

RANI GUBITAK TRUDNOĆE NAKON PROCESA POTPOMOGNUTE OPLODNJE

SPONTANEOUS ABORTION AFTER ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY

Aleks Finderle¹, Oleg Petrović¹

SAŽETAK

Spontani pobačaj je gubitak trudnoće prije navršenih 20 tjedana s težinom ploda manjom od 500 grama. Rana trudnoća nakon potpomognute oplodnje nosi povećan rizik za spontani pobačaj u odnosu na spontano započete trudnoće, a uzroci gubitka trudnoće, osim uobičajenih, imaju i određene specifičnosti. U etiologiji spontanijih pobačaja spominju se genetski, anatomski, endokrinološki, upalni, imunološki i ostali čimbenici. U novije vrijeme, uvođenjem novih dijagnostičkih metoda, utvrđena je veća učestalost pojedinih uzroka spontanijih pobačaja poput sindroma antifosfolipidnih protutijela, trombofilije i sl. Napretkom operacijskih i drugih metoda liječenja povećava se broj uzroka spontanijih pobačaja koji se mogu uspješno liječiti.

Ključne riječi: potpomognuta oplodnja, spontani pobačaj

UVOD

Klinička (ili biokemijska) potvrda trudnoće nakon procesa potpomognute oplodnje za ženu predstavlja ostvarenje cilja nakon često dugotrajnih i mukotrpnih postupaka, no to je samo dio problema koji se očekuje. Poznato je da su takve trudnoće povezane s većom učestalošću različitih komplikacija od kojih je za početno razdoblje važan rizik od

ABSTRACT

Spontaneous abortion is defined as pregnancy loss before 20 weeks gestation, as based on last menstrual period, or the delivery of a fetus that weights less than 500 g. Early pregnancy after assisted reproduction has increased risk for spontaneous abortion in confront of spontaneous pregnancies. There is no difference in etiologies of spontaneous abortion after IVF and the most common are genetic, anatomic, endocrine, infectious, autoimmune and other causes. The frequency of clinically recognized abortion is about 15 to 20% and chromosomal abnormalities cause at least half of them. With genetic counseling and preimplantation genetic diagnosis there is a possibility to decrease number of spontaneous abortion caused by genetic causes. Recently, as a consequence of new diagnostic technologies development there is increase of some other causes of early pregnancy loss as a antiphospholipid syndrome (APS) and thrombophilia.

Key words: assisted reproduction, spontaneous abortion

pobačaja, veći nego u trudnica koje su začele spontano, što je još jedna potvrda činjenice da se trudnoće nakon umjetne oplodnje smatraju rizičnima¹. U ovom prikazu najčešćih mogućih uzroka spontanijih pobačaja osobita je pozornost posvećena posebnostima gubitka ranih trudnoća nastalih nekom od metoda potpomognute oplodnje.

Spontani pobačaj se definira kao neželjeni gubitak trudnoće prije navršenog 20. tjedna s težinom fetusa manjom od 500 grama. Ukoliko u iste žene do spontanog pobačaja dođe tri ili više puta, govorimo o habitualnim pobačajima².

¹ Katedra za ginekologiju i opstetriciju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Primljeno: 27. 9. 2007.

Prihvaćeno: 25. 10. 2007.

Adresa za dopisivanje: Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka. E-mail: Aleks.Finderle@medri.hr

Vjerojatnost da će doći do spontanog pobačaja raste s brojem prethodnih spontanih pobačaja i ona iznosi oko 25% (klinički utvrđenih trudnoća) nakon dva spontana pobačaja, 30% nakon tri izgubljene trudnoće itd.²

Spontani pobačaj jedna je od najčešćih komplikacija rane trudnoće, a učestalost mu je mnogo veća nego što se klinički prepoznaje. U skupini spontano začetih trudnoća, oko 15-20% utvrđenih trudnoća završava spontanim pobačajem, no danas se smatra da čak 70% oplodnji završava neuspjehom³. Najveći dio ovih trudnoća propada vrlo rano, čak i prije izostanka menstruacije.

Istraživanja u kojima se određivao hormon humani korionski gonadotropin (hCG) u serumu kao dokaz trudnoće (tzv. biokemijska trudnoća), potvrdila su da se oko 30% trudnoća pobaci nakon implantacije⁴.

U trudnoćama nakon procesa potpomognute oplodnje rizik za spontani pobačaj još je veći, što se lako može objasniti posljedicom različitih umjetnih djelovanja na fiziološka zbivanja za vrijeme oplodnje i najranije trudnoće, kao što su primjerice hormonska stimulacija jajnika, intrauterini transfer više od jednog oplođenog jajašca i sl. Treba uzeti u obzir i mogućnost da rizični čimbenici za spontani pobačaj mogu biti isti oni koji su doveli do neplodnosti. Sigurno je da je veća učestalost prepoznatih gubitaka rane trudnoće nakon umjetne oplodnje dijelom posljedica rane dijagnostike, koja se u takvih trudnoća u pravilu odvija ranije nego u spontano začetih.

Etiologija spontanih pobačaja vrlo je raznolika i najčešće podrazumijeva genetske, anatomske, endokrinološke, upalne, imunološke i ostale čimbenike. Učestalost pojedinih uzroka spontanih pobačaja nakon procesa potpomognute oplodnje razlikuje se u odnosu na populaciju spontanih trudnoća s obzirom na to da se radi o trudnicama koje su često prethodno bile podvrgnute određenim terapijskim postupcima i liječenju. Tako će, primjerice, neke anatomske anomalije koje je moguće kirurški korigirati, u pravilu biti rjeđi uzrok spontanih pobačaja u trudnica obrađenih i liječenih radi neplodnosti. Uzroci spontanih pobačaja često su kombinacije dvaju ili više uzroka. Procjenjuje se da uspješnost otkrivanja uzroka ne prelazi 40%⁵.

GENETSKI ČIMBENICI

Radi se o najčešćoj etiologiji koja čini više od 50% svih uzroka spontanih pobačaja. Osobito se to odnosi na rane spontane pobačaje do veličine ploda (udaljenost tjeme-trtica) od 30 mm. Kromoso-

mpatije se javljaju u 8% svih zametaka, a opterećuju oko 0,5% novorođene djece⁶. Neki raniji radovi govorili su u prilog tezi da je umjetna oplodnja povezana s većom učestalošću malformacija ploda, ali novija istraživanja to nisu potvrdila¹.

Genetski čimbenici kao uzroci spontanih pobačaja mogu biti aneuploidije, strukturne anomalije kromosoma te monofaktorski i multifaktorski uzroci.

Aneuploidije su poremećaji u broju kromosoma. Najčešće su autosomalne trisomije koje čine oko polovicu svih genetski uzrokovanih pobačaja, a među njima većinu čine trisomije kromosoma 16, 21 i 22. Interesantno je spomenuti da oko dvije trećine trisomija 21 (Down sindrom) završe kao pobačaj, a samo trećina plodova se razvije do stupnja sposobnog za život. Dosad su zabilježene trisomije svih autosomalnih kromosoma kao uzrok pobačaja, osim trisomije kromosoma 1, koja je utvrđena samo nakon *in vitro* fertilizacije, što znači da ovakav poremećaj uzrokuje odumiranje zametka u preimplantacijskom razdoblju⁷. Osim navedenih, u aneuploidije se ubrajaju i poliploidije, najčešće triploidije, koje uzrokuju oko 15% spontanih pobačaja, te monosomije, od kojih najčešća, monosomija X (45, X – Turnerov sindrom), uzrokuje do 25% pobačaja. Monosomije su osobito učestale u parova koji su se podvrgnuli potpomognutoj oplodnji nakon višestrukih spontanih pobačaja⁸.

Strukturne anomalije kromosoma čine oko 3% spontanih pobačaja koji su posljedica citogenetskih poremećaja. Najčešće se nasljeđuju od majke, s obzirom na to da u muškaraca nositelja takvih promjena često uzrokuju infertilitet i smanjenu koncentraciju spermija, no to ne mora biti slučaj pri nekim postupcima potpomognute oplodnje. Najčešće strukturalne anomalije su translokacije. Ovisno o mogućem gubitku genetskog materijala, razlikujemo balansirane i nebalansirane translokacije. Najčešće su recipročne balansirane i Robertsonove recipročne translokacije (balansirane ili nebalansirane). Polovica nebalansiranih translokacija se ne nasljeđuje, već one nastaju prilikom gametogeneze. Zametak kojemu je jedan od roditelja nositelj balansirane translokacije može imati normalan kariotip ili biti nositelj balansirane translokacije kao i jedan od roditelja, ali može imati i trisomiju ili monosomiju, koje tada mogu uzrokovati spontani pobačaj. Ostale strukturne anomalije kromosoma kao što su delecije, inverzije, prstenasti kromosomi i izokromosomi znatno su rjeđe, ali i one mogu biti uzrok spontanog pobačaja⁹.

Preostali genetski uvjetovani spontani pobačaji nastaju zbog brojnih poznatih i nepoznatih poremećaja koji su određeni promjenama jednog gena (nasljeđuju se prema Mendelovim zakonima) ili su određeni poligenkim i/ili multifaktorskim promjenama.

Mogućnost neuspjeha trudnoće radi nekog genetskog poremećaja nakon procesa potpomognute oplodnje nije manja nego nakon spontane oplodnje.

Zbog navedenih razloga genetsko savjetovanje je neizostavni postupak u parova kod kojih postoji sumnja na genetsku podlogu njihovih reproduktivskih problema¹⁰. Potreban je individualni pristup prilikom donošenja odluke o daljnjim postupcima kao što su biopsija korionskih resica ili amniocenteza za potrebe citogenetske analize. Danas se u nekim centrima pruža mogućnost preimplantacijske dijagnostike kojom je moguće otkriti većinu kromosomskih poremećaja tek oplođenog jajašca¹¹.

ANATOMSKI ČIMBENICI

Radi se o velikoj skupini prirodnih i stečenih promjena genitalnog trakta, za koje se tvrdi da mogu biti uzroci ponovljenim pobačajima u općoj populaciji trudnica i do 15%, a prema drugom izvoru ovakve se promjene mogu naći u 27% žena koje su imale barem jedan spontani pobačaj¹². Tijekom priprema žene za potpomognutu oplodnju, većina se ovih anatomskih promjena otkrije, a dobar dio i korigira, što znači da su ovi čimbenici u spontanim pobačajima nakon potpomognute oplodnje rjeđi nego u ostale populacije.

Od prirodnih anomalija genitalnog trakta najvažnije su one koje nastaju kao posljedica nepotpunog spajanja Müllerovih cijevi u embrionalnom razdoblju. Septirani, dvorogi i dvostruki uterus najčešće su varijante, a spontani pobačaji nastaju kao posljedica nedostatnog prostora za razvoj uredne trudnoće ili se radi o poremećenoj placentaciji¹³.

Intrauterine adhezije nastaju najčešće kao posljedica kiretaže ili endometritisa te mogu spriječiti uredan razvoj trudnoće.

Miomi maternice, ovisno o njihovoj veličini i položaju, na različite načine mogu utjecati na početnu trudnoću. Smatra se da su submukozni miomi najčešće povezani sa spontanim pobačajima koje uzrokuju ometajući nidaciju, smanjujući prostor materišta potreban za rast i razvoj ploda, provociranjem kontrakcija ili remećenjem normalne vaskularizacije¹⁴.

Cervikoistmična inkompetencija je slabost spomenutog segmenta uterusa, koji ima funkciju sfinktera čija je glavna uloga sprječavanje spontanog pobačaja ili prijevremenog poroda. Ovo stanje može biti primarno, uz neke prirodene malformacije maternice, ili sekundarno, kao posljedica određenih zahvata na vratu maternice (kiretaža, konizacija i sl.).

ENDOKRINOLOŠKI ČIMBENICI

Najčešće spominjani endokrinološki uzrok spontanih pobačaja je insuficijencija žutog tijela. Najjasniju potvrdu značaja ovog poremećaja predstavlja neizostavni gubitak trudnoće u slučaju operativnog odstranjenja žutog tijela prije sedmog tjedna gestacije. U novije vrijeme isto potvrđuje antiprogesteronski učinak preparata RU486 koji se u nekim zemljama koristi kao induktor pobačaja. Do danas nisu usuglašeni kriteriji za postavljanje dijagnoze insuficijencije žutog tijela, a prema nekim autorima spomenuti poremećaj bi mogao biti odgovoran za spontani pobačaj u približno 17% slučajeva. Podatci o učinkovitosti nadoknade progesterona u liječenju ovog poremećaja isto su tako kontradiktorni¹⁵.

Dijabetes ovisan o inzulinu, ukoliko nije dobro reguliran, povezan je s povećanim brojem spontanih pobačaja i malformacija. Ova bolest poznata je kao uzrok neplodnosti. Dobra regulacija glikemije, koja se vrednuje određivanjem hemoglobina A1c u serumu, smanjuje učestalost pobačaja na razinu ostale populacije¹⁶.

Poznati su i drugi endokrinološki poremećaji koji dovode do veće učestalosti spontanih pobačaja. Najčešće se među njima spominju hiperprolaktinemija, hiperandrogenemija i poremećaji funkcije štitnjače¹⁷.

UPALNI ČIMBENICI

Upala može izazvati spontani pobačaj i ta je činjenica već odavno poznata, no čini se da je učestalost ovog uzroka manja nego što se prije mislilo. Prema nekim istraživanjima, upalna etiologija može se dokazati u oko 5% spontanih pobačaja¹⁸.

Velik je broj uzročnika za koje je dokazano da mogu dovesti do spontanog pobačaja, a njihovi se mehanizmi izazivanja pobačaja razlikuju. Najčešće se spominju korioamnionitis i izravna infekcija plodasposljedičnom placentarnom insuficijencijom, no do pobačaja može doći i zbog kronične infekcije endometrija koji tada nije sposoban primiti ni prehraniti oplođeno jajašce. Upalni proces može

provocirati stvaranje toksičnih tvari, ali i aktivirati određene imunološke mehanizme koji posredno ugrožavaju trudnoću.

Detekcija i liječenje upala rodnice i cerviksa uobičajeni su postupci u okviru liječenja infertiliteta, iako je njihova učinkovitost još uvijek upitna¹⁹. Osobitu pozornost treba obratiti na sprječavanje moguće propagacije infekcije u gornje dijelove genitalnog trakta prilikom histerosalpingografije ili drugih dijagnostičkih postupaka u sklopu obrade sterilizacije.

Premda se neki uzročnici infekcija povezuju s pojavom habitualnih pobačaja (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*), intenzivna dijagnostika i liječenje u takvih žena nisu rezultirali značajnim poboljšanjem njihovog fertiliteta²⁰.

Poznat je značaj koji ima *Chlamydia trachomatis* kao uzročnik sterilizacije. Serološka istraživanja potvrdila su povezanost infekcije sa spomenutim uzročnikom i pojave pobačaja, osobito u žena s rekurentnim pobačajima. Mikrobiološkom detekcijom ovog uzročnika u ranoj trudnoći nije postignuta očekivana korist i smanjenje učestalosti spontanog pobačaja²¹.

IMUNOLOŠKI ČIMBENICI

Brojne su dosadašnje teorije nastojale objasniti imunološke aspekte uredne trudnoće, ali i različitih patoloških stanja u trudnoći. Jedan od imunoloških poremećaja humoralnog mehanizma plijeni u novije vrijeme posebnu pozornost s obzirom na dobre mogućnosti dijagnostike i uspješno liječenje. Radi se o sindromu antifosfolipidnih protutijela. Antifosfolipidna protutijela predstavljaju skupinu heterogenih i nespecifičnih autoantitijela protiv negativno nabijenih fosfolipida koji su uglavnom sastavni dijelovi staničnih membrana. Pojava ovih antitijela u organizmu povezuje se sa sklonošću javljanja arterijske ili venske tromboze, što se može odraziti različitim kliničkim pojavama, a one se zajedno svrstavaju u spomenuti sindrom. Klinički značaj ovog sindroma za trudnoću je taj što može dovesti do pobačaja, ali i nekih drugih poremećaja trudnoće kao što su intrauterini zastoj rasta, preeklampsija i intrauterina smrt²². Osim mikro-tromboza u krvnim žilama posteljice, patofiziološki mehanizmi koji dovode do nepovoljnih ishoda trudnoće uključuju još poremećenu placentaciju i aktivaciju komplementa²³.

Dvije su osnovne vrste antifosfolipidnih antitijela u ovom sindromu, a to su lupus antikoagulant (LAC) i antikardiolipinska antitijela (aCL), pa je

dokaz njihovog porasta u serumu jedan od kriterija za dijagnosticiranje ovog sindroma. Drugi kriterij je barem jedan slučaj dokazane venske ili arterijske tromboze i/ili tri ili više spontanog pobačaja nakon 10 tjedana gestacije, jedna ili više smrti morfološki normalnog ploda nakon 10 tjedana gestacije ili jedan ili više prijevremenih poroda prije 34 tjedana gestacije uz izraženu preeklampsiju ili placentarnu insuficijenciju²⁴.

U početku se vjerovalo da LAC i aCL predstavljaju samo biološke markere ovog sindroma, ali novija istraživanja upućuju na to da se radi o aktivnim agensima patofizioloških zbivanja koji na desetak različitih načina dovode do poremećaja koagulacije.

Antifosfolipidna antitijela se mogu pronaći u oko 1% zdravih trudnica, dok im učestalost u trudnica s opterećenom anamnezom doseže iznad 15%.

Liječenje žena sa spomenutim sindromom sastoji se od uvođenja niskomolekularnih heparinskih preparata, a počinje se provoditi odmah nakon potvrde trudnoće pa sve do kraja puerperija. Osim navedenog, u liječenje se mogu uključiti i niske doze acetilsalicilne kiseline te visoke intravenozne doze imunoglobulina^{25,26}.

LITERATURA

1. Olivennes F, Ranchin R, Ledee N i sur. Perinatal outcome and developmental studies on children born after IVF. *Hum Reprod Update* 2002;8:117-28.
2. Ivanišević M. Habitualni pobačaji. U: Kurjak A i sur. *Ginekologija i perinatologija*. Varaždinske Toplice: Tonimir, 2003:275-84.
3. Edmonds DK, Lindsay KI, Miller JF. Early embryonic mortality in women. *Fertil Steril* 1982;38:447-53.
4. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF i sur. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988;319:189-94.
5. Bricker L, Farquharson RG. Types of pregnancy loss in recurrent miscarriage: implications for research and clinical practice. *Hum Reprod* 2002;17(5):1345-50.
6. Byrne JL, Ward K. Genetic factors in recurrent abortion. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37(3):693-704.
7. Watt JL, Templeton AA, Messinis I i sur. Trisomy 1 in an eight cell human pre-embryo. *J Med Genet* 1987;24(1):60-4.
8. Simon C, Rubio C, Vidal F i sur. Increased chromosomal abnormalities in human preimplantation embryos after in vitro fertilization in patients with recurrent miscarriage. *Reprod Fertil Dev* 1998;10:87-92.
9. Fryns JP, Van Buggenhout G. Structural chromosome rearrangements in couples with recurrent fetal wastage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;81:171-6.

10. Poland BJ, Miller JR, Jones DC, Trimble BK. Reproductive counseling in patients who have had a spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127(7):685-91.
11. Munne S, Fischer J, Warner A i sur. Preimplantation genetic diagnosis significantly reduces pregnancy loss in infertile couples: a multicenter study. *Fertil Steril* 2006;85(2):326-32.
12. Propst AM, Hill JA III. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18:341-50.
13. Raga F, Bauset C, Remohi J i sur. Reproductive impact of congenital mullerian anomalies. *Hum Reprod* 1997;12:2277-81.
14. Bajekal N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Hum Reprod Update* 2000;6:614-20.
15. Hofmann GE, Khoury J, Thie J. Recurrent pregnancy loss and diminished ovarian reserve. *Fertil Steril* 2000;74:1192-5.
16. Miodovnik M, Skillman C, Holroyde JC i sur. Elevated maternal glycohemoglobin in early pregnancy and spontaneous abortion among insulin-dependent diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153(4):439-42.
17. Coulam CB, Stern JJ. Endocrine factors associated with recurrent spontaneous abortion. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37(3):730-44.
18. Summers PR. Microbiology relevant to recurrent miscarriage. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37:722-9.
19. Llahi-Camp JM, Rai R, Ison C i sur. Association of bacterial vaginosis with a history of second trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1996;11:1575-8.
20. Harwick HJ, Purcell RH, Iuppa JB, Fekety FR Jr. Mycoplasma hominis and abortion. *J Infect Dis* 1970;121(3):260-8.
21. Paukku M, Tulppala M, Puolakkainen M i sur. Lack of association between serum antibodies to Chlamydia trachomatis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 1999;72:427-30.
22. Eblen AC, Gercel-Taylor C, Shields LB i sur. Alterations in humoral immune responses associated with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2000;73:305-13.
23. Meroni PL. Antiphospholipid antibodies as cause of pregnancy loss. U: Rukavina D, Chaouat G. ur. Embryo implantation: from basics to clinics. Proceedings of the first EMBIC Summer school. Rijeka: Medical faculty, 2006:193-202.
24. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T i sur. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11.
25. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D i sur. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(5):1318-23.
26. Kutteh WH, Ermel LD. A clinical trial for the treatment of antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss with lower dose heparin and aspirin. *Am J Reprod Immunol* 1996;35(4):402-7.