

Ishod trudnoća nakon IVF-a u žena s trombofilijom

Crljenko, Krešimir

Master's thesis / Diplomski rad

2014

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:419952>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2021-06-23**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Krešimir Crljenko

**Ishod trudnoća nakon IVF-a u žena s
trombofilijom**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Krešimir Crljenko

**Ishod trudnoća nakon IVF-a u žena s
trombofilijom**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Marine Šprem-Goldštajn i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

SADRŽAJ

1. Uvod	1
2. Trombofilije.....	2
2.1. Vrste trombofilnih mutacija.....	2
2.2. Klinička slika i epidemiologija trombofilija.....	3
2.3. Trombofilije u trudnoći.....	4
2.4. Trombofilije i fetalni ishod	5
3. <i>In vitro</i> fertilizacija	7
3.1. Postupak IVF-a	7
3.2. Komplikacije IVF-a	9
4. Povezanost trombofilija i IVF-a	10
4.1. Ishod IVF-a kod pacijentica s FVL mutacijom	11
4.2. Ishod IVF-a u žena s MTHFR mutacijom, mutacijom za protrombin i deficijencijom PC-a, PS-a i antitrombina	12
4.3. Povezanost antifosfolipidnih protutijela i IVF-a.....	13
4.4. Relevantnost rezultata studija o povezanostitrombofilija s ishodom IVF-a	14
5. Zaključak	16
6. Zahvale	17
7. Literatura	18
8. Životopis.....	23

SAŽETAK

Ishod trudnoća nakon IVF-a u žena s trombofilijom, Krešimir Crljenko

Metode potpomognute oplodnje kao što su IVF ili ICSI, nude mogućnost začeća neplodnim parovima. Međutim, neuspjeh implantacije prenesenog embrija u endometriju maternice ostaje velik problem i zbog toga prosječno svega 30% embrio transfera rezultira živorođenim djetetom. Mehanizmi odgovorni za visoku stopu neuspjeha IVF-a većinom su nerazjašnjeni i nepoznati. U zadnje vrijeme tema brojnih znanstvenih radova bila je povezanost neuspjeha IVF-a s hiperkoagulabilnošću krvi kao posljedice trombofilija. Trombofilije mogu biti nasljedne i stečene, a najčešće među njima su mutacije gena za proteine koji sudjeluju u kaskadnim koagulacijskim procesima kao što su mutacija FVL i mutacija gena za protrombin. Nasljedne trombofilije razmjerno su čest poremećaj, s najvišom prevalencijom među bijelom rasom koja, ovisno o istraživanju, iznosi i više od 15%.

Rezultati istraživanja koji se bave ovom tematikom kontradiktorni su. Objedinjeni rezultati studija slučajeva i kontrola pokazuju da je prevalencija mutacije FVL signifikantno viša među ženama s neuspješnim IVF-ovima u odnosu na fertilne žene ili žene s uspješnim IVF-om. Isto vrijedi i za žene s pozitivnim antifosfolipidnim protutijelima, što je oblik stečene trombofilije. Međutim, ti rezultati nisu potvrđeni kohortnim studijama koje su ispitivale povezanost neuspjeha IVF-a i trombofilija, a objedinjeni rezultati studija koje su proučavale ostale vrste trombofilija nisu pokazale signifikantnu povezanost ni na razini studija slučajeva i kontrola.

Na koncu, možemo reći da povezanost neuspjeha IVF-a i trombofilija ostaje većinom upitna. Velika prospektivna istraživanja su potrebna kako bi se ova asocijacija razjasnila i kako bi spoznaje s tog područja pomogle u rješavanju problema ponavljanih neuspjeha ostvarenja vlastitog potomstva.

Ključne riječi: trombofilije, IVF, neplodnost, faktor V Leiden, antifosfolipidna protutijela, indukcija ovulacije

SUMMARY

Pregnancy outcomes after IVF in patients with thrombophilia, Krešimir Crljenko

Methods of assisted reproductive technologies, such as IVF or ICSI, offer many otherwise infertile couples the opportunity to conceive. However, failure of implantation of the fertilized embryo in the endometrium of the uterus remains a major problem and that is why an average of only 30% of embryo transfers result in live births. The mechanisms responsible for the high failure rate of IVF are largely unexplained and unknown. Recently, an association between failure of IVF and hypercoagulability as a result of thrombophilia was the subject of numerous scientific papers. Thrombophilias can be hereditary and acquired, and the most common thrombophilias are mutations in the genes for proteins involved in the coagulation cascade process such as FVL mutations and prothrombin gene mutation. Hereditary thrombophilia is a relatively common disorder, with the highest prevalence in the Caucasian population that reaches, depending on the study, even more than 15% .

The results of research dealing with this issue are unclear. Combined results from case-control studies showed that FVL mutation was significantly more prevalent among women with IVF failure compared with fertile parous women or those achieving pregnancy after IVF. The same is true for women tested positive for anti-phospholipid antibodies, which is a form of acquired thrombophilia. However, these results have not been confirmed by cohort studies that have examined the connection between IVF failure and thrombophilias. Combined results from studies that have examined other types of thrombophilias did not show a significant association even on the level of case-control studies.

In conclusion, the relationship between IVF failure and thrombophilia remains largely inconclusive. Large prospective studies are needed to clarify these associations in order for knowledge in this field to help in solving the problem of repeated failure in realization of one's own offspring.

Keywords: thrombophilia, IVF, infertility, factor V Leiden, antiphospholipid antibodies, induction of ovulation

POPIS KRATICA

IVF - *in vitro* fertilizacija

PC - protein C

PS - protein S

FVL - faktor V Leiden

MTHFR - metilentetrahidrofolat reduktaza

AT III - antitrombin III

VTE - venska tromboembolija

DVT - duboka venska tromboza

ICSI - intracitoplazmatska injekcija spermija (intracytoplasmic sperm injection)

PAI-1, PAI-2 - inhibitor aktivatora plazminogena-1 i 2 (plasminogen activator inhibitor-1 and 2)

IUGR - intrauterini zastoj rasta ploda (intrauterine growth retardation)

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

ET - embryo transfer

FSH - folikulostimulirajući hormon

LH - luteinizirajući hormon

GnRH - gonadotropin-oslobađajući hormon (gonadotropin-releasing hormone)

hCG - humani korionski gonadotropin (human chorionic gonadotropin)

MPO - medicinski potpomognuta oplodnja

1. UVOD

Iako je neplodnost kao neželjeno stanje u ljudi poznata od pamtivijeka, tek je posljednjih 50-ak godina postala temom znanstvenih i medicinskih istraživanja. Neplodnost se definira kao stanje u kojemu u para u reproduktivskom razdoblju uz redovite, nezaštićene odnose tijekom godine dana ne dolazi do trudnoće (Šimunić et al. 2001.). Kako raste dob žene, raste i učestalost neplodnosti pa tako u žena mlađih od 25 godina ona iznosi 7%, s 35 do 39 godina učestalost je 22%, a nakon 40. godine života neplodno je čak 29% žena (Drobnjak et al. 1984.). Prvu uspješno izvedenu *in vitro* fertilizaciju sa živorođenim djetetom izvršili su Robert Edwards i Patrick Steptoe 1978. godine kada se rodio Louise Brown (Steptoe & Edwards 1978.). Bio je to rezultat IVF-a nakon prirodnog ciklusa tj. nije se inducirala ovulacija.

Mnogi su biološki uzroci neplodnosti, a posljednjih nekoliko desetaka godina bilježi se porast prevalencije tog stanja (Maheshwari A, 2008.). Zbog toga raste i potreba za metodama medicinski potpomognute oplodnje, a to su sve metode kojima se kontrolira i pomaže ne samo oplodnja jajne stanice, već i transport gameta, implantacija i razvoj trudnoće. Među njima, izvantjelesna oplodnja (*in vitro* fertilizacija) i slične metode predstavljaju glavni, ali i jedini način liječenja nekih neplodnih parova (Šimunić V. 1999.). Uspješnost IVF-a može se mjeriti brojem potvrđenih trudnoća ili brojem živorođene djece. Zahvaljujući napretku reproduktivne tehnologije, u novije vrijeme uspješnost IVF-a značajno raste. Tako je postotak ciklusa IVF-a koji rezultiraju živorođenim djetetom u žena mlađih od 35 godina 40,1%, za one od 35 do 37 godina 31,9%, od 38 do 40 godina 21,6%, od 41 do 42 godine 12,2%, a žene starije od 42 godine rodit će živorođeno dijete nakon svega 4,2% ciklusa (Clinic Summary Report 2011.). Neuspjeh IVF-a predstavlja problem i tragediju neplodnom paru, a više su ili manje poznati brojni razlozi koji do njega dovode. Povezanost trombofilije s (ne)uspjehom IVF-a tema je više znanstvenih istraživanja.

2. TROMBOFILIJE

Trombofilija je nasljeđena ili stečena predispozicija za trombozu tj. stvaranje ugruška (tromba) u neoštećenoj krvnoj žili. Ona nije bolest *per se*, ali može biti povezana s nekim bolestima i stanjima (sekundarna ili stečena trombofilija – zloćudne bolesti, nefrotski sindrom, kemoterapija, anemija srpastih stanica, oralna kontracepcija, prisutnost antifosfolipidnih protutijela, upalne bolesti crijeva, tromboangiitis obliterans, Behçetov sindrom...). S druge strane, primarna ili nasljedna trombofilija obuhvaća nedostatak endogenih antikoagulantnih proteina kao što su antitrombin III, protein C (PC), protein S (PS); abnormalnosti prokoagulantnih proteina kao što je faktor V Leiden (FVL); aktivirana protein C rezistencija, protrombin G20210A, hiperhomocisteinemija zbog mutacije na genu za MTHFR... (Heit JA, 2007.).

Primarne trombofilije se s obzirom na sklonost izazivanja tromboze dijele na teži, tip 1 (deficijencija antitrombina, PC-a i PS-a) i blaži, tip 2 defekta (FVL, protrombin G20210A). Zanimljivo, krvna grupa također određuje rizik tromboze u značajnoj mjeri. Krvne grupe različite od 0 imaju dva do četiri puta veći relativni rizik. Ljudi s krvnom grupom 0 imaju niže razine krvnih proteina von Willebrandov faktor i faktor VIII što smanjuje rizik od tromboze (Rosendaal FR & Reitsma PH, 2009.).

2.1. VRSTE TROMBOFILNIH MUTACIJA

Mutacija faktora V Leiden rezultira zamjenom adenina gvaninom, pa kao posljedica toga faktor V postaje otporan na djelovanje aktiviranog proteina C. Procjenjuje se da će oko 40% trudnica koje imaju mutaciju za FVL imati neki tromboembolijski događaj. Rizik venske tromboembolije je oko 8 puta veći ako je osoba heterozigot i 80 puta ako je homozigot. Nasljeđuje se autosomno dominantno.

Mutacija gena za protrombin G20210A prisutna je u 2-3% bjelačke europske populacije i dovodi do povišenih vrijednosti protrombina i rizika za tromboembolizam u trudnoći. Homozigotnost za tu mutaciju predstavlja rizik za trombozu velik kao i u slučaju homozigotnosti za FV Leiden. Nasljeđuje se autosomno dominantno.

Antitrombin je antikoagulans koji se stvara u jetri i endotelnim stanicama i ima inhibicijski učinak na trombin, faktore zgrušavanja X, IX, XI i XII i VIIa. Nedostatak AT III je prva otkrivena, a ujedno i najtrombogenija nasljedna trombofilija koja povećava rizik za nastanak VTE 25-50 puta. Deficit AT III nasljeđuje se autosomno dominantno.

Nedostatak proteina C i proteina S nasljeđuje se autosomno dominantno. Protein C je o vitaminu K ovisan antikoagulacijski proenzim koji se stvara u jetri, a cirkulira plazmom. Kongenitalni heterozigoti za nedostatak proteina C primarno su skloni VTE, ali se mogu javiti i arterijske tromboze. Neke osobe koje su heterozigoti za nedostatak proteina C ne moraju imati nikakvu osobnu niti obiteljsku anamnezu tromboze i mogu, ali i ne moraju, biti skloni trombozi. Stečeni nedostatak proteina C javlja se uz nedostatak vitamina K, bolesti jetre i neke oralne antikoagulanse. Protein S je glikoprotein ovisan o vitaminu K, a stvara se u jetri i endotelnim stanicama. Protein S je dio prirodnog antikoagulacijskog sustava i djeluje kao kofaktor aktiviranog proteina C.

Mutacija na genu za MTHFR dovodi do zamjene alanina valinom, što smanjuje pretvorbu homocisteina u metionin. Nasljeđuje se autosomno recesivno. Homozigoti imaju povećane vrijednosti homocisteina što su rizici za arterijsku i vensku trombozu te opstetričke komplikacije.

2.2. KLINIČKA SLIKA I EPIDEMIOLOGIJA TROMBOFILIJA

Većina ljudi s trombofilijom ne razvija trombozu. No, ukoliko dođe do vidljivog razvoja bolesti predominantna klinička manifestacija trombofilije je venska tromboembolija (duboka venska tromboza (DVT) i plućna embolija), a u ostale manifestacije spadaju purpura fulminans, arterijska tromboza, tromboza "neuobičajenih" venskih cirkulacija kao što su cerebralna, hepatalna, renalna (Heit JA, 2007.).

Prevalencija nasljednih trombofilija puno je češća nego se to uobičajeno misli. Kod pripadnika bijele rase zastupljenost neke od trombofilnih mutacija veća je od 15% (Greer IA, 2003.). Među njima daleko je češći lakši, tip 2 defekta (najčešća je mutacija FVL), a mutacije težeg, tipa 1 rijetke su. Takvi epidemiološki podatci potvrđuju tezu o

selektivnoj genskoj prednosti nositelja trombofilnih mutacija. Naime, Lindqvist PG et al. pokazali su da žene s aktiviranom protein C rezistencijom vezanom uz mutaciju FVL tijekom poroda izgube značajno manje krvi, a za nositeljice FVL mutacije su pokazali da imaju veću stopu trudnoće nakon intracitoplazmatske injekcije spermija (ICSI) što govori o mogućoj pozitivnoj ulozi tijekom implantacije (Lindqvist PG et al. 1998.). Ti su podatci, međutim, nekim kasnijim radovima dovedeni u pitanje i danas postoje oprečna mišljenja o povezanosti trombofilija s uspješnom trudnoćom.

2.3. TROMBOFILIJE U TRUDNOĆI

Trudnoća je sama po sebi hiperkoagulabilno stanje kao fiziološki mehanizam preveniranja postpartalnog krvarenja. U kombinaciji s postojećom trombofilijom, rizik od tromboze ili embolije postaje znatan (Gresele, Paolo, 2008.). Tijekom trudnoće dolazi do promjene razine mnogih faktora zgrušavanja u plazmi kao što je fibrinogen čija razina može narasti do tri puta, a raste i razina trombina. Protein S, antikoagulatna bjelančevina, se snizuje dok razine proteina C i antitrombina ostaju konstantne. Fibrinoliza se smanjuje zbog porasta razine inhibitora aktivatora plazminogena-1 (PAI-1) i razine inhibitora aktivatora plazminogena-2 (PAI-2), a potonjeg sintetizira placenta (Hypercoagulability during Pregnancy Lab Lines, 2002.).

Koagulacijski sustav temelji se na kompliciranoj kaskadnoj reakciji aktivacije protrombotičnih enzima koji su usklađeni s antitrombotičnim enzimskim putovima. Razvoj placente sastoji se od invazije decidue majke i njenog žilnog sustava, a to podrazumijeva tijesnu usklađenost hemostatskih i fibrinolitičkih mehanizama.

Smatra se da su za 50% slučajeva venske tromboembolije u trudnoći odgovorne trombofilne mutacije (Greer IA, 2003.). Neliječena DVT se u 16% pacijenata komplicira plućnom embolijom i to predstavlja vodeći uzrok maternalne smrtnosti tijekom trudnoće u najrazvijenijim zemljama (Rodger M, 2010.). Dodatni čimbenici koji pridonose razvoju tromboze u trudnica su opstrukcija venskog puta povećanim uterusom, venozna atonija, starija dob majke i imobilizacija. Veliki broj postpartalnih tromboza manifestira se nakon otpusta iz bolnice što ističe potrebu za pažljivom

kontrolom roditelja u puerperiju. Znakovi i simptomi DVT su jednostrana bol u nozi, osjetljivost, oteklina, promjena boje i opipljiva induracija. Simptomi plućne embolije su tahipneja, tahikardija, hemoptiza, povišena temperatura, krkljanje, hropci i sinkopa. U potvrđivanju dijagnoze DVT služimo se ultrazvukom, a ako je nalaz negativan potrebno je učiniti flebografiju s kontrastnim sredstvom. Ako uz postojanje znakova DVT pretrage ne potvrđuju dijagnozu, predlaže se započinjanje terapije i kontrola nalaza za sedam dana (Ferrari E et al. 1999.).

2.4. TROMBOFILIJE I FETALNI ISHOD

Veze između trombofilije i neželjenog fetalnog ishoda ispitivane su za velik broj ranih gestacijskih i opstetričkih poremećaja. Oni uključuju izolirane i ponavljane rane i kasne spontane pobačaje, intrauterini zastoj u rastu (IUGR), abrupciju placente i preeklampsiju. IUGR je važan uzrok morbiditeta i mortaliteta. Novorođenčad s tim poremećajem, kasnije u djetinjstvu, češće podliježu neuropsihološkim razvojnim oštećenjima, postižu slabije rezultate u školi, a dokazano je i da imaju veću vjerojatnost obolijevanja od kardiovaskularnih i endokrinoloških bolesti (Franchi F et al. 2004.). Povezanost trombofilije i IUGR nije jednoznačna. Neka istraživanja pokazuju statističku povezanost pojedinih trombofilnih mutacija sa zastojem o rastu, dok druga to negiraju. Facco et al. su 2009. godine napravili meta-analizu tih istraživanja i pokazali da nema poveznica između IUGR i trombofilije (Facco F et al. 2009.). Međutim, potrebna su daljnja istraživanja s većom dokaznom snagom da bi se navedeno i potvrdilo.

Abrupcija placente spada u teške opstetričke komplikacije. Slično kao i za IUGR, postoje oprečna istraživanja o povezanosti trombofilije i abrupcije placente. Meta-analiza provedena sa svrhom procjene rizika nositelja FVL mutacije i mutacije gena za protrombin na ishod trudnoće, pokazala je da apsolutni rizik nositelja FVL mutacije za abrupciju posteljice iznosi 1.85 (95% CI: 0.92-3.70), iako autori kritiziraju neujednačenost kriterija pojedinih istraživanja (Rodger MA et al. 2010.).

Mnoge su studije istraživale povezanost gubitka ploda i trombofilije. Većina radova pokazuje najveću povezanost između FVL mutacije i ranih habitualnih pobačaja. Ridker et al. su proučavali učestalost FVL mutacije u 113 žena s habitualnim pobačajima u komparaciji s 437 žena kao kontrole. Mutacija je dokazana u 8% promatranih žena i 3,7% kontrolnih žena (OR 2.3, 95% CI,1.0–5.2). Podgrupa pacijentica s tri i više pobačaja imala je prevalenciju FVL mutacije od 9% (Ridker et al. 1998.). U istraživanju koje su proveli Preston et al. praćena je kohorta 1384 žene s FVL mutacijom, deficijencijom antitrombina, proteina C i proteina S. Analizirana je učestalost spontanih pobačaja i mrtvorodenosti djece. Utvrđen je povećani rizik spontanih pobačaja u žena s trombofilijom, a rizik za mrtvorodenost bio je još i veći (Preston et al. 1996.). Međutim, brojni drugi radovi pokazuju kako tog rizika nema (Dizon-Townson D et al. 2005.). Studije koje pokazuju povećani rizik za gubitak ploda u žena s trombofilijom pokazale su i činjenicu da je postotak uspješnih trudnoća u tih pacijentica i dalje vrlo visoka. Stoga su ova hiperkoagulabilna stanja vjerojatno pridonoseći čimbenik u multifaktorijalnoj patogenezi gubitka ploda.

3. IN VITRO FERTILIZACIJA

In vitro oplodnja označava postupak u kojem su jajne stanice oplodene spermijima izvan maternice. Jedna je od najuspješnijih metoda medicinski potpomognute oplodnje kojoj se pribjegava kada se ostale metode pokažu bezuspješnima. Pojam *in vitro* (lat. u staklu) koristi se zato što su najraniji biološki eksperimenti kultiviranja tkiva živih organizama bili provedeni u staklenim posudama. Danas taj pojam označava svaku biološku proceduru koja se odvija izvan organizma u kojem bi se normalno odvijala. Za razvoj procedure IVF-a 1978. godine, Robert G. Edwards nagrađen je Nobelovom nagradom u fiziologiji i medicini 2010. godine.

Po NICE smjernicama, IVF je indiciran kod neobjašnjenog infertiliteta nakon 2 godine redovnog spolnog odnosa bez zaštite (NICE clinical guideline, 2013.). Za uspješnu IVF potrebne su zdrave jajne stanice, plodna sperma i maternica koja može održavati trudnoću. S obzirom na cijenu postupka, IVF se općenito pokušava tek nakon što jeftinije opcije medicinski potpomognute oplodnje zakažu. Indikacije za IVF su ženski infertilitet uzrokovan problemima u jajovodima, ali i muški infertilitet zbog manje kvalitete sperme i u tim slučajevima se koristi ICSI, metoda u kojoj se spermij injicira direktno u jajnu stanicu.

3.1. POSTUPAK IVF-A

Teoretski, IVF se može obavljati prikupljanjem sadržaja iz jajovoda ili maternice nakon prirodne ovulacije, miješanjem s muškim sjemenom i reinsercijom u maternicu. Međutim, bez dodatnih tehnika šanse za trudnoću bi bile vrlo male. Takve dodatne tehnike koje se rutinski koriste uključuju indukciju ovulacije, aspiraciju zrelih jajnih stanica, pripremu jajnih stanica i sjemena u laboratoriju, oplodnju i kontrolu zametka te prijenos zametka - ET. Poticanje rasta i razvoja više folikula te zrelost više jajnih stanica potiče se ženskim hormonima hipofize, gonadotropinima, FSH i LH. Postoji više shema i protokola za davanje tih hormona. Počinje se s obzirom na predviđeni odgovor, a na temelju dobi, broja antralnih folikula i razine anti-Müllerovog hormona

(La Marca, A., Sunkara, S. K., 2013.). Posebno je važno da sazrijevanje više folikula bude sinkrono i pravodobno. Kako bi se to postiglo mogu se uz gonadotropine dodati analozi GnRH. No, treba biti pažljiv jer predoziranje može izazvati sindrom hiperstimulacije ovarija, po život opasnu komplikaciju.

Kada se utvrdi zrelost folikula induciraju se predovulacijske promjene oocite i to najčešće injekcijom humanog korionskog gonadotropina (hCG). Taj hormon je zamjena za LH skok i uzrokuje ovulaciju 38 do 40 sati nakon jedne injekcije hCG-a (Peter Kovacs, 2004.). Postupku aspiracije jajne stanice se zato pristupa nešto ranije, 34 do 36 sati nakon injekcije. Aspirira se transvaginalnom tehnikom uz ultrazvučno vođenu iglu kroz vaginalni zid do jajnika. Folikularna tekućina s jajnim stanicama predaje se biologu na identifikaciju, pripremu i ocjenu kvalitete.

U laboratoriju se jajne stanice izoliraju i pripremaju za fertilizaciju, a isto tako i spermiji. Inseminacija je postupak ujedinjenja oocite i spermija kako bi došlo do oplodnje (fertilizacije) jajne stanice. Vrijeme inseminacije određuje se s obzirom na zrelost oocite. Što su oocite zrelije treba ih brže inseminirati. Postupak se provodi u hranjivom mediju, a Zhang X. D. et al. su pokazali da inkubacija inseminirane oocite u trajanju od 1 do 4 sata rezultira višom stopom trudnoće nego nakon inkubacije od 16 do 20 sati (Zhang, X. D. et al. 2013.). U slučajevima loše kvalitete sperme koristi se već spomenuti ICSI. Pronuklearni stadij je dokaz uspjele fertilizacije. Oplodene jajne stanice stavljaju se u čisti medij i polažu u inkubator na otprilike 48 sati gdje nakon brazdanja zametci postanu šestostanični ili osmostanični. Dva do tri dana nakon aspiracije jajnih stanica zametak (ili više njih) se vraća u maternicu. Po nekim američkim i australskim protokolima transfer zametka se izvodi pet dana nakon oplodnje kada su zametci u stadiju blastociste. Pokazalo se da transfer u tom stadiju daje višu stopu trudnoća (Papanikolaou EG et al. 2006.). U maternicu se prenose dva ili najviše tri zametka (ovisno o dobi i zdravlju žene) i time se smanjuje opasnost od višeplođnih trudnoća.

3.2. KOMPLIKACIJE IVF-A

Višestruke trudnoće česta su komplikacija IVF-a povezana s višestrukim embrio transferom. Višeploidne trudnoće povezane su s povećanim rizikom od gubitka trudnoće, opstetričkih komplikacija, nedonošenosti i neonatalnog morbiditeta. Zato su u nekim zemljama donesena stroga ograničenja broja embrija koji se mogu prenijeti u maternicu. Komplikacija IVF-a je i sindrom ovarijske hiperstimulacije, pogotovo ako se hCG koristi za indukciju preovulacijskih promjena oocite. Radi se o ne sasvim jasnom patofiziološkom mehanizmu koji dovodi do ascitesa, hidrotoraksa, hemokonzracije, neravnoteže elektrolita i smanjene funkcije vitalnih organa.

Tijekom aspiracije jajnih stanica postoji mala mogućnost krvarenja, infekcije ili oštećenja okolnih struktura poput crijeva ili mokraćnog mjehura. IVF nije povezan s povećanim rizikom od raka cerviksa, ovarija ili endometrija (Siristatidis, C. et al. 2012.) niti je taj rizik povećan za rak dojke (Sergentanis, T. N. et al. 2013.).

Neki pregledni radovi pokazali su da djeca rođena nakon IVF-a imaju povećan relativni rizik prirodnih malformacija u odnosu na prirodno začetu djecu (Hansen, M. et al. 2013.), a to je pokazala i Reefhuisova studija iz 2009. gdje su septalne srčane mane, rascjep usne i nepca, ezofagealna atrezija i anorektalna atrezija bile češće kod djece nastale IVF-om (Reefhuis J. et al. 2009.). Međutim, prospektivna kohortna studija iz 2012. godine kojom je obuhvaćeno 308 974 poroda (od kojih 6163 nakon IVF-a) i praćenjem do pete godine života je pokazala da ta povezanost nije signifikantna nakon prilagođavanja roditeljskih faktora kao što su majčina dob i pušenje, ali povezanost malformacija s ICSI-jem je potvrđena (Davies, MJ. et al. 2012.).

IVF je povezan i s povećanim relativnim rizikom od prepartalnog krvarenja, hipertenzivnih poremećaja u trudnoći, gestacijskog dijabetesa, porođaja carskim rezom, niske porođajne mase i prijevremenog porođaja, a to se dovodi u vezu s incidencijom cerebralne paralize i autizma (Pandey, S. et al. 2012.).

4. POVEZANOST TROMBOFILIJA I IVF-A

Metode medicinski potpomognute oplodnje pružaju mogućnost začeća mnogim neplodnim parovima. Međutim, stopa trudnoća nakon tih metoda je prosječno svega 30% usprkos transferu morfološki normalnih embrija (Andersen AN. et al. 2007.). Razlozi za to su većinom neobjašnjeni i mogu uključivati neuspješnu implantaciju ili placentaciju. I nasljedne i stečene trombofilije povezivane su s ponavljanim pobačajima i komplikacijama u trudnoći (Kovalevsky G. et al. 2004.). Međutim, ta je povezanost dovedena u pitanje za FVL i mutacije protrombina nakon meta-analize iz 2010. godine (Rodger MA et al. 2010.).

Zbog brojnih patoloških stanja i komplikacija s kojima su trombofilije povezivane (neplodnost, ponavljajući neuspjeh IVF-a, sindrom hiperstimulacije ovarija, trombotske komplikacije indukcije ovulacije), mnoge klinike su počele vršiti *screening* na trombofilije ženama koje se podvrgavaju IVF-u (Dulitzky M et al. 2002.). Međutim, korist *screeninga* na trombofilije za takve pacijente nije dokazana (Nelson SM & Greer IA 2006.).

Vjerojatni mehanizam nastanka komplikacija u trudnoći među nositeljima trombofilnih mutacija je tromboza maternalnih krvnih žila koja može uzrokovati smanjenu perfuziju interviloznog prostora i posljedični neuspjeh placentacije (Rey E et al. 2003.). Slični mehanizmi mogu spriječiti implantaciju embrija i ranu placentaciju i nakon IVF-a. Postoje oprečni rezultati studija o tome postoji li uzročno posljedična veza između trombofilija i neuspjeha IVF-a. Takve rasprave rasplamsale su studije u kojima je dokazano da primjena trombopofilakse u obliku heparina poboljšava rezultate postupaka MPO (Qublan H et al. 2008.).

Zanimljiv slučaj tretmana infertiliteta kod žena s trombofilijom prikazali su Martin JR i ostali 2011. godine kada su objavili prikaz slučaja 29-godišnje žene s Klippel-Trenaunayjevim sindromom. Radi se o rijetkoj bolesti koju čini trijas kongenitalnih malformacija u obliku velike mrlje boje crvenog vina, mekotkivne ili koštane hipertrofije i podležeće malformacije venske ili limfne vaskulature u ekstremitetima (Martin JR et al. 2011.). Od kliničkog značaja je pojava tromboze i plućne embolije kod ovih pacijentica, a kako trudnoća sama po sebi povećava koagulabilnost krvi, trudnoću je preporučljivo izbjegavati. Uz to, kod pacijentica s ovim

sindromom česta je i prisutnost trombofilnih mutacija koje dodatno pogoršavaju hiperkoagulabilnost krvi ovih pacijenata (Rebarber A et al. 2004.), pa je i prikazana pacijentica heterozigotna na FVL mutaciju i homozigotna na MTHFR mutaciju. Zbog svih tih rizika odlučeno je provesti IVF, a za gestaciju su se odlučili za surogat. Pacijentica je primala trombopofilaksu nefrakcioniranim heparinom za vrijeme stimulacije ovarija i indukcije ovulacije do 12 sati prije i poslije aspiracije jajnih stanica, a onda još mjesec dana kao dugoročnu profilaksu. Kao rezultat uspješnog perioperativnog tretmana koagulopatije i kasnije uredne intrauterine trudnoće gestacijskog surogata rođeno je zdravo novorođenče u terminu. Taj slučaj je pokazao koliko je IVF nakon više od 30 godina postojanja napredovao i omogućio uspješan reproduktivan ishod i u najzahtjevnijim slučajevima.

4.1. ISHOD IVF-A KOD PACIJENTICA S FVL MUTACIJOM

Marcello Di Nisio i ostali su 2011. objavili pregled i meta-analizu svih radova koji govore o povezanosti trombofilija s ishodom IVF-a (Di Nisio M et al. 2011.). Udruženi podatci o povezanosti FVL s neuspjehom IVF-a iz 8 studija slučajeva i kontrola pokazali su ukupno trostruko povećanje rizika (OR=3.08; 95% CI, 1.77-5.36) pri čemu je rizik od neuspjeha IVF-a bio značajno viši kod heterozigotnih (OR=2.74; 95% CI, 1.43-5.25) nositelja mutacije za FVL i s trendom kod homozigotnih (OR=8.43; 95% CI, 0.96-73.80) nositelja u usporedbi s kontrolnim nenositeljima mutacije. S druge strane, efekt faktora V Leiden bio je analiziran i u 3 kohortne studije čiji su objedinjeni podatci pokazali usporedivu šansu pozitivnog testa za trudnoću (RR=0.16; 95% CI, 0.01-3.11) ili dokazane trudnoće (RR=0.62; 95% CI, 0.35-1.08) nakon IVF-a kod žena s ili bez mutacije (npr. Rudick B et al. 2009.).

Oprečni rezultati pojedinih studija zahtijevaju raspravu. Naime, objedinjeni rezultati studija slučajeva i kontrola podržavaju tezu da mutacija za FVL ima veću prevalenciju među ženama s ponavljajućim neuspješnim IVF-ovima. Iako je statistički rizik homozigota za mutaciju FVL bio veći od onog za heterozigote, što sugerira značajnost mutacije, izračun za homozigote nije bio signifikantan i interval pouzdanosti

je bio širok. K tome, tri kohortne studije nisu pokazale vezu između mutacije za faktor V Leiden i neuspjeha IVF-a. Te studije nisu odjeknule u stručnim krugovima i njihov nalaz protektivnog učinka mutacija FVL može se čak smatrati slučajnim nalazom. Ostale nasljedne trombofilije nisu povezivane s neuspjehom IVF-a. Budući da neke studije nisu testirale sve vrste trombofilija, ne može biti isključeno da su neke žene s neuspješnim ishodom IVF-a uistinu nositeljice jedne ili više netestiranih trombofilnih mutacija. Ta djelomična provjera mogla je podcijeniti rizik povezan s drugim nasljednim trombofilijama.

4.2. ISHOD IVF-A U ŽENA S MTHFR MUTACIJOM, MUTACIJOM ZA PROTROMBIN I DEFICIJENCIJOM PC-A, PS-A I ANTITROMBINA

U osam studija slučajeva i kontrola proučavala se povezanost mutacije gena za protrombin i neuspjeha IVF-a. Ukupna povezanost nije se pokazala signifikantnom (OR=1.48; 95% CI, 0.71-3.06); rizik je bio usporediv između heterozigota (OR=0.88; 95% CI, 0.39-2.00) ili homozigota (OR=2.12; 95% CI, 0.13-34.34) u odnosu na nenositelje mutacije (npr. Simur A et al. 2009.).

MTHFR mutacija je bila evaluirana u sedam studija. Od žena s višestrukim neuspjehom IVF-a postotak onih koje su imale MTHFR mutaciju bio je sličan ukupnom postotku učestalosti mutacije kod kontrolnih žena, a rezultat je bio takav i kad su se zasebno evaluirali heterozigoti (OR=1.16; 95% CI, 0.64-2.13) i homozigoti (OR=1.66; 95% CI, 0.74-3.75) (npr. Azem F et al. 2004.).

Tri studije slučajeva i kontrola proučavale su povezanost deficijencija proteina C, proteina S i antitrombina s ishodom IVF-a i u svim trima istraživanjima učestalost mutacija bila je podjednaka među ženama s uspješnim i neuspješnim IVF-om (Bellver J et al. 2008.).

4.3. POVEZANOST ANTIFOSFOLIPIDNIH PROTUTIJELA I IVF-A

Procjena povezanosti stečene trombofilije u vidu antifosfolipidnih antitijela s IVF-om bila je tema dvadeset i osam studija koje su obuhvatile 5270 pacijenata. Objedinjeni podatci dvadeset studija slučajeva i kontrola pokazali su da prisutnost jednog ili više antifosfolipidnih protutijela povećava rizik od neuspjeha IVF-a tri puta (OR=3.33; 95% CI, 1.77-6.26). Studije koje su kao kontrolu uzimale same fertile žene koje su rađale pokazale su sličnu asocijaciju antifosfolipidnih protutijela i neuspjeha IVF-a (OR=3.79; 95% CI, 2.27-6.36) kao i studije u kojima su kao kontrola bile izabirane žene koje su rodile nakon IVF-a (OR=3.18; 95% CI, 0.91-11.1). S druge strane, u kohortnim studijama prisutnost antifosfolipidnih protutijela nije bila povezana s nižom stopom urednih trudnoća ili poroda niti s višom stopom negativnih testova na trudnoću (Di Nisio M et al. 2011.).

U usporedbi s kontrolom, žene s neuspješnim IVF-ovima bile su češće pozitivne na lupus antikoagulans, antifosfatidilserin protutijela, antifosfatidilinozitol i antifosfatidilglicerol protutijela, dok za antikardiolipinska protutijela, anti- β_2 -glikoprotein-I protutijela i antifosfatidiletanolamin protutijela nije nađena značajna povezanost. Jedna prospektivna kohortna studija proučavala je ishod IVF-a u 50 pacijentica s ili bez antikardiolipinskih protutijela i nije pokazala povezanost s urednom trudnoćom (RR=0.59; 95% CI, 0.05-7.08) niti s rezultatom testova za trudnoću (RR=0.49; 95% CI, 0.19-1.28) (Caccavo D et al. 2007.).

U nekim studijama je pokazano da je prisutnost antifosfolipidnih protutijela upletena u razvoj komplikacija u trudnoći te da tromboprofilaksa može poboljšati ishod trudnoća kod pacijentica s pozitivnim protutijelima (Empson M et al. 2005.). No, povezanost IVF-a i antifosfolipidnih protutijela ostaje sporna te Američko društvo za reproduktivnu medicinu ne savjetuje rutinsko određivanje antifosfolipidnih protutijela kod parova koji se podvrgavaju IVF-u (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2006.). U objedinjenim podacima više studija s uzorkom od više od 5000 pacijentica Marcello Di Nisio i ostali su pronašli signifikantni veći rizik neuspjeha IVF-a među ženama pozitivnim na antifosfolipidna protutijela pri čemu je snaga te povezanosti ovisila i o vrsti prisutnih protutijela (Di Nisio M et al. 2011.). Te nalaze, međutim, također treba uzeti s oprezom. Naime, nedostatak standardizacije testova za dokazivanje prisutnosti protutijela, različiti paneli proučavanih protutijela i

uključivanje žena s prolazno pozitivnim protutijelima mogući su uzroci heterogenosti. Autori nekih članaka su pokazali da razina antifosfolipidnih protutijela može narasti tijekom IVF ciklusa (Buckingham KL et al. 2006.), iako ima i suprotnih pokazatelja (Fisch B et al. 1991.). I konačno, kohortnim studijama nije dokazana povezanost antifosfolipidnih protutijela s neuspješnim ishodom IVF-a.

4.4. RELEVANTNOST REZULTATA STUDIJA O POVEZANOSTI TROMBOFILIJA S ISHODOM IVF-A

Podatci iz studija slučajeva i kontrola sugeriraju da su žene s neuspješnim IVF-ovima češće pozitivne na FVL i neke podtipove antifosfolipidnih protutijela u odnosu na fertile žene koje su rađale ili žene s uspješnim IVF-om. Međutim, takve nalaze treba razmatrati s oprezom zbog heterogenosti između studija i nedostatka signifikantne povezanosti trombofilija i neuspjeha IVF-a u kohortnim studijama. Neuspjeh IVF-a može se objasniti pretjeranom trombozom placentalnih krvnih žila što uzrokuje hipoperfuziju interviloznih prostora s posljedičnom nemogućnošću placentacije. Međutim i drugi mehanizmi, kao što je oštećenje decidualnih ili korionskih krvnih žila, ili smanjenje invazivnosti trofoblasta, mogu spriječiti implantaciju zametka (Mousa HA & Alfirević Z. 2000.).

Vjerodostojnost rezultata o riziku (ne)uspješnosti IVF-a zbog trombofilija bi bila veća da je procjena rizika bila sveobuhvatnija i da je uključila i ostale poznate rizične faktore kao što su dob, paritet i prethodne uspješne trudnoće (Qublan HS et al. 2005.). Slabo prijavljivanje tih faktora je onemogućilo analiziranje na temelju tih karakteristika. Konačno, nedostatak prijavljivanja već postojećih trombofilnih defekata onemogućilo je analizu mogućih kumulativnih učinaka trombofilija.

Da bi testiranje na trombofilije imalo smisla, potrebno je postojanje efektivnog tretmana nositelja mutacija. Sher i ostali su 1998. pokazali da kombinirana terapija aspirinom i heparinom povećava stopu implantacija i urednih trudnoća nakon IVF-a (Sher G et al. 1998.). I recentnije randomizirane kliničke studije su pokazale da upotreba profilaktičkih doza heparina male molekularne težine povećava stopu

implantacije, uredne trudnoće i živorođenosti kod žena s tri ili više prethodno neuspješnih IVF-a i najmanje jednim trombofilnim defektom, međutim nije pokazano da povećava te stope kod žena s dva ili više prethodno neuspješnih IVF-a i bez poznate trombofilije (Qublan H et al. 2008.). Stoga na temelju ovih rezultata možemo zaključiti da antitrombotska terapija ne mora biti primjenjivana kod pacijenata s neuspješnim IVF-om i trombofilijom dok dodatni dokazi ne budu dostupni.

5. ZAKLJUČAK

Povezanost trombofilnih mutacija i stečenih trombofilija na ishod IVF-a nejasna je i nedorečena na temelju analiziranih studija koje su proučavale tu problematiku. Iako rezultati studija slučajeva i kontrola sugeriraju da su žene s učestalim neuspjehom IVF-a češće pozitivne na trombofilne mutacije i prisutnost antifosfolipidnih protutijela, dokazi su dvosmisleni i nisu potkrijepljeni kohortnim studijama.

Trombofilije su povezivane s brojnim patološkim stanjima i komplikacijama u trudnoći pa su zbog toga mnoge klinike počele vršiti *screening* na trombofilije ženama koje se spremaju za postupak IVF-a. Međutim, po rezultatima postojećih studija korist takvog *screeninga* nije dokazana.

Na temelju postojećih dokaza, kod pacijentica s trombofilijom nije indicirana primjena antitrombotske terapije kod višestruko neuspješnih IVF-ova, iako postoje autori koji i dalje smatraju da takav tretman može povećati stopu trudnoća i broj živorođene djece nakon postupka IVF-a u žena s trombofilnim mutacijama.

S obzirom na sve navedeno, potrebno je naglasiti da su potrebna velika prospektivna istraživanja kako bi se povezanost različitih vrsta trombofilija s ishodom IVF-a razjasnila i kako bi se dobili konkretniji odgovori na sva pitanja iz ove domene.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Marini Šprem-Goldštajn na pomoći, utrošenom vremenu, potpori i stručnom vođenju pri pisanju ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se Branki Crljenko, profesorici hrvatskog jezika na lektoriranju ovog diplomskog rada.

Naposljetku, zahvaljujem se svojim roditeljima i cijeloj obitelji na razumijevanju i bezrezervnoj podršci za vrijeme trajanja cijelog studija.

7. LITERATURA:

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978; II: 366
2. Šimunić et al. (2001). Bračna neplodnost. U: Ciglar S, Suchanek E. *Ginekologija*. Zagreb: Naklada Ljevak, str. 349.
3. Drobnjak P, Grizelj V, Mačaš E, Puharić I, Suchanek E, Šimunić V. Initial results of the in vitro fertilization program: January 31-June 15, 1983. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1984; 1:83:84
4. Maheshwari, A. (2008). *Human Reproduction*; str. 538–542.
5. Šimunić V. (1999). *Izvantjelesna oplodnja i ostale metode potpomognute reprodukcije u čovjeka*. Litograf, Zagreb.
6. Clinic Summary Report (2011) *Society for Reproductive Medicine*.
https://www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultYear.aspx?ClinicPKID=0
Pristupio 14.siječnja 2014.
7. Heit JA (2007). Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2007; 1:127-35.
8. Rosendaal FR, Reitsma PH (2009). "Genetics of venous thrombosis". *J. Thromb. Haemost.* 7 Suppl 1: 301–4.
9. Greer IA (2003). Thrombophilia: Implications of pregnancy outcomes. *Thromb Res* 2003; 109:73-81
10. Gresele, Paolo (2008). *Platelets in hematologic and cardiovascular disorders: a clinical handbook*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; str. 264
11. *Hypercoagulability during Pregnancy* Lab Lines (2002). A publication of the Department of Pathology and Laboratory Medicine at the University of Cincinnati. Volume 8, Issue 5
12. Rodger M (2010). Evidence base for the management of venous thromboembolism in pregnancy, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010:173-80
13. Franchi F, Cetin I, Todros T et al. (2004); Intrauterine growth restriction and genetic predisposition to thrombophilia, *Haematologica*. 89:444-449

14. Facco F, You W, Grobman W (2009); Genetic Thrombophilias and Intrauterine Growth Restriction: a meta-analysis, *Obstet Gynecol*; 113:1206– 1216
15. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, et al. (2010); The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies, *PLoS Med.* 15;7(6)
16. Ridker PM, Miletich JP, Buring JE et al. (1998); Factor V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy loss. *Ann Intern Med*;128:1000–1003
17. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID et al. (1996); Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet*; 348:913–916.
18. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, Spong CY et al. (2005); The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol*; 106(3):517-24
19. NICE clinical guideline; Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. CG156 – Izdano: Veljača 2013
20. La Marca, A.; Sunkara, S. K. (2013); Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: From theory to practice. *Human Reproduction Update*; 20: 124.
21. Peter Kovacs (2004); HCG Injection After Ovulation Induction With Clomiphene Citrate. *Medscape*. Objavljeno 23. travnja 2004.
22. Zhang, X. D.; Liu, J. X.; Liu, W. W.; Gao, Y.; Han, W.; Xiong, S.; Wu, L. H.; Huang, G. N. (2013). Time of insemination culture and outcomes of in vitro fertilization: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 19 (6): 685–695.
23. Papanikolaou EG, Camus M, Kolibianakis EM, Van Landuyt L, Van Steirteghem A, Devroey P (2006). In Vitro Fertilization with Single Blastocyst-Stage versus Single Cleavage-Stage Embryos. *N Engl J Med* 354 (11): 1139–46.
24. Siristatidis, C.; Sergentanis, T. N.; Kanavidis, P.; Trivella, M.; Sotiraki, M.; Mavromatis, I.; Psaltopoulou, T.; Skalkidou, A.; Petridou, E. T. (2012). Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: Impact on ovarian, endometrial and cervical cancer--a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 19 (2): 105–123.

25. Sergentanis, T. N.; Diamantaras, A. -A.; Perlepe, C.; Kanavidis, P.; Skalkidou, A.; Petridou, E. T. (2013). IVF and breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 20 (1): 106–123.
26. Hansen, M.; Kurinczuk, J. J.; Milne, E.; De Klerk, N.; Bower, C. (2013). Assisted reproductive technology and birth defects: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 19 (4): 330.
27. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Correa A, Hobbs CA, Rasmussen SA (2009). Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. *Hum. Reprod.* 24 (2): 360–6.
28. Davies, MJ; Moore, Wilson, Van Essen, Priest, Scott, Haan, Chan (2012). Reproductive technologies and the risk of birth defects. *New England Journal of Medicine* 366 (19): 1803–13.
29. Pandey, S.; Shetty, A.; Hamilton, M.; Bhattacharya, S.; Maheshwari, A. (2012). Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 18 (5): 485–503.
30. Andersen AN, Goossens V, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. (2007). Assisted reproductive technology in Europe, 2003: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 22(6):1513-1525.
31. Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. (2004) Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Arch Intern Med.*; 164(5):558 563
32. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, et al. (2010). The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and metaanalysis of prospective cohort studies. *PLoS Med.* 7(6):e1000292
33. Dulitzky M, Cohen SB, Inbal A, Seidman DS, Soriano D, Lidor A, Mashiach S, Rabinovici J. (2002). Increased prevalence of thrombophilia among women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*; 77:463-467.
34. Nelson SM, Greer IA. (2006). Artificial reproductive technology and the risk of venous thromboembolic disease. *J Thromb Haemost*; 4:1661-1663.

35. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. (2003). Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.*;361(9361):901-908.
36. Qublan H, Amarin Z, Dabbas M, et al. (2008). Lowmolecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Hum Fertil.*; 11(4):246-253.
37. Martin JR, Pels SG, Paidas M, Seli E (2011). Assisted reproduction in a patient with Klippel-Trenaunay syndrome: management of thrombophilia and consumptive coagulopathy. *J Assist Reprod Genet*; 28:217–219.
38. Rebarber A, Roman AS, Roshan D, Blei F. (2004). Obstetric management of Klippel-Trenaunay syndrome. *Obstet Gynecol.*; 104:1205–8.
39. Di Nisio M, Rutjes AW, Ferrante N, Tiboni GM, Cuccurullo F, Porreca E. (2011). Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood.*; 118(10):2670-8.
40. Rudick B, Su HI, Sammel MD, Kovalevsky G, Shaunik A, Barnhart K. (2009). Is factor V Leiden mutation a cause of in vitro fertilization failure? *Fertil Steril.*; 92(4):1256-1259.
41. Simur A, Ozdemir S, Acar H, et al. (2009). Repeated in vitro fertilization failure and its relation with thrombophilia. *Gynecol Obstet Invest.*; 67(2):109-112.
42. Azem F, Many A, Yovel I, Amit A, Lessing JB, Kupferminc MJ. (2004). Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Hum Reprod.*; 19(2):368-370.
43. Bellver J, Soares SR, Alvarez C, et al. (2008). The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod.*; 23(2):278-284.
44. Caccavo D, Pellegrino NM, Lorusso F, et al. (2007). Anticardiolipin antibody levels in women undergoing first in vitro fertilization/embryo transfer. *Hum Reprod.*; 22(9):2494-2500.
45. Mousa HA, Alfirevic Z. (2000). Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome? *Hum Reprod.*; 15(8):1830-1833
46. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. (2005). Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev*; 2:CD002859.

47. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2006). Anti-phospholipid antibodies do not affect IVF success. *Fertil Steril*; 86 (5 suppl 1): S224-S225.
48. Buckingham KL, Stone PR, Smith JF, Chamley LW. (2006). Antiphospholipid antibodies in serum and follicular fluid: is there a correlation with IVF implantation failure? *Hum Reprod*; 21(3):728-734.
49. Fisch B, Rikover Y, Shohat L, et al. (1991). The relationship between in vitro fertilization and naturally occurring antibodies: evidence for increased production of antiphospholipid antibodies. *Fertil Steril*; 56(4):718-724.
50. Qublan HS, Malkawi HY, Tahat YA, et al. (2005). In-vitro fertilization treatment: factors affecting its results and outcome. *J Obstet Gynaecol*; 25(7):689-693.
51. Sher G, Matzner W, Feinman M, et al. (1998). The selective use of heparin/aspirin therapy, alone or in combination with intravenous immunoglobulin G, in the management of antiphospholipid antibody-positive women undergoing in vitro fertilization. *Am J Reprod Immunol*; 40(2):74-82.
52. Qublan H, Amarin Z, Dabbas M, et al. (2008). Lowmolecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Hum Fertil*; 11(4):246-253.

8. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 31. kolovoza 1989. godine u Zadru. Osnovnoškolsko obrazovanje stekao sam u Osnovnoj školi Jurja Dalmatinca u Pagu. Maturirao sam 2008. godine pri općoj gimnaziji Srednje škole Bartula Kašića u Pagu.

Studij medicine pri Medicinskom fakultetu u Zagrebu upisujem 2008. godine. Dobitnik sam Dekanove nagrade kao najbolji student prve godine studija medicine. Sada sam redovan student šeste godine studija s prosječkom ocjena 4,91.

Bio sam član udruge studenata medicine u Republici Hrvatskoj - CroMSIC. Sudjelujem u projektu HIBRID - Hiperglikemija u Intenzivnih Bolesnika i RIZIK za Dijabetes pod mentorstvom doc. dr. sc. Ivana Gornika.

Aktivno se služim engleskim i talijanskim jezikom. Podučja interesa su mi onkologija i ginekologija.