνωση και ταξινόμηση των συγγενών παραμορφώσεων της μήτρας (276)(277). Επιπλέον, η SHG έχει υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα από την HSG ή τη διαγνωστική υστεροσκόπηση για τη διάγνωση των γενικευμένων δυσπλασιών γενικά (278). Το SHG χρησιμοποιεί την εισαγωγή υγρού μέσου (φυσιολογικό ορό ή σκιαγραφικό υγρό) στην κοιλότητα της μήτρας για να ενισχύσει τη μελέτη απεικόνισης υπερήχου, κάτι που μπορεί να είναι άβολο για τις γυναίκες. Η διάγνωση της διαφραγματόφору μήτρας από το SHG εξαλείφει την ανάγκη να πραγματοποιηθεί λαπαροσκόπηση πριν από την υστεροσκοπική μητροπλαστική (278).

Οι τρισδιάστατοι υπέρηχοι (U/S) επιτρέπουν την απεικόνιση του εσωτερικού και εξωτερικού περιγράμματος της μήτρας, έχουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα και είναι μη επεμβατική (269)(279). Φαίνεται να είναι πολύ ακριβής για τη διάγνωση και την ταξινόμηση των συγγενών παραμορφώσεων της μήτρας και μπορεί να αποτελέσει το μοναδικό υποχρεωτικό βήμα στην αξιολόγηση της κοιλότητας της μήτρας σε γυναίκες με ιστορικό RPL, αν και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για επιβεβαίωση (280).

Η δισδιάστατη υπερηχογραφία και η υστεροσαλπιγγογραφία (HSG) είναι μη επεμβατικές και ευρέως διαθέσιμες τεχνικές. Οι δισδιάστατοι U/S έχουν χαμηλή ευαισθησία, αλλά υψηλή εξειδίκευση για τη διάγνωση δυσπλασιών. Η HSG έχει καλή ευαισθησία για τη διάγνωση πιο έντονων δυσπλασιών της μήτρας, αλλά είναι περιορισμένη στη διαφοροποίηση μεταξύ των τύπων δυσπλασιών (269). Τελικά το 2D διακολπικό υπερηχογράφημα (TV-U/S) και η HSG δεν είναι τα βέλτιστα εργαλεία για τη διάγνωση των δυσπλασιών της μήτρας, λόγω της μη ικανοποιητικής ακρίβειας και της περιορισμένης δυνατότητας ταξινόμησης των δυσπλασιών, ειδικά όταν χρησιμοποιούνται μεμονωμένα (269). Δεν βρήκα στοιχεία σχετικά με τις διαφορές μεταξύ των σκιαγραφικών υγρών (gel και αλατούχο διάλυμα) που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια υπερήχων. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) έχει προταθεί ως μια βέλτιστη δοκιμασία που επιτρέπει την ταυτόχρονη αξιολόγηση της κοιλότητας και του σώματος της μήτρας, αν και υπάρχει αντιπαράθεση για το αν η μαγνητική τομογραφία μπορεί να αντικαταστήσει τη συνδυασμένη υστεροσκόπηση και τη λαπαροσκόπηση (270). Η ακρίβεια και η πρακτικότητα της μαγνητικής τομογραφίας δεν έχει ακόμη καθοριστεί για τη διάγνωση των δυσπλασιών της μήτρας (281)(269). Η MRI μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επέκταση της εξέτασης στην κοιλιακή χώρα, η οποία θα μπορούσε να βοηθήσει στην ανίχνευση των νεφρικών δυσπλασιών που συσχετίζονται συχνά με τις δυσπλασίες της μήτρας (281)(282).

Η ανεπάρκεια τραχήλου είναι μια αναγνωρισμένη αιτία αποβολής του δεύτερου τριμήνου, αλλά η πραγματική επίπτωση της είναι άγνωστη, αφού η διάγνωση είναι ουσιαστικά κλινική (283)(284)(285). Η διάγνωση βασίζεται συνήθως σε ιστορικό αποβολής του δεύτερου τριμήνου όπου προηγείται αυθόρμητη ρήξη μεμβρανών ή ανώδυνη διαστολή του τραχήλου της μήτρας. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει αντικειμενική εξέταση ικανή να εντοπίσει γυναίκες με ανεπάρκεια τραχήλου σε μη έγκυες γυναίκες .

3.2. ΕΠΙΚΤΗΤΕΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΕΣ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Οι επίκτητες δυσπλασίες της μήτρας (υποβλεννογόνια ινομυώματα, πολύποδες ενδομητρίου και συμφύσεις της μήτρας) έχουν ανεβρεθεί σε γυναίκες που υπέστησαν αποβολή, αλλά η κλινική σχετικότητα είναι ασαφής (286).

Σε μια μελέτη του Jaslow, διαπιστώθηκαν διαταραχές της μήτρας σε 113 γυναίκες με RPL (12,9%), συγγενείς ανωμαλίες σε 61 γυναίκες (7,0%) και 5 γυναίκες (0,6%) είχαν τόσο συγγενής όσο και επίκτητες διαταραχές (273). Ο Σαραβέλος και οι συνεργάτες του ανέφεραν ινομυώματα σε 8,2% (79/966) γυναικών με RPL (287).

Διάγνωση των επίκτητων δυσπλασιών της μήτρας

Αν και η συνάφεια των επίκτητων δυσπλασιών της μήτρας στο RPL είναι ασαφής, αυτές οι δυσπλασίες μπορούν να διαγνωσθούν με τεχνικές απεικόνισης που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση συγγενούς δυσπλασίας.

Το 2D U/S δεν είναι μια ευαίσθητη μέθοδος ανίχνευσης των συμφύσεων της μήτρας. Όταν υπάρχει υποψία, πρέπει να γίνει μια υστεροσκόπηση (288).

Τα υποβλεννογόνια ινομυώματα και οι πολύποδες του ενδομητρίου μπορούν να ανιχνευθούν με 3D U/S, SHG, 2D U/S ή HSG. Δεν υπάρχουν ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία για ποια τεχνική να προτιμάται. Η υστεροσκόπηση θεωρείται το χρυσό πρότυπο (289). Όλες οι γυναίκες με RPL πρέπει να έχουν μια αξιολόγηση της ανατομίας της μήτρας.

Η προτιμώμενη τεχνική για την αξιολόγηση της μήτρας είναι η διακολπική τρισδιάστατη U/S, η οποία έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα και μπορεί να γίνει διάκριση μεταξύ διαφραγματοφόρου μήτρας και της δίκερου μήτρας.

Η υπερηχοστερογραφία (SHG) είναι ακριβέστερη από την HSG στη διάγνωση των δυσπλασιών της μήτρας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της μορφολογίας της μήτρας όταν δεν είναι διαθέσιμο το 3D U/S ή όταν πρέπει να γίνει διερεύνηση των σαλπίνγων.

Εάν διαγνωσθεί δυσμορφία της μήτρας εκ της μυλλεριανής οδού, πρέπει να συσταθεί περαιτέρω διερεύνηση συμπεριλαμβανομένης της διερεύνησης των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος.

Η μαγνητική τομογραφία δεν συνιστάται ως επιλογή πρώτης γραμμής για την αξιολόγηση των δυσπλασιών της μήτρας σε γυναίκες με RPL, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν δεν είναι διαθέσιμο το 3D U/S.

Από τα στοιχεία, μπορεί να διεξαχθεί το συμπέρασμα ότι οι συγγενείς δυσπλασίες της μήτρας είναι πιο διαδεδομένες στις γυναίκες με RPL, σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Ωστόσο, η ακριβής συμβολή των συγγενών δυσπλασιών της μήτρας στο RPL παραμένει ασαφής. Η αναφερθείσα μεταβλητότητα στον επιπολασμό αντικατοπτρίζει τις διαφορές στα διαγνωστικά κριτήρια και τεχνικές και την έλλειψη ομοιογένειας στον ορισμό της RPL.

Για τις επίκτητες δυσπλασίες της μήτρας, δεν υπάρχουν πειστικές αποδείξεις ότι αυτές οι δυσπλασίες συσχετίζονται ή συμβάλλουν στην RPL.

Η σύσταση για την εκτίμηση της μήτρας σε όλες τις γυναίκες με RPL είναι σύμφωνη και με τη συναίνεση ESHRE / ESGE της Θεσσαλονίκης για τη διάγνωση των γυναικείων γεννητικών δυσπλασιών, η οποία χαρακτηρίζει τις γυναίκες με RPL ως «υψηλού κινδύνου» για παρουσία ανωμαλίας των γυναικείων γεννητικών οργάνων (274). Το διακολπικό 3D U/S αναφέρθηκε ότι έχει την υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση συγγενών δυσπλασιών. Με βάση το υψηλότερο κόστος και την απουσία ενός διαγνωστικού όφελους σε σύγκριση με το 3D U/S, η μαγνητική τομογραφία δεν συνιστάται ως επιλογή πρώτης γραμμής, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς την παρουσία 3D U/S και για χειρουργικό σχεδιασμό. Εκτός από τη διαθεσιμότητα μιας διαγνωστικής μεθόδου, η προσωπική εμπειρία μπορεί να είναι σημαντική για την επιλογή της διαγνωστικής προσέγγισης, καθώς οι περισσότερες τεχνικές εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τις δεξιότητες των χειριστών.

Τα δεδομένα από καλά ελεγμένες προοπτικές μελέτες είναι απαραίτητα για να διευκρινιστεί ο ρόλος των συγγενών δυσπλασιών της μήτρας στο RPL και να προβλεφθούν τα ποσοστά ζωντανών γεννήσεων ανά τύπο συγγενούς ανωμαλίας της μήτρας. Η διεξαγωγή τέτοιων μελετών περιπλέκεται περαιτέρω από τις δυσκολίες να περιληφθεί ένας μεγάλος αριθμός επιλέξιμων ασθενών σε σύντομο χρονικό διάστημα.

Σε μία μελέτη που αφορούσε 202 γυναίκες με δυσπλασίες της μήτρας (χωρίς RPL), 36% των γυναικών είχαν συσχετισμένες ανωμαλίες, κυρίως νεφρικές, αλλά και καρδιακές, σκελετικές και νευρολογικές ανωμαλίες ανιχνεύθηκαν (281). Μια άλλη πρόσφατη μελέτη προτείνει υπερηχογράφημα για σάρωση και MRI ή CT (αξονική τομογραφία) για επιβεβαίωση συγγενών δυσμορφιών των νεφρών και του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος (290). Με βάση τον υψηλό επιπολασμό, θα πρέπει να διενεργηθούν περαιτέρω έρευνες σε γυναίκες με δυσπλασίες της μήτρας. Το ποσοστό πρόγνωσης καθ' έξιν αποβολών από ανατομικά αίτια κυμαίνεται από 60%-90% (350).

14. ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

Η θρομβοφιλία είναι μια κληρονομική ή επίκτητη κατάσταση που προδιαθέτει τις γυναίκες για φλεβική θρόμβωση.

14.1 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

Διάφορες γενετικές αιτίες που προδιαθέτουν άτομα για φλεβική θρομβοεμβολή (VTE) έχουν εντοπιστεί και εξετάζονται μεταξύ ασθενών που παρουσιάζουν θρομβοεμβολικό επεισόδιο ή των μελών της οικογένειάς τους. Ακόμη και σε εγκατεστημένο θρομβοεμβολικό επεισόδιο, η αξία της διερεύνησης και της θεραπείας είναι αμφιλεγόμενη (108). Οι παράγοντες κληρονομικής θρομβοφιλίας έχουν αξιολογηθεί σε γυναίκες με RPL, καθώς θεωρείται ότι είναι ένας παράγοντας που προκαλεί RPL και μπορεί να σχετίζεται με σοβαρές μαιευτικές επιπλοκές. Αυτό περιλαμβάνει τη μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden, τη μετάλλαξη της προθρομβίνης, την πρωτεΐνη C, την πρωτεΐνη S και την ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης.

Ο επιπολασμός της κληρονομικής θρομβοφιλίας σε γυναίκες με RPL είναι ασαφής.

Μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden

Η μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden (1691G → A) καθιστά τον παράγοντα V ανθεκτικό στη διάσπαση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C (που ονομάζεται επίσης αντίσταση ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C).

Μελέτες σχετικά με τη μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden και RPL συνοψίστηκαν και αναλύθηκαν για εγκυρότητα, κλινική ισχύ και κλινική χρησιμότητα (109). Οι αξιολογητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η δοκιμή για τον Παράγοντα V Leiden ήταν επαρκούς ποιότητας με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (98,8% και 99,3% αντίστοιχα). Όσον αφορά την κλινική ισχύ, οι αξιολογητές ανέφεραν σημαντική συσχέτιση μεταξύ του γονότυπου παράγοντα V Leiden (F5 c.1691G> A) και του RPL (OR 2.02, 95% CI 1,60-2,55, με βάση 33 μελέτες ελέγχου) την μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden και του κίνδυνου αποβολής στην επόμενη εγκυμοσύνη (OR 1.93, 95% CI 1,21-3,09, βάσει 4 προοπτικών κλινικών μελετών). Οι φορείς της μετάλλαξης του παράγοντα V Leiden ήταν πιο πιθανό να έχουν μια αποβολή σε σύγκριση με τους μη φορείς (OR 2.03, 95% CI 1,29-3,17, με βάση οκτώ μελέτες κοόρτης) (109).

Εκτός από τη συγγενή μορφή (που προκαλείται από μια μετάλλαξη παράγοντα V Leiden), μπορεί επίσης να υπάρξει επίκτητη ανθεκτικότητα στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C. Η απόκτηση της επίκτητης ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο RPL στο πρώτο τρίμηνο (OR 2.60, 95% CI 1.21-5.59) με βάση δύο μελέτες (110).

Μετάλλαξη της προθρομβίνης

Η μετάλλαξη 20210G → A στο γονίδιο που κωδικοποιεί την προθρομβίνη αυξάνει τις συγκεντρώσεις της προθρομβίνης στο πλάσμα και ως εκ τούτου αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης. Μια ανασκόπηση από το 2015 ανέφερε συνολικό διπλάσιο αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης RPL σε γυναίκες με G20210A (συγκεντρωτική ανάλυση OR 1,81, 95% CI 1,26-2,60, με βάση 37 μελέτες περιπτώσεων ελέγχου). Βρήκαν αυτή την συσχέτιση σε ευρωπαϊκές μελέτες, μεταξύ μεγαλύτερων σε ηλικία γυναικών και για αποβολές εμβρύων > 10 εβδομάδες, αντί για αποβολές εμβρύων <10 εβδομάδες (111). Ο Bradley και οι συνάδελφοί του ανέφεραν επίσης σημαντική συσχέτιση (OR 2.07, 95% CI 1.59-2.70 με βάση 29 μελέτες περιπτώσεων ελέγχου), αλλά δεν βρήκαν κανένα διαγνωστικό κριτήριο που να σχετίζει τη μετάλλαξη προθρομβίνης και τις RPL (109). Τέλος, ο Rey και οι συνεργάτες του ανέφεραν μια συσχέτιση μεταξύ της μετάλλαξης προθρομβίνης και των RPL (OR 2.05, 95% CI 1.18-3.54, 9 μελέτες, n = 2087) και μεταξύ της μετάλλαξης και των RPL πριν από 13 εβδομάδες (OR 2.32, 95% CI 1.12-4.79 • 4 μελέτες • n = 979). Η συσχέτιση υπήρξε για τις γυναίκες με δύο ή περισσότερες απώλειες εγκυμοσύνης, αλλά όχι για τρεις ή περισσότερες απώλειες εγκυμοσύνης (112).

Ο Bradley και οι συνάδελφοί του ανέλυσαν επίσης τη συνάφεια των τεστ για τη μετάλλαξη της προθρομβίνης G20210A. Και πάλι, βρήκαν επαρκή αναλυτική ισχύ (ευαισθησία 98,3%, ειδικότητα 99,6%). Η συσχέτιση μεταξύ της μετάλλαξης και του κινδύνου μιας επόμενης αποβολής δεν ήταν σημαντική (OR 3.29, 95% CI 0.594-18.19, 1 μελέτη), ούτε το ποσοστό εμφάνισης (OR 1.77, 95% CI 0.87-3.61, τέσσερις μελέτες κοόρτης). Η κλινική χρησιμότητα κρίνεται ως ελάχιστη και παρόμοια με τον παράγοντα V Leiden και η χρησιμότητα της εξέτασης υπερβαίνει τα οφέλη (109).

Πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S και ανεπάρκεια αντιθρομβίνης

Κληρονομικές ανεπάρκειες αντιπηκτικών πρωτεϊνών, π.χ. η πρωτεΐνη C, η πρωτεΐνη S και η αντιθρομβίνη είναι λιγότερο συχνές, αλλά συνδέονται πιο έντονα με φλεβική θρομβοεμβολή από ότι ο παράγοντας V Leiden και η μετάλλαξη της προθρομβίνης. Σε μια ανασκόπηση, δεν ανέφεραν ισχυρή ή σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ανεπαρειών σε αυτές τις πρωτεΐνες και τις RPL (Πρωτεΐνη C: OR 1,57 • 95% CI 0,23-10,54 • 2 μελέτες • n = 633 - Πρωτεΐνη S: 14,72 • 95% CI 0,99-217,01 • 2 μελέτες • n = 624 - Αντιθρομβίνη: OR 0.88 • 95% CI 0.17-4.48 • 1 μελέτη • n = 204) (112). Μια πιο πρόσφατη μελέτη για την πρωτεΐνη S δεν διαπίστωσε διαφορά στη συχνότητα της παραλλαγής της πρωτεΐνης S missense παραλλαγή (PS-Tokushima) μεταξύ 355 γυναικών με RPL και 101 γυναικών ελέγχου. Επίσης, ανέφεραν ότι δεν υπήρχε διαφορά στο ποσοστό ζωντανών γεννήσεων μεταξύ γυναικών με RPL με χαμηλή δραστηριότητα PS ή φυσιολογική δραστηριότητα PS (113).

Μεταλλαγμένη ρεδουκτάση μεθυλενοτετραϋδροφυλλικού (MTHFR)

Οι πολυμορφισμοί των γονιδίων MTHFR έχουν ιστορικά ταξινομηθεί ως κληρονομικοί παράγοντες θρομβοφιλίας, αλλά οι μεταλλάξεις δεν εξετάζονται πλέον σε επίπεδο ρουτίνας για την εκτίμηση του κινδύνου θρόμβωσης (114).

Έχουν μελετηθεί δύο μεταλλάξεις του γονιδίου MTHFR. Η μετάλλαξη 677C → T καταλήγει σε θερμοευαίσθητη παραλλαγή του MTHFR που μπορεί να προκαλέσει ήπια έως μέτρια υπερομοκυστειναιμία. Μια σχέση μεταξύ 677C → T MTHFR και RPL έχει αναφερθεί από μερικές μελέτες (115)(116)(117), ενώ άλλοι δεν βρήκαν στοιχεία σύνδεσης (Rey et al., 2003)(112). Παρόλο που μελετήθηκαν λιγότερο καλά, δεν βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ άλλων μεταλλάξεων του γονιδίου MTHFR και RPL (117)(118).

Δεν υπάρχει, στην πραγματικότητα η είναι μικρή η συσχέτιση, μεταξύ του RPL και της κληρονομικής θρομβοφιλίας. Η σύσταση να μην εξετάζεται η κληρονομική θρομβοφιλία σε γυναίκες που βιώνουν RPL είναι παρόμοια με τις συστάσεις και τις κατευθυντήριες οδηγίες για την VTE, την θρομβοφιλία, την αντιθρομβωτική θεραπεία και την εγκυμοσύνη του Αμερικανικού Κολλεγίου Ιατρών του Θώρακα (119).

Εάν υπάρχουν επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου για την κληρονομική θρομβοφιλία (για παράδειγμα μέλη της οικογένειας με κληρονομική θρομβοφιλία ή προηγούμενη VTE), μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο εξέτασης. Επίσης, σε ένα ερευνητικό περιβάλλον, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσυμπτωματικού ελέγχου για την παροχή περαιτέρω δεδομένων σχετικά με τον αντίκτυπο της θρομβοφιλίας σε γυναίκες που πάσχουν από RPL.

Λόγω φυσιολογικών αλλαγών, οι δείκτες θρομβοφιλίας αυξάνονται ή μειώνονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (120). Η σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων και η διάγνωση της κληρονομικής θρομβοφιλίας είναι δυνατή για τον παράγοντα V Leiden και την προθρομβίνη 20210A, αλλά μπορεί να είναι προβληματική για την αντιθρομβίνη, την πρωτεΐνη C και κυρίως την πρωτεΐνη S. Επομένως, συνιστάται να αναβληθεί ο έλεγχος για την κληρονομική θρομβοφιλία 6 εβδομάδες μετά την αποβολή.

14.2. ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

Η επίκτητη θρομβοφιλία αναφέρεται στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS). Η APS διαγιγνώσκεται με βάση την επίμονη παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και αγγειακής θρόμβωσης ή / και επιπλοκών εγκυμοσύνης (121).

Τρία είναι τα κλινικά χαρακτηρισμένα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (δηλαδή αντισώματα που σχετίζονται με θρόμβωση) είναι το αντιπηκτικό του λύκου (LA), τα αντισώματα της καρδιολιπίνης (ACA, IgG και IgM) και τα αντισώματα της β2 γλυκοπρωτεΐνης I (αβ2GPI, IgG και IgM).

Τα κριτήρια Miyakis, μια επικαιροποίηση της κατάταξης του Sapporo του 1999, καθορίστηκαν με συναίνεση. Το κλινικό κριτήριο «τρεις ή περισσότερες ανεξήγητες διαδοχικές αυθόρμητες αποβολές πριν από τη δέκατη εβδομάδα της κύησης, χωρίς ανατομικές ή ορμονικές ανωμαλίες της μητέρας και χωρίς χρωμοσωμικές ανωμαλίες πατρικής ή μητρικής προέλευσης είναι ένα από τα κλινικά κριτήρια που μπορεί να οδηγήσουν στη διάγνωση APS (121). Μετά τη δημοσίευση των κριτηρίων Miyakis, εμφανίστηκαν νέα στοιχεία. Σε μια αναδρομική μελέτη cohort, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον αριθμό των αποβολών, στην ακολουθία κύησης ή της μητρικής ηλικίας μεταξύ των γυναικών με RPL και APS και των γυναικών με ανεξήγητη RPL. Συνεπώς, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι είναι δικαιολογημένο να προσφέρουμε εργαστηριακά τεστ για APS σε όλες τις γυναίκες με ιστορικό δύο ή περισσότερων διαδοχικών ή μη διαδοχικών αποβολών (122).

Αντιπηκτικό του Λύκου

Σε μία μέτα-ανάλυση, ανεβρέθηκε ισχυρός, σταθερός και σημαντικός συσχετισμός του αντιπηκτικού του Λύκου (LA) με όψιμη RPL (πριν από την κύηση 24 εβδομάδων με (OR 7.79, 95% CI 2.30-26.45, με βάση 9 μελέτες περιπτώσιολογικού ελέγχου • n = 2195) Δεν υπήρχαν διαθέσιμα στοιχεία για τη συγκέντρωση RPL πριν από 13 εβδομάδες κύησης (123).

Αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης

Τα αντισώματα IgG έναντι της καρδιολιπίνης (ACA) βρέθηκαν να σχετίζονται με RPL πριν από 13 εβδομάδες κύησης (OR 3.56, 95% CI 1.48-8.59, 2 μελέτες, η = 907, όλοι οι τίτλοι) και με RPL πριν από 24 εβδομάδες κύησης (OR 3.57, 95% CI 2.26-5.65, 10 μελέτες, η = 3631) (123). Μία περαιτέρω ανάλυση μελετών που περιελάμβαναν μόνον μετρίου και υψηλού τίτλου ACA αύξησε την ισχύ της σύνδεσης (OR 4.68, 95% CI 2.96-7.40, 6 μελέτες, η = 2724).

Στην ίδια μέτα-ανάλυση, αναφέρθηκε συσχέτιση μεταξύ ACA IgM με RPL πριν από την 24 εβδομάδα κύησης (OR 5.61, 95% CI 1.26-25.03, 4 μελέτες, η = 1822). Αυτή η συσχέτιση δεν βρέθηκε όταν συμπεριλήφθησαν μόνο μέτριοι και υψηλοί τίτλοι IgM ACA (OR 4.03, 95% CI 0.84-19.34, 3 μελέτες, η = 1579). Δεν υπήρχαν δεδομένα για γυναίκες αποκλειστικά θετικές για το ACA IgM, ούτε οι συγγραφείς βρίσκουν μελέτες σε γυναίκες με RPL πριν από 13 εβδομάδες κύησης (123).

Ένας συνδυασμός μεταξύ των δύο θετικών ACA IgG και IgM και RPL πριν από 24 εβδομάδες κύησης βρέθηκε (OR 5.39, 95% CI 3.72-7.82, 10 μελέτες, η = 3534) όταν περιορίστηκε η ανάλυση χρησιμοποιώντας ως προτεραιότητα μέτριο έως υψηλό βαθμού τίτλους αντισωμάτων (123).

Αντισώματα της β2 γλυκοπρωτεΐνης

Με βάση πέντε μελέτες, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ αντισωμάτων β2GPI και RPL πριν από την 13 εβδομάδα κύησης (OR 2.12 • 95% CI 0.69-6.53 • 5 μελέτες • n = 1788). Ωστόσο, ο κίνδυνος εμφανίζεται αυξημένος και το ανώτερο όριο του CI 95% μπορεί να υποδεικνύει μια μεγάλη επίδραση (123).

Άλλα Αντισώματα

Πρόσφατα, μελέτες έχουν αξιολογήσει το διαγνωστικό δυναμικό νέων αντισωμάτων κατά των φωσφολιπιδίων. Γενικά, η προστιθέμενη κλινική αξία αυτών των αντισωμάτων, επιπλέον των αντισωμάτων LA, ACA και αβ2GPI είναι περιορισμένη και πρέπει να επιβεβαιωθεί πριν εφαρμοσθεί στην κλινική πρακτική (124)(125)(126).

Ένα παρόμοιο συμπέρασμα μπορεί να βγει για την αντι-Annexin V (127)(128)(129)(130). Για τις γυναίκες με RPL συνιστάται ο έλεγχος αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (LA και ACA [IgG και IgM]), μετά από δύο απώλειες εγκυμοσύνης.

Ο έλεγχος των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων είναι σημαντικός για τη διάγνωση της APS και την θεραπεία. Επιπρόσθετα, ο έλεγχος είναι σημαντικός για τις γυναίκες με RPL ως παροχή μιας πιθανής αιτίας αποβολών (καθώς το aPL έχει προταθεί ότι παίζει ρόλο στην παθογένεση του RPL μέσω ενεργοποίησης συμπληρώματος (131)), και πιθανόν να εμποδίσουν τις επιπλοκές της εγκυμοσύνης που σχετίζονται με την APS (προεκλαμψία, επιπλοκές που προκαλούνται από πλακούντα, νεογνική θνησιμότητα) (132).

Τα αποτελέσματα μίας πρόσφατης προοπτικής μελέτης, αν και χρειάζονται επιβεβαίωση, υποδηλώνουν ότι η μείωση των αντισωμάτων αβ2GPI (IgM) με αντιπηκτική αγωγή συσχετίστηκε με καλύτερα αποτελέσματα εγκυμοσύνης (133).

Αν και το χρονικό διάστημα για την αξιόπιστη αξιολόγηση του αποτελέσματος της εξέταση των αντισωμάτων LA, ACA και αβ2GPI μετά από μια αποβολή δεν είναι γνωστό, γενικά ένα χρονικό διάστημα 6 εβδομάδων μετά την αποβολή θεωρείται κατάλληλο για τον έλεγχο τους. Η επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων είναι απαραίτητο να γίνει μετά από τουλάχιστον 12 εβδομάδες σύμφωνα με τα κριτήρια Miyakis για διάγνωση APS (121). Το ποσοστό πρόγνωσης καθ' έξιν αποβολών από το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο είναι 70%-90%(350).

Διαγνωστικά κριτήρια για το APS σύμφωνα με τη «Διεθνή δήλωση συναίνεσης σχετικά με την ενημέρωση των κριτηρίων ταξινόμησης για το συγκεκριμένο σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων»

Διεθνή κριτήρια ταξινόμησης συναίνεσης για το APS

Τουλάχιστον 1 κλινικό και 1 εργαστηριακό κριτήριο πρέπει να υπάρχει για τον ορισμό του APS

Κλινικά κριτήρια

I - Αγγειακή θρόμβωση

Ένα ή περισσότερα κλινικά επεισόδια θρόμβωσης αρτηριών, φλεβών ή μικρών αγγείων, σε οποιονδήποτε ιστό ή όργανο. Η θρόμβωση πρέπει να επιβεβαιωθεί με απεικονίσεις ή μελέτες Doppler ή ιστοπαθολογικά, με εξαίρεση την επιπολής φλεβική θρόμβωση. Για την ιστοπαθολογική επιβεβαίωση, η θρόμβωση δεν θα πρέπει να έχει σημαντική ένδειξη φλεγμονής στο αγγειακό τοίχωμα.

II - Μαιευτική νοσηρότητα

1) Μία ή περισσότερες παλίνδρομες κύσεις ενός μορφολογικά φυσιολογικού εμβρύου κατά ή μετά από 10 εβδομάδες κύησης, με φυσιολογική εμβρυϊκή μορφολογία τεκμηριωμένη με υπερήχους ή με άμεση εξέταση, ή

2) Ένας ή περισσότεροι πρόωροι τοκετοί ενός μορφολογικά φυσιολογικού νεογνού πριν από την 34η εβδομάδα κύησης, λόγω α) εκλαμψίας ή σοβαρής προεκλαμψίας ή β) ανεπάρκειας του πλακούντα, ή

3) Τρεις ή περισσότερες ανεξήγητες διαδοχικές αποβολές <10 εβδομάδων κύησης. Θα πρέπει να αποκλειστούν οι γνωστοί παράγοντες που σχετίζονται με επαναλαμβανόμενες αποβολές, συμπεριλαμβανομένων των γονεϊκών γενετικών, ανατομικών και ενδοκρινολογικών παραγόντων.

Εργαστηριακά κριτήρια

I - aCL (IgG και / ή IgM) στο αίμα, που υπάρχει σε μεσαίους ή υψηλούς τίτλους, σε δύο ή περισσότερες μετρήσεις, σε απόσταση τουλάχιστον 12 εβδομάδων, μετρούμενη με τυποποιημένη ELISA.

II - Αντι-β2GP1 αντίσωμα IgG και / ή IgM ισότυπου στο αίμα σε δύο ή περισσότερες μετρήσεις, με απόσταση τουλάχιστον 12 εβδομάδων, μετρημένη με τυποποιημένη ELISA.

III - Αντιπηκτικό του Λύκου που υπάρχει στο πλάσμα, σε δύο ή περισσότερες μετρήσεις, σε απόσταση τουλάχιστον 12 εβδομάδων, που ανιχνεύεται σύμφωνα με τις οδηγίες της Διεθνούς Εταιρείας για τη Θρόμβωση και την Αιμόσταση.

Σημειώσεις: Anti-β2GP1: αντι-β2 γλυκοπρωτεΐνη-I. Αναπαραγωγή από Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. Διεθνής δήλωση συναίνεσης σχετικά με την ενημέρωση των κριτηρίων ταξινόμησης για το συγκεκριμένο σύνδρομο αντιφωσfolιπιδίων (APS).

Συντομογραφίες: APS, αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο; aCL, αντικαρδιολιπίνη αντίσωμα; ELISA, ενζυμική ανοσοπροσροφητική δοκιμασία.

15. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΙ ΚΑΙ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

15.1. Δυσλειτουργία του θυρεοειδούς

Οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη του εμβρύου. Μια πρόσφατη ανασκόπηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς και της λειτουργίας του αναπαραγωγικού συστήματος της γυναίκας κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι διαταραχές της θυρεοειδικής ορμόνης και τα αυξημένα αντισώματα υπεροξειδάσης του θυρεοειδούς (TPO-Ab) σχετίζονται με διαταραχή της ωοθυλακιογένεσης, της σπερματογένεσης, της γονιμοποίησης και της εμβρυογένεσης. Έτσι οι διαταραχές της θυρεοειδικής ορμόνης διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην υπογονιμότητα και στις αποβολές (200).

Υπερθυρεοειδισμός

Ο υπερθυρεοειδισμός, συνήθως η νόσος του Graves, βρίσκεται στο 0,1-0,4% των εγκύων γυναικών (201). Αυτές οι γυναίκες έχουν αυξημένο κίνδυνο περισσότερων επιπλοκών στην εγκυμοσύνη, συμπεριλαμβανομένης της σποραδικής απώλειας εγκυμοσύνης, προεκλαμψίας, πρόωρου τοκετού και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Ωστόσο, δεν βρέθηκαν μελέτες που να περιγράφουν ή να αναζητούν μια σχέση μεταξύ υπερθυρεοειδισμού και επαναλαμβανόμενων αποβολών (RPL).

Υποθυρεοειδισμός

Μία μελέτη που αξιολογεί τη λειτουργία του θυρεοειδούς σε 163 μη έγκυες γυναίκες με ιστορικό RPL και 170 μάρτυρες που ταίριαζαν ηλικιακά. Ο επιπολασμός του υποθυρεοειδισμού, με βάση τις τιμές T3 (τριϊωδοθυρονίνη), T4 (θυροξίνη) και TSH (θυρεοειδική ορμόνη), ήταν υψηλότερη στις γυναίκες με RPL (4,29%) σε σχέση με τους μάρτυρες (0,61%). Αλλά δεν υπήρξε καμία διαφορά στον κίνδυνο για RPL μεταξύ 8 υποθυρεοειδικών και 325 ευθυρεοειδικών γυναικών (OR 7.6 • 95% CI 0.92-62) (202)(203).

Τρεις μελέτες διερεύνησαν πιθανή συσχέτιση μεταξύ του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού (SCH) και των RPL. Στη μελέτη cohort των Bernardi και συναδέλφων, το 19% των 286 γυναικών με RPL (≥ 2 απώλειες εγκυμοσύνης <10 εβδομάδες) παρουσίασε υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, δηλαδή $TSH > 2,5$ mIU / L με φυσιολογική ελεύθερη θυροξίνη ή δείκτη ελεύθερης θυροξίνης. Ανίχνευσαν παρόμοιο σωρευτικό LBR σε γυναίκες με SCH και ευθυρεοειδικές γυναίκες (27/39 (69%) έναντι 104/141 (74%)) (204). Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν από τον van Dijk και τους συνεργάτες του, που ανίχνευσαν υποκλινικό υποθυρεοειδισμό σε μόνο 2,4% των 848 γυναικών με RPL και δεν διαπίστωσαν διαφορές στη γέννηση ζωντανών νεογνών ή το ποσοστό αποβολής μεταξύ γυναικών με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και ευθυρεοειδικών γυναικών (205). Στην τρίτη μελέτη, ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός ανιχνεύθηκε στο 27% των 100 εγκύων γυναικών με ιστορικό RPL, η οποία ήταν παρόμοια με την ομάδα ελέγχου 100 εγκύων χωρίς ιστορικό απώλειας εγκυμοσύνης (24%). Στην ομάδα RPL, η επίπτωση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα με θετικά TPO-Ab σε σύγκριση με την ομάδα με αρνητικά TPO-Ab (52 έναντι 16%). Δεν υπήρξε διαφορά στον επιπολασμό των αποβολών ή των μαιευτικών αποτελεσμάτων μεταξύ RPL και ελέγχου μαρτύρων ανεξάρτητα από την κατάσταση του TPO (206).

Μεμονωμένη υποθυροξυναιμία

Η μεμονωμένη υποθυροξυναιμία ορίζεται ως φυσιολογική συγκέντρωση TSH σε συνδυασμό με τις συγκεντρώσεις FT4 κάτω από την 5η ή 10η εκατοστιαία θέση αναφοράς (207). Η μεμονωμένη υποθυροξυναιμία (χαμηλή ελεύθερη T4) κατά την εγκυμοσύνη έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο μαιευτικών επιπλοκών και νευρογνωσιακής ανάπτυξης του παιδιού, αν και άλλες μελέτες δεν ανέφεραν καμία συσχέτιση (208). Μία πρόσφατη μέτα-ανάλυση βρήκε έναν συνδυασμό μεμονωμένης υποθυροξυναιμίας με αποκόλληση πλακούντα, αλλά όχι με απώλεια της εγκυμοσύνης (209).

Αυτοαντισώματα του θυρεοειδούς

Σε γυναίκες με RPL, τα αυτοαντισώματα της υπεροξειδάσης του θυρεοειδούς (TPO-Ab) μελετώνται ως επί το πλείστον και αποδεικνύονται πιο συναφή από τα αντισώματα έναντι του θυρεοειδούς αδένος (210).

Ο επιπολασμός του TPO-Ab είναι 8-14% στις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας. Το TPO-Ab προδιαθέτει σε υποθυρεοειδισμό, αλλά η πλειοψηφία των γυναικών που έχουν TPO-Ab είναι ευθυρεοειδικές.

Μια συσχέτιση μεταξύ TPO-Ab και RPL βρέθηκε σε μια μέτα-ανάλυση 13 μελετών (3 κοόρτη, 10 μελέτες ελέγχου περιστατικών (case-control studies). Οι πιθανότητες αποβολής με αυτοαντισώματα θυρεοειδούς αυξήθηκαν για τις γυναίκες με RPL (OR 4.22, 95% CI 0,97-18,44, 3 μελέτες, n = 221). Οι αξιολογητές σημείωσαν ότι υπήρχε ανεξήγητη ετερογένεια στην ανάλυση (I² = 75%). Επιπλέον, διαπιστώθηκε αύξηση της πιθανότητας αποβολής σε γυναίκες με RPL με θυρεοειδικά αυτοαντισώματα αλλά με φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς (OR 1.86, 95% CI 1,18-2,94, 10 μελέτες, n = 2753) (211). Με βάση παρόμοιες μελέτες, μια άλλη επισκόπηση ανέφερε επίσης μια συσχέτιση μεταξύ των θυρεοειδικών αντισωμάτων και αυξημένο κίνδυνο για RPL (OR 2.3, 95% CI 1,5-3,5) (203). Μια πιο πρόσφατη μελέτη ελέγχου περιστατικών (case-control study) ανίχνευσε αυτοαντισώματα του θυρεοειδούς TPO-Ab ,αντί- της θυρεοσφαιρίνης (TGAb), ή αντι-TSH υποδοχέα (TSHr-Ab)) στο 28,75% 160 γυναικών με RPL και στο 13% 100 γυναικών της ομάδας ελέγχου . Δεν υπήρξε διαφορά στον επιπολασμό ή στους τίτλους αυτοαντισωμάτων θυρεοειδούς σε γυναίκες με δύο αποβολές σε σύγκριση με εκείνες με τρεις ή περισσότερες αποβολές . Μεταξύ των γυναικών της ομάδας RPL, το 91,3% των θετικών γυναικών για θυρεοειδικά αυτοαντισώματα ήταν θετικά και για άλλα αυτοαντισώματα (κυρίως ANA), σε σύγκριση με μόνο το 53,1% των γυναικών με RPL χωρίς αυτοαντισώματα θυρεοειδούς. Οι περισσότερες από τις γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν ευθυρεοειδικές (96,3% των γυναικών με RPL και 93% των μαρτύρων) (212). Συμπερασματικά, έχει βρεθεί μια σαφής συσχέτιση μεταξύ της αυτοανοσίας του θυρεοειδούς και των RPL. Η εξέταση θυρεοειδούς (αντισώματα TSH και TPO) συνιστάται σε γυναίκες με RPL. Τα μη φυσιολογικά επίπεδα TSH και TPO αντισωμάτων θα πρέπει να παρακολουθούνται με έλεγχο του T4 σε γυναίκες με RPL.

15.2. PCOS και ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) συνδέεται με αρκετές επιπλοκές της εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη κύησης, της προεκλαμψίας, της υπέρτασης και πιθανώς της απώλειας της εγκυμοσύνης (213). Η αβεβαιότητα για τη συσχέτιση μεταξύ PCOS και αποβολής μπορεί να εξηγηθεί από διάφορους παράγοντες που συνδέονται τόσο με το PCOS όσο και με την απώλεια μιας εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένου της παχυσαρκίας, της υπερινσουλιναϊμίας, της υπερέκκρισης της LH, του υπερανδρογονισμού και της θρομβοφιλίας (213)(214).

Στη μελέτη της ομάδας Sagie, η PCOS ήταν σημαντικά πιο διαδεδομένη σε 56 γυναίκες με RPL που είχαν πολυκυστικές ωοθήκες σε σύγκριση με 11 γυναίκες που είχαν τεκνοποιήσει (82% έναντι 18%) (215). Στη μελέτη Watson 81% των γυναικών είχαν PCO σε σύγκριση με το 10% των 10 πολύτοκων μαρτύρων (216). Σε μια άλλη μικρή μελέτη, δεν διαπιστώθηκε διαφορά στην επικράτηση του PCOS μεταξύ 42 γυναικών με RPL και 18 γόνιμων μαρτύρων (16,3% έναντι 0%) (217).

Στη μελέτη της cohort του Rai, το PCOS δεν ήταν προγνωστικό για τη γέννηση των γυναικών με RPL, το ποσοστό ζωντανών γεννήσεων ήταν 60,9% στις γυναίκες με PCOS και 58,5% στις γυναίκες χωρίς PCOS (218). Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν σε μια μικρότερη κοόρτη μελέτη 17 γυναικών με PCOS και 31 γυναικών χωρίς PCOS (219).

Μεταβολισμός της ινσουλίνης

Διάφοροι δείκτες για τον μεταβολισμό της ινσουλίνης έχουν αξιολογηθεί σε γυναίκες με RPL και μάρτυρες, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης νηστείας (FI), της γλυκόζης νηστείας (FG), της αναλογίας γλυκόζης νηστείας προς ινσουλίνη νηστείας (FG / FI) και της αντίστασης στην ινσουλίνη (IR). Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι μια κατάσταση στην οποία η αποτελεσματικότητα της ινσουλίνης στην προώθηση της απορρόφησης και της χρήσης της γλυκόζης από τα όργανα, τους ιστούς και κύτταρα είναι χαμηλότερη από την κανονική. Τα άτομα με IR επιδεικνύουν επίπεδα γλυκόζης που είναι είτε κανονικά είτε υψηλά και επίπεδα ινσουλίνης που είναι αυξημένα ή μειωμένα σε σχέση με τα φυσιολογικά όρια (220). Οι μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει διαφορετικούς ορισμούς για την αντίσταση στην ινσουλίνη, συμπεριλαμβανομένου ενός επιπέδου νηστείας νηστείας > 20 μU / ml ή ενός λόγου γλυκόζης νηστείας προς ινσουλίνη <4,5. Ένα ομοιοστατικό μοντέλο εκτίμα τον δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA-IR) ο οποίος είναι μια ποσοτική εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη και της ανεπαρκούς λειτουργικότητας των β-κυττάρων στην υπεργλυκαιμία νηστείας, που υπολογίζεται συγκρίνοντας τις τιμές νηστείας του ασθενούς με τις προβλέψεις του μοντέλου.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη, υπολογιζόμενη μέσω του δείκτη HOMA-IR, FI και FG αξιολογήθηκε σε 65 γυναίκες με ιδιοπαθή RPL και 53 γόνιμους μάρτυρες χωρίς αποβολές. Ο δείκτης HOMA-IR (2.98 έναντι 2.69) και ο FI (15.24 έναντι 12.83) ήταν σημαντικά υψηλότεροι στους ασθενείς με RPL, ο FG ήταν σημαντικά υψηλότερος στην ομάδα ελέγχου (85.6 έναντι 79.8) (221).

Στην μελέτη ελέγχου- περιστατικών (case-control) των Maryam et al., FG, FI, FG προς FI ποσοστών και IR μετρήθηκαν σε 50 γυναίκες με RPL και συγκρίθηκαν με 50 μάρτυρες. Οι διαφορές στη συχνότητα των αναλογιών FG, FI και FG προς FI δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές μεταξύ των γυναικών με RPL και των μαρτύρων . Η IR ανιχνεύθηκε στο 24% των γυναικών με RPL σε σύγκριση με το 8% των μαρτύρων (OR 3.6, 95% CI 1.1-12.3) (222). Σε μια άλλη μελέτη ελέγχου- περιστατικών (case-control) , η αντίσταση στην ινσουλίνη ήταν επίσης συχνότερη σε 74 μη έγκυες γυναίκες , μη διαβητικές με RPL σε σύγκριση με 74 πολύτοκες γυναίκες χωρίς RPL (27,0% έναντι 9,5% ή OR 2,55, 95% CI 1,40-90,1) . Οι ομάδες είχαν παρόμοια επίπεδα FG, επίπεδα FI και αναλογία FG / FI.(223).

Μια άλλη εξέταση που χρησιμοποιείται για τον μεταβολισμό της γλυκόζης είναι η δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης δύο ωρών με λήψη από το στόμα 75 g γλυκόζης, όπου τιμή γλυκόζης μετά από 2 ώρες στο πλάσμα 200 mg ανά dL ή μεγαλύτερη θεωρείται παθολογική. Η διάγνωση μπορεί να τεθεί με επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα νηστείας 126 mg ανά dL ή μεγαλύτερα ή με επίπεδα A1C> 6,5% ή τυχαίο επίπεδο γλυκόζης στο πλάσμα 200 mg ανά dL ή μεγαλύτερο Τα αποτελέσματα πρέπει να επιβεβαιωθούν με επανάληψη των δοκιμασιών σε μια επόμενη ημέρα. Ο επιπολασμός ενός μη φυσιολογικού αποτελέσματος της δοκιμασίας από του στόματος της ανοχής γλυκόζης ήταν υψηλότερος σε 164 γυναίκες με RPL σε σύγκριση με 74 μάρτυρες που είχαν προηγουμένως τουλάχιστον δύο κήσεις (17,6% έναντι 5,4%). Δύο γυναίκες είχαν αποτέλεσμα GTT άνω των 200 mg / dl και διαγνώστηκαν με σακχαρώδη διαβήτη (224). Παρομοίως, οι Wang και συνεργάτες έδειξαν ότι τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης πλάσματος μετά από 1, 2 και 3 ώρες μετά από OGTT (μετρήθηκαν νωρίς στην κύηση) ήταν σημαντικά υψηλότερα στις γυναίκες με RPL (περισσότερο από 2 PLs) σε σύγκριση με τους μάρτυρες οι οποίες ήταν στις αρχές της εγκυμοσύνης τους και οι οποίες είχαν ελεύθερο ιστορικό (220).

PCOS και μεταβολισμός ινσουλίνης

Μια αναδρομική μελέτη σύγκρισης ελέγχου- περιστατικών (case-control) των γυναικών με RPL με PCOS (n = 126) και χωρίς PCOS (n = 117) ανεβρέθηκε σημαντικά υψηλότερος δείκτης BMI, LH / FSH, αυξημένο μεταγευματικό σάκχαρο, αυξημένα επίπεδα HOMA-IR και ομοκυστεΐνης σε γυναίκες με PCOS σε σύγκριση με εκείνες χωρίς PCOS. Δεν υπήρχε διαφορά στην προλακτίνη, την TSH ή την FG (225).

Μια άλλη μελέτη ελέγχου- περιστατικών (case-control) από την Kazerooni συνέκρινε διάφορες παραμέτρους σε τέσσερις ομάδες 60 γυναικών: PCOS με RPL, RPL χωρίς PCOS, PCOS χωρίς RPL και γυναίκες χωρίς RPL ή PCOS. Βρήκαν ότι σε γυναίκες με PCOS και RPL τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας ήταν υψηλότερα. και σε όλες τις άλλες ομάδες ήταν σημαντικά χαμηλότερα. Ο ποσοτικός δείκτης ευαισθησίας της ινσουλίνης (υπολογισμένο $1 / \log (FI) + \log (FG)$), βρέθηκε χαμηλότερος σε γυναίκες με PCOS με RPL, και είχε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα σε όλες τις άλλες ομάδες. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην ινσουλίνη νηστείας ή τον ποσοτικό δείκτη ευαισθησίας της ινσουλίνης μεταξύ των γυναικών με RPL και χωρίς RPL (αμφότερα χωρίς PCOS). Για τις γυναίκες με PCOS, η FI ήταν υψηλότερη και ο ποσοτικός δείκτης ευαισθησίας της ινσουλίνης ήταν χαμηλότερος στις γυναίκες με RPL σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς RPL (214). Μια πρόσφατη μελέτη ελέγχου- περιστατικών (case-control) έδειξε υψηλότερα επίπεδα φρουκτοζαμίνης στον ορό της μητέρας (δείκτης γλυκαιμικού ελέγχου) σε γυναίκες με RPL (n = 117) σε σύγκριση με τους μάρτυρες, γεγονός που θα μπορούσε να υποδηλώνει συσχέτισμό μεταξύ υποκλινικής δυσανεξίας στη γλυκόζη και RPL, αν και αυτό χρειάζεται επιβεβαίωση (226). Η αξιολόγηση του PCOS, της ινσουλίνης νηστείας και της γλυκόζης νηστείας δεν συνιστάται σε γυναίκες με RPL για τη βελτίωση της επόμενης πρόγνωσης της εγκυμοσύνης.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται να είναι πιο διαδεδομένη στις γυναίκες με ιστορικό RPL σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς RPL. Ο μηχανισμός του τρόπου με τον οποίο η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της εγκυμοσύνης είναι άγνωστη (Πιθανόν διαταραχή ινοδύλωσης). Επιπλέον, δεν βρήκα μελέτες σχετικά με την πρόγνωση αυτών των γυναικών .

15.3. ΥΠΕΡΠΡΟΛΑΚΤΙΝΑΙΜΙΑ

Η προλακτίνη είναι μια ορμόνη, απαραίτητη για το αναπαραγωγικό σύστημα των γυναικών. Η προλακτίνη μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της λειτουργίας του ωχρού σωματίου και της έκκρισης προγεστερόνης, αν και ο μηχανισμός είναι ακόμη ασαφής (227).

Μια μελέτη ελέγχου- περιστατικών (case-control) έδειξε ότι οι RPL συσχετίζονται με ανωμαλίες στην έκκριση της προλακτίνης κατά τη διάρκεια της ωοθυλακιακής φάσης, αφού ανεβρέθηκαν υψηλότερες μέσες συγκεντρώσεις προλακτίνης σε 42 μη έγκυες γυναίκες με ιστορικό RPL σε σύγκριση με 42 άτοκες γυναίκες με στειρότητα σαλπιγγικού ή ανδρικού παράγοντα χωρίς αποβολή ($14,2 \pm 6,7$ ng / ml έναντι $10,5 \pm 3,5$ ng / ml • 95% CI 0,8-6,1) (228).

Αντίθετα, πρόσφατη περιγραφική μελέτη (cross-sectional) δεν διαπίστωσε διαφορά στην προλακτίνη ορού (που αξιολογήθηκε με το TRH τεστ) σε 69 γυναίκες με RPL σε σύγκριση με 31 γυναίκες με πρωτοπαθή υπογονιμότητα ή με 30 γόνιμες γυναίκες. Επίσης, ο ορισμός της υπερπρολακτιναιμίας καθορίστηκε ως η βασική προλακτίνη ορού ≥ 15 ng / ml όπου ήταν παρόμοια σε γυναίκες με RPL (15/69, 21,7%) σε σύγκριση με τις στείρες γυναίκες (13/31 • 41,9%) και τους γόνιμους μάρτυρες (5/30 • 16,7%) (229).

Οι Li και συνεργάτες βρήκαν υπερπρολακτιναιμία σε τρεις από τις 174 γυναίκες με ανεξήγητες RPL, οι άλλες γυναίκες είχαν επίπεδα προλακτίνης στο φυσιολογικό εύρος ($<660 \text{ mIU / l}$). Στην ίδια μελέτη, το προγνωστικό δυναμικό της προλακτίνης αξιολογήθηκε σε 109 γυναίκες RPL. Όσες γυναίκες είχαν αποβολή είχαν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις προλακτίνης στον ορό (προσαρμοσμένες OR 0.99, 95% CI 0.97-0.99 μετά την προσαρμογή για την ηλικία) σε σύγκριση με εκείνους που είχαν τεκνοποιήσει. Συμπέρανε ότι οι χαμηλότερες βασικές συγκεντρώσεις προλακτίνης στον ορό συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο αποβολής σε μια επομένη κύηση σε γυναίκες με ανεξήγητες RPL (227). Ο έλεγχος της προλακτίνης δεν συνιστάται σε γυναίκες με RPL ελλείψει κλινικών συμπτωμάτων υπερπρολακτιναιμίας (ολίγο / αμηνόρροια). Οι διαταραχές της προλακτίνης συνδέονται πιθανώς με PCOS, ανεπάρκεια ωχρινικής φάσης, στρες και παχυσαρκία, γεγονός που περιπλέκει περαιτέρω τις μελέτες που επιχειρούν να βρουν άμεση σύνδεση μεταξύ της προλακτίνης και των RPL.

15.4. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΑΠΟΘΕΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

Από τη συσχέτιση μεταξύ προχωρημένης μητρικής ηλικίας και RPL, προτείνεται η μείωση του αποθεμάτων των ωοθηκών να είναι ένας αιτιολογικός ή προγνωστικός παράγοντας στην RPL.

Τα αποθέματα των ωοθηκών μπορούν να εκτιμηθούν με μετρήσεις της FSH, οιστρογόνου (E2), ανασταλτίνης B και της αντιμυλλέριου ορμόνης (AMH), ή εξέταση υπερήχων για τον προσδιορισμό του αριθμού των ωοθυλακίων (AFC) και του όγκου των ωοθηκών.

Σε μια πρόσφατη συγχρονική μελέτη, το αποθεματικό των ωοθηκών αξιολογήθηκε σε 71 γυναίκες με ιστορικό ανεξήγητων RPL σε σύγκριση με 70 γόνιμους μάρτυρες που αντιστοιχούσαν στην ηλικία. Τα επίπεδα FSH ήταν σημαντικά υψηλότερα στις γυναίκες με RPL σε σύγκριση με τους μάρτυρες ($8,6 \pm 3,7 \text{ U / l}$ έναντι $7,1 \pm 3,9 \text{ U / l}$). Τα επίπεδα της AMH ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα RPL ($2,9 \pm 1,7 \text{ ng / ml}$ έναντι $3,6 \pm 1,7 \text{ ng / ml}$). Το ποσοστό των γυναικών με μειωμένα ωοθηκικά αποθέματα (που ορίζεται ως επίπεδα FSH $\geq 11 \text{ U / l}$) ήταν σημαντικά υψηλότερο στις γυναίκες με RPL (18,3% έναντι 4,3%), όπως και το ποσοστό των γυναικών με επίπεδα AMH $\leq 1 \text{ ng / ml}$ (19,7%). Τα επίπεδα των αναλογιών LH, FSH / LH και E2, ο μέσος όγκος ωοθηκών και το AFC ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων (230).

Μια μελέτη cohort συνέκρινε τα αποτελέσματα των δοκιμασιών των ωοθηκικών αποθεμάτων (FSH και E2 την 3η ημέρα του κύκλου, την FSH την 10η ημέρα και η δοκιμή πρόκλησης κιτρικής κλομιφαίνης (CCCT)) μεταξύ 44 γυναικών με RPL και 648 στείρων μαρτύρων (χωρίς ιστορικό RPL). Την 3η ημέρα η FSH ήταν χαμηλότερη στις γυναίκες με RPL σε σύγκριση με τους μάρτυρες, ενώ τα αποτελέσματα για την CCCT, E2 και FSH την 10η ημέρα ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων. Η συχνότητα εμφάνισης μειωμένων αποθεμάτων των ωοθηκών σε γυναίκες με RPL ήταν 18%. Τα ποσοστά γέννησης μετά από 1ετος παρακολούθησης ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων και φτωχά σε γυναίκες με μη φυσιολογικό CCCT έλεγχο (0/8 RPL γυναίκες και 5/117 μάρτυρες) (231). Η συχνότητα εμφάνισης μειωμένου αποθέματος ωοθηκών στο RPL ήταν 18%.

Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα επίπεδα της FSH, που μετρήθηκαν στην πρώιμη ωοθυλακιακή φάση, μεταξύ 42 γυναικών με RPL και 42 μαρτύρων με ανδρική ή σαλπινγική υπογονιμότητα (228).

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην AMH, ανασταλίνη B, FSH, LH, E2 (την 2-3ημέρα) ή FSH, LH, E2 και προγεστερόνης (P) (την 8-9ημέρα) σε μια μελέτη που συνέκρινε 34 γυναίκες με RPL (με ανεξήγητη ή μη) σε 10 μάρτυρες ελέγχου χωρίς ιστορικό απώλειας εγκυμοσύνης και κανονικού έμμηνου κύκλου (232).

Το αποθεματικό των ωοθηκών σε γυναίκες με ανεξήγητο RPL έχει επίσης συγκριθεί με τους δείκτες των ωοθηκών σε γυναίκες με γνωστό (explained) RPL. Το ποσοστό των γυναικών με αυξημένα επίπεδα FSH ή / και οιστραδιόλης είναι σημαντικά υψηλότερο στις ανεξήγητες RPL σε σύγκριση με το RPL (233)(234). Μια άλλη μελέτη έδειξε χαμηλότερα επίπεδα AMH και οιστραδιόλης την 3η -5η μέρα σε γυναίκες με ανεξήγητο RPL, χωρίς διαφορά στην FSH και την LH (235). Η σημασία αυτών των ευρημάτων είναι ασαφής.

Ο έλεγχος των αποθεμάτων των ωοθηκών δεν συνιστάται συνήθως σε γυναίκες με RPL.

Αρκετές μελέτες έχουν επιχειρήσει να αξιολογήσουν το αποθεματικό των ωοθηκών, αλλά γενικά, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να διεκδικήσουν την συσχέτιση μεταξύ του χαμηλού αποθεματικού των ωοθηκών και του RPL. Με βάση μια μεμονωμένη μελέτη, το χαμηλό απόθεμα ωοθηκών θα μπορούσε να είναι ενδεικτικό μιας λιγότερο ευνοϊκής πρόγνωσης σε γυναίκες με στειρότητα και RPL. Ωστόσο, αυτή η μελέτη χρησιμοποίησε τη δοκιμασία πρόκλησης με κλομιφαίνη (CCCT) η οποία δεν είναι πολύ ευαίσθητη και δεν χρησιμοποιείται πλέον.

Παρόλο που δεν υπάρχουν μελέτες που να δείχνουν συσχέτισμό μεταξύ RPL (ή αποβολής) και Προσωρινής Ωοθηκικής Ανεπάρκειας (POI), ένα ποσοστό γυναικών που αναφέρονται για RPL παρουσιάζουν σημεία POI. Σε περίπτωση υποψίας για POI, ο έλεγχος των αποθεμάτων των ωοθηκών μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση του POI και για την εκτίμηση των μελλοντικών πιθανοτήτων για ζωντανή γέννηση για αυτά τα ζευγάρια.

15.5. ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΩΧΡΙΝΟΥ ΣΩΜΑΤΙΟΥ

Η ανεπάρκεια της ωχρινικής φάσης περιγράφεται ως μια κατάσταση ανεπαρκούς έκθεσης προγεστερόνης για τη διατήρηση ενός κανονικού εκκριτικού ενδομητρίου που επιτρέπει την φυσιολογική εμφύτευση και ανάπτυξη του εμβρύου (236). Η προγεστερόνη είναι απαραίτητη για τον εκκριτικό μετασχηματισμό του ενδομητρίου που επιτρέπει την εμφύτευση καθώς και τη διατήρηση της πρώιμης κύησης. Η ανεπάρκεια της ωχρινικής φάσης μπορεί να προκληθεί από διάφορες ενδοκρινικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών άγχους, PCOS και προλακτίνης (237). Η εκτίμηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ ανεπάρκειας ωχρινικής φάσης και RPL παρεμποδίζεται από τα διαγνωστικά κριτήρια για την ανεπάρκεια της ωχρινικής φάσης. Η ευαισθησία και η ειδικότητα των κοινών κλινικών δοκιμών που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση της ανεπάρκειας της ωχρινικής φάσης συγκρίθηκαν σε 19 γυναίκες με στειρότητα ή RPL και σε 15 φυσιολογικούς μάρτυρες. Η συνιστώμενη δοκιμασία για τον προσδιορισμό της ανεπάρκειας ωχρινικής φάσης είναι το επίπεδο της προγεστερόνης (P) $<10 \text{ ng / mL}$ μετρούμενη στην μέση ωχρινική φάση του κύκλου ή το άθροισμα τριών επιπέδων P ορού που είναι $<30 \text{ ng / mL}$. Η βιοψία ενδομητρίου (που διεξήχθη σε καθυστερημένη ωχρινική φάση) βρέθηκε να έχει οριακά αποδεκτή ευαισθησία και ειδικότητα. Χαμηλή ευαισθησία και / ή εξειδίκευση βρέθηκαν να είναι η εμφάνιση βασικών διαγραμμάτων θερμοκρασίας σώματος, η διάρκεια της ωχρινικής φάσης ≤ 11 ημερών και η διάμετρος του ωοθυλακίου πριν από την ωορρηξία (238). Άλλοι συγγραφείς αμφισβήτησαν το επίπεδο προγεστερόνης της μέσης ωχρινικής φάσης ως συνιστώμενο τεστ για ανεπάρκεια ωχρινικής φάσης, καθώς η έκκριση είναι παλμική και τα επίπεδα διαφέρουν σημαντικά σε σύντομο χρονικό διάστημα (239). Η ανίχνευση προγεστερόνης στο σάλιο ήταν ανίκανη να διαγνώσει το LPD (240). Η συχνότητα ανεπάρκειας της ωχρινικής φάσης ως αιτιολογικού παράγοντα έχει εκτιμηθεί σε μη ελεγχόμενες μελέτες. Σε μια cohort μελέτη, διαταραχή της ωχρινικής φάσης, που μετρήθηκε με βιοψία ενδομητρίου, ανιχνεύθηκε σε 38,6% (32/83) των γυναικών με RPL (241). Σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης, ανιχνεύθηκε διαταραχή της ωχρινικής φάσης, που ορίζεται ως δύο καθυστερημένες ωχρινικές φάσεις με ενδομήτριο βιοψίες με καθυστέρηση ωρίμανσης > 3 ημερών, σε 17,2% (34/197) γυναικών με τρία ή περισσότερα διαδοχικά και ευπλοειδικές PLs (<20 εβδομάδες) (242).

Παρά τα διαγνωστικά προβλήματα και τις διάφορες διαθέσιμες δοκιμές, η έρευνα προσπάθησε να αξιολογήσει μια πιθανή σχέση μεταξύ ανεπάρκειας της ωχρινικής φάσης και RPL. Δύο από τις τρεις ελεγχόμενες μελέτες αποδεκτής ποιότητας απέτυχαν να επιβεβαιώσουν τη σχέση μεταξύ ανεπάρκειας της ωχρινικής φάσης και RPL. Οι Jordan και οι συνάδελφοί βρήκαν ένα ελαττωματικό στάδιο ωχρινικής φάσης, το οποίο ορίζεται ως ενσωματωμένο P $<80 \text{ ng x ημέρες / mL}$, σε μία από τις τρεις γυναίκες με RPL και δύο από τους 15 (13%) φυσιολογικούς μάρτυρες (243). Οι Li και οι συνάδελφοί τους βρήκαν ελαττωματική ωχρινική φάση, που ορίζεται ως μεσημβρινό P $<30 \text{ nmol / L}$, σε 27% των 122 γυναικών με RPL και σε 11% των 18 γόνιμων μαρτύρων (244). Οι Balasch και οι συνεργάτες εμφάνισαν ανεπάρκεια της ωχρινικής φάσης, διαγνωσμένη με βιοψία ενδομητρίου, στο 28,3% των 60 γυναικών με RPL, κάτι που ήταν σημαντικά μεγαλύτερο από τους μάρτυρες (4% σε 25 γόνιμες γυναίκες και 12,9% σε 355 στειρούς ασθενείς) (245).

Τέλος, διαπιστώθηκε ότι η ανεπάρκεια ωχρινικής φάσης, που ορίστηκε ως επίπεδο ορού P <10 ng / mL, στην μέση ωχρινική φάση του κύκλου δεν συσχετίστηκε με την έκβαση της επόμενης εγκυμοσύνης. Από τις 197 γυναίκες με ιστορικό δύο συνεχόμενων αποβολών πρώτου τρίμηνου, το 38 (19,3%) υπέστη και άλλη απώλεια εγκυμοσύνης. Δεν υπήρχε διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης άλλου PL μεταξύ γυναικών χωρίς ή με ανεπάρκεια ωχρινικής φάσης (20,5% (31/151) και 15,2% (7/46) αντίστοιχα) (246).

Η δοκιμασία ανεπάρκειας της ωχρινικής φάσης δεν συνιστάται σε γυναίκες με RPL. Η μόνη αποδεικτική μελέτη για το όφελος της θεραπείας των γυναικών με RPL και ανεπάρκεια ωχρινικής φάσης ήταν μικρή, δεν σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει τη θεραπεία και χρησιμοποίησε διαφορετικές θεραπείες (245).

15.6. ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ

Τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων συνδέονται με την επιβράδυνση της ανάπτυξης του ενδομητρίου στην ωχρινική φάση και έχουν εκτιμηθεί ως πιθανή αιτία (επαναλαμβανόμενης) απώλειας εγκυμοσύνης.

Τρεις μελέτες περιπτωσιολογικού ελέγχου αποδεκτής ποιότητας δείχνουν ασυνεπή αποτελέσματα για την συσχέτιση της τεστοστερόνης με τις RPL. Τα επίπεδα τεστοστερόνης και ανδροστενεδιόνης ήταν σημαντικά υψηλότερα σε 42 γυναίκες με RPL σε σύγκριση με 18 γόνιμους μάρτυρες χωρίς ιστορικό RPL (217). Ομοίως, τα επίπεδα τεστοστερόνης ήταν σημαντικά υψηλότερα σε 21 γυναίκες με ανεξήγητες RPL σε σύγκριση με 10 πολύτοκες γυναίκες (216). Ωστόσο, στη μελέτη του Kazereoni, τα επίπεδα τεστοστερόνης δεν ήταν σημαντικά διαφορετικά σε 60 γυναίκες με RPL και 60 υγιείς μάρτυρες χωρίς ιστορικό απώλειας της εγκυμοσύνης (214).

Δύο προγνωστικές μελέτες δεν έδειξαν συσχέτισμό μεταξύ των επιπέδων τεστοστερόνης και της έκβασης της εγκυμοσύνης (LBR) στην επόμενη εγκυμοσύνη (218)(247).

Μία μελέτη έδειξε μια προγνωστική συνάφεια για τον ελεύθερο δείκτη ανδρογόνων (FAI = τεστοστερόνη 100 / σφαιρίνη δέσμευσης ορμονών φύλου [SHBG]). Ένα αυξημένο FAI (> 5) ανιχνεύθηκε σε 49 από 437 γυναίκες με RPL (11%). Το ποσοστό αποβολής ήταν σημαντικά αυξημένο στις γυναίκες RPL με αυξημένη FAI σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογική FAI (68% [23/34] έναντι 40% [91/229]) (248).

Με βάση τα ασυνεπή αποδεικτικά στοιχεία και συσχέτισης όπου δεν υπάρχει πιθανή επίδραση στην πρόγνωση ή τη θεραπεία, οι δοκιμές ανδρογόνων δεν συνιστώνται σε γυναίκες με RPL.

15.7. Βιταμίνη D

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχει μελετηθεί εκτεταμένα σε σχέση με τις μαιευτικές επιπλοκές και περιγράφεται ως ένας παράγοντας κινδύνου για διαβήτη κύησης, μικρό για την ηλικία κύησης έμβρυο και προεκλαμψία σε συστηματικές ανασκοπήσεις (249).

Πολύ λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει τη βιταμίνη D σε γυναίκες με RPL και τα αποτελέσματα για μια συσχέτιση μεταξύ ανεπάρκειας βιταμίνης D και απώλειας εγκυμοσύνης είναι λιγότερο συνεπή.

Σε μια μελέτη περίπτωσης-ελέγχου, στοιχεία για ανεπάρκεια βιταμίνης D (<30 ng / ml) ανιχνεύθηκαν σε 47,4% από 133 γυναίκες με RPL. Επιπλέον, μειωμένα επίπεδα της βιταμίνης D συσχετίστηκαν με τον αυξημένο επιπολασμό αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, αντισωμάτων κατά του αντιπυρηνικού αντιγόνου (ANA), αντι-ssDNA και αντισωμάτων αντί-θυρεοειδούς υπεροξειδάσης (TPOAb) και με υψηλότερα επίπεδα CD19 + B και CD56 + NK κυττάρων περιφερικού αίματος και κυτταροτοξικότητα NK (250). Μια πρόσφατη μελέτη της ίδιας ερευνητικής ομάδας υποδηλώνει ότι η βιταμίνη D έχει ανοσολογικές ρυθμιστικές επιδράσεις στην κυτταροτοξικότητα των κυττάρων NK, στην έκκριση κυτταροκίνης και στην αποκοκκίωση (251).

Σε μια προσπάθεια να διασαφηνιστεί ο ρόλος της βιταμίνης D στη σύνθετη ανοσορύθμιση στη διεπαφή εμβρύου-μητέρας και το πιθανό όφελος συμπληρωμάτων της βιταμίνης D στο RPL, πρόσφατες μελέτες έχουν διερευνήσει διαφορές στην έκφραση του υποδοχέα της βιταμίνης D και της 25-υδροξυβιταμίνης D3-1α (CYP27B1) (mRNA και πρωτεΐνη) σε χοριακή λάχνη και decidua γυναικών με RPL. Αναφέρθηκαν χαμηλότερη έκφραση του υποδοχέα βιταμίνης D και 25-υδροξυβιταμίνης D3-1α-υδροξυλάσης σε γυναίκες με RPL σε σύγκριση με τις φυσιολογικές έγκυες γυναίκες (252)(253).

Παρόλο που μία μελέτη έδειξε σημαντικό ποσοστό ανεπάρκειας βιταμίνης D σε γυναίκες με RPL, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η βιταμίνη D αποτελεί παράγοντα που συμβάλλει στην RPL. Επιπλέον, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D αποδείχθηκε ότι συσχετίζεται με διάφορες μαιευτικές και εμβρυϊκές επιπλοκές, αλλά δεν υπάρχει καμία αναφορά της συσχέτισης μεταξύ της κατάστασης της βιταμίνης D και της αποβολής και συνεπώς η εξέταση της βιταμίνης D δεν συνιστάται για γυναίκες με RPL. Ανεξάρτητα από το RPL, η χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D συνταγογραφείται συχνά σε έγκυες γυναίκες .

15.8. ΩΧΡΙΝΟΤΡΟΠΟΣ ΟΡΜΟΝΗ (LH)

Οι υψηλές συγκεντρώσεις της ωχρινοποιητικής ορμόνης (LH) (≥ 10 IU / l) στην πρώιμη έως μέση ωοθυλακιακή φάση, με ή χωρίς PCOS, έχουν συσχετιστεί με αυξημένο επιπολασμό της απώλειας εγκυμοσύνης σε αρκετές αναφορές, τόσο μετά από αυθόρμητη σύλληψη όσο και σε ART (254).

Η συσχέτιση μεταξύ της προ-εγκυμοσύνης αυξημένης LH και της αποβολής της εγκυμοσύνης βρέθηκε σε μια μικρή μελέτη παρατήρησης 30 γυναικών με RPL και 17 γυναίκες με τουλάχιστον μία επιτυχή εγκυμοσύνη και κανένα ιστορικό PL. Η αυξημένη LH ορού (≥ 10 IU / l) βρέθηκε σε εννέα (30%) γυναίκες με RPL, σε σύγκριση με ένα (1,8%) των μαρτύρων. Επιπλέον, το ποσοστό των ζωντανών γεννήσεων ήταν σημαντικά χαμηλότερο στις γυναίκες με αυξημένη LH (2/6 • 33%) σε σύγκριση με τις γυναίκες με φυσιολογική LH (15/16 • 71%) (255).

Στη συγκριτική μελέτη ελέγχου των ασθενών του Kazereoni, αξιολογήθηκαν διάφορες παράμετροι σε τέσσερις ομάδες 60 ασθενών: PCOS με RPL, RPL χωρίς PCOS, PCOS χωρίς RPL και γυναίκες χωρίς RPL ή PCOS. Τα επίπεδα ορού LH, τα επίπεδα ορού FSH και η αναλογία LH / FSH ήταν σημαντικά υψηλότερα στις γυναίκες με RPL και PCOS σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς RPL ή PCOS, ή γυναίκες με RPL χωρίς PCOS. Τα επίπεδα ορού ήταν παρόμοια σε γυναίκες με RPL χωρίς PCOS και ελέγχους (γυναίκες χωρίς RPL ή PCOS), γεγονός που υποδεικνύει μια συσχέτιση LH, FSH και LH / FSH με PCOS παρά με RPL (214). Παρομοίως, δεν βρέθηκαν διαφορές για LH (2-3 ημέρα) ή LH (8-9 ημέρα) μεταξύ 34 γυναικών με RPL (με ανεξιγήνη η μη) και 10 μάρτυρες ελέγχου χωρίς ιστορικό απώλειας εγκυμοσύνης και κανονικού εμμηνορυσιακού κύκλου (232).

Τα επίπεδα LH των ουρών που υπερβαίνουν το φυσιολογικό εύρος σε ένα ή περισσότερα στάδια του κύκλου ανιχνεύθηκαν σε 16 από τις 21 (76%) γυναίκες με RPL. Η υπερβολική έκκριση της LH στην ομάδα απώλειας εγκυμοσύνης ήταν πιο έντονη στην πρώιμη ωχρινική φάση (ημέρες +3 έως +6), 249 ± 135 IU / l έναντι 126 ± 62 σε 10 πολύτοκες γυναίκες. Τα επίπεδα LH ή FSH του ορού δεν ήταν διαφορετικά σε κανένα στάδιο του κύκλου (216).

Στην κοόρτη μελέτη του Sagle, 46 (82%) από τις 56 γυναίκες με RPL είχαν πολυκυστικές ωοθήκες σε σύγκριση με δύο (18%) από τις 11 γυναίκες. Καμία από τις γυναίκες RPL ή μάρτυρες ελέγχου δεν έδειξε αυξημένα επίπεδα LH ορού (215).

Σε αντίθεση με τη μελέτη του Regan, δεν ανιχνεύθηκε κάποιο προγνωστικό δυναμικό για αυξημένη LH σε δύο άλλες μελέτες. Ο Rai και οι συνεργάτες του δεν βρήκαν διαφορά στο ποσοστό ζωντανών γεννήσεων για γυναίκες με αυξημένη LH (≥ 10 IU / l), σε σύγκριση με τις γυναίκες με φυσιολογικά επίπεδα LH στον ορό (72% [38/53] έναντι 58% [252/433]) (218). Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν σε μια κοόρτη 37 γυναικών με RPL (LBR 39% έναντι 42%) (256). Υπάρχουν ασυνεπείς ενδείξεις και επομένως δεν συνιστάται η εκτέλεση ρουτίνας σε γυναίκες με RPL. Ο έλεγχος LH δεν συνιστάται συνήθως σε γυναίκες με RPL.

15.9. ΥΠΕΡΟΜΟΚΥΣΤΕΙΝΑΙΜΙΑ

Η υπερομοκυστεϊναιμία (HHcy), που ορίζεται ως τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης (Hcy) πλάσματος, περιγράφεται ως ένας παράγοντας κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή και δυσμενή αποτελέσματα της εγκυμοσύνης (ελαττώματα νευρικού σωλήνα, προεκλαμψία και αποκόλληση πλακούντα).

Τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων βιταμίνης B6, βιταμίνης B12, φυλλικού οξέος, μεταλλάξεων MTHFR, αυξημένης ηλικίας και υποθυρεοειδισμού (257).

Η υπερομοκυστεϊναιμία βρέθηκε να σχετίζεται με RPL. Σε μια μέτα-ανάλυση μελετών περιπτώσεων ελέγχου βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ RPL και επιπέδων ομοκυστεΐνης πλάσματος νηστείας (OR 2,7, 95% CI 1,4-5,2, 3 μελέτες, n = 652) και μετά από φόρτιση Hcy (μετρούμενη μετά από φόρτιση μεθειονίνης) (OR 4.2, 95% CI 2,0-8,8, 4 μελέτες, n = 580) (115).

Πρόσφατες μελέτες έχουν αναφέρει αντιφατικά αποτελέσματα. Σε μια μικρή μελέτη, τα επίπεδα ολικού Hcy πλάσματος νηστείας ήταν υψηλότερα σε 20 γυναίκες με RPL ($19,2 \pm 6,14 \mu\text{M}$) και 20 γυναίκες με ανεξήγητη στειρότητα ($21,05 \pm 8,78 \mu\text{M}$) σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες ($7,85 \pm 3,31 \mu\text{M}$ • $p < 0,05$). Η ίδια μελέτη ανέφερε παρόμοια επίπεδα βιταμίνης B12 και μειωμένες συγκεντρώσεις φυλλικού οξέος στους ασθενείς έναντι των μαρτύρων (258). Σε μια μελέτη περιπτώσεων ελέγχου που περιλάμβανε 107 γυναίκες με ανεξήγητη RPL και 343 γόνιμους μάρτυρες, η HHcy βρέθηκε να είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για RPL (OR = 7.02, 95% CI 3.85-12.80). Ωστόσο, αυτή η μελέτη βρήκε επίσης μια συσχέτιση για ανεπάρκεια βιταμίνης B12 με RPL (OR 16.39, 95% CI 7.71-34.80), ενώ η ανεπάρκεια φυλλικού οξέος ήταν πιο συχνή στους μάρτυρες (63.47%) σε σύγκριση με τις γυναίκες με RPL (2.56%) OR 0.015, 95% CI 0.0036-0.064) (259).

Σε μια μεγάλη μελέτη ελέγχου περιπτώσεων ασθενών μετά τον τοκετό που είχαν ιστορικό αγγειακών επιπλοκών που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη, 569 ασθενείς παρουσίασαν RPL. Αναγνωρίστηκαν συσχετισμοί των επιπέδων Hcy με υπέρταση κύησης, την αποκόλληση πλακούντα και την καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης, αλλά αυτές οι συσχετίσεις δεν ήταν πλέον σημαντικές μετά τη διόρθωση για χρονικό διάστημα (μεταξύ τοκετού και δοκιμής) και την ηλικία της μητέρας (260). Σε άλλη μελέτη ελέγχου περιπτώσεων, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ούτε στα επίπεδα Hcy στο πλάσμα, στα ερυθρά αιμοσφαίρια ή επίπεδα φυλλικού οξέος ή βιταμίνης B12 μεταξύ 60 γυναικών με ανεξήγητες RPL και 30 υγιείς γόνιμους μάρτυρες (261). Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν από τους Zammiti και συνεργάτες, οι συγκεντρώσεις του συνολικού Hcy πλάσματος ήταν συγκρίσιμες σε 350 γυναίκες με RPL και 200 υγιείς μάρτυρες (10.80 ± 7.94 έναντι $8.72 \pm 6.86 \mu\text{mol} / \text{ml}$) (262). Ο Alonso και οι συνάδελφοί του διέγνωσαν 2 από τις 75 γυναίκες με RPL και HHcy χωρίς μετάλλαξη MTHFR και χωρίς διαταραχές βιταμινών (βιταμίνη B6, B12 και φυλλικό οξύ), ενώ η HHcy δεν ανιχνεύθηκε σε 75 μάρτυρες (263).

Επίσης, δεν ανιχνεύθηκε διαφορά στην επικράτηση αυξημένων επιπέδων Hcy ($< 12 \mu\text{mol} / \text{l}$) κατά τη σύγκριση των γυναικών με πρωτοπαθή έναντι δευτεροπαθούς RPL (2,1% έναντι 3,0%) ή όταν συγκρίθηκαν οι γυναίκες με 2PIs σε γυναίκες με 3 ή περισσότερες PLs 3,0% έναντι 1,3%) (264).

Η υπερομοκυστεϊναιμία έχει επίσης προταθεί ως ένας παράγοντας στη συσχέτιση μεταξύ PCOS και RPL. Δύο πρόσφατες μελέτες ανέφεραν ότι η HHcy συσχετίστηκε με RPL σε ασθενείς με PCOS. Η επίπτωση του HHcy ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με PCOS που πάσχουν από RPL (70,63%, n = 126), σε σύγκριση με γυναίκες με RPL χωρίς PCOS (57,26%, n = 117, p <0,04) (265). Στη μελέτη Kazeroni, που αναφέρθηκε προηγουμένως, οι γυναίκες με RPL και PCOS είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα Hcy ($12,4 \pm 1,6$ • n = 60) σε σύγκριση με γυναίκες με PCOS και χωρίς RPL ($7,3 \pm 1,1$ • n = 60), γυναίκες με RPL και χωρίς PCOS ($9,65 \pm 0,9$ • n = 60) και μάρτυρες ($6,7 \pm 1,9$ • n = 60) (214). Αντίθετα, ο επιπολασμός των αυξημένων επιπέδων Hcy ήταν συγκρίσιμος μεταξύ 92 γυναικών με RPL και PCOS (8,7%), σε σύγκριση με 92 γυναίκες με RPL χωρίς PCOS (7,6%) (266). Τέλος, μία μελέτη περιπτώσιολογικού ελέγχου διερεύνησε τα πατρικά επίπεδα ομοκυστεϊνης και ανέφερε μια σχέση μεταξύ πατρικής HHcy και RPL με μέσες συγκεντρώσεις $19,6 \pm 9,5$ μmol / l σε 140 άνδρες ζευγαριών με RPL και $14,2 \pm 7,4$ μmol / l σε έλεγχο 140 πατέρων υγιών ζευγαριών (OR 6.92, 95% CI 3.90-12.29). Ο κίνδυνος RPL που σχετίζεται με το πατρικό HHcy μπορεί να οφείλεται στην επίδρασή του στην ποιότητα του σπέρματος αυξάνοντας την καταστροφή του DNA (116).

Η μέτρηση των επιπέδων ομοκυστεϊνης στο πλάσμα δεν συνιστάται συστηματικά σε γυναίκες με RPL

Υπάρχουν ασυνεπή στοιχεία για μια συσχέτιση των αυξημένων επιπέδων Hcy με RPL. Οι επιπτώσεις της εγκυμοσύνης και πολλών παραγόντων του τρόπου ζωής (λήψη βιταμινών και ανεπάρκειας βιταμινών B6, B12, κάπνισμα, κατανάλωση καφέ και αλκοόλ, σωματική δραστηριότητα) στα επίπεδα Hcy του πλάσματος περιπλέκει περαιτέρω την έρευνα στο θέμα. Επιπλέον, συνειδητοποιούμε ότι υπάρχει μια γεωγραφική και εθνική διακύμανση στις γενετικές οδούς του μεταβολισμού ομοκυστεϊνης (267)(268). Το ποσοστό πρόγνωσης καθ' εξιν αποβολών από μεταβολικούς και ενδοκρινολογικούς παράγοντες είναι 70%-90%(350).

16. ΑΝΔΡΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ

Η επαναλαμβανόμενη αποβολή της εγκυμοσύνης θεωρούνταν μέχρι πρόσφατα ως θέμα που προέρχεται αποκλειστικά από γυναικολογικά αίτια. Εάν ένας άνδρας πετυχαίνει να γονιμοποιήσει μια γυναίκα, οι γαμέτες του θεωρούνται φυσιολογικοί και κάθε απώλεια της εγκυμοσύνης πιστεύεται ότι προέρχεται από γυναικολογικά αίτια, που κυμαίνονται από γενετικούς, ενδοκρινολογικούς ή ανατομικούς παράγοντες έως αυτοάνοσες ασθένειες. Αν και μαζί, οι παράγοντες αυτοί αντιπροσωπεύουν μόνο το 50-60% του RPL, αφήνοντας το 40-50% των RPL να παραμείνει ανεξήγητο. Οι πιθανοί ανδρικοί παράγοντες δεν έχουν αντιμετωπιστεί ικανοποιητικά ή δεν έχουν ληφθεί υπόψη σε αυτούς τους αριθμούς.

Οι επιπτώσεις της ποιότητας του ανδρικού σπέρματος, της επαγγελματικής έκθεσης και του τρόπου ζωής στο RPL εξετάστηκαν με βάση τις αναλύσεις σπέρματος και λεπτομερή ερωτηματολόγια από 68 ζευγάρια με RPL και 63 τυχαία επιλεγμένα υγιή ζευγάρια μάρτυρες (291). Το σπέρμα από τους άνδρες της ομάδας με RPL είχε σημαντικά μειωμένη βιωσιμότητα, φυσιολογική μορφολογία και ολική προωθητική κινητικότητα και υψηλότερο μέσο ποσοστό σπέρματος που υπέστη βλάβη στο DNA σε σύγκριση με εκείνα των ελέγχων. Επιπλέον, ο κίνδυνος RPL αυξήθηκε σημαντικά όταν προστίθενται το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και η επαγγελματική έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες (OR 11.965, 95% CI 1.49-95.62). Το συμπέρασμα ήταν ότι σε ζευγάρια με RPL, θα πρέπει να αξιολογούνται επιπρόσθετα ο ανδρικός παράγοντας όπως η ποιότητα των σπερματοζωαρίων, η επαγγελματική έκθεση και ο τρόπος ζωής (κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ και μαλακά ναρκωτικά) (292)(293)(294)(295).

Αρκετές μικρότερες μελέτες έχουν συγκρίνει τις παραμέτρους των σπερματοζωαρίων των ζευγαριών με RPL σε υγιείς (γόνιμους) μάρτυρες ελέγχου. Συνολικά, αυτές οι μελέτες δεν διαπίστωσαν διαφορές στον όγκο του σπέρματος (7 μελέτες) ή στον αριθμό των σπερματοζωαρίων (2 μελέτες) (296)(297)(298)(299)(300)(301)(302). Το ποσοστό των κινητικών σπερματοζωαρίων και το ποσοστό σπερματοζωαρίων με φυσιολογική μορφολογία αναφέρθηκε σε χαμηλότερες τιμές σε άνδρες RPL σε μερικές μελέτες, ενώ άλλοι δεν διαπίστωσαν καμία διαφορά. Τρεις μελέτες ανέφεραν σταθερά υψηλότερο κατακερματισμό DNA σε άνδρες με RPL. Μερικές μελέτες έχουν προτείνει μια διαφορά στις παραμέτρους του σπέρματος μεταξύ ζευγαριών με RPL που επιτυγχάνουν επιτυχή εγκυμοσύνη και ποσοστό ζωντανών γεννήσεων και ζευγάρια που παρουσίασαν επιπλέον αποβολή ή απέτυχαν να επιτύχουν εγκυμοσύνη. Μία μελέτη ανέφερε διαφορές στη συγκέντρωση και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων μεταξύ επιτυχημένων και ανεπιτυχών ζευγαριών (296), ενώ μια άλλη μελέτη ανέφερε διάφορες ανωμαλίες στην ακεραιότητα της χρωματίνης του σπέρματος. Μια χαμηλότερη συγκέντρωση σπέρματος αναφέρθηκε μόνο σε στείρα ζευγάρια RPL, ενώ ένα μικρότερο ποσοστό φυσιολογικής μορφολογίας εντοπίστηκε σε ζευγάρια με RPL (301)

Μετά την έλλειψη μιας συνεπούς συσχέτισης μεταξύ συμβατικών παραμέτρων σπέρματος και RPL, η πλειοψηφία των πρόσφατων μελετών που ασχολούνται με τους ανδρικούς παράγοντες και την RPL έχουν επικεντρωθεί σε ανδρικά γενετικά ελαττώματα. Αυτά κυμαίνονται από τους δείκτες των Y χρωμοσωματικών ελλείψεων (deletions), την ακεραιότητα της χρωματίνης και τη βλάβη του DNA. Οι λίγες μελέτες σχετικά με τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες δεν είχαν επαρκή ισχύ και γενικά δεν έδειξαν καμία σχέση με αποβολή (303)(304)(305). Ομοίως, οι μικροελλείψεις Y χρωμοσωμάτων (microdeletions) δεν συσχετίστηκαν με αυξημένα ποσοστά αποβολών σε ζευγάρια με RPL (306)(307)(308). Η ανάλυση του DNA του σπέρματος είναι περισσότερο υποσχόμενη. Από τη συστηματική ανασκόπηση με μέτα-ανάλυση. Ο Robinson και οι συνεργάτες του διερεύνησαν 16 μελέτες κοόρτης (2969 ζευγάρια) από τις οποίες οι 14 ήταν προοπτικές (309). Σε 15 από τις 16 περιλαμβανόμενες μελέτες, η βλάβη του DNA του σπέρματος αξιολογήθηκε σε ζευγάρια που υποβλήθηκαν σε IVF ή ICSI, ενώ μια μελέτη επικεντρώθηκε στην αυθόρμητη σύλληψη. Η μέτα-ανάλυση έδειξε σημαντική αύξηση των ποσοστών αποβολών σε άνδρες με υψηλού βαθμού βλάβη στο DNA του σπέρματος σε σύγκριση με εκείνες με χαμηλού βαθμού βλάβη στο DNA του σπέρματος (RR 2,16, 95% CI 1,54-3,03) (309). Ομοίως, οι Zhao και οι συνάδελφοί τους διενήργησαν μια συστηματική ανασκόπηση το 2014, συμπεριλαμβάνοντας και 16 κλινικές μελέτες (3106 ζευγάρια) που έδειξαν ότι ο θρυμματισμός του DNA των σπερματοζωαρίων είχε αρνητικές επιπτώσεις στα κλινικά αποτελέσματα (εγκυμοσύνη και αποβολή) μετά την IVF / ICSI (310). Οι μελέτες χρησιμοποίησαν διαφορετικούς προσδιορισμούς βλάβης DNA από σπέρμα, τα τελικά σημεία ήταν για διαφορετικούς τύπους θεραπείας (IVF / ICSI / IUI), μετρήθηκαν διάφορες πτυχές της βλάβης του DNA και χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά όρια για βλάβη DNA. Επιπλέον, επιβλήθηκαν κριτήρια ενσωμάτωσης και αποκλεισμού γυναικών και οι ορισμοί της αποβολής δεν ήταν πάντα συνεκτικοί. Οι Robinson και οι συνεργάτες του Jing Zhao κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο έλεγχος της βλάβης του DNA στο σπέρμα πρέπει να προσφέρεται σε ζευγάρια μετά από μία μόνο αποβολή μετά τη θεραπεία της υπογονιμότητας (309)(310). Δύο πρόσφατες μελέτες ανέφεραν επίσης σημαντικά αυξημένο θρυμματισμό του DNA των σπερματοζωαρίων με ζευγάρια που έχουν βιώσει RPL μετά από φυσική σύλληψη (311)(312).

Η κύρια αιτία της βλάβης του DNA είναι το οξειδωτικό στρες και αυτό φαίνεται να επιδεινώνεται από το κάπνισμα, την παχυσαρκία και την υπερβολική άσκηση (314)(315). Οι κλινικοί γιατροί θα μπορούσαν να συμβουλεύουν τους άνδρες συντρόφους των ζευγαριών που παρουσιάζουν RPL και να προτείνουν τρόπους για την πρόληψη βλάβης του DNA από σπέρμα που προκαλείται από τον ανθυγιεινό τρόπο ζωής (316)(317)(318).

Άλλη πιθανή ανδρική αιτία αποβολής είναι η εισαγωγή χειρουργικά ανακτηθέντος, ανώριμου σπέρματος που θα χρησιμοποιηθεί με ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI). Υπάρχουν μόνο δύο καλά οργανωμένες μελέτες που συγκρίνουν την απώλεια εγκυμοσύνης μετά από ICSI με σπέρμα όρχεων σε σύγκριση με το επιδιδυμικό σπέρμα. Σε μια ανασκόπηση με 1121 άνδρες με αποφρακτική αζωοσπερμία που υποβλήθηκαν σε ICSI με χειρουργικά ανακτημένο σπέρμα, τα ποσοστά αποβολών δεν διέφεραν μεταξύ του επιδιδυμικού και του σπέρματος των όρχεων (17,6% έναντι 18,4%) (319). Αυτό υποστήριξε μια προηγούμενη μελέτη του Νικόπουλου που δεν είχε αναφέρει καμία διαφορά στα ποσοστά αποβολής μεταξύ παρόμοιων ομάδων (320). Ωστόσο, η αιτία της αζωοσπερμίας και όχι η πηγή του σπέρματος οδήγησε σε διαφορές όπως σε μία μελέτη 108 διαδοχικών ζευγαριών όπου το ποσοστό αποβολής ήταν 28% για αποφρακτική αζωοσπερμία και 40% για μή αποφρακτική αζωοσπερμία (321).

Στον άνδρα, προτείνεται να εκτιμάται ο τρόπος ζωής (κάπνισμα, κατανάλωση οινοπνεύματος, μοτίβο άσκησης και βάρος σώματος).

Η εκτίμηση του θρυμματισμού του DNA των σπερματοζωαρίων σε ζευγάρια με RPL μπορεί να εξεταστεί για επεξηγηματικούς λόγους, με βάση έμμεσες αποδείξεις.

Υπάρχει μέτριο σύνολο αποδεικτικών στοιχείων που υποδηλώνουν συσχέτιση μεταξύ RPL και κακής ποιότητας σπέρματος, ιδιαίτερα το σπέρμα με αυξημένο θρυμματισμό DNA. Οι συσχετίσεις αυτές είναι ανεξάρτητες από τους γυναικολογικούς παράγοντες.

Δεδομένου ότι υπάρχουν επίσης σαφείς ενδείξεις ότι η βλάβη του DNA από σπέρμα προκαλείται από τον ανθυγιεινό τρόπο ζωής (όπως το κάπνισμα, η παχυσαρκία και η υπερβολική άσκηση), οι κλινικοί γιατροί θα μπορούσαν να ενημερώνουν τα ζευγάρια για αυτούς τους κινδύνους.

Προοπτικές μελέτες με τους κατάλληλους ελέγχους (που ταιριάζουν με την ηλικία, την κατάσταση γονιμότητας και τον τρόπο ζωής) είναι απαραίτητες για την περαιτέρω αποσαφήνιση αυτών των τάσεων.

Από τη βιβλιογραφία που αναζητήθηκε σε ανδρικούς παράγοντες και RPL λίγες μελέτες ανακτήθηκαν, ως εκ τούτου, η έρευνα επεκτάθηκε και συμπεριέλαβε μελέτες με μια μόνο αποβολή.

17. ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ

17.1. ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΑΝΤΙΓΟΝΟ(HLA)

Λόγω των διαφορετικών τρόπων που το HLA μπορεί να επηρεάσει τις ανοσολογικές αντιδράσεις, οι μελέτες HLA σε RPL μπορούν να χωριστούν σε τρεις κύριες κατηγορίες: 1) μελέτες συμβατότητας αλληλεπίδρασης HLA μεταξύ συμμετεχόντων με RPL, 2) μελέτες επικράτησης αλληλόμορφου HLA σε γυναίκες με RPL και 3) μελέτες αλληλόμορφων HLA-C και -G σε ζευγάρια με RPL.

HLA συμβατότητα

Η αυξημένη συμβατότητα HLA μεταξύ των ζευγαριών θεωρήθηκε αρχικά ότι μείωσε την πιθανότητα της μητέρας να παράγει τα αποκαλούμενα αντισώματα αποκλεισμού τα οποία προστατεύουν από την απόρριψη του εμβρύου. Μια μετά-ανάλυση ανέφερε ότι το γονίδιο που μοιράζεται τα HLA-A, -B και -C- δεν βρέθηκε σε διαφορετικές συγκεντρώσεις σε RPL και στα ζευγάρια ελέγχου, ενώ η κατανομή HLA-DR ήταν σημαντικά αυξημένη (134). Σε μία μετέπειτα μεγάλη μελέτη, με τη χρήση σύγχρονου προσδιορισμού HLA με βάση το DNA, δεν βρέθηκε αυξημένο HLA-DR σε ζευγάρια RPL (135).

HLA επιτολασμού αλλήλων σε γυναίκες με RPL

Σε μια μελέτη περίπτωσης-ελέγχου 588 καυκάσιων γυναικών με RPL και 562 μάρτυρες, το HLA-DRB1 * 03 αλληλόμορφο βρέθηκε σημαντικά πιο συχνά σε γυναίκες με RPL από τους μάρτυρες ελέγχου, (136). Η συσχέτιση με το HLA-DRB1 * 03 ήταν ισχυρότερη σε γυναίκες με ≥ 4 προηγούμενες αποβολές ή γυναίκες με δευτεροπαθή RPL (OR = 1,8, 95% CI 1,3-2,5). Αυτό το αποτέλεσμα υποστηρίζει έναν αιτιολογικό ρόλο για το HLA-DRB1 * 03 (ή μια παραλλαγή γονιδίου σε LD με αυτό το αλληλόμορφο) σε RPL (ή τουλάχιστον δευτεροπαθή RPL) (136). Δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες που να διερευνούν την πρόγνωση των HLA-DRB1 * 03 ή άλλων HLA γονιδίων. Μια κοόρτη μελέτη, είχε προτείνει ότι η προηγούμενη γέννηση ενός αγοριού σε γυναίκες με δευτεροπαθή RPL μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την επομένη εγκυμοσύνη (για γέννηση μετά από ένα πρώτο αγόρι εναντίον ενός πρώτου γεννηθέντος κοριτσιού, προσαρμοσμένο OR 0.37, 95% CI 0,2-0,7) (137). Μια προοπτική μελέτη (n = 358) κατέδειξε ότι οι γυναίκες με δευτεροπαθή RPL μετά τη γέννηση ενός αγοριού έχουν σημαντικά χαμηλότερο (22%) ποσοστό επόμενων ζωντανών γεννήσεων όταν μεταφέρουν ένα από τα τρία αλληλόμορφα HLA τάξης II DRB1 * 15: 01. -DQB1 * 05: 01/05: 02 και -DRB3 * 03: 01 είναι γνωστό ότι προδιαθέτουν σε κλινικά σχετικές αντί-HY ανοσολογικές αντιδράσεις (87). Η μεταφορά δύο από αυτά τα αλληλόμορφα HLA συσχετίστηκε με ένα σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο από το να φέρει κανένα ή ένα αλληλόμορφο που υποδηλώνει μια σχέση δόσης-απόκρισης (dose-response). Σε μια επακόλουθη μελέτη κοόρτης των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων (n = 585) επιβεβαιώθηκε η αρνητική πρόγνωση των HLA-DRB1 * 15 και - * DQB1 * 05: 1/2. Επιπλέον, τα HLA-DRB1 * 07: 01 και HLA-DRB3 * 03: 01 φάνηκαν επίσης να έχουν αρνητικό προγνωστικό αποτέλεσμα, αν και μάλλον ασθενέστερο. Όπως και στη μελέτη Nielsen, το αρνητικό προγνωστικό αποτέλεσμα της μητέρας μεταφοράς HY-περιοριστικών αλλήλων HLA τάξης II στη μετέπειτα ζωντανή γέννηση παρατηρήθηκε μόνο σε γυναίκες με πρώτο αγόρι (138).

HLA-C και -G αλληλόμορφα σε ζευγάρια

Οι αντιδράσεις των κυττάρων NK (κυτταροτοξικότητα και παραγωγή κυτοκίνης) σε έγκυες γυναίκες προτείνεται να τροποποιηθούν από αλληλεπιδράσεις μεταξύ ειδικών υποδοχέων (Killer υποδοχέων τύπου ανοσοσφαιρίνης ή KIRs) στα κύτταρα NK και HLA-C ή HLA-G, τα οποία είναι τα μόνα HLA γονίδια που εκφράζονται στην τροφοβλάστη. Η Hiby και οι συνάδελφοί της ανέφεραν ότι ο συνδυασμός στη γυναίκα που φέρει γονίδια KIR που είναι κυρίως ανασταλτικά και του άνδρα που φέρει αλλοτύπους C2 είναι συχνότερος μεταξύ των ζευγαριών με RPL από τα ζεύγη ελέγχου (139). Μια άλλη μελέτη περίπτωσης-ελέγχου ανέφερε ότι τα μητρικά ανασταλτικά KIRs σε συνδυασμό με την ομοζυγοτητα C2 και στους δύο συντρόφους βρέθηκαν σημαντικά πιο συχνά στους μάρτυρες (140). Σε μια τρίτη μελέτη καμία συσχέτιση δεν ανιχνεύτηκε στα μητρικά ανασταλτικά ή ενεργοποιημένα KIR σε 52 γυναίκες με RPL (141), ενώ μικρότερες μελέτες διαπίστωσαν σημαντική αύξηση στην ενεργοποίηση ή την μείωση των ανασταλτικών KIR σε γυναίκες με RPL (143)(142). Λόγω των αντιφατικών ευρημάτων σχετικά με τον KIR γονότυπο σε ζευγάρια με RPL, η τυποποίηση KIR και HLA-C δεν είναι κατάλληλη για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς προς το παρόν.

17.2. ANTI-HY ANTISΩΜΑΤΑ

Τα αντισώματα αντί-HY είναι αντισώματα που κατευθύνονται εναντίον αντιγόνων ελάσσονος ιστοσυμβατότητας (HY) ειδικών για άνδρες που εκφράζονται στα περισσότερα ή σε όλα τα πυρηνικά κύτταρα του άρρενος .

Η ανίχνευση αντισωμάτων αντί-HY στον ορό των γυναικών με RPL μπορεί να εμφανίσει κάποια αρνητική πρόγνωση. Οι γυναίκες χωρίς αυτά τα αντισώματα είχαν μια συχνότητα επομένης γεννήσεως 61% σε σύγκριση με 48% στις θετικές για αντισώματα αντί-HY αντισώματα σε μια μελέτη παρατήρησης (147), αλλά απαιτούνται επιβεβαιωτικές μελέτες. Η μέτρηση αντισωμάτων αντί-HY σε γυναίκες με RPL δεν συνιστάται στην κλινική πρακτική.

Δεδομένου ότι η αύξηση του κινδύνου που προσδίδεται με τη μεταφορά αυτών των αλληλόμορφων HLA είναι σημαντική σε γυναίκες με δευτερογενή RPL μετά τη γέννηση ενός αγοριού, οι κλινικοί ιατροί θα μπορούσαν να εξετάσουν το HLA-DRB1 τύπο σε αυτούς τους ασθενείς για την αποσαφήνιση της παθογένειας και την αξιολόγηση της πρόγνωσης. Ωστόσο, μέχρι στιγμής οι δοκιμές δεν παρέχουν καμία αλλαγή στις προσφερόμενες θεραπείες.

17.3.ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ

Γενικά, η διερεύνηση των επιπέδων κυτοκίνης στο περιφερικό αίμα δεν μας δίνει πολλές πληροφορίες εκτός από τον TNF-α, δείκτη για το βαθμό συστηματικής φλεγμονής. Τα υψηλά επίπεδα TNF-α στο πλάσμα έχουν αναφερθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο αποβολής στις γυναίκες με RPL (351) και οι υψηλοί τίτλοι TNF-α και TNF-α / IL10 χαρακτηρίζουν τις γυναίκες με ευπλοειδικές αποβολές σε σύγκριση με ανευπλοειδικές αποβολές (352). Οι γυναίκες με δευτεροπαθή RPL φαίνεται ότι έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα πλάσματος του TNF-α νωρίς στην εγκυμοσύνη από ότι οι γυναίκες με πρωτοπαθή RPL (353). Ο Lee και οι συνάδελφοί του βρήκαν σημαντικά αυξημένο ποσοστό κυττάρων Th1 που εκφράζουν το ενδοκυτταρικό TNF-α σε λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος και σημαντικά αυξημένη αναλογία TNF-α / IL10 Th-κυττάρων σε ασθενείς με RPL σε σύγκριση με τους μάρτυρες (354).

Σε μια μελέτη των λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος που διεγέρθηκαν με μιτογόνο (mitogen-stimulated), η έκκριση κυτοκίνης Th2 ήταν σημαντικά υψηλότερη σε έγκυες γόνιμες μάρτυρες γυναίκες και σε γυναίκες με RPL που μετά γέννησαν σε σύγκριση με τις γυναίκες με RPL που είχαν αποβάλει (355). Ωστόσο, το γεγονός ότι ορισμένα δείγματα ελήφθησαν κατά τη διάρκεια αποβολής και μερικά κατά τη στιγμή της γέννησης ενδέχεται να παρουσιάζουν προβλήματα στα αποτελέσματα. Σε μια άλλη μικρή μελέτη, διαπιστώθηκε ότι τα διεγερμένα με μιτογόνο λεμφοκύτταρα από γυναίκες με RPL που αργότερα απέβαλαν παράγουν περισσότερο TNF-α από ότι οι ασθενείς που τεκνοποίησαν (356). Παρόλο που μελέτες έχουν δείξει μια σχέση μεταξύ TNF-α και RPL, η συνάφεια των τεστ είναι ασαφής. Η μέτρηση των επιπέδων κυτοκίνης ή η αξιολόγηση των πολυμορφισμών γονιδίων κυτοκίνης σε γυναίκες με RPL είναι μέχρι στιγμής χρήσιμες μόνο στο πλαίσιο ερευνητικών εργασιών.

17.4. ΑΝΤΙΠΥΡΗΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ (ANA)

Τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) είναι αντισώματα που στρέφονται κατά διαφόρων συστατικών των κυτταρικών πυρήνων, και συχνά ανιχνεύονται σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα.

Σε μια παλαιότερη ανασκόπηση, 10 από τις 12 μελέτες διαπίστωσαν αυξημένη επικράτηση της ANA σε γυναίκες με RPL (148). Στις εννέα σχετικές μελέτες που δημοσιεύθηκαν στη συνέχεια, οι έξι έδειξαν σημαντικά αυξημένο επιπολασμό ANA σε γυναίκες με RPL σε σύγκριση με τους μάρτυρες (149)(150)(151)(152)(153)(154) ενώ τρεις δεν έδειξαν (155)(156)(157).

Μερικές μελέτες ανέφεραν ότι θετικά ANA ξαναβρίσκονταν περισσότερο σε γυναίκες με RPL με νέα αποβολή (n = 24) σε σύγκριση με τους μάρτυρες που τεκνοποίησαν (n = 82) (158). Ομοίως, αναφέρθηκε υψηλότερο ποσοστό αποβολής στα θετικά ANA σε σύγκριση με γυναίκες με αρνητικά ANA με RPL σε μια μικρή προοπτική μελέτη (159). Ωστόσο, η μελέτη της Ogasawara δεν διαπίστωσε ότι η παρουσία του ANA θα μπορούσε να προβλέψει νέα αποβολή (149).

Ένας άμεσος παθοφυσιολογικός σύνδεσμος μεταξύ της παρουσίας αυτοαντισωμάτων όπως το ANA σε γυναίκες με RPL και θάνατο του εμβρύου δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί. Ένας γνωστός γενετικός παράγοντας προδιάθεσης είναι το αλληλόμορφο HLA-DRB1 * 03, το οποίο σχετίζεται τόσο με την παραγωγή διαφόρων αυτοαντισωμάτων, συμπεριλαμβανομένου του ANA όσο και με τον κίνδυνο RPL (148).

Οι εξετάσεις των αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) μπορούν να γίνουν για επεξηγηματικούς σκοπούς. Η μέτρηση των ANA σε γυναίκες με RPL θα μπορούσε να εξεταστεί καθώς στην πλειονότητα των μελετών σε συσχέτιση με τις RPL υπάρχουν στοιχεία (από μικρότερες προοπτικές μελέτες) ότι η παρουσία ANA επηρεάζει αρνητικά την πρόγνωση της κύησης (159)(158). Το αν τα θετικά ANA μπορούν να φάνουν ωφέλιμα σε γυναίκες με RPL που λαμβάνουν διάφορες μορφές ανοσοθεραπείας είναι άγνωστη και μπορεί να παρουσιαστεί μόνο σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες .

17.5. NATURAL KILLER CELLS (NK CELLS)

Οι έρευνες των κυττάρων NK σε RPL μπορούν να διαιρεθούν (1) σε αναλύσεις κυτταρομετρίας ροής ή δοκιμές κυτταροτοξικότητας κυττάρων NK των λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και (2) σε μελέτες κυττάρων NK από βιοψίες του ενδομητρίου πριν από την εγκυμοσύνη ή σε ιστό από αποβολές και εκτρώσεις .

Κύτταρα NK στο περιφερικό αίμα

Σε αρκετές μεγάλες μελέτες βρέθηκε ότι το ποσοστό των CD56 + NK κυττάρων στο περιφερικό αίμα που ελήφθησαν πριν από την εγκυμοσύνη είναι σημαντικά υψηλότερο στις γυναίκες με RPL σε σχέση με τους μάρτυρες (160)(161)(162)(163)(164)(165)(166)(167) ή είχε προγνωστική αξία για το επακόλουθο αποτέλεσμα μιας εγκυμοσύνης (168)(169) ενώ άλλες μελέτες δεν βρήκαν αριθμούς κυττάρων NK ή ποσοστά που σχετίζονται με RPL (170)(171)(172) ή πρόβλεψη για την έκβαση της εγκυμοσύνης (173)(174)(175). Σε πολλές από αυτές τις μελέτες ελέγχου οι περισσότερες από τις γυναίκες με RPL ήταν άτοκες και οι περισσότεροι μάρτυρες ήταν πολύτοκες . πράγμα το οποίο μπορεί να παρουσιάσει ελαττωματικά αποτελέσματα αφού μια προηγούμενη επιτυχής εγκυμοσύνη μπορεί να προκαλέσει μόνιμες μεταβολές σε υποσύνολα λεμφοκυττάρων συμπεριλαμβανομένων των NK κυττάρων (161).

Πολλές από τις μελέτες των δειγμάτων αίματος πριν από εγκυμοσύνη διαπίστωσαν σημαντικά αυξημένη κυτταροτοξικότητα κυττάρων NK σε γυναίκες με RPL σε σύγκριση με τους μάρτυρες (161)(176)(165)(167), ενώ μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν βρήκε καμία τέτοια διαφορά (170). Μία μικρή προοπτική μελέτη διαπίστωσε σημαντικά μειωμένη κυτταροτοξικότητα NK σε γυναίκες με RPL σε σύγκριση με μάρτυρες (177).Ο Aoki και οι συνάδελφοί του ανέφεραν ότι οι ασθενείς με RPL με υψηλή κυτταροτοξικότητα κυττάρων NK πριν από την εγκυμοσύνη είχαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό αποβολής σε σύγκριση με εκείνους με χαμηλότερη κυτταροτοξικότητα NK (71% έναντι 20%) (178).

Μικρότερες μελέτες διαπίστωσαν υψηλότερη ή παρόμοια κυτταροτοξικότητα κυττάρων NK σε ασθενείς που ακλούθησε ευπλοειδική αποβολή σε σύγκριση με εκείνες που τεκνοποίησαν (173)(174). Ωστόσο, στις προοπτικές μελέτες αναφέρθηκε ότι η υψηλή κυτταροτοξικότητα κυττάρων NK πριν από την εγκυμοσύνη δεν είχε καμία επίδραση στα επακόλουθα ποσοστά αποβολών . Στην μελέτη του Katano δεν υπήρξε επίδραση της κυτταροτοξικότητας της NK ακόμη και μετά από αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για αποβολή (168)(175)(179).

Κύτταρα NK σε βιοψίες ενδομητρίου ή σε ιστό από αποβολές και εκτρώσεις

Μια μικρή μελέτη περιστατικών case-control ανέφερε ότι η υποομάδα των κυττάρων CD56bright NK ήταν σημαντικά χαμηλότερη στις βιοψίες ενδομητρίου των γυναικών με RPL σε σύγκριση με τους μάρτυρες (180) ενώ άλλες μελέτες διαπίστωσαν ότι η συχνότητα κυττάρων CD56 + (ή μη καθορισμένων κυττάρων NK) ήταν σημαντικά υψηλότερη σε RPL από ό, τι στους μάρτυρες (181)(182)(183). Σε δύο μελέτες περιστατικών case-control , δεν βρέθηκε διαφορά στις υποομάδες κυττάρων NK στο ενδομήτριο μεταξύ των γυναικών με RPL και στους μάρτυρες (184)(185). Δεν υπήρξε σημαντική σχέση μεταξύ του αριθμού των CD56 + NK κυττάρων στο ενδομήτριο και στην έκβαση της επόμενης εγκυμοσύνης σε μια τυφλή αναδρομική μελέτη (183).

Μελέτες που συνέκριναν υποομάδες κυττάρων NK σε ιστούς από αποβολές γυναικών με RPL με ιστό από γυναίκες με εκτρώσεις (τερματισμό της εγκυμοσύνης) εμφάνισαν διαφορές στις υποομάδες NK κυττάρων μεταξύ των δύο ομάδων (186)(187)(188). Δεδομένου όμως ότι ο ιστός στις πρώτες περιπτώσεις είναι νεκρωτικός και συχνά φλεγμαίνει ενώ οι τελευταίοι είναι φρέσκοι και ζωντανοί, αυτές οι μελέτες παρέχουν περιορισμένες έγκυρες πληροφορίες. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να προταθεί η εξέταση των κυττάρων NK είτε σε περιφερικό αίμα είτε σε ενδομητρικό ιστό σε γυναίκες με RPL.

Από μελέτες που αναλύουν κύτταρα NK του περιφερικού αίματος πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, φαίνεται ότι υπάρχει ασθενής συσχέτιση με το RPL, αλλά η εξέταση κυττάρων NK δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επιλογή γυναικών με RPL για ανοσολογικές θεραπείες.

Επιπλέον, υπάρχουν σημαντικές τεχνικές προκλήσεις. Η συχνότητα των υποομάδων NK κυττάρων μεταξύ του ενδομητρίου και του περιφερικού αίματος είναι διαφορετική . Τα κύτταρα NK μπορούν να μετρηθούν σε βιοψίες ενδομητρίου που λήφθηκαν σε κύκλους μη εγκύων γυναικών με ανοσοϊστοχημεία ή κυτταρομετρία ροής ομογενοποιημένου ιστού. Η προηγούμενη τεχνική είναι επιρρεπής σε υποκειμενική αξιολόγηση και η χρήση της τελευταίας μπορεί να αλλάξει την επιφάνεια αφού ο ιστός υφίσταται ενζυματική πέψη. Επιπλέον, οι αριθμοί των κυττάρων NK του ενδομητρίου και του περιφερικού αίματος κυμαίνονται σημαντικά στον εμμηνορροϊκό κύκλο, οπότε ο ακριβής χρόνος των δειγμάτων είναι κρίσιμος, αλλά σπάνια έχει γίνει.

Η μέτρηση των κυττάρων NK της μήτρας, αν και θεωρητικά είναι καλύτερης προσέγγισης, είναι επίσης ακατάλληλη για κλινική πρακτική λόγω έλλειψης συναίνεσης σχετικά με το εύρος των φυσιολογικών τιμών και της έλλειψης τυποποίησης στη μέτρηση των NK κυττάρων.

17.6. ΑΛΛΕΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Αντί-HLA αντισώματα

Σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη κοόρτης, τα αντισώματα αντί-HLA τάξης I ή II μπορούσαν να ανιχνευθούν με σημαντικά αυξημένη συχνότητα σε πολύτοκες μάρτυρες σε σύγκριση με τις γυναίκες με RPL, γεγονός που μπορεί να εξηγηθεί από τον υψηλότερο αριθμό προηγούμενων τεκνοποιήσεων στην προηγούμενη ομάδα (189). Ωστόσο, οι γυναίκες με "ανεξήγητο" RPL είχαν την ίδια επικράτηση αυτών των αντισωμάτων με τις γυναίκες στις οποίες η αιτία του RPL θεωρήθηκε γνωστή. Σε μια μικρή μελέτη σχετικά με τον μελλοντικό αντίκτυπο των αντισωμάτων που μπλόκαραν μικτές αντιδράσεις λεμφοκυττάρων (τα οποία μπορεί να είναι παρόμοια με τα αντισώματα αντί-HLA), αυτά τα αντισώματα δεν προέβλεπαν την έκβαση μιας επόμενης εγκυμοσύνης (190). Μια άλλη μελέτη ανέφερε ότι σε έγκυες γυναίκες με RPL, εκείνες που ήταν θετικές ως προς HLA αντισώματα, είχαν χαμηλότερο ποσοστό γεννήσεων (41%) σε σύγκριση με τις γυναίκες με αρνητικά HLA αντισώματα (76%) (προσαρμοσμένο OR 0.22 • 95% CI 0,07-0,68) (191). Μια μετά-ανάλυση δεν διαπίστωσε σημαντική επίδραση των αντισωμάτων αντί- HLA (τάξη I και II) στις επιπλοκές του πρώτου τριμήνου (RPL), αλλά οι μελέτες που περιεγράφησαν έδειξαν σημαντική ετερογένεια (192).

Δείκτες ορού κοιλιοκάκης

Μια πρόσφατη μελέτη ελέγχου περιπτώσεων μετρήσε τα αντισώματα τρανσγλουταμινάσης tTG αντισωμάτων (IgA + IgG) και τα ενδομυϊκά αντισώματα (IgA + IgG) σε 116 γυναίκες με ανεξήγητο RPL και 116 μάρτυρες με βάση την ηλικία. Αν και οι γυναίκες με RPL είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ορού IgG tTG αντισωμάτων σε σύγκριση με τους μάρτυρες, το ποσοστό των γυναικών με αντισώματα ενδεικτικά της κοιλιοκάκης ήταν πολύ χαμηλό και παρόμοιο και στις δύο ομάδες (193). Επομένως, η δοκιμή για δείκτες ορού κοιλιακής δεν ενδείκνυται σε γυναίκες με RPL εν απουσία συμπτωμάτων νόσου κοιλιοκάκης.

Αντισπερματικά αντισώματα

Αντισπερματικά αντισώματα έχουν επίσης περιγραφεί σε γυναίκες με RPL, αν και τα αποτελέσματα είναι ασαφή. Ο Al-Hussein και οι συνάδελφοί του κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρξε σημαντική διαφορά σε σχέση με τα αυξημένα αντιπατρικά αντισώματα και την έκβαση της εγκυμοσύνης με βάση την ανάλυση κυτταρομετρίας ροής μητρικών αντιπατρικών αντισωμάτων στους ορούς 24 γυναικών με RPL και 6 μαρτύρων ελέγχου χωρίς ιστορικό RPL (194). Σε μια άλλη μελέτη ελέγχου περιπτώσεων, τα αντισώματα κατά του σπέρματος (που μετρήθηκαν με ELISA) βρέθηκαν στο 22,6% των 155 γυναικών με RPL, κάτι που ήταν σημαντικά μεγαλύτερο σε σύγκριση με τους μάρτυρες (8%, $n = 50$) (195). Ωστόσο, σε μια μελέτη χωρίς ομάδα ελέγχου, αντισώματα έναντι σπέρματος βρέθηκαν μόνο σε 4,8% από 123 γυναίκες με RPL (196).

Άλλοι ανοσολογικοί βιοδείκτες όπως τα επίπεδα IL2 υποδοχέα (197), η παρουσία αντι-πρωτεϊνών Z (198) και η αντί-του συμπληρώματος δράση (199) μελετήθηκαν μόνο σε μία μελέτη και είναι αδύνατο να εκτιμηθεί ο κλινικός τους ρόλος. Δεν συνιστάται η εξέταση αντισωμάτων αντί-HLA σε γυναίκες με RPL. Συνολικά, δεν υπάρχει τεκμηρίωση για την τιμή μέτρησης αντισωμάτων αντί-HLA κατά την εξέταση των γυναικών με RPL και δεν συνιστάται η μέτρησή τους σε αυτές τις γυναίκες. Μέχρι να ληφθούν περαιτέρω δεδομένα, δεν συνιστώνται στην κλινική πρακτική.

18. ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

18.1. STRESS

Μελέτες έχουν δείξει ότι το στρες της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνδέεται ενδεχομένως με αυξημένο κίνδυνο πολλών δυσμενών επιπτώσεων τόσο γενετικών όσο και στην εγκυμοσύνη, αλλά προς το παρόν δεν υπάρχουν διαθέσιμες μελέτες υψηλής ποιότητας. Ο αντίκτυπος του στρες στον κίνδυνο αποβολής ή επαναλαμβανόμενης απώλειας εγκυμοσύνης είναι ασαφής.

Βρήκα δύο μελέτες που αξιολογούν το στρες στις γυναίκες με RPL. Από μια μελέτη περίπτωσης-ελέγχου, διεξήχθη το συμπέρασμα ότι το στρες είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την RPL με βάση το εύρημα μιας σημαντικά υψηλότερης συνολικής βαθμολογίας στην κλίμακα αναισθησίας (PSS) μεταξύ 45 γυναικών με ανεξήγητο RPL σε σύγκριση με 40 μάρτυρες (50). Σε άλλη μελέτη, το άγχος και η κατάθλιψη αξιολογήθηκαν σε 301 ασθενείς με RPL και 1813 γυναίκες χωρίς RPL προσπαθώντας να συλλάβουν. Υψηλό επίπεδο άγχους, που ορίζεται ως ≥ 19 στην κλίμακα PSS, ήταν πιο διαδεδομένο στις γυναίκες με RPL (41,2%) σε σύγκριση με τους μάρτυρες (23,2%). Επιπλέον, οι πιθανότητες μέτριας έως σοβαρής κατάθλιψης ήταν περισσότερο από πέντε φορές υψηλότερες στις γυναίκες με RPL (33).

Μια σχέση μεταξύ RPL και άγχους μπορεί να θεωρηθεί ότι βασίζεται σε αυτές τις μελέτες, αλλά δεν είναι σαφές εάν το άγχος προκύπτει από το RPL ή αν το στρες είναι ένας παράγοντας που προκαλεί την επόμενη απώλεια μιας εγκυμοσύνης. Μία μικρή μελέτη (22 εγκυμοσύνες) σχετικά με την απώλεια της εγκυμοσύνης και το άγχος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έδειξε μια συσχέτιση μεταξύ της μητρικού άγχους και της απώλειας της εγκυμοσύνης, πιθανώς με τη μεσολάβηση υψηλότερων επιπέδων κορτιζόλης (51). Άλλες μελέτες δεν βρήκαν όμως στοιχεία για άγχος ως παράγοντα που οδηγεί σε απώλεια της εγκυμοσύνης (52)(53).

Το άγχος σχετίζεται με το RPL, αλλά τα ζευγάρια πρέπει να ενημερώνονται ότι δεν υπάρχουν στοιχεία ότι το στρες είναι άμεση αιτία της απώλειας της εγκυμοσύνης. Το αν το άγχος αυξάνει την πιθανότητα μιας ακόμα απώλειας εγκυμοσύνης στην επόμενη εγκυμοσύνη είναι μια μεγάλη ανησυχία των ασθενών με RPL.

Οι μελέτες μέχρι σήμερα σχετικά με το άγχος σε ζευγάρια με απώλεια εγκυμοσύνης έχουν σημαντικούς περιορισμούς όσον αφορά την ποιότητα, χρησιμοποιούνται διαφορετικές κλίμακες όπου το άγχος και η αγωνία δεν διαχωρίζονται.

Συνολικά, οι μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του άγχους και της απώλειας της εγκυμοσύνης, αλλά δεν παρέχουν πληροφορίες σχετικά με το εάν το στρες είναι αποτέλεσμα του RPL ή αν το άγχος μπορεί να είναι αιτιολογικός παράγοντας στο RPL. Στην ιδανική περίπτωση, θα πρέπει να διεξαχθούν προοπτικές μελέτες αξιολογώντας την επίδραση του υψηλού άγχους στην έκβαση μιας επόμενης εγκυμοσύνης (3).

18.2. ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ Ή ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ

Βρήκα μόνο δύο μικρές μελέτες που αξιολογούν την επαγγελματική ή περιβαλλοντική έκθεση ως παράγοντα κινδύνου για RPL. Στην πρώτη μελέτη, τα επίπεδα του ψευδαργύρου, του χαλκού και της βιταμίνης E ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε 35 γυναίκες με RPL και το σελήνιο, ο μόλυβδος και το κάδμιο στον ορό ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με 34 μάρτυρες, πράγμα που θα μπορούσε να δείξει ότι τα βαρέα μέταλλα και η έλλειψη μικροθρεπτικών συστατικών είναι παράγοντας απώλειας εγκυμοσύνης σε γυναίκες με RPL (54). Στη δεύτερη μελέτη, ανιχνεύθηκαν υψηλότερα επίπεδα οργανικών χλωριοειδών παρασιτοκτόνων στο αίμα 30 γυναικών με RPL σε σύγκριση με 30 μάρτυρες, γεγονός που θα μπορούσε να υποδεικνύει μια συσχέτιση μεταξύ των οργανικών χλωριοειδών παρασιτοκτόνων και των RPL (55).

Μια μελέτη ανέφερε αυξημένο κίνδυνο απώλειας εγκυμοσύνης σε άτομα που εκτίθενται σε αναισθητικά αέρια σε χειρουργικές αίθουσες και σε χώρους ανάνηψης ($n = 8032$) σε σύγκριση με μη εκτεθειμένο προσωπικό του νοσοκομείου ($n = 2525$) (OR 1.98, 95% CI 1.53-2.56). Οι συγγραφείς συνιστούν την ελαχιστοποίηση της έκθεσης σε αναισθητικά αέρια (56).

Με βάση μόνο μερικές μικρές μελέτες, η έκθεση σε επαγγελματικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες (βαρέα μέταλλα, φυτοφάρμακα, έλλειψη μικροθρεπτικών συστατικών) φαίνεται να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο απώλειας εγκυμοσύνης γυναίκες με RPL. Παρόλο που η έκθεση σε πιθανές επικίνδυνες ουσίες θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (για όλες τις έγκυες γυναίκες), δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να προτείνεται προστασία έναντι συγκεκριμένου επαγγελματικού ή περιβαλλοντικού παράγοντα σε γυναίκες με RPL.

18.3. ΧΡΟΝΙΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΤΙΔΑ

Η χρόνια ενδομητρίτιδα ορίζεται ως εντοπισμένη φλεγμονή του βλεννογόνου του ενδομητρίου που χαρακτηρίζεται από την παρουσία οιδήματος, αυξημένη πυκνότητα στρωματικών κυττάρων, διαχωρισμένη ωρίμανση μεταξύ επιθηλιακών κυττάρων και ινοβλαστών του στρώματος, καθώς και την παρουσία διήθησης κυττάρων πλάσματος στο στρώμα (361). Αυτές οι αλλαγές στο επίπεδο του μικροπεριβάλλοντος του ενδομητρίου θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ενδομητριακή δεκτικότητα (362). Η χρόνια ενδομητρίτιδα είναι συχνά ασυμπτωματική ή υπάρχουν μη ειδικά κλινικά συμπτώματα, όπως ο πυελικός πόνος, η δυσλειτουργική αιμορραγία της μήτρας, η δυσπαρευνία, η κολλική υπερέκκριση, η κολίτιδα, η υποτροπιάζουσα κυστίτιδα και η ήπια δυσφορία στο υπογάστριο (363). Τα μη ειδικά συμπτώματα και η σημασία της βιοψίας του ενδομητρίου για την επιβεβαίωση της διάγνωσης, καθιστά δύσκολη την εκτίμηση του επιπολασμού αυτής της πάθησης. Υπάρχει μια σειρά αναφορών οι οποίες υποδηλώνουν επικράτηση της χρόνιας ενδομητρίτιδας κατά 7-58% σε γυναίκες με RPL (57)(58)(59). Ο επιπολασμός εξαρτάται από τη μέθοδο ανίχνευσης με υψηλά ποσοστά που αναφέρθηκαν όταν χρησιμοποιούνται υστεροσκόπηση και / ή ανοσοϊστοχημεία με αντισώματα κατά CD138 (57)(58)(59)(60)(61)(62).

Η χρόνια ενδομητρίτιδα (ΧΕ) είναι μια αμελώς διερευνηθείσα παθολογία που έχει συσχετιστεί με ανεπιθύμητη αναπαραγωγική έκβαση, όπως αποτυχία εμφύτευσης και επαναλαμβανόμενη αποβολή. Η αποτελεσματική θεραπεία με αντιβιοτικά φαίνεται να βελτιώνει το ποσοστό εγκυμοσύνης και ζωντανών γεννήσεων σε ασθενείς με ανεξήγητη επαναλαμβανόμενη απώλεια εγκυμοσύνης (RPL) και να αυξάνει το τρέχον ποσοστό εγκυμοσύνης σε ασθενείς με επαναλαμβανόμενη αποτυχία εμφύτευσης. Προκειμένου να αυξηθεί η ακρίβεια της διάγνωσης, συνιστάται και η ανοσοϊστοχημεία εκτός από τη συμβατική ιστολογία. Επιπλέον, η υστεροσκόπηση θα μπορούσε να θεωρηθεί ως χρυσό πρότυπο εργαλείο διάγνωσης, λαμβάνοντας υπόψη τον υψηλό συσχετισμό με τα ιστολογικά ευρήματα. Η ΧΕ είναι συνήθως ασυμπτωματική και πιθανώς υποτιμημένη. Η αλληλεπίδραση των βακτηρίων με το μικροπεριβάλλον του ενδομητρίου προάγει αλλαγές στον πληθυσμό των λευκοκυττάρων, στην παραγωγή κυτοκινών και στους παράγοντες ανάπτυξης που υποστηρίζουν την αρνητική της επίδραση στην δεκτικότητα του ενδομητρίου. Ωστόσο, πρέπει να καθοριστούν τα κριτήρια της ιστοπαθολογικής διάγνωσης και ανοσοϊστοχημείας. Η αλληλεπίδραση του βακτηρίου με το μικροπεριβάλλον του ενδομητρίου προάγει αλλαγές στον πληθυσμό των λευκοκυττάρων, στην παραγωγή κυτοκινών και στους αυξητικούς παράγοντες που υποστηρίζουν την αρνητική της επίδραση στη δεκτικότητα του ενδομητρίου.

Το ενδομήτριο είναι ένας μοναδικός ιστός που υφίσταται μηνιαίες κυκλικές εναλλαγές που έχει ως αποτέλεσμα την εμμηνόρροια, τον πολλαπλασιασμό, την έκκριση του υπό την επίδραση των στεροειδών ορμονών των ωοθηκών. Το ενδομήτριο περιέχει μια μεγάλη ποικιλία ανοσοϊκανών κυττάρων, φυσικών δολοφόνων (NKs), μακροφάγων, T κυττάρων και ουδετερόφιλων, των οποίων η σύνθεση και η πυκνότητα κυμαίνονται περιοδικά (364). Οι εξαρτώμενες από τον κύκλο αλλαγές σε αυτούς τους υποπληθυσμούς των λευκοκυττάρων και τους μεσολαβητές τους, διαδραματίζουν πιθανώς σημαντικό ρόλο στην εμφύτευση.

Αντιθέτως, Β-λεμφοκύτταρα και κύτταρα πλάσματος που φέρουν αντισώματα σπάνια βρίσκονται στον ενδομητριακό ιστό (365). Τα αντιβιοτικά βρέθηκαν να θεραπεύουν την ενδομητρίτιδα με μια εμφανή βελτίωση του ποσοστού ζωντανών γεννήσεων (57)(58).

Η χρόνια ενδομητρίτιδα μπορεί να οφείλεται στην παρουσία ξένων σωμάτων ή σε παθολογία της ενδομητριακής κοιλότητας, όπως η παρουσία ενδομήτριας συσκευής (IUD), υποβρύχια μυώματα, πολύποδες, ατελείς αποβολές ή μολυσματικοί παράγοντες. Οι πιο συχνοί μολυσματικοί παράγοντες είναι τα κοινά βακτήρια που απαντώνται συχνά στην ουρογεννητική περιοχή όπως *Streptococcus* (27%), *E.coli* (11%), *Enterococcus faecalis* (14%) και *Ureaplasma urealyticum* (11%) (366). Η παρουσία του *Chlamydia trachomatis* είναι μόνο 2,7% και το *Neisseria gonorrhoeae* είναι πρακτικά μη ανιχνεύσιμο βακτήριο ως αιτιολογικός παράγων χρόνιας ενδομητρίτιδας (367). Αυτά τα ευρήματα ευθυγραμμίζονται με τα αποτελέσματα της μελέτης PEACH (368), δείχνοντας ότι το 60% των γυναικών με PID παρουσιάζουν λοίμωξη από μη γονοκοκκικούς ή χλαμύδια.

Σε ορισμένες περιοχές του κόσμου, το *Mycobacterium tuberculosis* είναι ιδιαίτερα διαδεδομένο. Θεωρείται ως η κύρια αιτία στειρότητας στο 40-75% των περιπτώσεων, καθώς προκαλεί αποτυχία εμφύτευσης λόγω αλλοίωσης της ανοσολογικής απόκρισης στο επίπεδο του ενδομητρίου (369).

Σήμερα, είναι ευρέως αποδεκτό ότι η μήτρα δεν είναι αποστειρωμένη κοιλότητα και ότι η παρουσία των μικροοργανισμών δεν είναι ισούται με φλεγμονή (370).

Ασυμπτωματική παρουσία βακτηρίων στην κοιλότητα του ενδομητρίου είτε σε τραχηλικά δείγματα είτε σε καλλιέργειες που ελήφθησαν σε δείγματα μετά την υστερεκτομή, έχει αναφερθεί από αρκετούς ερευνητές (371,372). Πιο πρόσφατα τα μεταγονιδιωμικά, η διερεύνηση υπερμεταβλητών περιοχών των ριβοσωματικών γονιδίων 16S rRNA επιτρέπει τον ορισμό της σειράς και του γένους των ειδών βακτηρίων, οδηγώντας σε επιβεβαίωση της παρουσίας έως και 12 διαφορετικών βακτηριακών τύπων σε έως και 95% των βιοψιών ενδομητρίου που εκτελούνται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε υστερεκτομή για μη-ενδείξεις καρκίνου (373). Όπως περιγράφεται από τους Espinoza et al. (374), οι συσσωρευμένες ενδείξεις υποδηλώνουν ότι το ενδομήτριο εκτίθεται συνεχώς σε βακτήρια από το γεννητικό σύστημα. Επομένως, η παρουσία παθολογίας καθορίζεται επίσης από την αλληλεπίδραση του μολυσματικού παράγοντα με το μικροπεριβάλλον του ενδομητρίου (375).

Σε ασθενείς με αποτυχία εμφύτευσης, το ανώμαλο μικροπεριβάλλον του ενδομητρίου που προκύπτει από ένα ανώμαλο πρότυπο στον πληθυσμό των λευκοκυττάρων έχει συνδεθεί με RPL. Οι Kitaya et al. (376) ανέφεραν συνολικά 58 γυναίκες με RPL (τρεις ή περισσότερες αποβολές), ανιχνεύοντας την παρουσία ΧΕ με ανοσοϊστοχημεία στο 9,3% των ασθενών. Χρησιμοποιώντας το ίδιο πείραμα, άλλοι ερευνητές (377) ανέφεραν επιπολασμό 42,9% ΧΕ σε 142 γυναίκες με τρεις ή περισσότερες αποβολές. Οι McQueen et al. (378) μελέτησε 395 γυναίκες με δύο ή περισσότερες αποβολές έως την 10η εβδομάδα ή τουλάχιστον μία απώλεια εγκυμοσύνης άνω των 10 εβδομάδων, διαπίστωσε επιπολασμό 9% ΧΕ που διαγνώστηκε από βιοψία ενδομητρίου. Στην τελευταία μελέτη, οι ασθενείς στη συνέχεια έλαβαν αντιβιοτικά όπου υπήρχε επαρκής ανταπόκριση στο 94% των περιπτώσεων, αυξάνοντας το 100% μετά τη χορήγηση δύο κύκλων αντιβιοτικών. Ανέφεραν αύξηση του ποσοστού ζωντανών γεννήσεων από 7% πριν από τη θεραπεία σε 56% μετά τη λήψη αντιβιοτικής θεραπείας για δύο εβδομάδες.

Ο Cicinelli et al. (379) πραγματοποίησε αναδρομική μελέτη 360 γυναικών κάτω των 40 ετών με τρεις ή περισσότερες αποβολές πριν από την κύηση 20 εβδομάδων, εξαιρουμένων των ασθενών με σοβαρό ανδρικό παράγοντα, ενδομητρίωση, ανατομικές διαταραχές της μήτρας, μεταβολικές ή ορμονικές διαταραχές, σύνδρομο αντιφωσfolιτιδικών αντισωμάτων και θρομβοφιλία. Η υστεροσκόπηση πραγματοποιήθηκε στην ωοθυλακιακή φάση. Οι ασθενείς με υστεροσκοπική διάγνωση ΧΕ υποβλήθηκαν σε βιοψία ενδομητρίου στον επόμενο κύκλο. Βρήκαν το 57,8% των ασθενών με υστεροσκοπικά ευρήματα ΧΕ, εκ των οποίων το 91,3% επιβεβαιώθηκε από ιστολογικά ευρήματα και το 68% είχε θετικές καλλιέργειες. Επιβεβαιώνοντας προηγούμενες αναφορές, μετά τη θεραπεία με αντιβιοτικά διαπίστωσαν ότι το ποσοστό γεννήσεων σε γυναίκες που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με αντιβιοτικά ήταν υψηλότερο, σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν ανταποκρίθηκαν.

Ομοίως, πραγματοποιήθηκε μια πιο πρόσφατη μελέτη παρατήρησης ελέγχου περίπτωσης (380) σε 107 γυναίκες με δύο ή περισσότερες αποβολές πριν από την 20ή εβδομάδα κύησης, αφού αποκλείστηκαν άλλες αιτίες απώλειας εγκυμοσύνης. Σε αυτή τη μελέτη, ο επιπολασμός της ΧΕ κυμαινόταν από 13% έως 56%. Βρήκαν επίσης μια τάση για υψηλότερο ποσοστό απώλειας εγκυμοσύνης σε γυναίκες με μη θεραπευμένη ΧΕ σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ΧΕ. Τέλος, ο Bouet et al. (381) δημοσίευσε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης, η οποία περιελάμβανε 53 γυναίκες με δύο ή περισσότερες ανεξήγητες απώλειες εγκυμοσύνης σε εγκυμοσύνες κάτω των 14 εβδομάδων κύησης.

Πραγματοποίησαν υστεροσκόπηση και βιοψία ενδομητρίου, όπου βρήκαν επιπολασμό 27% ΧΕ.

Συμπερασματικά η ΧΕ σχετίζεται με κακή αναπαραγωγική έκβαση, συμπεριλαμβανομένης της αποτυχίας εμφύτευσης και των RPL. Οι συσσωρευμένες ενδείξεις υποδηλώνουν ότι αυτή η κατάσταση τροποποιεί το μικροπεριβάλλον του ενδομητρίου σε διαφορετικά επίπεδα: πρώτα απ' όλα, προάγει αλλαγές στον ανοσοεπικρατικό πληθυσμό των κυττάρων στο ενδομήτριο. Επηρεάζει επίσης την παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών, που εμπλέκονται στην συσσώρευση των NK κυττάρων, τα οποία παίζουν καθοριστικό ρόλο στην τοπική ανοσοαπόκριση κατά την πρώιμη εγκυμοσύνη και ευνοούν την εμφύτευση. Επιπλέον, η ΧΕ έχει αρνητικό αντίκτυπο στη φυσιολογική αποκωδικοποίηση του ενδομητρίου, προωθώντας τον πολλαπλασιασμό, μειώνοντας την απόπτωση και τροποποιώντας την έκφραση των στεροειδών υποδοχέων του φύλου, οι οποίοι επηρεάζουν την ενδομητριακή δεκτικότητα.

Η υστεροσκόπηση, σε εξειδικευμένα χέρια, θα μπορούσε να θεωρηθεί ένα καλό εργαλείο για να συνδυαστεί με την ιστολογία για τη διάγνωση της ΧΕ. Ωστόσο, είναι απαραίτητη μια συναίνεση σχετικά με τα αυστηρά κριτήρια που θα πρέπει να τεθούν για τη διάγνωση με τον συνδυασμό ανοσοϊστοχημείας και της συμβατικής ιστολογίας. Τέλος, η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να στοχεύει στον επαναπροσδιορισμό του ελάχιστου όγκου βιοψίας και του αριθμού των κυττάρων πλάσματος που απαιτούνται για τη διάγνωση.

Εξακολουθεί να υπάρχει έλλειψη ενιαίου ορισμού των RPL. Η επίτευξη αυτού θα επέτρεπε την πιο ακριβή ανάλυση και σύγκριση μεταξύ διαφορετικών μελετών. Λαμβάνοντας υπόψη αυτό το σενάριο, μέρος των αντικρουόμενων δεδομένων που βρέθηκαν από διαφορετικούς συντάκτες μπορεί να οφείλεται σε αυτό το στοιχείο.

Η θεραπεία με αντιβιοτικά της ΧΕ βελτιώνει τα ποσοστά εμφύτευσης και μειώνει το ποσοστό της αποβολής, αν και υπάρχει έλλειψη καλά σχεδιασμένων προοπτικών μελετών που να επιβεβαιώνουν αυτά τα ευρήματα.

Τα μεταγονιδιακά και η καλύτερη κατανόηση του μικροβιώματος του αναπαραγωγικού συστήματος θα επιτρέψουν στους ερευνητές να αναπτύξουν θεραπείες που στοχεύουν όχι μόνο στην εξάλειψη της παθογόνου χλωρίδας αλλά και στη δημιουργία μιας χλωρίδας που ευνοεί την αναπαραγωγική επιτυχία.

18.4. ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Ο μηχανισμός των μεταβολών του ενδομητρίου στην πρώιμη εγκυμοσύνη (δηλ. Η απόπτωση του ενδομητρίου) και κατά τη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί πλήρως. Τα κύτταρα του ενδομητρίου φαίνεται να σχηματίζουν ένα σημείο ελέγχου για την ποιότητα του εμβρύου που έχει ως αποτέλεσμα διεργασίες εμφύτευσης για φυσιολογικά έμβρυα και γρήγορη απόπτωση του ενδομητρίου (εμμηνόρροια) σε περίπτωση «μη φυσιολογικών» εμβρύων (63).

Πρόσφατες παρατηρήσεις έχουν δείξει ότι σε γυναίκες με RPL η μη φυσιολογική απόπτωση μπορεί να καταστήσει το ενδομήτριο υπερβολικά επιτρεπτό για εμφύτευση (δηλαδή ένα ελάττωμα στο σημείο ελέγχου) αλλά να μη μπορεί να υποστηρίξει την εγκυμοσύνη, όμως απαιτούνται περαιτέρω (προοπτικές) μελέτες πριν από οποιαδήποτε αποφασιστικά συμπεράσματα ή συστάσεις διατυπωθούν για την κλινική πράξη .

18.5.ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Το κάπνισμα συνδέεται στενά με δυσμενείς μαιευτικές και νεογνικές εκβάσεις, συμπεριλαμβανομένης της έκτοπης εγκυμοσύνης, της θνησιμότητας, του πλακούντα praevia, του πρόωρου τοκετού, του χαμηλού βάρους γέννησης και των συγγενών ανωμαλιών. Οι μελέτες έχουν επίσης αναφέρει συσχέτιση μεταξύ της χρήσης καπνού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και των προβλημάτων κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου αιφνίδιου θανάτου των παιδιών, της παχυσαρκίας, των ψυχοκοινωνικών προβλημάτων και των κακοηθειών (64). Ως εκ τούτου, συνιστάται η διακοπή του καπνίσματος σε όλες τις έγκυες γυναίκες.

Ο αντίκτυπος του καπνίσματος ή της διακοπής του καπνίσματος σε γυναίκες με RPL είναι λιγότερο σαφής. Σε μια αναδρομική μελέτη, η σύγκριση της συμπεριφοράς του τρόπου ζωής σε 326 γυναίκες με RPL και 400 μάρτυρες που είχαν τουλάχιστον μία ζωντανή γέννηση, η έκθεση του περιβάλλοντος σε καπνό τσιγάρου (παθητικό κάπνισμα) αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο RPL σε σύγκριση με τους μη εκτεθειμένους στον καπνό του τσιγάρου. Ο κίνδυνος αυξήθηκε με την ημερήσια διάρκεια της έκθεσης (προσαρμοσμένη OR 2.30, 95% CI 1,50-3,52 για σύντομη έκθεση <1h / ημέρα, προσαρμοσμένη ή 4,75, 95% CI 3,23-6,99 για μακροχρόνια έκθεση ≥1h / ημέρα). Το κάπνισμα των γυναικών, η κατανάλωση οινοπνεύματος ή η πρόσληψη καφέ δεν συνδέονταν με τον κίνδυνο RPL (65).

Άλλες μελέτες έχουν αξιολογήσει την επίδραση του μητρικού και πατρικού καπνίσματος σχετικά με τον κίνδυνο σποραδικής απώλειας της εγκυμοσύνης. Μια μικρή μελέτη που διερευνά τη συσχέτιση πολλών παραγόντων του τρόπου ζωής με την πρόωρη απώλεια της εγκυμοσύνης σε 128 εγκυμοσύνες δεν βρήκε στοιχεία για παράγοντες κινδύνου, όπως το μητρικό και το πατρικό κάπνισμα (66). Μια παρόμοια μεγαλύτερη μελέτη εξέτασε τους παράγοντες κινδύνου για την EPL (early pregnancy loss) σε 1196 εγκυμοσύνες IVF, εκ των οποίων 195 είχαν ως αποτέλεσμα την EPL. Στη μελέτη τους, το κάπνισμα συσχετίστηκε με έναν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο EPL μετά από προσαρμογή για άλλους παράγοντες (OR 2.00, 95% CI 1.27-3.15). Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) και η ηλικία των γυναικών δεν συσχετίστηκαν με το EPL (67). Σε μια προοπτική μελέτη, ο αντίκτυπος του πατρικού καπνίσματος στον κίνδυνο απώλειας της εγκυμοσύνης αξιολογήθηκε σε 526 ζευγάρια. Ο προσαρμοσμένος λόγος πιθανότητας για την απώλεια της συνολικής εγκυμοσύνης (πρώιμη απώλεια εγκυμοσύνης ή αυθόρμητη αποβολή) για γυναίκες καπνιστών (≥20 τσιγάρα / ημέρα) ήταν 1,17 στον πρώτο κύκλο σύλληψης, 1,22 στους πρώτους 2 κύκλους, 1,39 στους πρώτους 3 κύκλους, και 1,45 σε όλες τις συλλήψεις. Η επίδραση του ανδρικού καπνίσματος ήταν πιο σημαντική στους βαρείς καπνιστές σε σύγκριση με τους μέτριους καπνιστές (<20 τσιγάρα / ημέρα) (68).

Δεν βρήκα μελέτες σχετικά με την επίδραση της διακοπής του καπνίσματος στην πιθανότητα ζωντανής γεννήσεως σε ζευγάρια με RPL.

Τα ζευγάρια με RPL θα πρέπει να ενημερώνονται ότι το κάπνισμα θα μπορούσε να έχει αρνητικές επιπτώσεις στις πιθανότητές τους για ζωντανή γέννηση και συνεπώς συνιστάται η διακοπή του καπνίσματος.

18.6.ΒΑΡΟΣ ΣΩΜΑΤΟΣ

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η παχυσαρκία έχει σημαντικό αντίκτυπο στην αναπαραγωγική υγεία των γυναικών. Ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) συνδέεται με τη υπογονιμότητα, τα φτωχότερα αποτελέσματα μετά τη θεραπεία της υπογονιμότητας και την απώλεια εγκυμοσύνης (69)(70).

Ένας φυσιολογικός ΔΜΣ για καυκάσιο πληθυσμό θεωρείται 20-30 kg / m². Δεδομένου ότι ένας τέτοιος ΔΜΣ των 25-30 kg / m² ταξινομείται ως υπερβολικό βάρος, αν και οι δυσμενείς επιπτώσεις στην αναπαραγωγή και την πρόωρη απώλεια της εγκυμοσύνης σε υπέρβαρους είναι ελάχιστες (71). Η εθνικότητα αλληλεπιδρά με τους κινδύνους για την υγεία που συνεπάγεται η παχυσαρκία, έτσι ώστε ένας δείκτης BMI μικρότερος από 27 kg / m² συνιστάται για άτομα ασιατικής προέλευσης αντί για 30 kg / m² (72).

Η παχυσαρκία (BMI > 30 kg / m² σύμφωνα με τον ΠΟΥ) έχει επίσης αξιολογηθεί ως παράγοντας κινδύνου για RPL. Μια συστηματική ανασκόπηση ανέφερε υψηλότερο επιπολασμό RPL σε παχύσαρκες γυναίκες σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογικό ΔΜΣ (0,4% έναντι 0,1% • OR 3,51 • 95% CI 1,03-12,01) με βάση 1644 παχύσαρκες γυναίκες και 3288 μάρτυρες (73)(74). Σε γυναίκες με RPL (n = 491), υπήρξε υψηλότερο ποσοστό αποβολής στις παχύσαρκες έναντι των μη παχύσαρκων γυναικών (OR 1.71, 95% CI 1.05-2.8) (71). Η τελευταία μελέτη ανέφερε επίσης ότι ένας αυξημένος ΔΜΣ ήταν ο δεύτερος πιο σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης της πρόωρης απώλειας της εγκυμοσύνης (μετά από προχωρημένη γυναικεία ηλικία). Η παρουσία PCOS ή ο αριθμός των προηγούμενων απωλειών δεν πρόβλεψαν απώλεια εγκυμοσύνης στην επόμενη εγκυμοσύνη (71)

Πιο πρόσφατες μελέτες για την παχυσαρκία και την RPL βρήκαν επίσης μια σχέση. Οι Boots et al. αξιολόγησαν τη συχνότητα μιας ευπλοειδικής αποβολής σε 372 γυναίκες με RPL. Υπήρξαν 117 αποβολές όπου η συχνότητα ευπλοειδικής αποβολής μεταξύ των παχύσαρκων γυναικών ήταν 58% σε σύγκριση με το 37% των μη παχύσαρκων γυναικών (σχετικός κίνδυνος RR 1,63 • 95% CI 1,08-2,47) (75). Στην αναδρομική μελέτη του Zhang, που αναφέρθηκε παραπάνω, αξιολογώντας τον αντίκτυπο των παραγόντων του τρόπου ζωής με τον κίνδυνο για RPL, ένας ΔΜΣ 24,0 ή μεγαλύτερος συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο RPL (προσαρμοσμένο OR 1,55, 95% CI 1,12-2,14) (65). Ο Lo και οι συνεργάτες του αξιολόγησαν τη σχέση μεταξύ του μητρικού BMI και των μελλοντικών αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης σε 696 ζευγάρια με ανεξήγητη RPL. Διαπίστωσαν ότι ο ΔΜΣ, η ηλικία των γυναικών, ο αριθμός των προηγούμενων απωλειών εγκυμοσύνης και η εθνικότητα συνδέονταν σημαντικά με την έκβαση της εγκυμοσύνης. Επίσης κατέδειξε ότι η παχυσαρκία της μητέρας (BMI ≥ 30 kg / m²) αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο αποβολής σε ζευγάρια με ανεξήγητο RPL (OR 1.73, 95% CI 1.06-2.83) (46).

Η σταδιακή απώλεια βάρους έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τη γονιμότητα και τα αποτελέσματα των θεραπειών υπογονιμότητας (70). Δεν βρήκα μελέτες σχετικά με την επίδραση της απώλειας βάρους στην επαναλαμβανόμενη απώλεια εγκυμοσύνης.

ΛΙΠΟΒΑΡΗΣ

Η λιποσαρκία (BMI <18,5) βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με σποραδικές αποβολές του πρώτου τριμήνου σε μια μεγάλη μελέτη ελέγχου (OR 1.72, 95% CI 1.17-2.53) (76). Η επίδραση του ΔΜΣ της μητέρας στον κίνδυνο πρόωρης απώλειας της εγκυμοσύνης αξιολογήθηκε σε μοντέλο δωρεάς ωαρίων. Το ποσοστό αποβολής ήταν 18,2% στις αδύνατες γυναίκες (ΔΜΣ <20kg / m²), οι οποίες δεν διέφεραν σημαντικά από τις γυναίκες με φυσιολογικό ΔΜΣ (13,3%) (77)

Δεν βρήκα μελέτες που να αξιολογούν την επίδραση του βάρους των ανδρών στο RPL.

Τα ζευγάρια με RPL θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η παχυσαρκία της μητέρας ή η ύπαρξη σημαντικά χαμηλού βάρους σχετίζονται με μαιευτικές επιπλοκές και θα μπορούσε να έχει αρνητικό αντίκτυπο στις πιθανότητές τους για τεκνοποίηση και τη γενική υγεία τους.

Ωστόσο, η απώλεια βάρους έχει θετική επίδραση στα αποτελέσματα της γονιμότητας και το μειωμένο βάρος σχετίζεται με μειωμένες επιπλοκές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και τον τοκετό και με μειωμένο διαβήτη καθώς και μειωμένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Συνίσταται λοιπόν ένα φυσιολογικό BMI (20-25 kg / m² για τους Καυκάσιους).

18.7.ΜΕΙΩΣΗ ΛΗΨΗΣ ΚΑΦΕΙΝΗΣ

Οι μελέτες παρατήρησης ανέφεραν μια δόσοεξαρτώμενη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης καφεΐνης και της απώλειας της εγκυμοσύνης (78). Τουλάχιστον μία μεγάλη μελέτη ελέγχου δεν βρήκε την επίδραση της καφεΐνης στην ρύθμιση της ναυτίας. Συγκρίθηκαν 603 περιπτώσεις με 6116 μάρτυρες και διαπίστωσαν ισχυρή τάση αυξημένης απώλειας εγκυμοσύνης (καθυστερημένη αποβολή και θνησιμότητα) με την αυξανόμενη καθημερινή κατανάλωση καφεΐνης, αλλά διαπίστωσαν επίσης την επίδραση της καφεΐνης στην ναυτία (οι γυναίκες που ένιωθαν άρρωστες δεν ήθελαν να πίνουν καφέ, την κύρια πηγή καφεΐνης) (76). Από μια αναδρομική μελέτη ελέγχου, η καφεΐνη προτάθηκε ως παράγοντας κινδύνου για το RPL. Ο λόγος πιθανότητας για RPL σε γυναίκες με μέτρια (150-300 mg / ημέρα) ή υψηλή (> 300 mg / ημέρα) πρόσληψη καφεΐνης κατά τη περίοδο προσπάθειας σύλληψης και την έγκαιρη κύηση σε σύγκριση με την ήπια κατανάλωση (<150 mg / ημέρα) ήταν 3.045 95% CI 1,23-7,28) και 16,016 (95% CI 6,54-39,61). Υπάρχει λοιπόν μια γραμμική συσχέτιση μεταξύ της ποσότητας ημερήσιας πρόσληψης καφεΐνης και του κινδύνου RPL. Η επίδραση της μείωσης της πρόσληψης καφεΐνης στην έκβαση της εγκυμοσύνης δεν αξιολογήθηκε (79).

Το CYP1A2 είναι ένα ένζυμο που είναι κυρίως υπεύθυνο για τον μεταβολισμό της καφεΐνης και εκτιμήθηκε ως γονίδιο υπεύθυνο για την επίδραση της πρόσληψης καφεΐνης στο RPL. Ανεβρέθηκε σημαντικά αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης RPL μόνο μεταξύ των γυναικών που είχαν ομόζυγα αλληλόμορφα CYP1A2 * 1F με δόσοεξαρτώμενη επίδραση καθημερινής πρόσληψης καφεΐνης. Η πρόσληψη καφεΐνης δεν είχε καμία επίδραση στον κίνδυνο RPL σε γυναίκες που είχαν άλλους γονοτύπους του CYP1A2. (80).

Μερικές μελέτες έχουν επίσης προτείνει την πρόσληψη καφεΐνης ως παράγοντα κινδύνου για RPL, αλλά δεν ανέφεραν όλες οι μελέτες αυτή τη συσχέτιση. Έχει περιγραφεί μια συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης καφεΐνης και της καθυστερημένης απώλειας της εγκυμοσύνης. Βάσει των στοιχείων, δεν είναι σαφές εάν η πρόσληψη καφεΐνης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για το RPL.

18.8.ΑΣΚΗΣΗ

Δεν βρήκα μελέτες που να διερευνούν την επίδραση της άσκησης στις πιθανότητες ζωντανής γεννήσεως σε γυναίκες με RPL.

Η άσκηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης υποστηρίζεται γενικά, καθώς πιστεύεται ότι παρέχει διάφορα οφέλη για την υγεία των γυναικών. Μια ανασκόπηση του 2008 για την εκτίμηση των επιπτώσεων της σωματικής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σωματική δραστηριότητα φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο της προεκλαμψίας και του διαβήτη κύησης. Τα αποτελέσματα για αποβολή ήταν λιγότερο σαφή. Ωστόσο, τέσσερις μελέτες δεν έδειξαν καμία επίδραση (81). Μια άλλη πιο πρόσφατη ανασκόπηση ανέφερε επίσης διαφορετικά αποτελέσματα σχετικά με τη σχέση μεταξύ άσκησης κατά την πρώιμη εγκυμοσύνη και της αποβολής. Δύο μελέτες ελέγχου διαπίστωσαν ότι η άσκηση συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο αποβολής, μια μεγάλη μελέτη κοόρτης ανέφερε μια βαθμιαία συσχέτιση μεταξύ άσκησης και υψηλότερου κινδύνου αποβολής και δύο μελέτες (εκ των οποίων μία περιλήφθηκε επίσης στην ανασκόπηση του Schlusssel) έδειξαν τον ίδιο κίνδυνο για αποβολή κατά την άσκηση έναντι των μη ασκουμένων εγκύων γυναικών (82). Όσον αφορά την επαγγελματική σωματική δραστηριότητα, τρεις μελέτες δεν ανέφεραν καμία επίδραση, ενώ δύο μελέτες υψηλής ποιότητας έδειξαν ότι η επαγγελματική δραστηριότητα υψηλής έντασης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αποβολή (81).

18.9.ΑΠΟΦΥΓΗ ΑΛΚΟΟΛ

Το αλκοόλ έχει σαφείς αρνητικές επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη και τα νεογνά, το λιγότερο από τα οποία είναι οι διαταραχές στέρσης αλκοόλ του εμβρύου. Ως εκ τούτου, είναι σκόπιμο οι γυναίκες να αποφεύγουν την κατανάλωση αλκοόλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Όσον αφορά την απώλεια της εγκυμοσύνης, τα στοιχεία δεν είναι συνεπή αλλά μεγάλο ποσοστό των μελετών έχει δείξει ότι η κατανάλωση αλκοόλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο απώλειας της εγκυμοσύνης με ένα κατώφλι μεταξύ δύο έως τεσσάρων ποτών την εβδομάδα (83)(84). Μια μελέτη περίπτωσης-ελέγχου ανέφερε μια δοσοεξαρτώμενη συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και αποβολής. Ένας αυξανόμενος κίνδυνος αποβολής διαπιστώθηκε σε γυναίκες που έπιναν τακτικά (τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα) (H 1,46, 95% CI 1,16-1,85) και σε εκείνους που έπιναν περισσότερες από 14 μονάδες αλκοόλ την εβδομάδα (OR 1,64, 95% CI 1,09 -2,47) σε σύγκριση με τους μάρτυρες που δεν πίνουν καθόλου αλκοόλ (76).

Δεν βρήκα μελέτες σχετικά με τον αντίκτυπο της κατανάλωσης αλκοόλ στην πιθανότητα ζωντανής γεννήσεως σε ζευγάρια με RPL. Τα ζευγάρια με RPL θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ είναι ένας πιθανός παράγοντας κινδύνου για την απώλεια εγκυμοσύνης και αποδεδειγμένο παράγοντα κινδύνου για εμβρυϊκά προβλήματα (Σύνδρομο στέρησης αλκοόλ του εμβρύου). Τα ζευγάρια με RPL θα πρέπει να ενημερώνονται για να περιορίσουν την κατανάλωση αλκοόλ.

18.10.ΑΛΛΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΖΩΗΣ

Το αν η σεξουαλική επαφή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να προκαλέσει πρόωρη απώλεια της εγκυμοσύνης είναι θέμα συζήτησης καθώς δεν υπάρχουν μελέτες για το θέμα της σποραδικής απώλειας πρώιμης εγκυμοσύνης ή RPL (85). Οι γυναίκες που απειλούνται με την πρόωρη απώλεια της εγκυμοσύνης συνιστώνται συχνά να αποφύγουν τη σεξουαλική επαφή τουλάχιστον μέχρι να σταματήσει η αιμορραγία / πόνος, αλλά αυτή η συμβουλή βασίζεται σε υποθέσεις του γιατρού, όχι σε κλινικές ενδείξεις. Επιπλέον, τέτοιες συμβουλές μπορεί να προκαλέσουν ενοχή σε ζευγάρια που βιώνουν απώλεια εγκυμοσύνης. Μέχρις ότου υπάρξουν αποδείξεις, συνιστάται στους κλινικούς ιατρούς να ενημερώνουν τις γυναίκες που ζητούν την επαφή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ότι δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με το θέμα και της απώλειας της εγκυμοσύνης.

Ομοίως, δεν βρήκα στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η χρήση ήπιων ναρκωτικών (π.χ. κάνναβης) θα μπορούσε να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου για την απώλεια εγκυμοσύνης σε γυναίκες με RPL. Ωστόσο, η αποφυγή αυτών συνιστάται γενικά, και ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η έκθεση σε ακτινοβολία υψηλής δόσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να προκαλέσει βλάβες στο έμβρυο, συμπεριλαμβανομένων των συγγενών δυσπλασιών, της νοητικής καθυστέρησης και του εμβρυϊκού θανάτου (86). Η έκταση της βλάβης εξαρτάται από το στάδιο της ανάπτυξης και από την απορροφούμενη δόση ακτινοβολίας. Ωστόσο, οι περισσότερες ακτινολογικές διαγνωστικές διαδικασίες χρησιμοποιούν ιονίζουσα ακτινοβολία σε χαμηλές δόσεις, κάτω από το επιτρεπόμενο επίπεδο χωρίς παρενέργειες. Τα στοιχεία μέχρι σήμερα δείχνουν ότι δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για τους απογόνους, ούτε υπάρχει αυξημένος κίνδυνος απώλειας εγκυμοσύνης σε γονείς που έχουν εκτεθεί σε διαγνωστικές ακτινολογικές διαδικασίες (86).

ΚΑΘ'ΕΞΙΝ ΑΠΟΒΟΛΕΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Scientific Advisory Committee, Guideline No. 17. The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage
2. WHO WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. Acta Obstet Gynecol Scand. 1977;56:247–253. [PubMed] [Google Scholar]
3. ESHRE RPL Guideline_27112017_FINAL_v2
4. Practice Committee Opinion of the American Society of Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril 2012;98:1103-11.
5. Μαμόπουλος Μ. και Φαρμακίδης Γ. Εμβρυομητρική Ιατρική. University Studio Press Θεσσαλονίκη 1996
6. Kolte AM, Bernardi LA, Christiansen OB, Quenby S, Farquharson RG, Goddijn M, Stephenson MD, Eshre Special Interest Group EP. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. Hum Reprod 2015a;30: 495-498.
7. Μπόντης Ι. Επιπλοκές της αρχόμενης κύησης. Από Βασικές γνώσεις Μαιευτικής και Γυναικολογίας. Εκδόσεις University Studio Press Θεσσαλονίκη, 2002, 79-93.
8. Demetroulis C, Saridogan E, Kunde D, Naftalin AA. A prospective randomized control trial comparing medical and surgical treatment for early pregnancy failure. Hum Reprod 2001 16 (2) 365-369.
9. Δρακάκης ΠΕ. Αποβολές , Από Μαιευτική και Γυναικολογία . Αντσακλής Α, εκδόσεις Παρισιάνου 2008 549-564.
10. Carp HJ, Toder V, Torchinsky A, Portuguese S, Liptz S, Gazit E, Mashiach S, Allogenic leukocyte immunization after five or more miscarriages. Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group. Hum Reprod 1997 12 250-5
11. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. Lancet 1990;336:673–5.
12. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. Incidence of early loss of pregnancy. N Engl J Med 1988;319:189–94.
13. Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF, et al. Early embryonic mortality in women. Fertil Steril 1982;38:447–53.
14. Shahin L, Lathi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and treatment. Obstet Gynecol Clin North Am. 2015 Mar;42(1):117-34. doi: 10.1016/j.ogc.2014.10.002. [PubMed]
15. Ammon AL, Galindo C, Li DK. A systematic review to calculate background miscarriage rates using life table analysis. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2012;94:417–423. doi: 10.1002/bdra.23014. [PubMed] [CrossRef] [Google Sch
16. Jacobs PS, Hassold T. Chromosomal abnormalities: origin and etiology in abortuses and live births. In: Vogel F, Sperlin K, editors. Human genetics. Berlin: Springer-Verlag; 1987. p. 233–44.

17. Knudsen UB, Hansen V, Juul S, et al. Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;39:31–6.
18. <http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Maternity-and-Births/Publications/data-tables.asp>
19. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Bmj* 2000;320: 1708-1712.
20. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol* 2009;2: 76-83
21. Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Med* 2013;11: 154.
22. Alberman E. The epidemiology of repeated abortion *Early Pregnancy Loss*. 1988. Springer, pp. 9-17.
23. Stray-Pedersen B, Lorentzen-Styr AM. The prevalence of toxoplasma antibodies among 11,736 pregnant women in Norway. *Scand J Infect Dis* 1979;11: 159-165.
24. Fertility and employment. The Danish Data Archives No. 0363, Odense University. 1979.
25. Sugiura-Ogasawara M, Suzuki S, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T. Frequency of recurrent spontaneous abortion and its influence on further marital relationship and illness: the Okazaki Cohort Study in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2013b;39: 126-131
26. Rowsell E, Jongman G, Kilby M, Kirchmeier R, Orford J. The psychological impact of recurrent miscarriage, and the role of counselling at a pre-pregnancy counselling clinic. *Journal of Reproductive and Infant Psychology* 2001;19: 33-45.
27. Craig M, Tata P, Regan L. Psychiatric morbidity among patients with recurrent miscarriage. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology* 2002;23: 157-164.
28. Andalib A, Rezaie A, Oreizy F, Shafiei K, Baluchi S. A study on stress, depression and NK cytotoxic potential in women with recurrent spontaneous abortion. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2006;5: 9-16.
29. Kagami M, Maruyama T, Koizumi T, Miyazaki K, Nishikawa-Uchida S, Oda H, Uchida H, Fujisawa D, Ozawa N, Schmidt L et al. Psychological adjustment and psychosocial stress among Japanese couples with a history of recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2012;27: 787-794.
30. 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: 495-501.
31. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N. Mullerian anomalies and recurrent miscarriage. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013a;25: 293-298.
32. Toffol E, Koponen P, Partonen T. Miscarriage and mental health: results of two population-based studies. *Psychiatry Res* 2013;205: 151-158.
33. Kolte AM, Olsen LR, Mikkelsen EM, Christiansen OB, Nielsen HS. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2015b;30: 777-782.
34. Boynton P. Miscarriage: you don't have to be strong for me. *Lancet* 2015;385: 222-223.
35. Stirtzinger R, Robinson GE. The psychologic effects of spontaneous abortion. *CMAJ* 1989;140: 799-801, 805.
36. Brier N. Grief following miscarriage: a comprehensive review of the literature. *J Womens Health (Larchmt)* 2008;17: 451-464.

37. Bardos J, Hercz D, Friedenthal J, Missmer SA, Williams Z. A national survey on public perceptions of miscarriage. *Obstet Gynecol* 2015;125: 1313-1320.
38. Musters AM, Koot YE, van den Boogaard NM, Kaaijk E, Macklon NS, van der Veen F, Nieuwkerk PT, Goddijn M. Supportive care for women with recurrent miscarriage: a survey to quantify women's preferences. *Hum Reprod* 2013;28: 398-405.
39. Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148: 140-146.
40. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997;12: 387-389.
41. Liddell HS, Sowden K, Farquhar CM. Recurrent miscarriage: screening for polycystic ovaries and subsequent pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1997;37: 402-406.
42. Sauer MV. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. *Fertil Steril* 2015;103: 1136-1143.
43. Habbema JD, Eijkemans MJ, Leridon H, te Velde ER. Realizing a desired family size: when should couples start? *Hum Reprod* 2015;30: 2215-2221.
44. Cauchi MN, Pepperell R, Kloss M, Lim D. Predictors of pregnancy success in repeated miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 1991;26: 72-75.
45. Lund M, Kamper-Jorgensen M, Nielsen HS, Lidegaard O, Andersen AM, Christiansen OB. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: what is the best measure of success? *Obstet Gynecol* 2012;119: 37-43.
46. Lo W, Rai R, Hameed A, Brailsford SR, Al-Ghamdi AA, Regan L. The effect of body mass index on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *J Family Community Med* 2012;19: 167-171.
47. Bhattacharya S, Townend J, Bhattacharya S. Recurrent miscarriage: Are three miscarriages one too many? Analysis of a Scottish population-based database of 151,021 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;150: 24-27.
48. Grande M, Borrell A, Garcia-Posada R, Borobio V, Munoz M, Creus M, Soler A, Sanchez A, Balasch J. The effect of maternal age on chromosomal anomaly rate and spectrum in recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2012;27: 3109-3117.
49. Sharma R, Agarwal A, Rohra VK, Assidi M, Abu-Elmagd M, Turki RF. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;13: 35.
50. Li W, Newell-Price J, Jones GL, Ledger WL, Li TC. Relationship between psychological stress and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 2012;25: 180-189.
51. 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: 3938-3942.
52. Nelson DB, Grisso JA, Joffe MM, Brensinger C, Shaw L, Datner E. Does stress influence early pregnancy loss? *Ann Epidemiol* 2003;13: 223-229.
53. Plana-Ripoll O, Parner E, Olsen J, Li J. Severe stress following bereavement during pregnancy and risk of pregnancy loss: results from a population-based cohort study. *J Epidemiol Community Health* 2016;70: 424-429.

54. Ajayi OO, Charles-Davies MA, Arinola OG. Progesterone, selected heavy metals and micronutrients in pregnant Nigerian women with a history of recurrent spontaneous abortion. *Afr Health Sci* 2012;12: 153-159.
55. Pathak R, Mustafa M, Ahmed RS, Tripathi AK, Guleria K, Banerjee BD. Association between recurrent miscarriages and organochlorine pesticide levels. *Clin Biochem* 2010;43: 131-135.
56. Guirguis SS, Pelmeur PL, Roy ML, Wong L. Health effects associated with exposure to anaesthetic gases in Ontario hospital personnel. *Br J Ind Med* 1990;47: 490-497.
57. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U, De Ziegler D, Resta L. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci* 2014;21: 640-647.
58. McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril* 2014;101: 1026-1030.
59. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2015;104: 927-931.
60. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2011;95: 1156-1158.
61. Russell P, Sacks G, Tremellen K, Gee A. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. III: Further observations and reference ranges. *Pathology* 2013;45: 393-401.
62. Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, Gariépy G, Kadoch IJ, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril* 2016;105: 106-110.
63. Lucas ES, Dyer NP, Murakami K, Lee YH, Chan YW, Grimaldi G, Muter J, Brighton PJ, Moore JD, Patel G et al. Loss of Endometrial Plasticity in Recurrent Pregnancy Loss. *Stem Cells* 2016;34: 346-356.
64. Leung LW, Davies GA. Smoking Cessation Strategies in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37: 791-797.
65. Zhang BY, Wei YS, Niu JM, Li Y, Miao ZL, Wang ZN. Risk factors for unexplained recurrent spontaneous abortion in a population from southern China. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;108: 135-138.
66. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Risk factors for early pregnancy loss. *Epidemiology* 1990;1: 382-385.
67. Winter E, Wang J, Davies MJ, Norman R. Early pregnancy loss following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* 2002;17: 3220-3223.
68. Venners SA, Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, Huang A, Ryan L, O'Connor J, Lasley B et al. Paternal smoking and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. *Am J Epidemiol* 2004;159: 993-1001.
69. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008;90: 714-726.
70. Pandey S, Pandey S, Maheshwari A, Bhattacharya S. The impact of female obesity on the outcome of fertility treatment. *J Hum Reprod Sci* 2010;3: 62-67.

71. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2010;94: 290-295.
72. Misra A, Chowbey P, Makkar BM, Vikram NK, Wasir JS, Chadha D, Joshi SR, Sadikot S, Gupta R, Gulati S et al. Consensus statement for diagnosis of obesity, abdominal obesity and the metabolic syndrome for Asian Indians and recommendations for physical activity, medical and surgical management. *J Assoc Physicians India* 2009;57: 163-170.
73. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod* 2004;19: 1644-1646.
74. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med* 2011;29: 507-513.
75. Boots CE, Bernardi LA, Stephenson MD. Frequency of euploid miscarriage is increased in obese women with recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 2014;102: 455-459.
76. Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. Risk factors for first trimester miscarriage--results from a UK-population-based case-control study. *Bjog* 2007;114: 170-18
77. Bellver J, Rossal LP, Bosch E, Zuniga A, Corona JT, Melendez F, Gomez E, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril* 2003;79: 1136-1140.
78. Greenwood DC, Alwan N, Boylan S, Cade JE, Charvill J, Chipps KC, Cooke MS, Dolby VA, Hay AW, Kassam S et al. Caffeine intake during pregnancy, late miscarriage and stillbirth. *Eur J Epidemiol* 2010;25: 275-280
79. Stefanidou EM, Caramellino L, Patriarca A, Menato G. Maternal caffeine consumption and sine causa recurrent miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158: 220-224.
80. Sata F, Yamada H, Suzuki K, Saijo Y, Kato EH, Morikawa M, Minakami H, Kishi R. Caffeine intake, CYP1A2 polymorphism and the risk of recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod* 2005;11: 357-360.
81. Schlussek MM, Souza EB, Reichenheim ME, Kac G. Physical activity during pregnancy and maternal-child health outcomes: a systematic literature review. *Cad Saude Publica* 2008;24 Suppl 4: s531-544.
82. Hegaard HK, Ersboll AS, Damm P. Exercise in Pregnancy: First Trimester Risks. *Clin Obstet Gynecol* 2016;59: 559-567.
83. Andersen AM, Andersen PK, Olsen J, Gronbaek M, Strandberg-Larsen K. Moderate alcohol intake during pregnancy and risk of fetal death. *Int J Epidemiol* 2012;41: 405-413.
84. Avalos LA, Roberts SC, Kaskutas LA, Block G, Li DK. Volume and type of alcohol during early pregnancy and the risk of miscarriage. *Subst Use Misuse* 2014;49: 1437-1445.
85. Moscrop A. Can sex during pregnancy cause a miscarriage? A concise history of not knowing. *Br J Gen Pract* 2012;62: e308-310.
86. Brent RL. Protection of the gametes embryo/fetus from prenatal radiation exposure. *Health Phys* 2015;108: 242-274.
87. Nielsen HS, Steffensen R, Varming K, Van Halteren AG, Spierings E, Ryder LP, Goulmy E, Christiansen OB. Association of HLA class II alleles with pregnancy outcome in patients with recurrent miscarriage subsequent to a firstborn boy. *Hum Mol Genet* 2009;18: 1684-1691
88. Franssen MT, Korevaar JC, Leschot NJ, Bossuyt PM, Kneeght AC, Gerssen-Schoorl KB, Wouters CH, Hansson KB, Hochstenbach R, Madan K et al. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *Bmj* 2005;331: 137-141

89. 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: 1724-1732.
90. van den Berg MM, van Maarle MC, van Wely M, Goddijn M. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822: 1951-1959.
91. Mathur N, Triplett L, Stephenson MD. Miscarriage chromosome testing: utility of comparative genomic hybridization with reflex microsatellite analysis in preserved miscarriage tissue. *Fertil Steril* 2014;101: 1349-1352.
92. Robberecht C, Schuddinck V, Fryns JP, Vermeesch JR. Diagnosis of miscarriages by molecular karyotyping: benefits and pitfalls. *Genet Med* 2009;11: 646-654.
93. Kudesia R, Li M, Smith J, Patel A, Williams Z. Rescue karyotyping: a case series of array-based comparative genomic hybridization evaluation of archival conceptual tissue. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12: 19.
94. Shamseldin HE, Swaid A, Alkuraya FS. Lifting the lid on unborn lethal Mendelian phenotypes through exome sequencing. *Genet Med* 2013;15: 307-309.
95. Hogge WA, Byrnes AL, Lanasa MC, Surti U. The clinical use of karyotyping spontaneous abortions. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189: 397-400; discussion 400-392.
96. Bernardi LA, Plunkett BA, Stephenson MD. Is chromosome testing of the second miscarriage cost saving? A decision analysis of selective versus universal recurrent pregnancy loss evaluation. *Fertil Steril* 2012;98: 156-161.
97. Foyouzi N, Cedars MI, Huddleston HG. Cost-effectiveness of cytogenetic evaluation of products of conception in the patient with a second pregnancy loss. *Fertil Steril* 2012;98: 151-155.
98. Sahoo T, Dzidic N, Strecker MN, Commander S, Travis MK, Doherty C, Tyson RW, Mendoza AE, Stephenson M, Dise CA et al. Comprehensive genetic analysis of pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits, and challenges. *Genet Med* 2017;19: 83-89.
99. Freeman JL, Perry GH, Feuk L, Redon R, McCarroll SA, Altshuler DM, Aburatani H, Jones KW, Tyler-Smith C, Hurles ME et al. Copy number variation: new insights in genome diversity. *Genome Res* 2006;16: 949-961.
100. Ozawa N, Sago H, Matsuoka K, Maruyama T, Migita O, Aizu Y, Inazawa J. Cytogenetic analysis of spontaneously discharged products of conception by array-based comparative genomic hybridization. *Springerplus* 2016;5: 874.
101. Barber JC, Cockwell AE, Grant E, Williams S, Dunn R, Ogilvie CM. Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? *Bjog* 2010;117: 885-888.
102. Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, Leschot NJ, Bossuyt PM, Goddijn M. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: index [corrected]-control study. *Bmj* 2006;332: 759-763.
103. 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: 109-116.
104. Sugiura-Ogasawara M, Aoki K, Fujii T, Fujita T, Kawaguchi R, Maruyama T, Ozawa N, Sugi T, Takeshita T, Saito S. Subsequent pregnancy outcomes in recurrent miscarriage patients with a paternal or maternal carrier of a structural chromosome rearrangement. *J Hum Genet* 2008;53: 622-628.

105. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, Suzumori N, Suzumori K. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril* 2004;81: 367-373.
106. Stephenson MD, Sierra S. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a structural chromosome rearrangement. *Hum Reprod* 2006;21: 1076-1082
107. Franssen MT, Korevaar JC, Leschot NJ, Bossuyt PM, Knecht AC, Gerssen-Schoorl KB, Wouters CH, Hansson KB, Hochstenbach R, Madan K et al. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *Bmj* 2005;331: 137-141.
108. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41: 92-128.
109. Bradley LA, Palomaki GE, Bienstock J, Varga E, Scott JA. Can Factor V Leiden and prothrombin G20210A testing in women with recurrent pregnancy loss result in improved pregnancy outcomes?: Results from a targeted evidence-based review. *Genet Med* 2012;14: 39-50.
110. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132: 171-196.
111. Gao H, Tao FB. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. *Thromb Res* 2015;135: 339-346.
112. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361: 901-908.
113. Matsukawa Y, Asano E, Tsuda T, Kuma H, Kitaori T, Katano K, Ozaki Y, Sugiura-Ogasawara M. Genotyping analysis of protein S-Tokushima (K196E) and the involvement of protein S antigen and activity in patients with recurrent pregnancy loss. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;211: 90-97.
114. Levin BL, Varga E. MTHFR: Addressing Genetic Counseling Dilemmas Using Evidence-Based Literature. *J Genet Couns* 2016;25: 901-911.
115. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000;74: 1196-1199.
116. Govindaiah V, Naushad SM, Prabhakara K, Krishna PC, Radha Rama Devi A. Association of parental hyperhomocysteinemia and C677T Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism with recurrent pregnancy loss. *Clin Biochem* 2009;42: 380-386.
117. Chen H, Yang X, Lu M. Methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in China: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293: 283-290.
118. Hickey SE, Curry CJ, Toriello HV. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. *Genet Med* 2013;15: 153-156.
119. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41: 92-128.
120. Kristoffersen AH, Petersen PH, Roraas T, Sandberg S. Estimates of Within-Subject Biological Variation of Protein C, Antithrombin, Protein S Free, Protein S Activity, and Activated Protein C Resistance in Pregnant Women. *Clin Chem* 2017;63: 898-907.

121. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, PG DEG, Koike T, Meroni PL et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4: 295-306.
122. van den Boogaard E, Cohn DM, Korevaar JC, Dawood F, Vissenberg R, Middeldorp S, Goddijn M, Farquharson RG. Number and sequence of preceding miscarriages and maternal age for the prediction of antiphospholipid syndrome in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2013;99: 188-192.
123. 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: 2214-2221.
124. Aoki K, Hayashi Y, Hirao Y, Yagami Y. Specific antiphospholipid antibodies as a predictive variable in patients with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 1993;29: 82-87.
125. Subrt I, Ulcova-Gallova Z, Bibkova K, Micanova Z, Hejnalova M, Cerna M, Hradecky L, Novotny Z. Recurrent pregnancy loss and frequency of eight antiphospholipid antibodies and genetic thrombophilic factors in Czech women. *Am J Reprod Immunol* 2008;59: 193-200.
126. Tebo AE, Jaskowski TD, Hill HR, Branch DW. Clinical relevance of multiple antibody specificity testing in anti-phospholipid syndrome and recurrent pregnancy loss. *Clin Exp Immunol* 2008;154: 332-338.
127. Bizzaro N, Tonutti E, Villalta D, Tampoia M, Tozzoli R. Prevalence and clinical correlation of anti-phospholipid-binding protein antibodies in anticardiolipin-negative patients with systemic lupus erythematosus and women with unexplained recurrent miscarriages. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129: 61-68.
128. Galli M, Borrelli G, Jacobsen EM, Marfisi RM, Finazzi G, Marchioli R, Wisloff F, Marziali S, Morboeuf O, Barbui T. Clinical significance of different antiphospholipid antibodies in the WAPS (warfarin in the antiphospholipid syndrome) study. *Blood* 2007;110: 1178-1183.
129. Vora S, Shetty S, Salvi V, Satoskar P, Ghosh K. Thrombophilia and unexplained pregnancy loss in Indian patients. *Natl Med J India* 2008;21: 116-119.
130. Sater MS, Finan RR, Mustafa FE, Al-Khateeb GM, Almawi WY. Anti-annexin V IgM and IgG autoantibodies and the risk of idiopathic recurrent spontaneous miscarriage. *J Reprod Immunol* 2011;89: 78-83.
131. Arachchillage DR, Machin SJ, Mackie IJ, Cohen H. Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2015;113: 13-19.
132. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, Mercier E, Marchetti T, Balducchi JP, Mares P, Gris JC. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood* 2014;123: 404-413.
133. Song Y, Wang HY, Qiao J, Liu P, Chi HB. Antiphospholipid Antibody Titers and Clinical Outcomes in Patients with Recurrent Miscarriage and Antiphospholipid Antibody Syndrome: A Prospective Study. *Chin Med J (Engl)* 2017;130: 267-272.
134. Beydoun H, Saftlas AF. Association of human leucocyte antigen sharing with recurrent spontaneous abortions. *Tissue Antigens* 2005;65: 123-135.
135. Aruna M, Nagaraja T, Andal Bhaskar S, Tarakeswari S, Reddy AG, Thangaraj K, Singh L, Reddy BM. Novel alleles of HLA-DQ and -DR loci show association with recurrent miscarriages among South Indian women. *Hum Reprod* 2011;26: 765-774.

136. Kruse C, Steffensen R, Varming K, Christiansen OB. A study of HLA-DR and -DQ alleles in 588 patients and 562 controls confirms that HLA-DRB1*03 is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2004;19: 1215-1221.
137. Nielsen HS, Andersen AM, Kolte AM, Christiansen OB. A firstborn boy is suggestive of a strong prognostic factor in secondary recurrent miscarriage: a confirmatory study. *Fertil Steril* 2008;89: 907-911.
138. Kolte AM, Steffensen R, Christiansen OB, Nielsen HS. Maternal HLA-restricting HLA class II alleles are associated with poor long-term outcome in recurrent pregnancy loss after a boy. *Am J Reprod Immunol* 2016;76: 400-405.
139. Hiby SE, Regan L, Lo W, Farrell L, Carrington M, Moffett A. Association of maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors and parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2008;23: 972-976.
140. Faridi RM, Agrawal S. Killer immunoglobulin-like receptors (KIRs) and HLA-C allorecognition patterns implicative of dominant activation of natural killer cells contribute to recurrent miscarriages. *Hum Reprod* 2011;26: 491-497.
141. Witt CS, Goodridge J, Gerbase-Delima MG, Daher S, Christiansen FT. Maternal KIR repertoire is not associated with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2004;19: 2653-2657.
142. Vargas RG, Bompeixe EP, Franca PP, Marques de Moraes M, da Graca Bicalho M. Activating killer cell immunoglobulin-like receptor genes' association with recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2009;62: 34-43.
143. Varla-Leftherioti M, Spyropoulou-Vlachou M, Niokou D, Keramitsoglou T, Darlamitsou A, Tsekoura C, Papadimitropoulos M, Lepage V, Balafoutas C, Stavropoulos-Giokas C. Natural killer (NK) cell receptors' repertoire in couples with recurrent spontaneous abortions. *Am J Reprod Immunol* 2003;49: 183-191.
144. Wang X, Jiang W, Zhang D. Association of 14-bp insertion/deletion polymorphism of HLA-G gene with unexplained recurrent spontaneous abortion: A meta-analysis *Tissue Antigens*. 2013, pp. 108-115.
145. Fan W, Li S, Huang Z, Chen Q. Relationship between HLA-G polymorphism and susceptibility to recurrent miscarriage: a meta-analysis of non-family-based studies. *J Assist Reprod Genet* 2014;31: 173-184.
146. Hviid TV, Christiansen OB. Linkage disequilibrium between human leukocyte antigen (HLA) class II and HLA-G--possible implications for human reproduction and autoimmune disease. *Hum Immunol* 2005;66: 688-699.
147. Nielsen HS, Wu F, Aghai Z, Steffensen R, van Halteren AG, Spierings E, Christiansen OB, Miklos D, Goulmy E. H-Y antibody titers are increased in unexplained secondary recurrent miscarriage patients and associated with low male : female ratio in subsequent live births. *Hum Reprod* 2010b;25: 2745-2752.
148. Christiansen OB. A fresh look at the causes and treatments of recurrent miscarriage, especially its immunological aspects. *Hum Reprod Update* 1996;2: 271-293.
149. Ogasawara M, Aoki K, Kajiura S, Yagami Y. Are antinuclear antibodies predictive of recurrent miscarriage? *Lancet* 1996;347: 1183-1184.
150. Stern C, Chamley L, Hale L, Kloss M, Speirs A, Baker HW. Antibodies to beta2 glycoprotein I are associated with in vitro fertilization implantation failure as well as recurrent miscarriage: results of a prevalence study. *Fertil Steril* 1998;70: 938-944.

151. Kaider AS, Kaider BD, Janowicz PB, Roussev RG. Immunodiagnostic evaluation in women with reproductive failure. *Am J Reprod Immunol* 1999;42: 335-346.
152. Matsubayashi H, Sugi T, Arai T, Kondo A, Suzuki T, Izumi S, McIntyre JA, Makino T. Different antiphospholipid antibody specificities are found in association with early repeated pregnancy loss versus recurrent IVF-failure patients. *Am J Reprod Immunol* 2001;46: 323-329.
153. Ticconi C, Rotondi F, Veglia M, Pietropolli A, Bernardini S, Ria F, Caruso A, Di Simone N. Antinuclear autoantibodies in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2010;64: 384-392.
154. Molazadeh M, Karimzadeh H, Azizi MR. Prevalence and clinical significance of antinuclear antibodies in Iranian women with unexplained recurrent miscarriage. *Iran J Reprod Med* 2014;12: 221-226.
155. Bustos D, Moret A, Tambutti M, Gogorza S, Testa R, Ascione A, Prigoshin N. Autoantibodies in Argentine women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2006;55: 201-207.
156. Giasuddin AS, Mazhar I, Haq AM. Prevalence of anticardiolipin antibody in Bangladeshi patients with recurrent pregnancy loss. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2010;36: 10-13.
157. Hefler-Frischmuth K, Walch K, Hefler L, Tempfer C, Grimm C. Serologic markers of autoimmunity in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2017;77.
158. Cavalcante MB, Costa FD, Araujo Junior E, Barini R. Risk factors associated with a new pregnancy loss and perinatal outcomes in cases of recurrent miscarriage treated with lymphocyte immunotherapy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014: 1-5.
159. Harger JH, Archer DF, Marchese SG, Muracca-Clemens M, Garver KL. Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol* 1983;62: 574-581.
160. Kwak JY, Beaman KD, Gilman-Sachs A, Ruiz JE, Schewitz D, Beer AE. Up-regulated expression of CD56+, CD56+/CD16+, and CD19+ cells in peripheral blood lymphocytes in pregnant women with recurrent pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol* 1995;34: 93-99.
161. Shakhar K, Ben-Eliyahu S, Loewenthal R, Rosenne E, Carp H. Differences in number and activity of peripheral natural killer cells in primary versus secondary recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2003;80: 368-375.
162. Perricone C, De Carolis C, Giacomelli R, Zaccari G, Cipriani P, Bizzi E, Perricone R. High levels of NK cells in the peripheral blood of patients affected with anti-phospholipid syndrome and recurrent spontaneous abortion: a potential new hypothesis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46: 1574-1578.
163. Prado-Drayer A, Teppa J, Sanchez P, Camejo MI. Immunophenotype of peripheral T lymphocytes, NK cells and expression of CD69 activation marker in patients with recurrent spontaneous abortions, during the mid-luteal phase. *Am J Reprod Immunol* 2008;60: 66-74.
164. King K, Smith S, Chapman M, Sacks G. Detailed analysis of peripheral blood natural killer (NK) cells in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2010;25: 52-58.
165. Karami N, Boroujerdnia MG, Nikbakht R, Khodadadi A. Enhancement of peripheral blood CD56(dim) cell and NK cell cytotoxicity in women with recurrent spontaneous abortion or in vitro fertilization failure. *J Reprod Immunol* 2012;95: 87-92.

166. Yoo JH, Kwak-Kim J, Han AR, Ahn H, Cha SH, Koong MK, Kang IS, Yang KM. Peripheral blood NK cell cytotoxicities are negatively correlated with CD8(+) T cells in fertile women but not in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2012;68: 38-46.
167. Lee SK, Na BJ, Kim JY, Hur SE, Lee M, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Determination of clinical cellular immune markers in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2013;70: 398-411.
168. Emmer PM, Veerhoek M, Nelen WL, Steegers EA, Joosten I. Natural killer cell reactivity and HLA-G in recurrent spontaneous abortion. *Transplant Proc* 1999;31: 1838-1840.
169. Emmer PM, Nelen WL, Steegers EA, Hendriks JC, Veerhoek M, Joosten I. Peripheral natural killer cytotoxicity and CD56(pos)CD16(pos) cells increase during early pregnancy in women with a history of recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2000;15: 1163-1169.
170. Chao KH, Yang YS, Ho HN, Chen SU, Chen HF, Dai HJ, Huang SC, Gill TJ, 3rd. Decidual natural killer cytotoxicity decreased in normal pregnancy but not in anembryonic pregnancy and recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 1995;34: 274-280.
171. Wang Q, Li TC, Wu YP, Cocksedge KA, Fu YS, Kong QY, Yao SZ. Reappraisal of peripheral NK cells in women with recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 2008;17: 814-819.
172. Carbone J, Gallego A, Lanio N, Navarro J, Orera M, Aguaron A, Fernandez-Cruz E, Sarmiento E. Quantitative abnormalities of peripheral blood distinct T, B, and natural killer cell subsets and clinical findings in obstetric antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2009;36: 1217-1225.
173. Morikawa M, Yamada H, Kato EH, Shimada S, Ebina Y, Yamada T, Sagawa T, Kobashi G, Fujimoto S. NK cell activity and subsets in women with a history of spontaneous abortion. Cause, number of abortions, and subsequent pregnancy outcome. *Gynecol Obstet Invest* 2001;52: 163-167.
174. Yamada H, Morikawa M, Kato EH, Shimada S, Kobashi G, Minakami H. Pre-conceptional natural killer cell activity and percentage as predictors of biochemical pregnancy and spontaneous abortion with normal chromosome karyotype. *Am J Reprod Immunol* 2003;50: 351-354.
175. Liang P, Mo M, Li GG, Yin B, Cai J, Wu T, He X, Zhang X, Zeng Y. Comprehensive analysis of peripheral blood lymphocytes in 76 women with recurrent miscarriage before and after lymphocyte immunotherapy. *Am J Reprod Immunol* 2012;68: 164-174.
176. Hadinedoushan H, Mirahmadian M, Aflatounian A. Increased natural killer cell cytotoxicity and IL-2 production in recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 2007;58: 409-414.
177. Souza SS, Ferriani RA, Santos CM, Voltarelli JC. Immunological evaluation of patients with recurrent abortion. *J Reprod Immunol* 2002;56: 111-121.
178. Aoki K, Kajiura S, Matsumoto Y, Ogasawara M, Okada S, Yagami Y, Gleicher N. Preconceptional natural-killer-cell activity as a predictor of miscarriage. *Lancet* 1995;345: 1340-1342.
179. Katano K, Suzuki S, Ozaki Y, Suzumori N, Kitaori T, Sugiura-Ogasawara M. Peripheral natural killer cell activity as a predictor of recurrent pregnancy loss: a large cohort study. *Fertil Steril* 2013;100: 1629-1634.

180. Lachapelle MH, Miron P, Hemmings R, Roy DC. Endometrial T, B, and NK cells in patients with recurrent spontaneous abortion. Altered profile and pregnancy outcome. *J Immunol* 1996;156: 4027-4034.
181. Clifford K, Flanagan AM, Regan L. Endometrial CD56+ natural killer cells in women with recurrent miscarriage: a histomorphometric study. *Hum Reprod* 1999;14: 2727-2730.
182. Quenby S, Kalumbi C, Bates M, Farquharson R, Vince G. Prednisolone reduces preconceptual endometrial natural killer cells in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2005;84: 980-984.
183. Tuckerman E, Laird SM, Prakash A, Li TC. Prognostic value of the measurement of uterine natural killer cells in the endometrium of women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2007;22: 2208-2213.
184. Michimata T, Ogasawara MS, Tsuda H, Suzumori K, Aoki K, Sakai M, Fujimura M, Nagata K, Nakamura M, Saito S. Distributions of endometrial NK cells, B cells, T cells, and Th2/Tc2 cells fail to predict pregnancy outcome following recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol* 2002;47: 196-202.
185. Shimada S, Kato EH, Morikawa M, Iwabuchi K, Nishida R, Kishi R, Onoe K, Minakami H, Yamada H. No difference in natural killer or natural killer T-cell population, but aberrant T-helper cell population in the endometrium of women with repeated miscarriage. *Hum Reprod* 2004;19: 1018-1024.
186. Vassiliadou N, Bulmer JN. Immunohistochemical evidence for increased numbers of 'classic' CD57+ natural killer cells in the endometrium of women suffering spontaneous early pregnancy loss. *Hum Reprod* 1996;11: 1569-1574.
187. Ozcimen EE, Kiyici H, Uckuyu A, Yanik FF. Are CD57+ natural killer cells really important in early pregnancy failure? *Arch Gynecol Obstet* 2009;279: 493-497.
188. Bao SH, Shuai W, Tong J, Wang L, Chen P, Sun J. Increased expression of Toll-like receptor 3 in decidual natural killer cells of patients with unexplained recurrent spontaneous miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165: 326-330.
189. Bartel G, Walch K, Wahrmann M, Pils S, Kussel L, Polterauer S, Tempfer C, Bohmig GA. Prevalence and qualitative properties of circulating anti-human leukocyte antigen alloantibodies after pregnancy: no association with unexplained recurrent miscarriage. *Hum Immunol* 2011;72: 187-192.
190. Jablonowska B, Palfi M, Ernerudh J, Kjellberg S, Selbing A. Blocking antibodies in blood from patients with recurrent spontaneous abortion in relation to pregnancy outcome and intravenous immunoglobulin treatment. *Am J Reprod Immunol* 2001;45: 226-231.
191. Nielsen HS, Witvliet MD, Steffensen R, Haasnoot GW, Goulmy E, Christiansen OB, Claas F. The presence of HLA-antibodies in recurrent miscarriage patients is associated with a reduced chance of a live birth. *J Reprod Immunol* 2010a;87: 67-73.
192. Lashley EE, Meuleman T, Claas FH. Beneficial or harmful effect of antipaternal human leukocyte antibodies on pregnancy outcome? A systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol* 2013;70: 87-103.
193. Sharshiner R, Romero ST, Bardsley TR, Branch DW, Silver RM. Celiac disease serum markers and recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 2013;100: 104-108.
194. 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: 31-37.

195. Motak-Pochrzest H, Malinowski A. The occurrence of immunological disturbances in patients with recurrent miscarriage (RM) of unknown etiology. *Neuro Endocrinol Lett* 2013;34: 701-707.
196. Christiansen OB, Ulcova-Gallova Z, Mohapeloa H, Krauz V. Studies on associations between human leukocyte antigen (HLA) class II alleles and antiphospholipid antibodies in Danish and Czech women with recurrent miscarriages. *Hum Reprod* 1998;13: 3326-3331.
197. Wilson R, Moore J, Jenkins C, Miller H, Maclean MA, McInnes IB, Walker JJ. Abnormal IL-2 receptor levels in non-pregnant women with a history of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2003;18: 1529-1530.
198. Sater MS, Finan RR, Al-Hammad SA, Mohammed FA, Issa AA, Almawi WY. High Frequency of anti-protein Z IgM and IgG autoantibodies in women with idiopathic recurrent spontaneous miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2011;65: 526-531.
199. Quinn PA, Petric M. Anticomplementary activity in serum of women with a history of recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158: 368-372.
200. Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, Fliers E, Afink GB, Ris-Stalpers C, Goddijn M, Bisschop PH. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Hum Reprod Update* 2015;21: 378-387.
201. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2011;17: 456-520.
202. Rao VR, Lakshmi A, Sadhnani MD. Prevalence of hypothyroidism in recurrent pregnancy loss in first trimester. *Indian J Med Sci* 2008;62: 357-361.
203. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, Bisschop PH. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;17: 605-619.
204. Bernardi LA, Cohen RN, Stephenson MD. Impact of subclinical hypothyroidism in women with recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 2013;100: 1326-1331.
205. van Dijk MM, Vissenberg R, Bisschop PH, Dawood F, van Wely M, Goddijn M, Farquharson RG. Is subclinical hypothyroidism associated with lower live birth rates in women who have experienced unexplained recurrent miscarriage? *Reprod Biomed Online* 2016;33: 745-751.
206. Lata K, Dutta P, Sridhar S, Rohilla M, Srinivasan A, Prashad GR, Shah VN, Bhansali A. Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with recurrent miscarriage: a case-control study. *Endocr Connect* 2013;2: 118-124.
207. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011;21: 1081-1125.
208. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014;3: 76-94.

209. Chan S, Boelaert K. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;82: 313-326.
210. Marai I, Carp H, Shai S, Shabo R, Fishman G, Shoenfeld Y. Autoantibody panel screening in recurrent miscarriages. *Am J Reprod Immunol* 2004;51: 235-240.
211. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *Bmj* 2011;342: d2616.
212. Ticconi C, Giuliani E, Veglia M, Pietropolli A, Piccione E, Di Simone N. Thyroid autoimmunity and recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2011;66: 452-459.
213. Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20: 281-292.
214. Kazerooni T, Ghaffarpasand F, Asadi N, Dehkhoda Z, Dehghankhalili M, Kazerooni Y. Correlation between thrombophilia and recurrent pregnancy loss in patients with polycystic ovary syndrome: a comparative study. *J Chin Med Assoc* 2013;76: 282-288.
215. Sagle M, Bishop K, Ridley N, Alexander FM, Michel M, Bonney RC, Beard RW, Franks S. Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries. *Bmj* 1988;297: 1027-1028.
216. Watson H, Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Scanlon MJ, Barnard C, Collins WP, Bonney RC, Franks S. Hypersecretion of luteinizing hormone and ovarian steroids in women with recurrent early miscarriage. *Hum Reprod* 1993;8: 829-833.
217. Okon MA, Laird SM, Tuckerman EM, Li TC. Serum androgen levels in women who have recurrent miscarriages and their correlation with markers of endometrial function. *Fertil Steril* 1998;69: 682-690.
218. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage--a reappraisal. *Hum Reprod* 2000;15: 612-615.
219. Liddell HS, Sowden K, Farquhar CM. Recurrent miscarriage: screening for polycystic ovaries and subsequent pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1997;37: 402-406.
220. Wang Y, Zhao H, Li Y, Zhang J, Tan J, Liu Y. Relationship between recurrent miscarriage and insulin resistance. *Gynecol Obstet Invest* 2011;72: 245-251.
221. Ispasoiu CA, Chicea R, Stamatian FV, Ispasoiu F. High fasting insulin levels and insulin resistance may be linked to idiopathic recurrent pregnancy loss: a case-control study. *Int J Endocrinol* 2013;2013: 576926.
222. Maryam K, Bouzari Z, Basirat Z, Kashifard M, Zadeh MZ. The comparison of insulin resistance frequency in patients with recurrent early pregnancy loss to normal individuals. *BMC Res Notes* 2012;5: 133.
223. Craig LB, Ke RW, Kuttah WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002;78: 487-490.
224. Zolghadri J, Tavana Z, Kazerooni T, Soveid M, Taghieh M. Relationship between abnormal glucose tolerance test and history of previous recurrent miscarriages, and beneficial effect of metformin in these patients: a prospective clinical study. *Fertil Steril* 2008;90: 727-730.
225. Chakraborty P, Goswami SK, Rajani S, Sharma S, Kabir SN, Chakravarty B, Jana K. Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance. *PLoS One* 2013;8: e64446.

226. Romero ST, Sharshiner R, Stoddard GJ, Ware Branch D, Silver RM. Correlation of serum fructosamine and recurrent pregnancy loss: Case-control study. *J Obstet Gynaecol Res* 2016;42: 763-768.
227. Li W, Ma N, Laird SM, Ledger WL, Li TC. The relationship between serum prolactin concentration and pregnancy outcome in women with unexplained recurrent miscarriage. *J Obstet Gynaecol* 2013;33: 285-288.
228. Bussen S, Sutterlin M, Steck T. Endocrine abnormalities during the follicular phase in women with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 1999;14: 18-20.
229. Triggianese P, Perricone C, Perricone R, De Carolis C. Prolactin and natural killer cells: evaluating the neuroendocrine-immune axis in women with primary infertility and recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 2015;73: 56-65.
230. Atasever M, Soyman Z, Demirel E, Gencdal S, Kelekci S. Diminished ovarian reserve: is it a neglected cause in the assessment of recurrent miscarriage? A cohort study. *Fertil Steril* 2016;105: 1236-1240
231. Hofmann GE, Khoury J, Thie J. Recurrent pregnancy loss and diminished ovarian reserve. *Fertil Steril* 2000;74: 1192-1195.
232. Prakash A, Li TC, Laird S, Nargund G, Ledger WL. Absence of follicular phase defect in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2006;85: 1784-1790.
233. Trout SW, Seifer DB. Do women with unexplained recurrent pregnancy loss have higher day 3 serum FSH and estradiol values? *Fertil Steril* 2000;74: 335-337.
234. Gurbuz B, Yalti S, Ozden S, Ficicioglu C. High basal estradiol level and FSH/LH ratio in unexplained recurrent pregnancy loss. *Arch Gynecol Obstet* 2004;270: 37-39.
235. Pils S, Promberger R, Springer S, Joura E, Ott J. Decreased Ovarian Reserve Predicts Inexplicability of Recurrent Miscarriage? A Retrospective Analysis. *PLoS One* 2016;11: e0161606.
236. Palomba S, Santagni S, La Sala GB. Progesterone administration for luteal phase deficiency in human reproduction: an old or new issue? *J Ovarian Res* 2015;8: 77.
237. Ke RW. Endocrine basis for recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014;41: 103-112.
238. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril* 1994;62: 54-62.
239. Shah D, Nagarajan N. Luteal insufficiency in first trimester. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17: 44-49.
240. Tulppala M, Bjorses UM, Stenman UH, Wahlstrom T, Ylikorkala O. Luteal phase defect in habitual abortion: progesterone in saliva. *Fertil Steril* 1991;56: 41-44.
241. Badawy SZ, Westpfal EM. Frequency of etiological factors and cost effectiveness of the work up for patients with history of recurrent pregnancy loss. *Early Pregnancy* 2000;4: 253-260.
242. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril* 1996;66: 24-29.
243. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril* 1994;62: 54-62.
244. Li TC, Spuijbroek MD, Tuckerman E, Anstie B, Loxley M, Laird S. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *Bjog* 2000;107: 1471-1479

245. Balasch J, Creus M, Marquez M, Burzaco I, Vanrell JA. The significance of luteal phase deficiency on fertility: a diagnostic and therapeutic approach. *Hum Reprod* 1986;1: 145-147.
246. Ogasawara M, Kajiura S, Katano K, Aoyama T, Aoki K. Are serum progesterone levels predictive of recurrent miscarriage in future pregnancies? *Fertil Steril* 1997;68: 806-809.
247. Nardo LG, Rai R, Backos M, El-Gaddal S, Regan L. High serum luteinizing hormone and testosterone concentrations do not predict pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2002;77: 348-352.
248. Cocksedge KA, Saravelos SH, Wang Q, Tuckerman E, Laird SM, Li TC. Does free androgen index predict subsequent pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage? *Hum Reprod* 2008;23: 797-802.
249. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Bmj* 2013;346: f1169.
250. Ota K, Dambaeva S, Han AR, Beaman K, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Hum Reprod* 2014;29: 208-219.
251. Ota K, Dambaeva S, Kim MW, Han AR, Fukui A, Gilman-Sachs A, Beaman K, Kwak-Kim J. 1,25-Dihydroxy-vitamin D3 regulates NK-cell cytotoxicity, cytokine secretion, and degranulation in women with recurrent pregnancy losses. *Eur J Immunol* 2015;45: 3188-3199.
252. Wang LQ, Yan XT, Yan CF, Zhang XW, Hui LY, Xue M, Yu XW. Women with Recurrent Miscarriage Have Decreased Expression of 25-Hydroxyvitamin D3-1alpha-Hydroxylase by the Fetal-Maternal Interface. *PLoS One* 2016;11: e0165589.
253. Yan X, Wang L, Yan C, Zhang X, Hui L, Sheng Q, Xue M, Yu X. Decreased expression of the vitamin D receptor in women with recurrent pregnancy loss. *Arch Biochem Biophys* 2016;606: 128-133.
254. Kaur R, Gupta K. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview. *Int J Appl Basic Med Res* 2016;6: 79-83.
255. Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage. *Lancet* 1990;336: 1141-1144.
256. Carp HJ, Hass Y, Dolicky M, Goldenberg M, Mashiach S, Rabinovici J. The effect of serum follicular phase luteinizing hormone concentrations in habitual abortion: correlation with results of paternal leukocyte immunization. *Hum Reprod* 1995;10: 1702-1705.
257. Hague WM. Homocysteine and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17: 459-469.
258. D'Uva M, Di Micco P, Strina I, Alviggi C, Iannuzzo M, Ranieri A, Mollo A, De Placido G. Hyperhomocysteinemia in women with unexplained sterility or recurrent early pregnancy loss from Southern Italy: a preliminary report. *Thromb J* 2007;5: 10.
259. Puri M, Kaur L, Walia GK, Mukhopadhyay R, Sachdeva MP, Trivedi SS, Ghosh PK, Saraswathy KN. MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B12 and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among North Indian women. *J Perinat Med* 2013;41: 549-554.
260. Steegers-Theunissen RP, Van Iersel CA, Peer PG, Nelen WL, Steegers EA. Hyperhomocysteinemia, pregnancy complications, and the timing of investigation. *Obstet Gynecol* 2004;104: 336-343.

261. Creus M, Deulofeu R, Penarrubia J, Carmona F, Balasch J. Plasma homocysteine and vitamin B12 serum levels, red blood cell folate concentrations, C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and risk of recurrent miscarriage: a case-control study in Spain. *Clin Chem Lab Med* 2013;51: 693-699.
262. Zammiti W, Mtiraoui N, Mahjoub T. Lack of consistent association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms, homocysteine levels and recurrent pregnancy loss in tunisian women. *Am J Reprod Immunol* 2008;59: 139-145.
263. Alonso A, Soto I, Urgelles MF, Corte JR, Rodriguez MJ, Pinto CR. Acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187: 1337-1342.
264. Lee GS, Park JC, Rhee JH, Kim JI. Etiologic characteristics and index pregnancy outcomes of recurrent pregnancy losses in Korean women. *Obstet Gynecol Sci* 2016;59: 379-387.
265. Chakraborty P, Goswami SK, Rajani S, Sharma S, Kabir SN, Chakravarty B, Jana K. Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance. *PLoS One* 2013;8: e64446.
266. Moini A, Tadayon S, Tehranian A, Yeganeh LM, Akhoond MR, Yazdi RS. Association of thrombophilia and polycystic ovarian syndrome in women with history of recurrent pregnancy loss. *Gynecol Endocrinol* 2012;28: 590-593.
267. Wilcken B, Bamforth F, Li Z, Zhu H, Ritvanen A, Renlund M, Stoll C, Alembik Y, Dott B, Czeizel AE et al. Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide. *J Med Genet* 2003;40: 619-625.
268. Binia A, Contreras AV, Canizales-Quinteros S, Alonzo VA, Tejero ME, Silva-Zolezzi I. Geographical and ethnic distribution of single nucleotide polymorphisms within genes of the folate/homocysteine pathway metabolism. *Genes Nutr* 2014;9: 421.
269. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update* 2008;14: 415-429.
270. 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* 2011b;17: 761-771.
271. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A, Raine-Fenning NJ. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011a;38: 371-382.
272. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online* 2014;29: 665-683.
273. Jaslow CR, Kutteh WH. Effect of prior birth and miscarriage frequency on the prevalence of acquired and congenital uterine anomalies in women with recurrent miscarriage: a cross-sectional study. *Fertil Steril* 2013;99: 1916-1922.e1911.
274. Grimbizis GF, Di Spiezio Sardo A, Saravelos SH, Gordts S, Exacoustos C, Van Schoubroeck D, Bermejo C, Amso NN, Nargund G, Timmerman D et al. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. *Hum Reprod* 2016;31: 2-7. and *Gynecol Surg* 2016;2013: 2011-2016.

275. Tur-Kaspa I, Gal M, Hartman M, Hartman J, Hartman A. A prospective evaluation of uterine abnormalities by saline infusion sonohysterography in 1,009 women with infertility or abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril* 2006;86: 1731-1735.
276. Ventolini G, Zhang M, Gruber J. Hysteroscopy in the evaluation of patients with recurrent pregnancy loss: a cohort study in a primary care population. *Surg Endosc* 2004;18: 1782-1784.
277. Valenzano MM, Mistrangelo E, Lijoi D, Fortunato T, Lantieri PB, Risso D, Costantini S, Ragni N. Transvaginal sonohysterographic evaluation of uterine malformations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;124: 246-249.
278. Ludwin A, Ludwin I, Banas T, Knafel A, Miedzyblocki M, Basta A. Diagnostic accuracy of sonohysterography, hysterosalpingography and diagnostic hysteroscopy in diagnosis of arcuate, septate and bicornuate uterus. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37: 178-186.
279. Caliskan E, Ozkan S, Cakiroglu Y, Sarisoy HT, Corakci A, Ozeren S. Diagnostic accuracy of real-time 3D sonography in the diagnosis of congenital Mullerian anomalies in high-risk patients with respect to the phase of the menstrual cycle. *J Clin Ultrasound* 2010;38: 123-127.
280. Ghi T, Casadio P, Kuleva M, Perrone AM, Savelli L, Giunchi S, Meriggiola MC, Gubbini G, Pilu G, Pelusi C et al. Accuracy of three-dimensional ultrasound in diagnosis and classification of congenital uterine anomalies. *Fertil Steril* 2009;92: 808-813.
281. Oppelt P, von Have M, Paulsen M, Strissel PL, Strick R, Brucker S, Wallwiener D, Beckmann MW. Female genital malformations and their associated abnormalities. *Fertil Steril* 2007;87: 335-342.
282. Hall-Craggs MA, Kirkham A, Creighton SM. Renal and urological abnormalities occurring with Mullerian anomalies. *J Pediatr Urol* 2013;9: 27-32.
283. Kassanos D, Salamalekis E, Vitoratos N, Panayotopoulos N, Loghis C, Creatsas C. The value of transvaginal ultrasonography in diagnosis and management of cervical incompetence. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001;28: 266-268.
284. Harger JH. Cerclage and cervical insufficiency: an evidence-based analysis. *Obstet Gynecol* 2002;100: 1313-1327.
285. Liddell HS, Lo C. Laparoscopic cervical cerclage: a series in women with a history of second trimester miscarriage. *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15: 342-345
286. Hooker AB, Lemmers M, Thurkow AL, Heymans MW, Opmeer BC, Brolmann HA, Mol BW, Huirne JA. Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome. *Hum Reprod Update* 2014;20: 262-278.
287. 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: 3274-3279.
288. Bohlmann MK, von Wolff M, Luedders DW, Beuter-Winkler P, Diedrich K, Hornemann A, Strowitzki T. Hysteroscopic findings in women with two and with more than two first-trimester miscarriages are not significantly different. *Reprod Biomed Online* 2010;21: 230-236.
289. Makris N, Kalmantis K, Skartados N, Papadimitriou A, Mantzaris G, Antsaklis A. Three-dimensional hysterosonography versus hysteroscopy for the detection of intracavitary uterine abnormalities. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;97: 6-9.

290. Ramanathan S, Kumar D, Khanna M, Al Heidous M, Sheikh A, Virmani V, Palaniappan Y. Multi-modality imaging review of congenital abnormalities of kidney and upper urinary tract. *World J Radiol* 2016;8: 132-141.
291. 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: 1513-1518.
292. Anifandis G, Bounartzi T, Messini CI, Dafopoulos K, Sotiriou S, Messinis IE. The impact of cigarette smoking and alcohol consumption on sperm parameters and sperm DNA fragmentation (SDF) measured by Halosperm((R)). *Arch Gynecol Obstet* 2014;290: 777-782.
293. Jensen TK, Gottschau M, Madsen JO, Andersson AM, Lassen TH, Skakkebaek NE, Swan SH, Priskorn L, Juul A, Jorgensen N. Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones; a cross-sectional study among 1221 young Danish men. *BMJ Open* 2014;4: e005462.
294. Pacey AA, Povey AC, Clyma JA, McNamee R, Moore HD, Baillie H, Cherry NM, Participating Centres of Chaps UK. Modifiable and non-modifiable risk factors for poor sperm morphology. *Hum Reprod* 2014;29: 1629-1636.
295. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: Cd007411.
296. Sbracia S, Cozza G, Grasso JA, Mastrone M, Scarpellini F. Semen parameters and sperm morphology in men in unexplained recurrent spontaneous abortion, before and during a 3 year follow-up period. *Hum Reprod* 1996;11: 117-120.
297. Gopalkrishnan K, Padwal V, Meherji PK, Gokral JS, Shah R, Juneja HS. Poor quality of sperm as it affects repeated early pregnancy loss. *Arch Androl* 2000;45: 111-117.
298. Bhattacharya SM. Association of various sperm parameters with unexplained repeated early pregnancy loss--which is most important? *Int Urol Nephrol* 2008;40: 391-395.
299. Brahem S, Mehdi M, Landolsi H, Mougou S, Elghezal H, Saad A. Semen parameters and sperm DNA fragmentation as causes of recurrent pregnancy loss. *Urology* 2011;78: 792-796.
300. Talebi AR, Vahidi S, Aflatoonian A, Ghasemi N, Ghasemzadeh J, Firoozabadi RD, Moein MR. Cytochemical evaluation of sperm chromatin and DNA integrity in couples with unexplained recurrent spontaneous abortions. *Andrologia* 2012;44 Suppl 1: 462-470.
301. Zhang L, Wang L, Zhang X, Xu G, Zhang W, Wang K, Wang Q, Qiu Y, Li J, Gai L. Sperm chromatin integrity may predict future fertility for unexplained recurrent spontaneous abortion patients. *Int J Androl* 2012;35: 752-757.
302. Khadem N, Poorhoseyni A, Jalali M, Akbary A, Heydari ST. Sperm DNA fragmentation in couples with unexplained recurrent spontaneous abortions. *Andrologia* 2014;46: 126-130.
303. Bernardini LM, Costa M, Bottazzi C, Gianaroli L, Magli MC, Venturini PL, Francioso R, Conte N, Ragni N. Sperm aneuploidy and recurrent pregnancy loss. *Reprod Biomed Online* 2004;9: 312-320.
304. Carp H, Guetta E, Dorf H, Soriano D, Barkai G, Schiff E. Embryonic karyotype in recurrent miscarriage with parental karyotypic aberrations. *Fertil Steril* 2006;85: 446-450.
305. Bronet F, Martinez E, Gaytan M, Linan A, Cernuda D, Ariza M, Nogales M, Pacheco A, San Celestino M, Garcia-Velasco JA. Sperm DNA fragmentation index does not correlate with the sperm or embryo aneuploidy rate in recurrent miscarriage or implantation failure patients. *Hum Reprod* 2012;27: 1922-1929.

306. Kaare M, Painter JN, Ulander VM, Kaaja R, Aittomaki K. Sex chromosome characteristics and recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2008;90: 2328-2333.
307. Wettasinghe TK, Jayasekara RW, Dissanayake VH. Y chromosome microdeletions are not associated with spontaneous recurrent pregnancy loss in a Sinhalese population in Sri Lanka. *Hum Reprod* 2010;25: 3152-3156.
308. Pereza N, Crnjar K, Buretic-Tomljanovic A, Volk M, Kapovic M, Peterlin B, Ostojic S. Y chromosome azoospermia factor region microdeletions are not associated with idiopathic recurrent spontaneous abortion in a Slovenian population: association study and literature review. *Fertil Steril* 2013;99: 1663-1667.
309. Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, Rajkhowa M, Miller D, Lewis S, Kirkman-Brown J, Coomarasamy A. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2012;27: 2908-2917.
310. 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: 998-1005 e1008.
311. Zidi-Jrah I, Hajlaoui A, Mougou-Zerelli S, Kammoun M, Meniaoui I, Sallem A, Brahem S, Fekih M, Bibi M, Saad A et al. Relationship between sperm aneuploidy, sperm DNA integrity, chromatin packaging, traditional semen parameters, and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2016;105: 58-64.
312. Carlini T, Paoli D, Pelloni M, Faja F, Dal Lago A, Lombardo F, Lenzi A, Gandini L. Sperm DNA fragmentation in Italian couples with recurrent pregnancy loss. *Reprod Biomed Online* 2017;34: 58-65.
313. Aitken RJ, De Iuliis GN, McLachlan RI. Biological and clinical significance of DNA damage in the male germ line. *Int J Androl* 2009;32: 46-56.
314. Hsu PC, Chang HY, Guo YL, Liu YC, Shih TS. Effect of smoking on blood lead levels in workers and role of reactive oxygen species in lead-induced sperm chromatin DNA damage. *Fertil Steril* 2009;91: 1096-1103.
315. Du Plessis SS, Cabler S, McAlister DA, Sabanegh E, Agarwal A. The effect of obesity on sperm disorders and male infertility. *Nat Rev Urol* 2010;7: 153-161.
316. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11: 66.
317. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: Cd007411.
318. Wright C, Milne S, Leeson H. Sperm DNA damage caused by oxidative stress: modifiable clinical, lifestyle and nutritional factors in male infertility. *Reprod Biomed Online* 2014;28: 684-703.
319. Kamal A, Fahmy I, Mansour R, Serour G, Aboulghar M, Ramos L, Kremer J. Does the outcome of ICSI in cases of obstructive azoospermia depend on the origin of the retrieved spermatozoa or the cause of obstruction? A comparative analysis. *Fertil Steril* 2010;94: 2135-2140.
320. Nicopoullos JD, Gilling-Smith C, Almeida PA, Norman-Taylor J, Grace I, Ramsay JW. Use of surgical sperm retrieval in azoospermic men: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2004;82: 691-701.

321. Pasqualotto FF, Rossi-Ferragut LM, Rocha CC, Iaconelli A, Jr., Borges E, Jr. Outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic injection of epididymal and testicular sperm obtained from patients with obstructive and nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2002;167: 1753-1756.
322. Parazzini F, Acaia B, Ricciardiello O, Fedele L, Liati P, Candiani GB. Short-term reproductive prognosis when no cause can be found for recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95: 654-658.
323. Quenby SM, Farquharson RG. Predicting recurring miscarriage: what is important? *Obstet Gynecol* 1993;82: 132-138.
324. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999;14: 2868-2871.
325. Kolte AM, van Oppenraaij RH, Quenby S, Farquharson RG, Stephenson M, Goddijn M, Christiansen OB. Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2014;29: 931-937.
326. Greenberg T, Tzivian L, Harlev A, Serjienko R, Mazor M, Bashiri A. Index pregnancy versus post-index pregnancy in patients with recurrent pregnancy loss. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28: 63-67.
327. 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: 1113-1123.
328. Kaandorp SP, van Mens TE, Middeldorp S, Hutten BA, Hof MH, van der Post JA, van der Veen F, Goddijn M. Time to conception and time to live birth in women with unexplained recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2014;29: 1146-1152.
329. Egerup P, Kolte AM, Larsen EC, Krog M, Nielsen HS, Christiansen OB. Recurrent pregnancy loss: what is the impact of consecutive versus non-consecutive losses? *Hum Reprod* 2016;31: 2428-2434.
330. Cauchi MN, Coulam CB, Cowchock S, Ho HN, Gatenby P, Johnson PM, Lubs ML, McIntyre JA, Ramsden GH, Smith JB et al. Predictive factors in recurrent spontaneous aborters--a multicenter study. *Am J Reprod Immunol* 1995;33: 165-170.
331. Nielsen HS, Steffensen R, Lund M, Egestad L, Mortensen LH, Andersen AM, Lidegaard O, Christiansen OB. Frequency and impact of obstetric complications prior and subsequent to unexplained secondary recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2010;25: 1543-1552.
332. Ooi PV, Russell N, O'Donoghue K. Secondary recurrent miscarriage is associated with previous male birth. *J Reprod Immunol* 2011;88: 38-41.
333. Li J, Liu L, Liu B, Saravelos S, Li T. Recurrent miscarriage and birth sex ratio. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;176: 55-59.
334. Alexander SA, Latinne D, Drebruyere M, Dupont E, Gottlieb W, Thomas K. Belgian experience with repeat immunisation in recurrent spontaneous abortions. In Beard RW and Sharp F (eds) *Early Pregnancy Loss: Mechanisms and Treatment*. 1988. Springer Verlag, London, UK, pp. 355-363.
335. Johnson PM, Chia KV, Risk JM, Barnes RM, Woodrow JC. Immunological and immunogenetic investigation of recurrent spontaneous abortion. *Dis Markers* 1988;6: 163-171.

336. Christiansen OB, Mathiesen O, Lauritsen JG, Grunnet N. Idiopathic recurrent spontaneous abortion. Evidence of a familial predisposition. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990;69: 597-601.
337. Ho HN, Gill TJ, 3rd, Hsieh CY, Yang YS, Lee TY. The prevalence of recurrent spontaneous abortions, cancer, and congenital anomalies in the families of couples with recurrent spontaneous abortions or gestational trophoblastic tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165: 461-466.
338. Kolte AM, Nielsen HS, Moltke I, Degn B, Pedersen B, Sunde L, Nielsen FC, Christiansen OB. A genome-wide scan in affected sibling pairs with idiopathic recurrent miscarriage suggests genetic linkage. *Mol Hum Reprod* 2011;17: 379-385.
339. de Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod* 1990;5:519–28.
340. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994;9:1328–32.
341. Stephenson MD, Sierra S. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a structural chromosome rearrangement. *Hum Reprod* 2006;21:1076–82.
342. Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, Leschot NJ, Bossuyt PM, Goddijn M. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: index [corrected]-control study. *BMJ* 2006;332:759–63. Erratum in: *BMJ* 2006; 332:1012.
343. Carp H, Toder V, Aviram A, Daniely M, Mashiach S, Barkai G. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001;75:678–82.
344. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case–control study. *Hum Reprod* 2002;17:446–51.
345. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, William . 21st ed. New York: McGraw-Hill; 2001. Obstetrics; p. 92. [Google Scholar]
346. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Mizutani E. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2011;29:514–21. [PubMed] [Google Scholar]
347. McNamee K, Dawood F, Farquharson R. Recurrent miscarriage and thrombophilia: An update. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012;24:229–34. [PubMed] [Google Scholar]
348. Branch DW, Gibson M, Silver RM. Clinical practice. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med.* 2010;363:1740–7. [PubMed] [Google Scholar]
349. Penta M, Lukic A, Conte MP, Chiarini F, Fioriti D, et al. Infectious agents in tissues from spontaneous abortions in the first trimester of pregnancy. *New Microbiol* 2003;26:329–37
350. Παθολογία της Κύησης Εμμανουήλ Ε. Σαλαμαλέκης MENDOR Editions S.A. 2008 Τόμος 2^{ος} σελ.15
351. Mueller-Eckhardt G, Mallmann P, Neppert J, Lattermann A, Melk A, Heine O, Pfeiffer R, Zingsem J, Domke N, Mohr-Pennert A. Immunogenetic and serological investigations in nonpregnant and in pregnant women with a history of recurrent spontaneous abortions. German RSA/IVIG Study Group. *J Reprod Immunol* 1994;27: 95-109.
352. Calleja-Agius J, Jauniaux E, Muttukrishna S. Inflammatory cytokines in maternal circulation and placenta of chromosomally abnormal first trimester miscarriages. *Clin Dev Immunol* 2012;2012: 175041.
353. Piosik ZM, Goegebeur Y, Klitkou L, Steffensen R, Christiansen OB. Plasma TNF-alpha

levels are higher in early pregnancy in patients with secondary compared with primary recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2013;70: 347-358.

354. Lee SK, Na BJ, Kim JY, Hur SE, Lee M, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Determination of clinical cellular immune markers in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2013;70: 398-411.

355. Makhseed M, Raghupathy R, Azizieh F, Omu A, Al-Shamali E, Ashkanani L. Th1 and Th2 cytokine profiles in recurrent aborters with successful pregnancy and with subsequent abortions. *Hum Reprod* 2001;16: 2219-2226.

356. Kruse C, Varming K, Christiansen OB. Prospective, serial investigations of in-vitro lymphocyte cytokine production, CD62L expression and proliferative response to microbial antigens in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2003;18: 2465-2472.

357. Amani D, Dehaghani AS, Zolghadri J, Ravangard F, Niikawa N, Yoshiura K, Ghaderi A. Lack of association between the TGF-beta1 gene polymorphisms and recurrent spontaneous abortion. *J Reprod Immunol* 2005;68: 91-103.

358. Zhang B, Liu T, Wang Z. Association of tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphisms (-308G/A, -238G/A) with recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis. *Hum Immunol* 2012;73: 574-579.

359. Choi YK, Kwak-Kim J. Cytokine gene polymorphisms in recurrent spontaneous abortions: a comprehensive review. *Am J Reprod Immunol* 2008;60: 91-110.

360. Medica I, Ostojic S, Perez N, Kastrin A, Peterlin B. Association between genetic polymorphisms in cytokine genes and recurrent miscarriage--a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2009;19: 406-414.

361. Michels TC. Chronic endometritis. *Am Fam Physician*. 1995;52(1):217-222.

362. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyin LA, Amortegui AJ, Sweet RL. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet Gynecol*. 2012;120(1):37-43.

363. Greenwood SM, Moran JJ. Chronic endometritis: morphologic and clinical observations. *Obstet Gynecol*. 1981;58(2):176-184.

364. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, et al. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75(1):13-22.

365. Kitaya K, Yamaguchi T, Yasuo T, Okubo T, Honjo H. Post-ovulatory rise of endometrial CD16(-) natural killer cells: in situ proliferation of residual cells or selective recruitment from circulating peripheral blood? *J Reprod Immunol*. 2007;76(1-2):45-53.

366. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, Tinelli R, Salianni N, Resta L, et al. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;68(2):108-115.

367. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(6):602-602. e1-602e16.

368. Ness RB, Soper DE, Holley RL, Peipert J, Randall H, Sweet RL, et al. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(5):929-937.

369. Jindal UN, Verma S, Bala Y. Favorable infertility outcomes following anti-tubercular treatment prescribed on the sole basis of a positive polymerase chain reaction test for endometrial tuberculosis. *Hum Reprod.* 2012;27(5):1368–1374.
370. Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, Jauregui R, Vankeirsbilck N, Weyers S, et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ.* 2016;4:e1602–e1602.
371. Cowling P, McCoy DR, Marshall RJ, Padfield CJ, Reeves DS. Bacterial colonization of the non-pregnant uterus: a study of pre-menopausal abdominal hysterectomy specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1992;11(2):204–205.
372. Møller BR, Kristiansen FV, Thorsen P, Frost L, Mogensen SC. Sterility of the uterine cavity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995;74(3):216–219.
373. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, Garcia R, Rendi M, Agnew K, et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(5):611–611. e1-9.
374. Espinoza J, Erez O, Romero R. Preconceptional antibiotic treatment to prevent preterm birth in women with a previous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):630–637.
375. Eckert LO, Moore DE, Patton DL, Agnew KJ, Eschenbach DA. Relationship of vaginal bacteria and inflammation with conception and early pregnancy loss following in-vitro fertilization. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2003;11(1):11–17.
376. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril.* 2011;95(3):1156–1158.
377. Zolghadri J, Momtahan M, Aminian K, Ghaffarpasand F, Tavana Z. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;155(2):217–220.
378. McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril.* 2014;101(4):1026–1030.
379. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U, et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci.* 2014;21(5):640–647.
380. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2015;104(4):927–931.
381. Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, Garipey G, Kadoch IJ, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril.* 2016;105(1):106–110.