

# Habitualni pobačaj - obrada, liječenje i aktivnosti primalje

---

**Bralić, Kristina**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split / Sveučilište u Splitu**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:582304>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-11**

*Repository / Repozitorij:*



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija  
SVEUČILIŠTE U SPLITU

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



SVEUČILIŠTE U SPLITU  
Podružnica  
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
PRIMALJSTVO

**Kristina Bralić**

**HABITUALNI POBAČAJ – OBRADA, LIJEČENJE I  
AKTIVNOSTI PRIMALJE**

**Završni rad**

Split, 2019.

SVEUČILIŠTE U SPLITU  
Podružnica  
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
PRIMALJSTVO

**Kristina Bralić**

**HABITUALNI POBAČAJ – OBRADA, LIJEČENJE I  
AKTIVNOSTI PRIMALJE  
RECURRENT MISCARRIAGE –ANALYSIS,  
TREATMENT AND ACTIVITIES OF A MIDWIFE**

**Završni rad / Bachelor's Thesis**

Mentor:

**doc. dr. sc. Marko Dražen Mimica, prim. dr. med.**

Split, 2019.

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. Učestalost pobačaja.....	2
1.2. Uzroci pobačaja.....	3
<b>2. CILJ RADA</b> .....	<b>5</b>
<b>3. RASPRAVA</b> .....	<b>6</b>
3.1.Uzroci habitualnih pobačaja.....	6
3.1.1. Anomalije i oštećenja zametka.....	6
3.1.2. Imunološki poremećaji prepoznavanja i tolerancije antigenski stranog fetalnog tkiva.....	8
3.1.3. Endokrinološki uzroci .....	10
3.1.4. Fragmentacija DNA spermija.....	11
3.1.5.Greška u odabiru embrija .....	12
3.1.6.Malformacije maternice .....	13
3.1.7.Insuficijencija materničnog vrata .....	14
3.1.8.Bolesti majke ili ploda.....	14
3.1.9.Način života.....	15
3.1.10.Okolišna onečišćenja, trauma fetusa .....	17
3.2.Primaljska skrb.....	17
3.3.Klinička slika .....	18
3.4.Obrada nakon habitualnog pobačaja .....	19
3.5.Liječenje parova s habitualnim pobačajem .....	20
<b>4. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>23</b>
<b>5. SAŽETAK</b> .....	<b>25</b>
<b>6. SUMMARY</b> .....	<b>27</b>
<b>7. LITERATURA</b> .....	<b>29</b>
<b>8. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>37</b>

## 1. UVOD

Iako postoje različite definicije, spontani pobačaj danas se definira kao neželjeni završetak trudnoće prije navršena 22 tjedna trudnoće ili gubitak ploda mase manje od 500 grama. Kada dođe do uzastopnog gubitka dviju ili više trudnoća, tada govorimo o habitualnom pobačaju. Ako žena ni jednu trudnoću nije iznijela do razdoblja sposobnosti djeteta za preživljavanje tada govorimo o primarnom habitualnom pobačaju (1).

U žena kod kojih se spontani pobačaji i porodi djeteta sposobnog za život naizmjenično pojavljuju govorimo o sekundarnom habitualnom pobačaju. Za ponavljani pobačaj je tipično da se uvijek događa u istom razdoblju trudnoće, a žene sa sekundarnim habitualnim pobačajem uvijek imaju bolju prognozu nego one s primarnim (1).

Spontani pobačaj je česta pojava, zbog čega zahtijeva da mu se pristupa kao zasebnom kliničkom entitetu rane trudnoće. Gubitak trudnoće koji se dogodi nakon pozitivnog urinarnog humanog korionskog gonadotropina (hCG) ili povišenog serumskog  $\beta$ -hCG, ali prije ultrazvučne ili histološke verifikacije, definira se kao *biokemijski gubitak trudnoće* (2).

Spomenuta pojava se događa prije navršenih 5 tjedana trudnoće. Pojam kliničkog pobačaja se koristi kada ultrazvučni pregled ili histološki dokazi potvrđuju postojanje intrauterine trudnoće. Klinički pobačaji se mogu podijeliti na rani gubitak trudnoće (prije 12tjedanatrudnoće) i kasni gubitak trudnoće (od 12 do 22tjedna trudnoće) (2).

Klinički pobačaj je česta komplikacija rane trudnoće. U posljednjih nekoliko godina došlo je do novih otkrića u području imunogenetike i citogenetike, te se s napretkom medicine bolje razumije implantacija i interakcija majke i embrija. Otvorili su se novi putovi za istraživanje njezine prevencije i liječenja te se nude nove spoznaje o mogućim uzrocima ovog stanja (3).

## 1.1. Učestalost pobačaja

Ljudska reprodukcija karakterizirana je svojom neučinkovitosti. Kod žena koje su pokušavale zatrudnjeti provodila su se istraživanja uz pomoć specifičnih dnevnih urinarnih hCG testova u žena s kratkotrajno odgođenom mjesečnicom, te je kod njih utvrđen visoki broj pozitivnih nalaza (3).

Istraživanja su pokazala da se na svakih 100 oplođenih jajnih stanica rodi prosječno 10 do 25 djece. Većina se trudnoća izgubi spontanom pobačajem i to najveći broj na samom početku trudnoće u razdoblju predimplantacijskog embrija i u ranoj fazi implantacije (3).

Postoji vjerovanje kako će upotreba nekih novih biljega još prije rane trudnoće vjerojatno pokazati još veći broj gubitaka ranih trudnoća. Zbog velikog broja pobačaja ljudska fertilitet je vrlo niska, stoga se u današnje vrijeme gubitak jedne trudnoće već smatra ozbiljnim problemom te se napušta dosadašnji stav da se obrada vrši tek nakon najmanje dvije izgubljene trudnoće. Habitualni pobačaj odnosno gubitak dvaju ili više trudnoća javlja se u oko 11% trudnica. Nakon što izgube tri ili više trudnoća mogućnost ponovnog gubitka iznosi između 30-40% dok vjerojatnost da će roditi živo dijete iznosi 60-70% (1).

Prema procjeni, oko 30% ljudskih oplodnji izgubi se prije nego što dođe do implantacije i još 30% nakon implantacije, ali prije početka slijedeće menstruacije, odnosno u trećem ili četvrtom tjednu trudnoće. Takav pobačaj se naziva pretklinički gubitak trudnoće (4).

Incidencija ranog kliničkog gubitka trudnoće procjenjuje na 15% oplodnji sa značajnom varijacijom prema dobi. Učestalost ranih kliničkih pobačaja se kreće od 10% kod žena u dobi od 20 do 24 godine do 51% kod žena u dobi od 40 do 44 godine (5).

Kasni pobačaji koji se javljaju između 12. i 22. Tjedna, rijetki su i čine oko 4% ishoda trudnoće. Kad se uspoređi sa sporadičnim pobačajem, učestalost habitualnih pobačaja značajno je niža bez obzira jesu li klinički pobačaji uključeni. Ako se govori samo o kliničkim pobačajima, prevalencija iznosi 0,8% do 1,4% (6).

## 1.2. Uzroci pobačaja

Uzroci spontanih pobačaja mogu biti razni, ali najčešći među njima su pobačaji uzrokovani genskim anomalijama, trombofilijama, anomalijama zametka ili maternice, endokrinopatijama, imunološkim poremećajima te raznim okolišnim čimbenicima. Čak polovica uzroka spontanih pobačaja je idiopatska (1).

Prihvaćena je pretpostavka da spontani pobačaji koji se dogode prije nego što se embrij razvio predstavljaju normalnu pojavu s kojom se sprečava rođenje velikog broja djece s teškim i ozbiljnim malformacijama i kromosomskim aberacijama koje su u velikom broju slučajeva nespojive sa životom. Ovu pretpostavku podržavaju i klinička istraživanja u kojima se pomoću embrioscopa procjenjuje fetalna morfologija. Malformacije fetusa primijećene su u 85% slučajeva ranih kliničkih gubitaka (7).

Također, gore opisanim istraživanjem pokazalo se kako je abnormalan kariotip ustanovljen kod približno 75% fetusa. Česte su fetalne kromosomske aneuploidije koje nisu naslijeđene. U nedavnoj studiji koja koristi usporednu genomsku hibridizaciju za proučavanje kromosomskog komplementa svih blastomera u predimplantaciji ljudskih embrija, utvrđeno je kako u 90% slučajeva postoji barem jedna kromosomska aberacija u jednoj ili više stanica (8).

Iako je dokazano kako će većina fetusa s teškim razvojnim defektima umrijeti u maternici, neki fetusi s aneuploidijom mogu preživjeti do termina poroda (9). Statistike pokazuju da je najčešća trisomija 21. kromosoma, a 80% pogođenih oplodjenih jajnih stanica propada u maternici ili u ranom neonatalnom razdoblju (10).

Najčešće je dodatni kromosom majčinog podrijetla, a rizik se povećava s dobi majke te se smatra biološkom a ne patološkom pojavom. Fetalne kromosomopatije se pojavljuju u 29% do 60% slučajeva kod žena s habitualnim pobačajima. Povećanjem broja pobačaja incidencija kromosomskih aberacija se smanjuje, što ukazuje na druge uzroke spontanih gubitaka kod parova s višestrukim pobačajima (11).

Očekivano je kako će u budućnosti fetalni genetski materijal potreban za izvođenje dijagnostičkih testova biti u cijelosti moguće izolirati iz majčinske plazme. Biti će to

rutinski postupak i vjerojatno će zamijeniti uzimanje uzorka koriona i plodne vode za prenatalnu dijagnozu fetalnih genetskih bolesti (12).

Danas se DNA fetalnih stanica može izolirati iz majčinske cirkulacije, od sedmog tjedana trudnoće, a već su objavljena brojna istraživanja gdje su primijenjene tehnike sekvenciranja sljedeće generacije za otkrivanje fetalnih aneuploidija u slobodnoj fetalnoj DNA (13).

Budući da je evidentno kako će uskoro biti moguće vidjeti cijeli genom fetusa iz slobodne DNA fetusa u majčinskoj cirkulaciji, postići će se bolji uvid u odnosu na kromosomske aberacije i u odnosu na pojedinačne genske poremećaje kao uzroke sporadičnog i ponavljajućeg pobačaja (14).



## **2. CILJ RADA**

Cilj ovog rada je prikazati važnost primaljske skrbi u procesu obrade, liječenja i analize habitualnih pobačaja, njegove najčešće uzroke i rizike ponašanja koji dovode do istoga, obradu parova, nova istraživanja i napretke u njihovom liječenju.

## **3. RASPRAVA**

### **3.1. Uzroci habitualnih pobačaja**

Uzroci habitualnih pobačaja su razni. Poznavanje istih od velike je važnosti za razumijevanje ovog područja znanosti. Tendencija istraživanja koja se kontinuirano provode jest prepoznavanje istih s ciljem prevencije mogućih faktora koji rezultiraju neželjenim posljedicama. Dalje u tekstu, obrađeni su neki poznati uzroci kao i pozadina istih (1).

#### **3.1.1. Anomalije i oštećenja zametka**

Kao uzroci anomalija zametka navode se kromosomopatije, infekcije, genopatije te oštećenja raznim toksinima, otrovima, fizikalnim ili kemijskim agensima. Većina pobačaja, čak 70% ranih i oko 30% kasnih uzrokovano je raznim kromosomopatijama te anomalijama ploda. Također, isti uzrokuju i pojavu od približno 3% mrtvorodne djece. Kod parova koji su imali samo jedan pobačaj, većinom se ne radi o kromosomopatijama ploda, a kod parova s habitualnim pobačajima česte su autosomne trisomije, poliplodije i manjak jednog X-kromosom. U 3-8% parova s habitualnim pobačajem očekivana je pojava, pri karioitipizaciji roditeljskoga genoma, nebalansirana translokacija, prstenasti kromosom, mozaicizam spolnih kromosoma ili inverzije (1).

Kariotipizacijom se ne mogu otkriti anomalije pojedinih gena ili pogreške mejoze. Takve financijski zahtjevne metode poput FISH-a i PCR-a nisu svima dostupne. Mnoge bolesti, poput mozaicizama, genopatije, naslijeđene trombofilije, pogreške prepisivanja genoma i mnoge druge tek su nedavno otkrivene. Postoji velika vjerojatnost da i drugi habitualni pobačaji za koje se sad ne zna uzrok zapravo nastaju kao posljedica nama nepoznate genopatije (1).

Poznate kromosomopatije kod roditelja rezultiraju malom šansom za rođenje zdravog djeteta. Kromosomske se anomalije najčešće očituju nepravilnom diferencijacijom blastociste. Trofoblast se razvija normalno, dok eritroblast zaostaje u razvoju. S obzirom da je fiziološko stanje embrija nužno za implantaciju i normalni razvitak trudnoće, u ovakvom slučaju, kada se embrioblast ne razvija, trudnoća se naziva engl. *blighted ovum* odnosno *prazno jajašce*. Uporaba ultrazvuka je omogućila rano prepoznavanje i uklanjanje ovakvih trudnoća. Vrijednosti  $\beta$ -hCG-a najčešće budu u referentnim okvirima ili nešto niže zbog postojanja trofoblasta (1).

Infekcija ili nekakvo oštećenje ranog embrija uzrokovat će nepravilan daljnji razvoj embrioblasta, a s vremenom i trofoblasta. Infekcija je iznimno rijetko uzrok učestalim pobačajima. Iznimka je infekcija bakterijama *Ureaplasma urealyticum*, *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma hominis* i nekim virusima. Konzumacija duhana, alkohola, kave i nekih lijekova također može uzrokovati oštećenje te gubitak trudnoće. Ultrazvučno se embrij vidi, no izostaje srčana akcija, rast i razvoj fetusa. Ponavljanje pretrage za sedam dana bi trebalo potvrditi dijagnozu. U većini slučajeva će doći do spontanog izbacivanja ploda iz maternice. U nekih žena to se neće dogoditi, te nastaje zadržani pobačaj, engl. *missed abortion*, lat. *abortus retentus* (1).

Ultrazvuk omogućuje postavljanje točne dijagnoze i ranu evakuaciju takve trudnoće. Na taj način se sprečavaju nekoć česta krvarenja uzrokovana potrošnom koagulopatijom (1).

Statistički, kromosomska abnormalnost u jednog partnera s ponavljajućim pobačajima nalazi se u 3% do 6% slučajeva. Najčešće nađene abnormalnosti uključuju uravnotežene translokacije i inverzije koje nemaju posljedice za fenotip nositelja, ali u trudnoći postoji rizik od 50% za neuravnoteženom kromosomskom abnormalnosti fetusa, koja može dovesti do pobačaja. Na ovaj rizik utječu veličina i genetski sadržaj kromosomskih segmenata. Preduvjet za izvođenje ove skupe analize je pomoć pri savjetovanju parova s ponavljajućim gubitcima u pogledu kasnije trudnoće, a cilj je izbjegavanje rođenja djeteta s kongenitalnim defektima i mentalnim hendikepima zbog poremećaja kariotipa (14).

Kariotipizacija za parove s habitualnim pobačajima se ne provodi rutinski, prvenstveno iz razloga što je istraživanje pokazalo da parovi nositelji s najmanje dva

pobačaja imaju iste šanse zadobiti zdravo dijete kao parovi koji nisu nositelji a imali su najmanje dva pobačaja (83% i 84%), a što je još važnije nizak je rizik (0,8%) trudnoća s neuravnoteženim kariotipom koje preživljavaju u drugom tromjesečju (15).

Postojeće kliničke smjernice preporučuju testiranje roditeljskog kariotipa kao dio evaluacije u parovima s ponavljajućim pobačajima, ali samo u slučajevima kada je majčina dob niska u drugom pobačaju (16).

### **3.1.2. Imunološki poremećaji prepoznavanja i tolerancije antigenski stranog fetalnog tkiva**

Imunološki poremećaji prepoznavanja i tolerancije antigenski stranog fetalnog tkiva učestaliji su nego što se vjerovalo te su najčešće uzrokovani izostankom normalne prilagodbe majke na trudnoću, odnosno majčin imunološki sustav ne odgovara normalno na fetalne antigene. Vjeruje se da je približno 80% nerazjašnjenih habitualnih pobačaja uzrokovano imunološkim čimbenicima (1).

Postoje dva poznata modela nastanka imunoloških habitualnih pobačaja: autoimuni i aloimuni (1).

Samo 15% autoimunih ponavljajućih pobačaja poznatog je uzorka i to su najčešće uzrokovani povišenim titrom antifosfolipidnih protutijela, lupusnog antikoagulansa (LAC) ili antikardiolipinskih antitijela (ACA). Habitualni gubiteci trudnoća uz prisutnost antifosfolipidnih protutijela nazivaju se primarnim antifosfolipidnim sindromom (1).

Kod žena s povišenom razinom titra spomenutih antitijela, a kod kojih je došlo do pojave spontanog pobačaja, važno je istaknuti da imaju 70%-tni rizik od spontanog pobačaja i u slijedećoj trudnoći. Za takve trudnoće postoje različiti načini i protokoli liječenja, koji uključuju niske doze acetilsalicidne kiseline, heparin, kortikosteroide, te intravenski imunoglobulin; pojedinačno ili u raznim kombinacijama. Imunoglobulini koji se mogu dodavati antikoagulansima neće povećati izgled trudnoći, ali će smanjiti broj pothranjene djece (1).

Kada je riječ o aloimunim čimbenicima, najčešći je visoki stupanj majčinih i očevih HLA-podudaranja, te prisutnost antitijela prema očevim leukocitima. Novija istraživanja

pokušavaju objasniti pobačaje zbog nezadovoljavajuće implantacije ili izostanka razvoja ploda tijekom imunološke reakcije stvorenim citokinima. Za liječenje takvih slučajeva pokušava se poboljšati imunološka sredina majke: infuzijama očevih leukocita (bez velikog uspjeha) ili pomoću pasivne imunizacije primjenom i.v. gamaglobulina. Nekoliko objavljenih istraživanja o utjecaju imunoglobulina kod žena s ponavljajućim pobačajima nije dalo uvjerljive rezultate (1).

Dugo je bila zagonetka kako implantacijski embrij i trofoblast izbjegavaju majčino imunološko odbacivanje u maternici usprkos nošenju alogernih proteina kodiranih od strane roditeljskih gena (1).

Postoji niz mehanizama koji reguliraju majčino imunološko prepoznavanje embrija kako bi se spriječilo odbacivanje istoga. Poremećaji tih mehanizama mogu uzrokovati habitualne pobačaje. Budući da je reprodukcija od najveće važnosti za opstanak neke vrste, vjeruje se kako je razvijen redundantni mehanizam koji sprečava imunološko odbacivanje embrija. Ova složenost reprodukcijских mehanizama i dalje nije sasvim jasna, te je ostaje nedefinirano koji imunološki čimbenici igraju ulogu u patogenezi habitualnih pobačaja. Primijećeno je da se niz autoantitijela kao što su anti-fosfolipidna, anti-nuklearna i anti-tiroidna antitijela mogu pronaći u povećanom broju kod pacijentica s ponavljanim gubitkom i mogu imati negativan prognostički učinak (1).

Međutim, kod ljudi nema dokaza da protutijela po sebi štete trudnoći; oni mogu jednostavno biti markeri predispozicije za poremećaj imunološkog sustava ili upalne reakcije kod tih žena (17).

Nizom istraživanja se izvijestilo kako se povišene koncentracije proinflammatoryh ili T helper stanica tip I citokina (18) ili povećane frekvencije podskupina prirodnih ubojica (NK) stanica u krvi (19) mogu naći tijekom euploidnog sporadičnog pobačaja i kod žena s ponavljanim gubiticima.

Postoje dokazi da NK stanice reguliraju angiogenezu u ne-trudnom endometriju i stoga također mogu utjecati na implantaciju i ranu trudnoću (20). No u pregledu relevantnih istraživanja nije pronađena aktivnost NK stanica u perifernoj krvi da bi ih se moglo povezati s ishodom trudnoće u bolesnica s habitualnim pobačajima (21).

Predložene opcije liječenja ponavljajućeg pobačaja u kojima postoji imunološka disregulacija su prednizon, imunizacija alogernog limfocita, intravenozna

imunoglobulinska infuzija i injekcija antagonista faktora tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) ili granulocitnog faktora koji stimulira koloniju (G-CSF). Postoji mnogo dilema o učinkovitosti ovih tretmana jer većina istih nije podvrgnuta rigoroznim kliničkim istraživanjima ili je testirana samo u malim i nasumičnim kontroliranim ispitivanjima (22).

### 3.1.3. Endokrinološki uzroci

Neliječena šećerna bolest kod žena može uzrokovati otežano začeće te česte gubitke trudnoća. U usporedbi sa ženama bez šećerne bolesti, bolesne žene imaju dva puta veći rizik za spontani pobačaj (1).

Najčešći razlozi gubitka trudnoća kod žena s dijabetesom su:

- hiperglikemija
- nepravilna implantacija
- vaskularne bolesti majke
- nepravilan razvoj posteljice
- imunološki poremećaj

Gestacijski dijabetes (GDM) se definira kao dijabetes koji se prvi put dijagnosticira u trudnoći. Definicija uključuje ranije neprepoznat dijabetes i poremećenu toleranciju glukoze. Nastaje zbog povećane rezistencije tkiva na inzulin. Učestalost gestacijskog dijabetesa u Hrvatskoj iznosi oko 3%. Prije otkrića inzulina perinatalni mortalitet trudnica s dijabetesom iznosio je 65%, a materalni mortalitet 30%. Nakon otkrića inzulina dolazi do naglog pada materalnog mortaliteta (23).

Danas se materalni mortalitet trudnica s dijabetesom ne razlikuje od materalnog mortaliteta opće populacije. Posljednjih godina dolazi do znatnog snižavanja perinatalnog mortaliteta, ali je još u velikim centrima viši od 5%. Osim spontanog pobačaja, žene s neliječenim dijabetesom imaju veći rizik za rađanje djece s malformacijama (24).

Jednako tako, žene s poremećajem u lučenju štitnjače također imaju povećan rizik za gubitak trudnoće ili za razvoj malformacija ploda. Prevalencija hipotireoze sa ili bez autoimune bolesti štitnjače je značajna među ženama u reproduktivnoj dobi. Prema nedavnoj meta-analizi, prisutnost antitijela protiv tireoperoksida (anti-TPO) povećala je

rizik od sporadičnog pobačaja s omjerom vjerojatnosti od 3.73 (95% CI 1.8 do 7.6) kao i ponavljanih pobačaja (OR 2.3, 95% CI 1,5 do 3,5) (25). U drugom istraživanju koje uključuje trudne žene s negativnim antitijelima štitnjače, razina TSH unutar referentnih granica, ali veća od 2,5 mIU / L u prvom tromjesečju, gotovo je udvostručila rizik od pobačaja (25).

Međutim, pravi značaj disfunkcije štitnjače i važnost regulacije u poboljšanju ishoda kod ponavljanih gubitaka ostaju nejasni. Na sreću, danas je pravilno liječenje šećerne bolesti i bolesti štitnjače problem pobačaja gurnulo u drugi plan (25).

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) je čest endokrini poremećaj kod žena u reproduktivnoj dobi. PCOS može biti povezan s ovulacijskim poremećajem i povećanom stopom pobačaja. Koristeći stroge kriterije, prevalencija PCOS-a kod žena s habitualnim pobačajima procjenjuje se na 8,3% do 10%. Razlozi za povećan rizik od pobačaja kod žena s PCOS-om ostaju djelomično nejasni. Trenutno se smatra da glavni uzrok može biti pretilost (25).

Također, spontanim pobačajima su sklone žene s povišenom razinom prolaktina. Još je uvijek nejasno može li manjkavost žutog tijela biti izolirani uzrok gubitka velikog broja ranih trudnoća. Vjerojatnije je da je za gubitak trudnoće kriva nepravilna folikulogeneza te posljedično manje vrijedna oocita i manje vrijedan plod (1).

#### **3.1.4. Fragmentacija DNA spermija**

Integritet DNA spermija neophodan je za reprodukciju, pa je stoga uvedeno mjerenje fragmentacije DNA sperme (SDF) kao dodatnog načina za predviđanje muške neplodnosti. Dokazano je kako postoji suodnos između niske razine sperme i visokih razina SDF-a(26).

Nasuprot tome, postoje dokazi o povezanosti oštećenja DNA u spermi s pojavom pobačaja. Nedavna analiza pokazala je značajno povećanje broja pobačaja u parova kod kojih muški partner ima povišene razine oštećenja DNA sperme u usporedbi s onima kod kojih je muški partner imao nisku razinu oštećenja DNA sperme (27).

Zbog varijacija u karakteristikama proučavanja, autori su tumačili uključene studije ovisno o tome je li analizirana sperma bila prethodno pripremljena i ovisno o tipu ispitivanja korištenom za određivanje oštećenja DNA sperme. Utvrđena je značajna povezanost s pobačajem, bez obzira na to koji je preparat bio korišten dok je najjača povezanost u pogledu analiza pronađena u testu kvantificiranja oštećenja DNA spermija neposrednim uključivanjem obilježenog enzima u jednolančanu ili dvolančanu DNA (23).

Studija u kojoj su se uspoređivali plodni darivatelji sperme s parovima koji imaju neobjašnjene ponavljane gubitke od velike je važnosti za daljnje razumijevanje tematike. Rezultati istraživanja pokazali su kako 85% parova s habitualnim pobačajima ima profil s visokim vrijednostima dvostrukih DNA oštećenja u usporedbi sa 33% među donorima plodnih spermija. Možemo zaključiti da rezultati istraživanja upućuju na specifičan očinski čimbenik, što je jako zanimljivo s obzirom da su prikazani slučajevi do sada bili pretežito neobjašnjivi (23).

Evidentno je kako bi se u budućnosti testovi koji otkrivaju oštećenje DNA sperme mogli koristiti kao sredstvo evaluacije kod parova koji doživljavaju ponavljane pobačaje ali i kao segment pri razvoju metode za odabir sperme bez oštećenja DNA te bi kao takvi bili od velike važnosti u smanjenju rizika od pobačaja (23).

### **3.1.5. Greška u odabiru embrija**

Hipoteza da selektivnost endometrija s obzirom na kvalitetu embrija može biti poremećena kod žena s habitualnim pobačajima nalazi uporište u mnogim provedenim istraživanjima. Pokazalo se da žene s čestim gubitcima pokazuju niže razine endometrijskog mucina 1, antiadijalne molekule koja doprinosi funkciji barijere epitela (28).

Ističe se kako navedeno može dovesti do produženog "prozora" receptivnosti na implantaciju, ali i smanjenja selektivnih funkcija decidue (29).

Uzevši u obzir gore navedenu tvrdnju da su žene s habitualnim pobačajima manje selektivne za implantaciju embrija očekivano je da će se izvijestiti o kraćim intervalima između trudnoća (30).



Daljnji dokazi koji potkrepljuju nisku endometrijsku selektivnost ili super receptivnost kod žena s habitualnim pobačajima proizlaze iz studije migracije stromalnih stanica *in vitro* (31,32).

Dodatni dokazi za promijenjenu selektivnost embrija kod žena s habitualnim gubitcima proizlaze iz testova migracije odnosno *scratch* testova (33).

Klinički značaj navedenih nalaza i dalje treba razjasniti ali neuspjeh selekcije embrija nedvojbeno može predstavljati jedinstveni patološki put koji je odgovoran i za euploidne i aneuploidne gubitke trudnoće. Značajna su zapažanja kojim se primijetilo kako se s obzirom na visok udio kromosomski abnormalnih predimplantacija ljudskih embrija vjerojatnost euploidnog neuspjeha trudnoće povećava s brojem pobačaja (34).

Ovakav novi koncept zahtijeva daljnje razjašnjenje i potvrdu, ali sve veći broj dokaza podupire pojam aktivnog, selektivnog decidualnog fenotipa koji, ako je poremećen, može rezultirati reproduktivnim neuspjehom (33).

Na temelju navedenog možemo zaključiti da se mogu razviti nove terapijske mogućnosti, koje mogu ispraviti nedostatke u selektivnosti, sprečavajući neprikladnu implantaciju zametaka niske životne sposobnosti te time poštediti žene izlaganju stresu uzrokovanom ponavljajućim kliničkim pobačajem. S druge strane, *in vitro* oplodnja i predimplantacijska genetska dijagnostika (PGD) mogu poboljšati ishode u ovom kontekstu, budući da bi se korištenjem *in vitro* selekcije embrija uvelike mogla povećati vjerojatnost ugradnje implantabilnog embrija (33).

### **3.1.6. Malformacije maternice**

Jedan od uzroka ponavljano gubitka trudnoće je nepravilnost maternice koja se može steći ili biti prirođena (35). Premda je trudnoću moguće ostvariti, nositi i iznijeti bez većih poteškoća i u abnormalno građenoj maternici, sve je više dokaza kako neke male anomalije mogu jako poremetiti zanošenje i iznošenje trudnoće. Anomalije mogu nepovoljno utjecati na razvoj trudnoće jer mogu remetiti vaskularizaciju ili reducirati prostor predviđen za razvoj ploda. Dijagnoza se postavlja uz pomoć histerosalpinografije, ultrazvukom, magnetnom rezonancom (MR), ili histeroskopski (1).

Kao način liječenja razmatra se uloga resekcija septuma. Neka istraživanja ukazuju na pozitivan učinak na ishod trudnoće, ali još uvijek nedostaje dokaza (36).

Provode se istraživanja koja prate ishode trudnoća u žena nakon zahvata na maternici, a koje su prije zahvata imale jedan ili više pobačaja. Zanimljivo je kako najviše pobačaja uzrokuju manji defekti poput *uterus subseptusa*. Također, probleme mogu izazivati i neki stečeni poremećaji, npr. miomi ili adhezije. Jedan od najčešćih uzroka stvaranja priraslica u maternici je kiretaža nakon poroda. U dobu babinja lako se ošteti bazalni sloj endometrija, a rana zacijeli tako da se stvori vezivno tkivo koje može premostiti susjedne površine. Maternična šupljina sraste, slijede anomalije menstruacije, neplodnost ili habitualni pobačaji (1).

### **3.1.7. Insuficijencija materničnog vrata**

Pojava spontanog pobačaja zbog insuficijencije cerviksa se povećava sukladno s povećanjem stupnja trudnoće. Zbog ovog uzroka dolazi do gubitka trudnoća starijih od 14 tjedana. Često je uzrok srednjih ili kasnih habitualnih gubitaka (1).

### **3.1.8. Bolesti majke ili ploda**

Pod ovim pojmom misli se na kronične bolesti koje prati insuficijencija pojedinih organa, poput bubrega, pluća, srca i slično. Tu spadaju i bolesti koje se prenose na deciduu, ovoje, maternicu i plod te uzrokuju kontrakcije maternice zbog febrilnog stanja, poput kolagenoza, koagulopatija, kroničnih sustavnih ili lokalnih infekcija majke (37).

Trombofilija je novo poznata bolest koja uzrokuje smanjenje sposobnosti odupiranja poremećajima ili okolnostima koje uzrokuju zgrušavanje krvi. Čimbenici trombofilije koji predisponiraju nastanak tromboembolija povezani su s sporadičnim i habitualnim pobačajima i mogu biti nasljedni ili stečeni (37).

Pojava tromba kod trudnica s predispozicijom za trombofiliju povećava rizik nastanka infarkta posteljice. Nastanak tromboze spiralnih arterija na majčinoj strani

posteljice smanjuje mogućnost opskrbe dovoljne količine krvi i na taj način može usporiti proces transformacije spiralnih arterija u uteroplacentarne krvne žile. Lupusna i brojna antifosfolipidna antitijela stečena su antitijela koja mogu uzrokovati nastanak trombofilije i sklonost pobačaju te inteauterinu smrt djeteta (1).

Danas se posebna pažnja posvećuje urođenim poremećajima odgovorim za smanjenu sposobnost odupiranja trombogenom inzultu, a povezani su sa spontanim pobačajima u drugom tromjesečju: čimbenik Leiden, prirođena otpornost prema aktiviranom čimbeniku C, manjak antitrombina III, proteina S i proteina C (1).

Prema rezultatima dva otvorena nasumična kontrolirana ispitivanja, liječenje niskom dozom heparina i aspirina tijekom trudnoće povećava mogućnost rođenja živog djeteta kod pacijentica s ponavljanim gubitkom trudnoće pozitivnih na anti-fosfolipidna protutijela (38).

Nije sigurno da će antikoagulacijska terapija poboljšati prognozu za pacijentice s habitualnim pobačajima koje imaju nasljedne trombofilije ili uopće nemaju faktore trombofilije (39). Liječenje visokom dozom folata smanjuje razinu homocisteina u plazmi, ali još nema kliničkih dokaza o tome smanjuje li se rizik od novog pobačaja.

### **3.1.9. Način života**

Žene koje dožive jedan spontani pobačaj kao i žene koje dožive višestruke gubitke često imaju rizične faktore u svom načinu života. Iako je opće poznato da se trudnice moraju suzdržavati od alkohola, provedeno istraživanje pokazalo je da 45% trudnica unosi neku količinu alkohola (40). Čak i male količine alkohola znatno su povećale rizik od pobačaja, a rezultati istraživanja pokazali su da se rizik povećava ovisno o količini unesenog alkohola.

Za razliku od konzumacije alkohola, kava u trudnoći je potpuno prihvatljiva u mnogim zemljama (41). Samo u slučajevima kada bi trudnica dnevno pila više od sedam šalica kave, imala bi povećani rizik od pobačaja.

Komplikacije povezane s pušenjem u kasnoj trudnoći su značajne i dobro dokumentirane. Nasuprot tome, postoji vrlo malo dokumenata kada je riječ o povezanosti

pušenja i pobačaja. Nedavni pregled izvješćuje o povećanom riziku od gubitka trudnoće među pušačicama (41), dok veliko prospektivno istraživanje nije moglo dokazati povezanost pušenja i pobačaja (42).

Postoji značajno povećanje stope pobačaja kada su žene s indeksom tjelesne mase (BMI)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> uspoređene sa ženama s BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>.

Ova tendencija je također pokazana kod žena s habitualnim pobačajima, iako se mora naglasiti da je značajno povećan rizik od drugog pobačaja bio prikazan samo kod pretilih žena; tj. BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (43).

Zanimljivo je da je da je uz porast dobi majke povećan BMI bio najvažniji čimbenik rizika za pobačaj kod žena s ponavljanim gubitcima (43).

Također je pronađena značajna povezanost kako za spontani tako i za habitualni pobačaj, što upućuje na hitnu potrebu za smanjenje vrijednosti BMI (44).

Od izuzetne je važnosti predkonceptijsko savjetovanje od strane primalje čija je zadaća upoznati žene s potrebom regulacije tjelesne mase i promjenom životnih navika kako bi sljedeću trudnoću započele s idealnom tjelesnom masom i na taj način smanjile rizik od ponovljenog pobačaja (45).

Primalja educira ženu o gore navedenim čimbenicima koji imaju utjecaj na razvoj fetusa a na koje žena može utjecati. Također, primalja motivira ženu kako bi pokušala promijeniti rizične životne navike. Prema tome, mnoge spomenute rizične čimbenike možemo eliminirati ili barem značajno smanjiti njihov utjecaj na sljedeće trudnoće.

Nadalje, primalja je dužna pacijenticu informirati o štetnom utjecaju pušenja na fetus kroz pružanje stručne pomoći, informiranje i educiranje koristeći otvorenu komunikaciju. Također, trebala bi pravovremeno uočiti rizične čimbenike za zdravlje majke i djeteta iz njene okoline te educirati obitelj o štetnosti pasivnog pušenja. Preduvjet za uspješnu edukaciju pacijentice o štetnosti pušenja i eventualnom prestanku jest uspostavljenje povjerljivog odnosa između pacijentice i primalje (46).

### **3.1.10.Okolišna onečišćenja, trauma fetusa**

Sve se češće povezuje onečišćenje okoliša s gubitkom trudnoće. Također na gubitak trudnoće može utjecati i izvođenje invazivnih dijagnostičkih postupaka poput:

- biopsije korionskih resica
- placentocenteze
- rane amniocenteze (1).

### **3.2.Primaljska skrb**

Aktivnosti primalje prije dolaska pacijentice uključuju pripremu ginekološke ambulante prilikom čega se mora voditi pažnja o urednosti i čistoći iste. Nakon svakog pregleda ginekološki stol se dezinficira i priprema za sljedeću pacijenticu. Također je potrebno pripremiti dovoljan broj instrumenata, materijala i pribora potrebnih za uspješno izvršavanje pregleda. Veoma je važna i psihička priprema pacijentice. Ljubaznim razgovorom pacijenticu je potrebno smiriti, informirati o postupcima koji će se obavljati te prikladnom terminologijom objasniti svrhu istih. Također, primaljska skrb podrazumijeva i asistiranje liječniku za vrijeme pregleda te svih zahvata koji će liječnik obavljati u operacijskoj sali.

Uspostava povjerenja između primalje i pacijentice koja proživljava gubitak je jedan od najvažnijih zadataka primalje. Interpersonalni odnos se uspostavlja već pri samom ulasku pacijentice u ambulantu kada primalja prikladnom intonacijom, razgovorom i iskazivanjem razumijevanja i empatije pokušava ublažiti stres i strah koji osjeća svaka žena koja proživljava spontani pobačaj.

Važno je naglasiti da odnos prema pacijentici ne smije biti uniformiran te mora biti prilagođen svakoj ženi.

Također, vrlo je važno smiriti pacijenticu, ohrabriti je te joj objasniti daljnji postupak i odgovoriti joj na sva pitanja i nedoumice koje ima. Od iznimne je važnosti pružiti podršku pacijentici kroz cijeli proces od prijema do otpusta te joj objasniti primjerene

obrasce ponašanja nakon postupka i savjetovati joj, ukoliko je potrebno, kome se može obratiti za psihološku pomoć nakon odlaska iz bolnice.

### 3.3. Klinička slika

Svako krvarenje koje se pojavi u trudnoći je patološko krvarenje, bilo ono uzrokovano upalom, traumom, tumorom, ili varikozitetima. Ali ipak krvarenje u trudnoći najčešće je znak prijetećeg pobačaja: *abortus imminens*. U tom slučaju najvažnije je napraviti pregled kojim će se utvrditi radili li se o prijetećem ili o:

- započetom pobačaju, *abortus incipiens* (skraćenje i otvaranje materničnog vrata)
- pobačaju u tijeku, *abortus in tractu* (otvoren maternični vrat, plod ili njegovi dijelovi u cervikalnom kanalu)
- nepotpunom pobačaju, *abortus incompletus* (uz potpuno ili djelomično otvoren cerviks u materištu postoje zaostali dijelovi ploda ili posteljice)
- potpunom pobačaju, *abortus completus* (već zatvoren maternični vrat, praznomaterište) (1).

Simptomi pobačaja variraju. Može se dogoditi da vrlo osjetljive grudi odjednom prestanu biti osjetljive. Pobačaj obično izaziva manje ili nešto jače grčeve, često ga prati krvarenje, od laganog pa do vrlo jakog te je moguć nastanak krvnih ugrušaka. Znakovi prevelikog gubitka krvi su slabost, vrtoglavica i glavobolja, groznica, krvarenje neugodnog mirisa. Neke žene opisuju bolove pobačaja slično bolovima porođaja, dok neke nemaju nikakve bolove (1).

Vrlo malo pobačaja izazivaju vanjski čimbenici ili aktivnost majke. Spontani pobačaj je u velikom broju slučajeva način kako tijelo odbacuje plod s teškim genetskim anomalijama ili je tijekom razvoja u prvim tjednima trudnoće došlo do anomalija koje su najčešće nespojive sa životom (1).

Ako je pobačaj potpun, krvarenje bi moglo potrajati tjedan do najduže dva tjedna. Prve dane dolazi do pojave grčeva. Boja krvi varira od crvene do tamne, (neprestano kapa

bez prestanka ili izlazi mnogo svijetle krvi). Moguće je pobaciti uz vrlo lagano krvarenje i bez grčeva (1).

### **3.4.Obrada nakon habitualnog pobačaja**

Kod mlađih trudnica s habitualnim pobačajima, obrada prije trudnoće i u prvom tromjesečju se preporučuje tek nakon dva gubitka, a u žena starijih od 35 godina nakon samo jednog spontanog pobačaja.

Za sveobuhvatnu obradu pacijentice potrebno je uzeti detaljnu osobnu, obiteljsku i ginekološku anamnezu, te obaviti potpuni ginekološki pregled, a potom se obavljaju važne pretrage vezane za trudnoću i na kraju se obave pretrage koje se rade samo po potrebi. Najnovija istraživanja su pokazala da mnogi čimbenici koji su se povezivali s habitualnim pobačajima nisu od velikog značaja, dok su drugi tek u fazi istraživanja (1).

Uzeti kvalitetnu anamnezu od velike je važnosti. Potrebno je doznati postoje li neke nepravilnosti u menstrualnom ciklusu koje mogu uputiti na postojanje endokrinopatija, je li bilo ranijih kiretaža koje su mogle uzrokovati nastanak sinehija, postoji li galaktoreja i drugo. Također, važno je doznati postoje li neki kromosomski poremećaji u obitelji te postoji li izloženost toksinima iz okoliša. Važno je doznati jesu li članovi uže obitelji umirali od venskih ili arterijskih tromboza, pogotovo prije 50. godine života (1).

Neke od pretraga su:

- obrada maternice (HSG, sono-HSG, MR, laparoskopija, histeroskopija)
- obrada štitnjače
- određivanje lupusnog antikoagulantna i antikardiolipinskih protutijela
- određivanje postoji li čimbenik nasljedne trombofilije (pogotovo u žena koje pobačaju nakon 9. tjedna trudnoće)
- OGTT
- procjena postojanja sindroma policističnih jajnika, hormonske pretrage, UZV pregled)

- ocjena ovarijske rezerve određivanjem AMH ili ultrazvučnim određivanjem broja antralnih folikula (AFC – *antral follicular count*), hormona koji potiče folikule- FSH ili inhibina B
- uzimanje krvnih uzoraka za markere na hepatitis, sifilis i HIV
- serološke pretrage (IgG i IgM) na Toxoplasmu, Rubella virus, Citomegalo virus, Herpes simplex 1 i 2 virus („TORCH“), Epstein – Barr virus i Parvo B19 virus
- premda se danas često rade, bakteriološke pretrage rodnice i cerviksa (aerobi, anaerobi, mikoplazme i *Chlamydia trachomatis*, identifikacija pojedinih virusa), ne smatraju se posebno korisnim za obradu žena s habitualnim pobačajima (1).

Izgledi za slijedeću trudnoću kod žena s habitualnim pobačajima, ako oba partnera imaju uredan kariogram, ovise o ženinoj dobi, broju prethodnih pobačaja te antenatalnoj skrbi. Žene mlađe dobi, koje su imale manje od tri uzastopna gubitka, bez obzira na farmakološko liječenje, uz skrb u specijaliziranim institucijama će imati dva puta veću šansu za iznošenje trudnoće od žena starijih od 30 godina s tri ili više uzastopna gubitka, bez ekspanzivne antenatalne skrbi (1).

Starije trudnice će znatno češće pobaciti i bolestan a i zdrav plod. Vjerojatno zbog slabije receptivnosti endometrija, starije jajne stanice i slabije hormonske prilagodbe u trudnoći. U istraživanju koje je uključivalo milijun žena s trudnoćama poznatog ishoda, vidljivo je da je učestalost spontanih pobačaja 9-17% u dobi od 20 do 30 godina, 20% u dobi od 30 do 35 godina, 40% u dobi od 35-40 godina i čak 80% u dobi starijoj od 40 godina (1).

### **3.5.Liječenje parova s habitualnim pobačajem**

Ne postoje kvalitetna istraživanja koja bi ocjenjivala različite pristupe liječenja parova s ponavljajućim pobačajima, pa su preporuke za liječenje većinom rezultati kliničkih iskustava i preglednih istraživanja. Unatoč tome, prognoza za slijedeću trudnoću je dobra i više od 70% žena s prethodnim pobačajem ima šansu roditi zdravo dijete u jednoj od slijedećih trudnoća (1).



No, ako je uzrok ponavljanih pobačaja kromosomska aberacija parovima se preporučuje genetičko savjetovanje, gdje će im genetičar dati izvještaj o izgledima za rađanje djeteta s kromosopatijama ili genopatijama, o opasnostima ponovnog spontanog pobačaja ili o opasnostima da dijete bude nositelj abnormalnog genotipa. U idućoj trudnoći roditelja s poznatim kromosomskim abnormalnostima može se planirati prenatalna kariotipizacija ploda koristeći se stanicama fetusa dobivenim biopsijom korionskih resicaili ranom amniocentezom. Kada su roditelji nositelji kromosomske aberacije, može se planirati izvantjelesna oplodnja i predimplantacijska dijagnostika. Zanošenje bolesnog djeteta može se izbjeći i korištenjem donirane gamete, ili posvojenjem djeteta. Odluku donose isključivo roditelji, ovisno o svojim željama (1).

U slučajevima abnormalnosti maternice, posebno pri postojanju pregrade, sinehija ili submukoznih mioma savjetuje se histeroskopska operacija (1).

Kod žena s primarnim ili sekundarnim antifosfolipidnim sindromom iznošenje zdrave trudnoće pokušava se postići kombinacijom heparina i aspirina, iako ne postoji dokaz da taj postupak može spriječiti spontani pobačaj prije 9. tjedna (1).

Kod žena s endokrinopatijama liječi se osnovna bolest, npr. dijabetes ili poremećena funkcija štitnjače. Kod žena s policističnim jajnicima može se pokušati liječenje primjenom metformina, a pri hiperprolaktinemiji učinkovit je bromokriptin (1).

Žene s imunskim disfunkcijama pokušava se liječiti različitim postupcima imunoterapije, npr. imunizacija očevim limfocitima, primjena imunoglobulina i slično, za sada nema većeg uspjeha (1).

U žena s ponavljanim gubitcima nepoznatog uzroka uspjeh idućih trudnoća pokušava se povećati promjenama u načinu života, medikacijom progesteronom do 10. tjedna, davanjem aspirina u kombinaciji s heparinom ili bez njega, humanim korionskim gonadotropinom, klomifenom, postupcima izvantjelesne oplodnje s predimplantacijskom dijagnostikom.

Nema sigurnih dokaza da je kod žena s ponavljanim gubitcima nepoznatog uzroka ijedan od navedenih postupaka uspješniji u usporedbi s placebom (1).

Primaljstvo u Hrvatskoj ima dugu i bogatu povijest koja je u mnogim dijelovima zemlje uključivala osposobljavanje za samostalan rad gdje su primalje radile u domu roditelja, u ambulantnim klinikama za porode i u bolnicama, odnosno rodilištima. Primalje

u Hrvatskoj danas ne pružaju zdravstvenu skrb trudnicama ni babinjačama izvan zdravstvenih institucija.

Potrebno je primaljama prvostupnicama omogućiti nastavak obrazovanja te bi time dobili kadar koji bi bio sposoban rukovoditi timovima primaljske skrbi i upravljati klinikom ili pak ustanovom primaljske skrbi koja i jest težnja i osnova primaljskog modela skrbi (47,48).

## 4. ZAKLJUČAK

Reproduktivni neuspjeh je uobičajena komplikacija u ranoj trudnoći, čak se dvije trećine od svih oplodjenih jajnih stanica izgube spontanom pobačajem. Stoga, velik broj začeca se ili ne uspijeva implantirati ili se kategoriziraju kao biokemijske trudnoće ili kao klinički pobačaji.

Iako je učestalost kariotipskih abnormalnosti u roditelja niska, ova visoka stopa ranih pobačaja sigurno je povezana s visokom učestalošću nasumičnih kariotipskih abnormalnosti u embrija.

Kod parova koji doživljavaju habitualne pobačaje, roditeljske kromosomske anomalije se nalaze čak deset puta češće nego u ostatku stanovništva. Kao uzroci anomalija zametka navode se kromosomopatije, infekcije, genopatije te oštećenja raznim toksinima, otrovima, fizikalnim ili kemijskim agensima. Većina pobačaja, čak 70% ranih i oko 30% kasnih uzrokovano je raznim kromosomopatijama te anomalijama ploda. Osim toga, isti uzrokuju i oko 3% mrtvorodne djece.

Također, vjerojatno je da je 80% nerazjašnjenih habitualnih pobačaja uzrokovano imunskim čimbenicima, bilo autoimunskim i aloimunskim. Kod žena s povišenom razinom titra spomenutih antitijela, a kod kojih je došlo do pojave spontanog pobačaja, važno je istaknuti da imaju 70%-tni rizik od spontanog pobačaja i u slijedećoj trudnoći. Što se tiče aloimunskih čimbenika najčešći je visok stupanj majčinih i očevih HLA-podudaranja, te prisutnost antitijela prema očevim leukocitima.

U usporedbi sa ženama bez šećerne bolesti, bolesne žene imaju dva puta veći rizik za spontani pobačaj. Jednako tako, žene s poremećajem u lučenju štitnjače također imaju povećan rizik za gubitkom trudnoće ili za razvojem malformacija u ploda. Sindrom policističnih jajnika također može biti povezan s ovulacijskim poremećajem i pobačajem.

Koristeći stroge kriterije, prevalencija PCOS-a kod žena s habitualnim pobačajima procjenjuje se na 8,3% do 10%. Spontanom pobačajima su sklone i žene s povišenom razinom prolaktina, sniženom razinom žutog tijela te bolestima pojedinih organa, bubrega, pluća, srca i druge.

Bolesti koje se prenose na deciduu, ovoje, maternicu i plod te uzrokuju kontrakcije maternice zbog febrilnog stanja, poput kolagenoza, koagulopatija, kroničnih sustavnih ili lokalnih infekcija majke, također su neki od uzroka spontanog pobačaja.

Hipoteza da selektivnost endometrija s obzirom na kvalitetu embrija može biti poremećena kod žena s habitualnim pobačajima, nalazi uporište i u mnogim drugim provedenim istraživanjima. Pokazalo se da žene s čestim gubitcima pokazuju niže razine endometrijskog mucina 1, molekule koja doprinosi funkciji barijere epitela.

Osim poremećaja selektivnosti jedan od uzroka ponavljano gubitka trudnoće je i nepravilnost maternice. Premda je trudnoću moguće ostvariti, nositi i iznijeti bez većih poteškoća i u abnormalno građenoj maternici, sve je više dokaza kako neke male anomalije mogu otežati zanošenje i iznošenje trudnoće.

Pojava spontanog pobačaja zbog insuficijencije cerviksa se povećava kako trudnoća više napreduje. Zbog ovog uzroka dolazi do gubitka trudnoća starijih od 14 tjedana.

Trombofilija je novo poznata bolest koja uzrokuje smanjenje sposobnosti odupiranja poremećajima ili okolnostima koje uzrokuju zgrušavanje krvi. Čimbenici trombofilije koji predisponiraju nastanak tromboembolija povezani su s sporadičnim i habitualnim pobačajima i mogu biti nasljedni ili stečeni. Zbog povećanog rizika za nastanak tromba češći su infarkti posteljice.

Uskoro će sekvencioniranje cijelog genoma iz slobodne DNA fetusa u cirkulaciji majke bit standardni postupak koji će dati mogućnost boljeg razumijevanja embrionalnih uzroka sporadičnih i habitualnih pobačaja.

Endometrij kao biosenzor kvalitete embrija također može imati ulogu u etiologiji habitualnog pobačaja i zaslužuje daljnje proučavanje. Sporadični spontani pobačaj može se promatrati kao sustav kontrole kvalitete prirode, sprečavajući na taj način zametak s teškim abnormalnostima da napreduje izvan razdoblja peri-implantiranja. Ukoliko se ova kontrola kvalitete prekine, takvi embriji će se uspjeti implantirati dovoljno dugo da predstavljaju kliničku trudnoću prije nego što propadnu, što dovodi do ponovnog kliničkog pobačaja.

Primaljska skrb neizostavan je dio skrbi pacijentica s habitualnim pobačajem, ne samo kroz provedbu medicinsko-tehničkih postupaka, nego i kroz emocionalnu podršku koju primalja pruža.

## 5. SAŽETAK

Spontani pobačaj se definira kao neželjeni gubitak trudnoće prije navršena 22 tjedna trudnoće ili gubitak ploda mase manje od 500 grama ali gubitak dvaju ili više uzastopnih trudnoća nije uobičajeni fenomen i stoga se habitualni pobačaj smatra zasebnim entitetom. Ako žena ni jednu trudnoću nije iznijela do razdoblja sposobnosti djeteta za preživljavanje tada govorimo o primarnom habitualnom pobačaju.

Kod žena kod kojih se spontani pobačaji i porodi djeteta sposobnog za život naizmjenično pojavljuju govorimo o sekundarnom habitualnom pobačaju. Za ponavljani pobačaj je tipično da se uvijek događa u istom razdoblju trudnoće. Ljudska reprodukcija karakterizirana je svojom neučinkovitosti. Prema procjeni, oko 30% ljudskih oplodnji izgubi se prije nego što dođe do implantacije i još 30% nakon implantacije, ali prije početka slijedeće menstruacije.

Uzroci spontanih pobačaja mogu biti razni, ali najčešći među njima su pobačaji uzrokovani genskim anomalijama, trombofilijama, anomalijama zametka ili maternice, endokrinopatijama, imunološkim poremećajima te raznim okolišnim čimbenicima, ali i pored svih navedenih uzroka, čak polovica spontanih pobačaja je idiopatska.

Prihvaćena je pretpostavka da spontani pobačaji koji se dogode prije nego što se embrij razvio predstavljaju normalnu pojavu s kojom se sprečava rođenje velikog broja djece s teškim i ozbiljnim malformacijama i kromosomskim aberacijama koje su u velikom broju slučajeva nespojive sa životom. Malformacije fetusa primijećene su u 85% slučajeva ranih kliničkih gubitaka.

U mlađih trudnica s habitualnim pobačajima, obrada prije trudnoće i u prvom tromjesečju se preporučuje tek nakon dva gubitka, a u žena starijih od 35 godina nakon samo jednog spontanog pobačaja. Izgledi za slijedeću trudnoću kod žena s habitualnim pobačajima, ako oba partnera imaju uredan kariogram, ovise o ženinoj dobi, broju prethodnih pobačaja te antenatalnoj skrbi.

Žene mlađe dobi, koje su imale manje od tri uzastopna gubitka, bez obzira na farmakološko liječenje, uz skrb u specijaliziranim institucijama će imati dva puta veću šansu za iznošenje trudnoće od žena starijih od 30 godina s tri ili više uzastopna gubitka,

bez ekspetne antenatalne skrbi. Starije trudnice će znatno češće pobačiti i bolestan a i zdrav plod. Vjerojatno zbog slabije receptivnosti endometrija, starije jajne stanice i slabije hormonske prilagodbe u trudnoći.

## 6. SUMMARY

Spontaneous abortion is defined as an unwanted pregnancy loss that takes place before 22 weeks of pregnancy or loss of fetus that weighs less than 500 grams, but the loss of two or more consecutive pregnancies is not considered to be a common phenomenon and therefore habitual abortion is considered as a separate entity.

If a woman has not carried out any pregnancy to the point of the child's ability to survive, then we are talking about a primary habitual abortion. In case when spontaneous miscarriages and childbearing abnormalities occur alternately, we are talking about secondary habitual abortion. It is typical that repetitive abortion always occurs in the same period of pregnancy. Human reproduction is characterized by its inefficiency. It is estimated that about 30% of human fertilization is lost before implantation, and 30% more after implantation, but before the beginning of the next menstrual period.

The causes of spontaneous abortion may be different, but the most common among them is due to abnormalities caused by genomic anomalies, thrombophilias, embryo or uterine anomalies, endocrinopathies, immune disorders and various environmental factors. Despite all the causes mentioned above, one half of spontaneous miscarriages are idiopathic.

It is assumed that spontaneous abortions that occur before the development of embryo are a normal phenomenon that prevent the birth of a large number of children with severe malformations and chromosomal aberrations that are in many cases inconsistent with life. Fetal malformations were observed in 85% of cases of early clinical loss.

When talking about younger pregnant women with habitual abortions, treatment before and during first trimester of pregnancy is recommended only after two losses, and in case of woman over the age of 35 after only one spontaneous miscarriage. The odds for the next pregnancy in women with habitual abortions, in case where both partners have a neat karyogram, depend on the woman's age, number of previous abortions and antenatal care.

The younger women, who have had less than three consecutive losses, regardless of pharmacological treatment with specialist care facilities, will have a twice as likely chance of having a successful pregnancy compared to women over the age of 30 with three or more consecutive losses and without expert antenatal care . Elderly pregnant women lose more often both sick and healthy fetuses. This probably happens because of poor receptivity of the endometrium, older ovarian cells and lower hormonal adjustments in pregnancy.



## 7. LITERATURA

1. Škrablin S. Spontani i habitualni pobačaj. U: Habek D, urednik. Ginekologija i porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str 251-256.
2. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. Hum Reprod Open [Internet]. 2006 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; 21(9):2216–22. Dostupno na: <https://academic.oup.com/humrep/article/21/9/2216/2938738>
3. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. Fertil Steril [Internet]. 1996 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; 65(3):503–9. Dostupno na: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(16\)58144-8/pdf](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(16)58144-8/pdf)
4. Macklon NS, Geraedts JP, Fauser BC. Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss. Hum Reprod Update [Internet]. 2002 [preuzeto 02. rujna 2018. ]; 8(4):333–43. Dostupno na: <https://academic.oup.com/humupd/article-pdf/8/4/333/9825539/080333.pdf>
5. Andersen AMN, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ [Internet]. 2000 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; 320(7251):1708–12. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC27416/>
6. Christiansen O.B. The Epidemiology of Recurrent Pregnancy Loss. U: Carp HJA, urednik. Recurrent Pregnancy Loss: Causes, Controversies, and Treatment. 2nd ed. [Internet] London(UK): Informa Healthcare; 2007 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; str. 1-16. Dostupno na: <https://books.google.hr/books?id=16DNBQAAQBAJ&pg=PA126&lpg=PA126&dq=Carp+HJA,+Recurrent+Pregnancy+Loss+2007&source=bl&ots=yRiIDcX95u&sig=ACfU3U1yIS-050jBDDkG74NnqYqJ0fzJxw&hl=hr&sa=X&ved=2ahUKEwiS4pLy6cXgAhVBkMMKHZKqB4MQ6AEwBnoECAgQAQ#v=onepage&q&f=false>
7. 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* [Internet]. 2003 [preuzeto 9. listopada 2018]; 18(8):1724–32. Dostupno na: <https://academic.oup.com/humrep/article/18/8/1724/2913558>
8. Vanneste E, Voet T, Le Caignec C, Ampe M, Konings P, Melotte C i sur. Chromosome instability is common in human cleavage-stage embryos. *Nat Med* [Internet]. 2009 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; 15(5):577–83. Dostupno na: <https://core.ac.uk/download/pdf/34466108.pdf>
  9. Kurahashi H, Tsutsumi M, Nishiyama S, Kogo H, Inagaki H, Ohye T. Molecular basis of maternal age-related increase in oocyte aneuploidy. *Congenit Anom* [Internet]. 2012 [preuzeto 07. rujna 2018 ]; 52(1):8–15. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1741-4520.2011.00350.x>
  10. Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* [Internet]. 1999 [preuzeto 07. rujna 2018 ]; 19(2):142–5. Dostupno na: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/%28SICI%291097-0223%28199902%2919%3A2%3C142%3A%3AAID-PD486%3E3.0.CO%3B2-7>
  11. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* [Internet]. 2000 [preuzeto 07. rujna 2018]; 73(2):300–4. Dostupno na: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(99\)00495-1/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(99)00495-1/fulltext)
  12. Chiu RW, Lo YM. Clinical applications of maternal plasma fetal DNA analysis: translating the fruits of 15 years of research. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2013 [preuzeto 07. rujna 2018 ]; 51(1):197–204. Dostupno na: <https://pdfs.semanticscholar.org/fe72/137b67f78964035068766cd7d8b6e76c5b5c.pdf>
  13. Kitzman JO, Snyder MW, Ventura M, Lewis AP, Qiu R, Simmons LE i sur. Noninvasive whole-genome sequencing of a human fetus. *Sci Transl Med* [Internet]. 2012 [preuzeto]; 4(137):137–76. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3379884/>
  14. Branch DW, Gibson M, Silver RM. Clinical practice. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; 363:1740–7. Dostupno na: <http://www.cogonline.cn/File/20110402/20110402155954338.pdf>

15. 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: case-control study. *BMJ* [Internet]. 2006 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; 332(7544):759–63. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1420685/>
16. Franssen MT, Korevaar JC, Leschot NJ, Bossuyt PM, Kneegt AC, Gerssen-Schoorl KB i sur. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ* [Internet]. 2005 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; 331(7509):137–41. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC558698/>
17. Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Amengual O, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2009 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; 68(6):1030–5. Dostupno na: <https://ard.bmj.com/content/68/6/1030.short>
18. Calleja-Agius J, Jauniaux E, Pizzey AR, Muttukrishna S. Investigation of systemic inflammatory response in first trimester pregnancy failure. *Hum Reprod* [Internet]. 2012 [preuzeto 23. rujna 2018]; 27(2):349–57. Dostupno na: <https://academic.oup.com/humrep/article/27/2/349/2919316>
19. King K, Smith S, Chapman M, Sacks G. Detailed analysis of peripheral blood natural killer (NK) cells in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* [Internet]. 2010 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; 25(1):52–8. Dostupno na: <https://academic.oup.com/humrep/article/25/1/52/695293>
20. Quenby S, Nik H, Innes B, Lash G, Turner M, Drury J, Bulmer J. Uterine natural killer cells and angiogenesis in recurrent reproductive failure. *Hum Reprod* [Internet]. 2009 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; 24(1):45–54. Dostupno na: <https://academic.oup.com/humrep/article/24/1/45/690585>
21. Tang AW, Alfirevic Z, Quenby S. Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriage and infertility: a systematic review. *Hum Reprod* [Internet]. 2011 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; 26(8):1971–80. Dostupno na: <https://academic.oup.com/humrep/article/26/8/1971/649066>

22. Christiansen OB, Kolte AM, Dahl M, Larsen EC, Steffensen R, Nielsen HS i sur. Maternal homozygosity for a 14 base pair insertion in exon 8 of the HLA-G gene and carriage of HLA class II alleles restricting HY immunity predispose to unexplained secondary recurrent miscarriage and low birth weight in children born to these patients. *Hum Immunol* [Internet]. 2012 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; 73(7):699–705. Dostupno na:  
[https://www.researchgate.net/profile/Rudi\\_Steffensen/publication/261727379\\_Maternal\\_homozygosity\\_for\\_a\\_14\\_base\\_pair\\_insertion\\_in\\_exon\\_8\\_of\\_the\\_HLA-G\\_gene\\_and\\_carriage\\_of\\_HLA\\_class\\_II\\_alleles\\_restricting\\_HY\\_immunity\\_predispose\\_to\\_unexplained\\_secondary\\_recurrent\\_miscarriage\\_an/links/5694cb9808aeab58a9a3bd27/Maternal-homozygosity-for-a-14-base-pair-insertion-in-exon-8-of-the-HLA-G-gene-and-carriage-of-HLA-class-II-alleles-restricting-HY-immunity-predispose-to-unexplained-secondary-recurrent-miscarriage-an.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Rudi_Steffensen/publication/261727379_Maternal_homozygosity_for_a_14_base_pair_insertion_in_exon_8_of_the_HLA-G_gene_and_carriage_of_HLA_class_II_alleles_restricting_HY_immunity_predispose_to_unexplained_secondary_recurrent_miscarriage_an/links/5694cb9808aeab58a9a3bd27/Maternal-homozygosity-for-a-14-base-pair-insertion-in-exon-8-of-the-HLA-G-gene-and-carriage-of-HLA-class-II-alleles-restricting-HY-immunity-predispose-to-unexplained-secondary-recurrent-miscarriage-an.pdf)
23. Ribas-Maynou J, Garcia-Peiro A, Fernandez-Encinas A, Amengual MJ, Prada E, Cortes P i sur. Double stranded sperm DNA breaks, measured by Comet assay, are associated with unexplained recurrent miscarriage in couples without a female factor. *PLoS One* [Internet]. 2012 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; 7(9):e44679. Dostupno na:  
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0044679>
24. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metabol* [Internet]. 2010 [preuzeto 03. kolovoza 2018]; 95(9):E44–E48. Dostupno na:  
<https://academic.oup.com/jcem/article/95/9/E44/2835150>
25. Cocksedge KA, Saravelos SH, Metwally M, Li TC. How common is polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage? *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2009 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; 19(4):572–6. Dostupno na:  
[https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(09\)00012-1/fulltext](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(09)00012-1/fulltext)
26. Ribas-Maynou J, Garcia-Peiro A, Fernandez-Encinas A, Amengual MJ, Prada E, Cortes P i sur. Double stranded sperm DNA breaks, measured by Comet assay, are associated with unexplained recurrent miscarriage in couples without a female factor. *PLoS One* [Internet]. 2012 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; 7(9):e44679. Dostupno na:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0044679>

27. Teklenburg G, Salker M, Molokhia M, Lavery S, Trew G, Aojanepong T i sur. Natural selection of human embryos: decidualizing endometrial stromal cells serve as sensors of embryo quality upon implantation. *PLoS One* [Internet]. 2010 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; 5(4):e10258. Dostupno na: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0010258>
28. Aplin JD, Hey NA, Li TC. MUC1 as a cell surface and secretory component of endometrial epithelium: reduced levels in recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 1996 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; 35(3):261–6. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0897.1996.tb00042.x>
29. Teklenburg G, Salker M, Heijnen C, Macklon NS, Brosens JJ. The molecular basis of recurrent pregnancy loss: impaired natural embryo selection. *Mol Hum Reprod* [Internet]. 2010 [preuzeto 29. kolovoza 2018]; 16(12):886–95. Dostupno na: <https://academic.oup.com/molehr/article-abstract/16/12/886/1019806>
30. Salker M, Teklenburg G, Molokhia M, Lavery S, Trew G, Aojanepong T i sur. Natural selection of human embryos: impaired decidualization of endometrium disables embryo-maternal interactions and causes recurrent pregnancy loss. *PLoS One* [Internet]. 2010 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; 5(4):e10287. Dostupno na: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0010287>
31. Grewal S, Carver JG, Ridley AJ, Mardon HJ. Implantation of the human embryo requires Rac1-dependent endometrial stromal cell migration. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 2008 [preuzeto 29. kolovoza 2018]; 105(42):16189–94. Dostupno na: <https://www.pnas.org/content/pnas/105/42/16189.full.pdf>
32. Brosens JJ, Gellersen B. Something new about early pregnancy: decidual biosensing and natural embryo selection. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2010 [preuzeto 03. kolovoza 2018]; 36(1):1–5. Dostupno na: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.7714>
33. Weimar CH, Kavelaars A, Brosens JJ, Gellersen B, de Vreedden-Elbertse JM, Heijnen CJ i sur. Endometrial stromal cells of women with recurrent miscarriage fail to

- discriminate between high- and low-quality human embryos. PLoS One [Internet]. 2012 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; 7(7):e41424. Dostupno na: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0041424>
34. Christiansen OB, Steffensen R, Nielsen HS, Varming K. Multifactorial etiology of recurrent miscarriage and its scientific and clinical implications. *Gynecol Obstet Invest* [Internet]. 2008 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; 66(4):257–67. Dostupno na: <https://www.karger.com/Article/Abstract/149575>
35. Macklon NS, Geraedts JP, Fauser BC. Conception to ongoing pregnancy: the ‘black box’ of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2002 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; 8(4):333–43. Dostupno na: <https://academic.oup.com/humupd/article-pdf/8/4/333/9825539/080333.pdf>
36. Kowalik CR, Goddijn M, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, de Kruif JH i sur. Metroplasty versus expectant management for women with recurrent miscarriage and a septate uterus. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2011 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; 6 CD008576. Dostupno na: [http://www.academia.edu/download/45209564/Metroplasty\\_versus\\_expectant\\_management\\_20160429-3013-6nx52l.pdf](http://www.academia.edu/download/45209564/Metroplasty_versus_expectant_management_20160429-3013-6nx52l.pdf)
37. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD i sur. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* [Internet]. 2006 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; 132(2):171–96. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2005.05847.x>
38. McNamee K, Dawood F, Farquharson R. Recurrent miscarriage and thrombophilia: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2012 [preuzeto 27. kolovoza 2018]; 24(4):229–34. Dostupno na: [https://journals.lww.com/co-obgyn/Fulltext/2012/08000/Recurrent\\_miscarriage\\_and\\_thrombophilia\\_an.7.aspx?casa\\_token=68vYCiik6qMAAAAA:Jd5Hnkb7pVKeQX-WRLnNOs3DmzttKXfe-0jx8zHVgTnVRxjIE4y5hcUeqjMZUs-bZ0ndXRz2IEnKYqLh2l6v62vraQ](https://journals.lww.com/co-obgyn/Fulltext/2012/08000/Recurrent_miscarriage_and_thrombophilia_an.7.aspx?casa_token=68vYCiik6qMAAAAA:Jd5Hnkb7pVKeQX-WRLnNOs3DmzttKXfe-0jx8zHVgTnVRxjIE4y5hcUeqjMZUs-bZ0ndXRz2IEnKYqLh2l6v62vraQ)
39. Lassere M, Empson M. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy - a systematic review of randomized therapeutic trials. *Thromb Res* [Internet]. 2004 [preuzeto 29. kolovoza 2018]; 114(5-6):419–26. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049384804004499>

40. Andersen AM, Andersen PK, Olsen J, Gronbaek M, Strandberg-Larsen K. Moderate alcohol intake during pregnancy and risk of fetal death. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2012 [preuzeto 27. kolovoza 2018]; 41(2):405–13. Dostupno na: <https://academic.oup.com/ije/article/41/2/405/691800>
41. Saravelos SH, Regan L. The importance of preconception counseling and early pregnancy monitoring. *Semin Reprod Med* [Internet]. 2011 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; 29(6):557–68. Dostupno na: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0031-1293209>
42. Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, Hedegaard M, Secher NJ. A prospective study of maternal smoking and spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2003 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; 82(10):936–41. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1034/j.1600-0412.2003.00244.x>
43. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* [Internet]. 2010 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; 94(1):290–5. Dostupno na: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(09\)00582-2/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(09)00582-2/fulltext)
44. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med* [Internet]. 2011 [preuzeto 23. kolovoza 2018]; 29(6):507–13. Dostupno na: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0031-1293204>
45. Jaković M. Važnost komunikacije i empatije kod žena sa visokorizičnom trudnoćom [Internet]. Varaždin: Sveučilište Sjever, 2017 [preuzeto 27. kolovoza 2018]. Dostupno na: <https://repozitorij.unin.hr/islandora/object/unin:1558>
46. Đelmiš J, Orešković S. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
47. Švaljug D, Kuljak Ž. Školovanje primalja u republici Hrvatskoj i stjecanje kompetencija u primaljstvu. *Primaljski vjesnik*[Internet]. 2018 [preuzeto 03. siječnja 2019]; 24:30-5. Dostupno na: [https://www.komora-primalja.hr/datoteke/WEB\\_PV%2024.pdf](https://www.komora-primalja.hr/datoteke/WEB_PV%2024.pdf)

48. Spirić E. Osnivanje samostalnih Primaljskih jedinica u bolničkom okruženju. Primaljski vjesnik [Internet]. 2017 [preuzeto 09. siječnja 2019]; 23:40-5. Dostupno na: [https://www.komora-primalja.hr/datoteke/PV%2023\\_2.pdf](https://www.komora-primalja.hr/datoteke/PV%2023_2.pdf)



## 8. ŽIVOTOPIS

### Osobni podaci

Ime i prezime: Kristina Bralić

Datum i mjesto rođenja: 16.05.1994., Split

Državljanstvo: Republika Hrvatska

Adresa stanovanja: Radnička 9, 21 000 Split

E-mail: [kristina.bralic00@gmail.com](mailto:kristina.bralic00@gmail.com)

### Obrazovanje

2009-2013 – Zdravstvena škola Split, Laboratorijski tehničar

2015-           Preddiplomski studij primaljstva, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija