

Uzroci i liječenje ponavljanih implantacijskih neuspjeha

Dujmović, Lana

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:034886>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Lana Dujmović

**Uzroci i liječenje ponavljanih implantacijskih
neuspjeha**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad, izrađen je u KBC Zagreb, Klinika za ženske bolesti i porode, pod vodstvom prof. dr. sc. Dinke Pavičić Baldani, i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS KRATICA:

AFS – American Fertility Society

Anti - TPO – protutijela na tiroidnu peroksidazu

APS – antifosfolipidni sindrom

E2 - estradiol

ET – embrio transfer

FSH – folikulostimulirajući hormon

GnRH – gonadotropin oslobađajući hormon (engl. gonadotropin releasing hormone)

HB-EGF – heparin vežući epidermalni faktor rasta

hCG – humani korionski gonadotropin

HSG - histerosalpingografija

ICSI - intracitoplazmatska injekcija spermija (eng. intracytoplasmic sperm injection)

ITM – indeks tjelesne mase

IVF – izvantjelesna oplodnja (engl. in vitro fertilisation)

IVIG – intravenski imunoglobulini

LH – luteinizirajući hormon

LMWH – niskomolekularni heparin

PCOS - sindrom policističnih jajnika (eng. polycystic ovary syndrome)

PDE5 – inhibitor fosfodiesteraze tipa 5

PANAS – skala pozitivne i negativne aktivacije (engl. The positive and negative affect schedule)

POMS – profil statusa raspoloženja (engl. Profile of mood states)

RIF – ponavljani implantacijski neuspjeh (engl. recurrent implantation failure)

SonoHSG - sonohisterografija

T4 - tiroksin

TGB - tiroksin vežući globulin

TSH - tiroidstimulirajući hormon

UZV - ultrazvuk

VEGF – vascular endothelial growth factor

ZIFT - unos zigote u jajovod (eng. zygote intrafallopian transfer)

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. ETIOLOGIJA PONAVLJANIH NEUSPJEHA IMPLANTACIJE ZAMETKA	3
2.1. ANATOMSKI UZROCI	3
2.1.1. Polipi endometrija	3
2.1.2. Intrauterine priraslice	3
2.1.3. Miomi maternice	4
2.1.4. Kongenitalne anomalije maternice	5
2.2. ENDOKRINI FAKTORI	7
2.2.1. Pretilost	7
2.2.2. Sindrom policističnih jajnika	8
2.2.3. Disfunkcija štitne žlijezde	8
2.2.4. Povišen progesteron	9
2.3. SAKTOSALPINKS	9
2.4. ENDOMETRIOZA	10
2.5. ADENOMIOZA	11
2.6. TROMBOFILIJA	11
2.6.1. ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM	12
2.7. PUŠENJE CIGARETA	12
2.8. STRES	13

2.9. EMBRIONALNI FAKTORI	14
2.9.1. KROMOSOMSKE ABNORMALNOSTI RODITELJA	14
2.9.2. KVALITETA JAJNE STANICE	14
2.9.3. KVALITETA SPERME	14
3. DIJAGNOSTIČKA OBRADA PACIJENTICA S PONA VLJANIM IMPLANTACIJSKIM NEUSPJEHOM	16
3.1. LABORATORIJSKA I BIOKEMIJSKA OBRADA	16
3.1.1. RAZINA SPOLNIH HORMONA	16
3.1.2. BOLESTI IMUNOLOŠKOG SUSTAVA	17
3.2. SLIKOVNA I ENDOSKOPSKA OBRADA	18
3.2.1. ULTRAZVUK	18
3.2.2. HISTEROSKOPIJA	19
3.2.3. HISTEROSALPINGOGRAFIJA	19
3.2.4. SONOHISTEROGRAFIJA	19
3.2.5. KOMBINIRANA HISTEROSKOPIJA I LAPAROSKOPIJA	20
3.3. PRETRAGE VEZANE UZ GAMETE	20
3.3.1. KARIOTIP	20
3.3.2. PROCJENA OVARIJSKE REZERVE	20
3.3.3. ISPITIVANJE DNA SPERME	21
4. LIJEČENJE PONA VLJANIH IMPLANTACIJSKIH NEUSPJEHA	22
4.1. POBOLJŠANJE ENDOMETRALNE RECEPTIVNOSTI	23
4.1.1. LIJEČENJE ANATOMSKIH ANOMALIJA MATERNICE	23
4.1.2. ENDOMETRALNA STIMULACIJA BIOPSIJOM	24

4.1.3. TERAPIJA TANKOG ENDOMETRIJA	24
4.1.4. IMUNOTERAPIJA	25
4.2. POBOLJŠANJE FAKTORA VEZANIH UZ EMBRIJ	27
4.2.1. PREDIMPLANTACIJSKI GENSKI PROBIR	28
4.2.2. MIJENJANJE PROTOKOLA INDUKCIJE OVULACIJE	28
4.2.3. PRIJENOS ZIGOTE U JAJOVOD	29
4.2.4. POBOLJŠANJE TEHNIKE EMBRIOTRANSFERA	29
4.2.5. POTPOMOĞNUTI HATCHING	29
4.2.6. KO-KULTURE	30
4.2.7. PRIJENOS BLASTOCISTE	30
4.3. KOMBINIRANE METODE TERAPIJE ZA SLOŽENIJA STANJA UTERUSA ...	30
4.3.1. TERAPIJA SAKTOSALPINKSA	30
4.3.2. TERAPIJA ENDOMETRIOZE I ADENOMIOZE	32
4.4. PROMJENA ŽIVOTNIH NAVIKA	33
4.4.1. PRESTANAK PUŠENJA CIGARETA I KONZUMACIJE ALKOHOLA..	33
4.4.2. POSTIZANJE OPTIMALNOG INDEKSA TJELESNE TEŽINE	33
4.4.3. PSIHOLOŠKA POMOĆ	33
5. ZAKLJUČAK	35
6. ZAHVALE	37
7. POPIS LITERATURE	38
8. ŽIVOTOPIS	54

SAŽETAK

Uzroci i liječenje ponavljanih implantacijskih neuspjeha

Lana Dujmović

Ponavljani implantacijski neuspjeh definira se kao nemogućnost ostvarenja kliničke trudnoće nakon najmanje tri pokušaja in vitro fertilizacije, pri čemu se u svakom ciklusu napravi transfer jednog do dvaju visokokvalitetnih embrija u maternicu. Smatra se da će IVF u 15% slučajeva rezultirati ponavljanim implantacijskim neuspjehom. Uzrok tomu mogu biti razni očinski i/ili majčinski te embrionalni čimbenici kao i slabija receptivnost endometrija. Kako bi se saznao točan uzrok koji je doveo do RIF-a potrebno je napraviti detaljnu dijagnostičku obradu neplodnog para. Pacijenticama se obavezno radi pregled ultrazvukom te po potrebi pregled endoskopskim metodama, kako bi se isključila patološka stanja poput endometrioze, adenomioze, hidrosalpinksa, priraslica, mioma, polipa i prirođenih anomalija maternice. Potrebno je napraviti i određene laboratorijske pretrage kako bi mogli isključiti hormonske i metaboličke poremećaje te trombofilije koje bi mogle remetiti implantaciju embrija. Analiza spermograma s naglaskom na morfologiju dio je standardne obrade RIF-a, kao i kariotip oba partnera. Od embrionalnih faktora koji bi mogli imati negativan utjecaj na implantaciju treba imati na umu upitnu kvalitetu embrija, ali i mogući problem u transferu embrija u materničnu šupljinu. Liječenje RIF-a se treba bazirati na najrecentnijim znanstvenim istraživanjima te uz sve kirurške i medikamentozne metode liječenja ne bi trebalo zanemariti ostale, poput psihoterapije te mijenjanja štetnih navika (pušenje cigareta i učestala konzumacija alkohola).

Ključne riječi: implantacija, neuspjeh, IVF, endometrija, embrij

SUMMARY

Causes and treatment of recurrent implantation failure

Lana Dujmović

Repeated implantation failure is defined as the inability to achieve a clinical pregnancy after at least three attempts of in vitro fertilization, whereby in each cycle one to two high-quality embryos are transferred to the uterus. It is estimated that 15% of IVF procedures will result in repeated implantation failure. This can be caused by various paternal and/or maternal and embryonic factors. In order to find out the exact cause that led to RIF, a detailed diagnostic analysis should be performed. Patients must undergo an ultrasonic and endoscopic examination when needed, to rule out pathological conditions such as endometriosis, adenomyosis, hydrosalpinx, adhesions, fibroids, polyps and congenital anomalies of the uterus. It is also necessary to perform certain laboratory tests in order to rule out hormonal and metabolic disturbances and thrombophilia as well, the conditions that could interfere with embryo implantation. The sperm analysis with the accent on morphology and karyotype analysis of both partners should be the part of standard evaluation of RIF. The embryonic factors that could have a negative impact on implantation includes quality of the embryo, and the possible problem in the performance of the transfer of the embryo into the uterine cavity. The treatment of RIF should be based on the latest scientific research and in addition to all surgical and medicinal methods of treatment, other treatment methods such as psychotherapy and alteration of unhealthy habits (smoking cigarettes, frequent alcohol consumption) should be considered too.

Keywords: implantation, failure, IVF, endometrium, embryo

1. UVOD

Ponavljani implantacijski neuspjeh (RIF) definira se kao nemogućnost ostvarenja kliničke trudnoće nakon najmanje tri pokušaja in vitro fertilizacije, pri čemu se u svakom ciklusu napravi transfer jednog do dvaju visokokvalitetnih embrija u maternicu. (1) Ne postoji općeprihvaćena definicija ponavljanih implantacijskih neuspjeha, s obzirom da se definicija može mijenjati ovisno o dobi žene i stadiju embrija. Smatra se da će 15% IVF postupaka rezultirati ponavljanim implantacijskim neuspjehom. Uspješna implantacija zahtijeva kompetentnu blastocistu, receptivni endometrij i primjerenu uzajamnu komunikaciju između embrija. (2) Implantacijski prozor, odnosno razdoblje u kojem je endometrij receptivan za prihvatanje blastociste jedino je vrijeme kad je implantacija moguća. Tijekom prve faze implantacije, apozicije, stanice trofoblasta dolaze u kontakt s epitelom endometrija. Potom se u procesu adhezije blastocista učvršćuje za bazalnu laminu i ekstracelularni matriks endometrija. Naposljetku dolazi do invazije stanica trofoblasta kroz luminalni epitel. Ukoliko se neka od tih faza ne odvija primjerenim tijekom, implantacija neće uspjeti. Do nedavno se smatralo da je neadekvatna endometrijska receptivnost uzrok dvije trećine, a loša kvaliteta zametka jedne trećine svih implantacijskih neuspjeha, dok se u novije vrijeme govori da je embrionalni čimbenik odgovoran za gotovo 95% implantacijskih neuspjeha (3) Estrogen i progesteron, ključni su hormonski čimbenici odgovorni za cikličke promjene, a time i receptivnost endometrija. Proliferacija endometrija koja se odvija se u prvoj fazi menstrualnog ciklusa pod kontrolom je estrogena. Ukoliko je u proliferacijskoj fazi endometrij izložen progesteronu dolazi do smanjenja koncentraciju estrogenskih receptora, smanjenja proliferacijskog učinka estradiola, a naposljetku i do smanjenja koncentracije progesteronskih receptora, što može imati negativan učinak na implantaciju. (4) Poremećaj sekrecije i pulzabilnosti luteinizirajućeg hormona može dovesti do poteškoća u fino reguliranom procesu ovulacije, a time i lučenja progesterona, što za posljedicu ima poremećaj u sazrijevanja endometrija. Do poremećaja u receptivnosti endometrija mogu dovesti i stanja poput endometrioze i adenomioze. Na receptivnost endometrija utječu i ostali čimbenici poput: bolesti štitnjače (Hashimotov tireoiditis, Gravesova bolest), anomalija maternice,

imunoloških čimbenika i trombofilije, polipa maternice, mioma, intrauterinih priraslica i saktosalpinksa. (5) Štetne navike poput pušenja cigareta i pretjerane konzumacije alkohola, kao i psihološki čimbenici mogu dovesti do ponavljanje implantacijske greške. Indeks tjelesne mase veći 35 kg/m² povezuje se sa slabijom kvalitetom zametaka, kao i nižom stopom implantacije. (5) Nužno je napraviti temeljitu dijagnostičku obradu neplodnog para koji se liječi postupcima izvantjelesne oplodnje (IVF), kako bi se eliminirali ili barem minimalizirali čimbenici koji smanjuju šansu za implantaciju zametka. Za visokokvalitetan embrij potrebno je uz zdravu jajnu stanicu odabrati i optimalan spermij. Koji će spermiji biti odabrani, odlučuje se po morfologiji spermija. (6) Od embrionalnih uzroka koji dovode do neuspjele implantacije mogu se izdvojiti genetske abnormalnosti ali i neki drugi faktori koji smanjuju njegovu sposobnost implantacije.

2. ETIOLOGIJA PONAVLJANIH NEUSPJEHA IMPLANTACIJE ZAMETKA

2.1. ANATOMSKI UZROCI

Polipi maternice, intrauterine priraslice, miomi i kongenitalne anomalije maternice su najčešći anatomske uzroci ponavljanih implantacijskih neuspjeha.

2.1.1. POLIPI ENDOMETRIJA

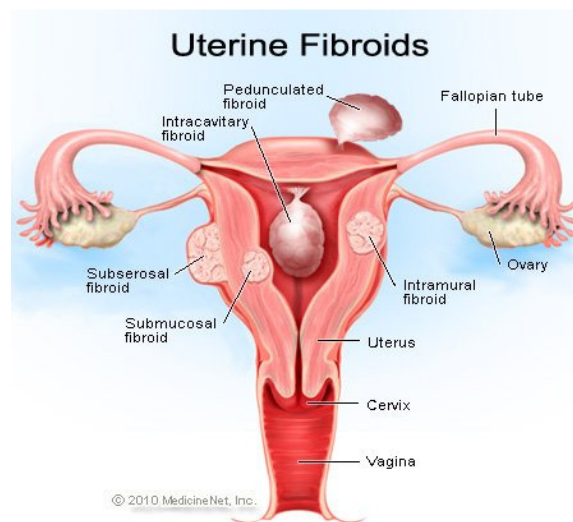
Endometralni polipi su benigne izrasline endometrija koje vrlo rijetko maligno alteriraju. Mogu rasti pojedinačno ili u grupama. Veličina im varira od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara. Često znaju biti uzrok abnormalnog krvarenja iz maternice i neplodnosti. Mehanizam kojim polipi uzrokuju neplodnost mogao bi biti povezan s nekoliko faktora. Jedan od njih je mehaničko sprječavanje implantacije embrija kao i putovanje spermija do jajovoda. Drugi je učinak na receptivnost endometrija. Dokazano je da polipi smanjuju ekspresiju HOXA10 i HOXA11 transkripcijskih faktora. HOXA10 ima vrlo važnu ulogu u normalnoj regulaciji menstrualnog ciklusa, posebice u vrijeme kad se endometrij priprema za implantaciju. (7) HOXA11 je važan za normalnu diferencijaciju stromalnog i žljezdanog tkiva endometrija tijekom trudnoće.(8,9) Stoga ne iznenađuje da smanjena ekspresija navedenih transkripcijskih faktora dovodi do smanjene receptivnosti endometrija.

2.1.2. INTRAUTERINE PRIRASLICE

Intrauterine priraslice, nazvane Ashermanovim sindromom u čast ginekologu Josephu Ashermanu koji ih je prvi puta opisao 1948. godine., mogu biti uzrok ponavljanih implantacijskih neuspjeha. (10) Uglavnom se javljaju nakon oštećenja bazalnog sloja endometrija kiretažom, miomektomijom ili nekim drugim kirurškim zahvatom na maternici te kao posljedica intrauterinih infekcija. Mogu varirati od manjih do većih priraslica koje utječu na plodnost, odnosno na sam proces implantacije. Prisutne su u 8,5% žena s RIF-om. (11)

2.1.3.MIOMI MATERNICE

Lejomiomi su dobroćudni tumori građeni od glatkih mišićnih stanica. To su ujedno i najčešći tumori reproduktivnog sustava žena, a incidencija im raste s dobi. Smatra se da su prisutni kod čak 20-25% žena. (12) Simptomatologija ovisi o njihovoj veličini, položaju i broju, ali uglavnom su asimptomatski. S obzirom na njihovo sjelo klasificiraju se na intramuralne, submukozne i subserozne miome. (13)



Slika 1. Klasifikacija mioma maternice (18)

- **SUBMUKOZNI MIOMI**

Submukozni miomi rastu prema šupljini maternice i nalaze se ispod endometrija. Ova podskupina mioma u izrazitoj je korelaciji s povećanim rizikom od nastanka spontanih pobačaja, a neki radovi ih povezuju i s prijevremenim porodom. U novije vrijeme predmet su brojnih istraživanja, no i dalje nije u potpunosti razjašnjeno kakav je njihov utjecaj na plodnost. Njihov negativan utjecaj na implantaciju može se objasniti činjenicom da ometaju krvnu opskrbu endometrija te transport zametka. (14)

- INTRAMURALNI MIOMI

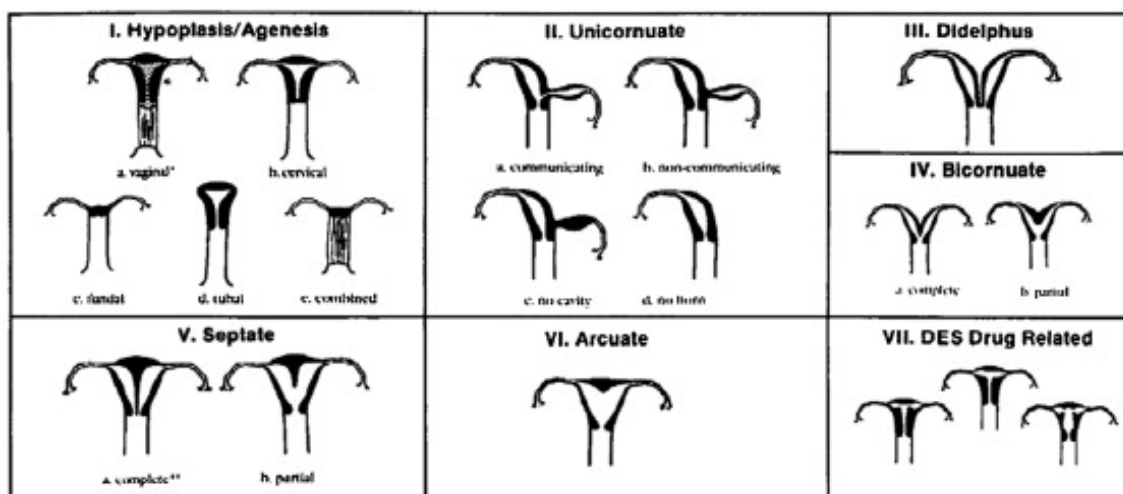
Intramuralni miomi pojavljuju se kao kapsulirani čvorovi unutar miometrija te deformiraju mišićnu stijenku maternice. Pojedina istraživanja povezuju intramuralne miome s povećanim rizikom od neuspješne implantacije, posebice ako su veći od 5 cm. (15,16) S druge strane pak, neka istraživanja govore u prilog činjenici da intramuralni miomi nemaju negativan utjecaj na implantaciju. (17)

- SUBSEROZNI MIOMI

Subserozni miomi rastu prema trbušnoj šupljini te su s gornje strane prekriveni samo serozom. Kao i kod intramuralnih mioma, ne može se sa sigurnošću tvrditi da imaju negativan utjecaj na proces implantacije te je potrebno provesti daljnje studije kako bi se potvrdila ova korelacija. (15)

2.1.4.KONGENITALNE ANOMALIJE MATERNICE

Većina kongenitalnih anomalija maternice rezultat su poremećaja spajanja Müllerovih kanala tijekom embriogeneze. Uglavnom su rezultat poligenskog nasljeđivanja. Također utječu na receptivnost endometrija te mogu rezultirati neplodnošću i ponavljanim gubitkom trudnoće. Reducirajući volumen maternične šupljine ometaju optimalan rast i razvoj ploda.(19) Kongenitalne anomalije klasificiraju se po Američkom društvu za fertilitet (AFS) kao na slici 2.



* Uterus may be normal or take a variety of abnormal forms.
 ** May have two distinct cervixes

Slika 2. Klasifikacija kongenitalnih anomalija uterusa prema American Fertility Society (20)

- UTERUS SEPTUS I SUBSEPTUS

Uterus septus najčešća je kongenitalna anomalija maternice. U embriogenezi dolazi do kompletne fuzije Müllerovih kanala, a zatim do resorpcije uterovaginalnog septuma. Ukoliko se ta resorpcija ne dogodi nastaje uterus septus ili u slučaju parcijalne resorpcije uterus subseptus. (21) Od svih anomalija uterus septus je povezan s najvećom incidencijom RIF-a. Nadalje, ovu anomaliju povezuje se i s gubitkom ploda u prvom i drugom tromjesečju te neplodnošću. (22,23) Takav ishod posljedica je smanjene krvne opskrbe u području septuma koja čini maternicu nepovoljnim okolišem za implantaciju embrija. (24)

- UTERUS BICORNIS I UNICORNIS

Uterus bicornis ili dvoroga maternica je maternica s dva roga i dvije šupljine. Nastaje kao posljedica nepotpune fuzije Müllerovih kanala. S druge strane, uterus unicornis ili jednoroga maternica nastaje kao rezultat formiranja samo jednog Müllerovog kanala. Takva maternica sadrži samo jedan jajovod te je manja od normalne maternice. Dvoroga maternica je prilično je česta pojava te čini 26% svih kongenitalnih anomalija maternice. Kao i uterus septus, povezana je s povećanim rizikom gubitka ploda u trudnoći, prijevremenim porodom te neplodnošću. (25,26) Jednoroga maternica pojavljuje se rijetko i čini samo 9,6% svih kongenitalnih anomalija maternice. Žene s jednorogom maternicom imaju otežanu mogućnost zanošenja, a kod velike većine od onih koje ostvare trudnoću dolazi do spontanog pobačaja tijekom prvog tromjesečja. (26)

- UTERUS ARCUATUS

Uterus arcuatus ili sedlasta maternica je maternica s udubljenjem na vrhu. Čini 20% svih kongenitalnih anomalija maternice. Od svih anomalija sedlasta maternica ima najmanji negativan utjecaj na implantaciju embrija te na sam ishod trudnoće. (26)

2.2. ENDOKRINI FAKTORI

2.2.1. PRETILOST

Pretilost se definira kao stanje prekomjernog nakupljanja masti u organizmu. Uzroci ove vodeće bolesti suvremene civilizacije mogu biti primarni i sekundarni. U primarne uzroke ubrajamo utjecaj okoliša, navike pojedinca te utjecaj genetike. Sekundarni uzroci pretilosti mogu biti razne bolesti. U medicini pretilost se najčešće opisuje pomoću indeksa tjelesne mase (ITM). Pretilost možemo shvatiti i kao stanje kronične upale s povišenom ekspresijom raznih proinflamatornih i redukcijom anti-inflamatornih faktora (27) U žena koje su podvrgnute postupcima potpomognute oplodnje, pretilost potencirajući inflamatorni odgovor povećava rizik za neželjene reproduktivne ishode, poput neuspjeha implantacije, smrti fetusa i prijevremenog poroda. (28) Dokazano je da blastocista kao i sekretorni endometrij luče leptin te da se na samom sekretornom endometriju nalaze leptinski receptori. Navedene činjenice ukazuju da bi leptin mogao biti važan posrednik u procesu implantacije. (29) Postoje i istraživanja koja pokazuju da bi leptin mogao imati važnu ulogu i u procesu angiogeneze uterusa. (30) Pretilost stvara poseban metabolički i endokrini okoliš koji dovodi do smanjenog broja uzetih, zrelih i oplodjenih oocita, ponavljanih implantacijskih neuspjeha i smanjenog broja trudnoća u postupku IVF-a. (31) Na RIF uz pretilost utječe i dob pa su tako prognoze lošije u pretilih pacijentica koje su mlađe od 35 godina. Nakon 36. godine ITM ima slabije vidljiv učinak na plodnost, jer nakon navedene dobi porast aneuploidnih jajnih stanica nadmašuje učinak debljine na implantaciju. (32) Čak i korištenjem donorskih oocita, kojima eliminiramo faktore poput starije majčine dobi i loše kvalitete embrija, kod pretilih žena su i dalje zabilježene smanjene stope implantacije i trudnoće te više stope pobačaja. (33) Pretile žene nakon postupka IVF-a imaju značajno povećan rizik od opstetričkih komplikacija poput gestacijskog dijabetesa, preeklampsije te su najčešće kandidatkinje za carski rez. (34)

2.2.2. SINDROM POLICISTIČNIH JAJNIKA (PCOS)

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) je najčešći endokrini poremećaj žena reproduktivne dobi. Karakteriziraju ga hiperandrogenizam, anovulacija, policistična morfologija jajnika te je često popraćen pretilošću i inzulinskom rezistencijom. Svi ti čimbenici dovode do disfunkcije endometrija pa tako i do povećanog rizika za RIF, neplodnosti, povećane stope pobačaja, hiperplazije endometrija te naposljetku i do karcinoma endometrija. (35)

2.2.3. DISFUNKCIJA ŠTITNE ŽLIJEZDE

Bolesti štitnjače su druge najčešće endokrine bolesti u žena reproduktivne dobi. Hormoni štitnjače uključeni su u kontrolu menstrualnog ciklusa te utječu na plodnost. Receptori za hormone štitnjače mogu se naći na epitelnim stanicama, granulosa stanicama i na oocitama. Pretpostavlja se da na taj način hormoni štitnjače interferiraju s djelovanjem FSH i LH te utječu na reproduktivnu funkciju. (36) Bolesti štitnjače kod žena obično se manifestiraju kao hipotireoza, hipertireoza, tumori štitnjače, eutireotična guša nastala zbog manjka joda te postpartalni tireoiditis. U postupku IVF-a pri stimulaciji ovulacije korištenjem gonadotropina dolazi do značajnog porasta estradiola (E_2). Povišene razine E_2 dovode do porasta tiroksin vežućeg globulina (TGB), što znači i veći broj slobodnih mjesta na koje se može vezati cirkulirajući tiroksin T4. To automatski podrazumijeva nižu serumsku koncentraciju T4 i posljedično povećanu sintezu TSH iz hipofize. (37) Dokazano je da je češća pojava spontanih pobačaja u žena koje zatrudne iz postupaka pomognute oplodnje ukoliko je vrijednost TSH bila veća od 2.5 mIU/L. (38) Također bitno je napomenuti da su protutijela na tiroidnu peroksidazu (Anti-TPO), obično povišena u Hashimotovom tireoiditisu i nekim drugim autoimunskim bolestima štitnjače, povezana s poremećenom folikulogenezom, spermatogenezom u muškaraca, problemima s plodnošću i embriogenezom. (39)

2.2.4. POVIŠEN PROGESTERON

Cilj kontrolirane hormonske stimulacije jajnika u postupcima potpomognute oplodnje je poticanje rasta folikula i sazrijevanja jajne stanice, kako bi se nakon aspiracije jajnih stanica, iste u laboratoriju inseminirale. Uslijed povišenih razina estradiola uzrokovanih korištenjem visokih doza gonadotropinima može doći do prijevremenog porasta LH, a samim time i do prijevremene luteinizacije, što dovodi do neuspjeha IVF postupka. Zato se u postupku IVF- a koriste GnRH agonisti i antagonisti, koji inhibirajući oslobađanje endogenih gonadotropina smanjuju mogućnost za prijevremeni porast LH-a. (40) Humani korionski gonadotropin (hCG) primjenjuje se za indukciju završnog sazrijevanja oocite, nakon čega dolazi do rapidnog rasta razine progesterona. (41) Preporučljiva razina serumskog progesterona u folikularnoj fazi stimuliranog ciklusa trebala bi biti niža od 1,5 ng/ml, s obzirom da se više razine povezuju sa smanjenim stopama trudnoće. (42) Točan mehanizam kako povišena koncentracija progesterona negativno utječe na stopu trudnoće još nije posve jasan. Smatra se da bi povišeni progesteron mogao remetiti receptivnost endometrija i na taj način otežati implantaciju embrija. (43) Bilo kakav štetan efekt na kvalitetu oocite ili embrija nije dokazan. (44)

2.3. SAKTOSALPINKS

Saktosalpinks je najčešće posljedica salpingitisa, ali mogu ga uzrokovati i priraslice nastale nakon operativnih zahvata, prethodne tubarne trudnoće ili endometrioza. Hidrosalpinks se povezuje s nižim stopama implantacije i trudnoće zbog kombinacije raznih mehaničkih i kemijskih faktora za koje se smatra da čine endometriju manje receptivnim za implantaciju. Iz tih razloga hidrosalpinks se često povezuje i s ponavljanim implantacijskim neuspjehom te višim stopama pobačaja u postupku IVF- a. (45) Tekućina koja se nakuplja u jajovodima vraća se u maternicu i mehanički remeti implantaciju embrija. (46) Dokazano je i da tekućina u hidrosalpinksu smanjuje motilitet i brzinu spermija. (47) Smatralo se da bi tekućina u hidrosalpinksu mogla imati i embriotoksičan efekt, ali to je dosada dokazano samo kod mišjih, a ne i kod ljudskih embrija. (48) U žena s hidrosalpinksom nađena je značajno niža ekspresija HOXA10, markera endometralne receptivnosti. Snižena ekspresija HOXA10 je osim u hidrosalpinksu nađena i kod endometrioze, submukoznih mioma maternice te

PCOS-a. Koliki negativan utjecaj to ima na implantaciju dokazuje i činjenica da se nakon salpingektomije povećala ekspresija HOXA10 u vrijeme implantacije embrija, a samim time se poboljšala i receptivnost endometrija.(49)

2.4. ENDOMETRIOZA

Endometrioza je stanje u kojem se funkcionalno tkivo endometrija nalazi izvan šupljine maternice. Najčešće se manifestira kao bol u zdjelici. Pretpostavlja se da endometrioza zahvaća 10-15% žena reproduktivne dobi te je jedan od vodećih uzroka neplodnosti. (50) Smatra se da su anatomske promjene poput novostvorenih priraslica i fibroze, promjene endokrinog i imunološkog tipa uzroci neplodnosti. (51) Priraslice zatvaraju proksimalno ušće jajovoda te mehanički priječe prolaz spermija, a dodatni negativan učinak na plodnost imaju i priraslice koje zahvaćaju jajnike. Osim priraslica u endometričnom jajniku se formiraju ciste ili endometriomi. Te ciste mogu reducirati funkcionalni ovarijski prostor, a ako su većih dimenzija mogu čak pritisnuti zdravo tkivo jajnika te ga spriječiti da proizvede dovoljan broj zdravih jajnih stanica. (52) U žena s endometriozom nađene su povišene razine angiogenih faktora (VEGF) i proupalnih citokina koji potiču fibrozu (IL-1, IL-6 i TNF- α) u peritonealnoj tekućini. (53) Te promjene u peritonealnoj tekućini također mogu remetiti interakciju sperme i oocite. Primjerice slobodni kisikovi radikali, inducirani putem TNF- α , uzrokuju oštećenja DNA sperme, dok interleukini 1 i 6 direktno utječu na pokretljivost spermija. (54) Naposljetku, u endometriozu dolazi do promjena na endometriju. U endometriozu visoka je lokalna proizvodnja estrogena i prostaglandina te je povećana rezistencija na progesteron. Povećana proizvodnja prostaglandina i estradiola rezultat je povišene aktivnosti ciklooksigenaze 2 (COX2) i aromataze u endometriju. (55) Povišena razina estradiola remeti peristaltičku aktivnost miometrija, ali dovodi i do rezistencije na progesteron. Dokazano je da se u endometriozu događa promjena u 9 izoformi progesteronskog receptora, što rezultira nemogućnošću vezanja funkcionalnog progesterona za receptor. (56) Žene s endometriozom imaju niže stope implantacije i trudnoće te tako i veću šansu za RIF u IVF postupku. Smatra se da je glavni razlog tome smanjena zaliha i lošija kvaliteta jajnih stanica. (57) U prilog

tome ide i istraživanje u kojem se pokazalo da je stopa implantacije niža u slučajevima kada je donirana oocita dobivena od žene s endometriozom, nego kad je dobivena od žene bez endometrioze. (58) Postoje istraživanja koja dokazuju da bi čak receptivnost endometrija u endometriozu mogla imati negativniji učinak na implantaciju od same kvalitete oocite. (59)

2.5. ADENOMIOZA

Adenomioza je benigna invazija endometralnih žlijezda i strome u miometriju maternice. Može se manifestirati kao produljeno i pojačano krvarenje praćeno bolovima ili može biti asimptomatska. Vrlo često su uz nju prisutni miomi i endometriozna. Danas se adenomioza sve češće dijagnosticira u žena koje dugo ne mogu zanijeti. Adenomioza se pojavljuje češće u starijoj dobi, tako da bi se u mnogim provedenim istraživanjima smanjena stopa trudnoće i implantacije u adenomiozi mogla pripisati starijoj dobi žene. (60) U žena s adenomiozom nađene su i niže razine IL-10 te niža ekspresija HOXA10, ključnih za implantaciju embrija, što bi moglo objasniti smanjene stope implantacije u žena s ovom dijagnozom. (61)

2.6. TROMBOFILIJA

Trombofilija je naziv koji se koristi za brojne urođene i stečene poremećaje zgrušavanja krvi, koje karakterizira povećani rizik za stvaranje tromboza. Najčešći hereditarni koagulacijski poremećaji su oni povezani s mutacijom gena za protrombin i faktor V Leiden. Stečene trombofilije se mogu pojaviti kao posljedica malignih bolesti, autoimunih bolesti ili teške infekcije poput one HIV-om. Nekoliko istraživanja je pokazalo da je RIF puno češći u žena s trombofilijom, nego bez nje. (62) Ta povezanost se može objasniti činjenicom da u trombofiliji može doći do mikrotromboza na mjestu implantacije, čime se ometa početna invazija sinciotrofoblasta na majčine krvne žile. (63) Trombofilija se također povezuje i s komplikacijama u trudnoći. Dobro je poznato da je trudnoća sama po sebi hiperkoagulabilno stanje (povećana je razina nekoliko faktora zgrušavanja krvi poput FVII, FVIII, FX i von Willebrandovog faktora , povećano je stvaranje fibrinogena te je

smanjena razina proteina S i pojavljuje se rezistencija na protein C). Uz sve to smanjena je i fibrinolitička aktivnost . Tako prisutnost trombofilije povećava rizik za razne rane i kasne komplikacije u trudnoći, poput preeklampsije, abrupcije placente, ranog pobačaja pa čak i intrauterine smrti. (64)

2.6.1. ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM

Antifosfolipidni sindrom spada u skupinu stečenih trombofilija. Karakteriziraju ga autoimuna protutijela usmjerena na jednu ili više tjelesnih bjelančevina (β_2 -glikoprotein I, aneksin, protrombin). Ovi proteini štite od pretjeranih koagulacijskih podražaja vežući se za fosfolipidne dijelove stanične membrane. Rezultat umanjivanja njihovog djelovanja je stvaranje prokoagulantnih površina na endotelu i povećan rizik za nastanak arterijskih i venskih tromboza, što se upravo i događa u antifosfolipidnom sindromu. Ako su prisutna samo antifosfolipidna protutijela bez bilo kakvih drugih autoimunih bolesti, onda kažemo da se radi o primarnom fosfolipidnom sindromu. Sekundarni je uglavnom prisutan u sklopu sistemnog eritematoznog lupusa. Točan mehanizam kako antifosfolipidni sindrom utječe na plodnost nije poznat. Pretpostavlja se da antifosfolipidna protutijela djeluju na razvoj oocite. (65) Druga teorija je da protutijela interferiraju s decidualizacijom endometrija te na taj način kompromitiraju implantaciju embrija. Decidualizacija endometrija je transformacija endometralnih stromalnih fibroblasta u specijalizirane decidualne stanice, koje pružaju nutricionalni i imunološki okoliš koji je nužan za implantaciju embrija i razvoj posteljice. Neke in vitro studije su također dokazale da antifosfolipidna protutijela mogu negativno utjecati na angiogenezu endometralnih endotelnih stanica, što onda sprječava pravilno formiranje placente i normalan razvoj ploda. (66)

2.7. PUŠENJE CIGARETA

Dokazano je da pušenje cigareta negativno utječe na stope implantacije i trudnoće u postupku IVF- a te povećava šanse za pobačaj ili ektopičnu trudnoću. (67) U duhanskom dimu mogu se naći razni štetni sastojci koji imaju negativan učinak na plodnost muškaraca i žena. Nikotin inhibira proces uterine decidualizacije, a uz

benzopirene, koji se također nalaze u duhanskom dimu, smanjuje proliferaciju endometralnih epitelnih stanica. (68) Benzopireni i ostali policiklički aromatski ugljikovodici iz cigarete mijenjaju citokrome koji sudjeluju u metabolizmu estrogena, što ima antiestrogeni učinak i uzrokuje insuficijenciju žutog tijela. (69) Antiestrogenski efekt ima i kadmij koji remeti folikulogenezu te dovodi do smanjenog broja i veličine folikula. (70) U žena koje puše nađena je smanjena debljina endometrija. To se objašnjava inhibicijom decidualizacije i smanjenom proliferacijom endometralnih epitelnih stanica, a sigurno ne pomaže ni antiestrogenski efekt pojedinih sastojaka duhanskog dima. Endometriji tanji od 6 milimetara se povezuje sa većom šansom za RIF. (71)

2.8. STRES

Neplodnost i neuspjeh IVF postupka predstavlja veliki emocionalni stres za parove. Takvi pacijenti često prolaze kroz osjećaje depresije, anksioznosti i socijalnu izolaciju. Jasno je da problemi s plodnošću i neuspjeh IVF-a uzrokuju stres, no ostaje otvoreno pitanje uzrokuje li stres probleme s plodnošću. Smatra se da bi stres mogao dovesti do neplodnosti uzrokujući disbalans osovine hipotalamus-hipofiza-ovariji, ali na koji točno način još nije posve jasno. Pretpostavlja se da bi stres mogao uzrokovati disfunkciju hipotalamusa alteracijom neurotransmitera, deplecijom katekolamina ili interferencijom s hipotalamičkim receptorima za neurotransmitere. (72) Kortizol i progesteron, čije se lučenje u stresu drastično mijenja, mogli bi biti glavni posrednici preko kojih stres utječe na negativan ishod IVF-a. (73) Osobe koje su pod velikim stresom najčešće imaju i nezdrave životne navike, odnosno vrlo često su pušači i češće konzumiraju alkohol, što bi moglo imati neizravan negativan učinak na plodnost i postupak IVF-a. Jedno istraživanje provedeno na 501 ženi u SAD-u pokazalo je da su žene koje su bile pod većim stresom imale manji broj dobivenih i oplodjenih oocita te manji broj kvalitetnih embrija. (72) Stupanj stresa se analizirao pomoću PANAS i POMS upitnika te mjerenjem određenih biomarkera. S druge strane postoji i nekoliko istraživanja koja nisu dokazala da postoji bilo kakva povezanost stresa i nižih stopa trudnoće. (74,75)

2.9. EMBRIONALNI FAKTORI

2.9.1. KROMOSOMSKE ABNORMALNOSTI RODITELJA

Abnormalni kariotip embrija je jedan od glavnih uzroka neuspješnih implantacija i pobačaja. Roditelji koji su nosioci balansiranih translokacija mogu proizvesti gamete s kromosomskim aberacijama, što onda dovodi do neuspjeha oplodnje, implantacijskog neuspjeha ili gubitka embrija. (76) U istraživanju kojeg su napravili Stern i suradnici primijećena je povećana prevalencija kromosomskih strukturnih abnormalnosti u pacijenata s RIF-om, što dokazuje da kariotipske abnormalnosti imaju utjecaj na patogenezu ponavljanih implantacijskih neuspjeha. (77)

2.9.2. KVALITETA JAJNE STANICE

Loša kvaliteta oocite smatra se temeljnim limitirajućim faktorom u postupku IVF-a. Mitohondrij je zapravo glavna struktura oocite koja joj daje dovoljno energije, odnosno ATP-a za proces oplodnje i preimplantacijski razvoj embrija te služi kao spremište intracelularnog kalcija i proapoptičkih faktora. Bilo kakvo oštećenje mitohondrijske membrane ili mitohondrijske DNA stoga dovodi do pada kvalitete jajnih stanica. Što je veća dob majke, to kvaliteta jajne stanice sve više opada. Starija dob majke je povezana i s kromosomskim promjenama oocite, što onda rezultira aneuploidnim embrijima. (78) Agresivni protokoli stimulacije jajnika uzrokuju morfološke i kromosomske abnormalnosti oocita te na taj način smanjuju njihovu kvalitetu. Posljedica smanjene kvalitete oocita je veća stopa neuspjeha implantacije. (79) Nizak anti-Müllerski hormon, smanjen broj antralnih folikula te visok FSH mogu ukazivati na to da je temeljni uzrok RIF-a loša kvaliteta jajne stanice.

2.9.3. KVALITETA SPERME

Kvaliteta spermija jednako je bitna kao i kvaliteta jajne stanice za dobivanje embrija dobre kvalitete. Loša kvaliteta spermija će dovesti do embrija loše kvalitete, a samim time i do smanjene stope implantacije. Spermiji loše kvalitete su oni u kojima su

prisutne kromosomske abnormalnosti ili abnormalna morfologija. Aneuploidija sperme ima negativan utjecaj na ishod ICSI-a. (80)

3. DIJAGNOSTIČKA OBRADA PACIJENTICA S PONAVLJANIM IMPLANTACIJSKIM NEUSPJEHOM

Ukoliko pred sobom imamo pacijenticu s ponavljanim implantacijskim neuspjehom dostupna nam je široka paleta dijagnostičkih pretraga, od kojih se najčešće koriste slikovne, endoskopske, laboratorijske pretrage i genetski testovi. Dijagnostička obrada pacijentice s ponavljanim implanacijskim neuspjehom uvijek bi trebala početi s detaljnom anamnezom kao i s kvalitetnim fizikalnim pregledom, odnosno uvijek s neinvazivnim metodama. Potrebno je uzeti detaljnu opću i ginekološku anamnezu žene, kao i anamnezu partnera. Iznimno je bitno priupitati pacijente o njihovim životnim navikama, novootkrivenim bolestima (akutnim ili kroničnim), trenutno korištenim lijekovima te o prisutnosti problema s neplodnosti u obitelji. Nadalje, pacijenticu je važno pitati je li bila podvrgnuta kirurškim ili nekim drugim invazivnijim terapijskim postupcima, a naročito onim ginekološkim. Iako se fizikalni pregled pacijenata radi prije samog postupka IVF-a, ne bi ga bilo na odmet ponoviti. Tijekom fizikalnog pregleda bilo bi dobro odrediti indeks tjelesne težine (BMI), imajući na umu činjenicu da velika odstupanja od optimalnog BMI-a predstavljaju značajan rizični čimbenik za nastanak RIF-a. U laboratorijskoj i biokemijskoj obradi potrebno je isključiti prisutnost bolesti imunološkog sustava, bolesti štitnjače i trombofilije te odrediti razinu spolnih hormona. Slikovnom i endoskopskom obradom možemo potvrditi prisutnost intrauterinih adhezija, mioma, polipa, saktosalpinksa, kongenitalnih anomalija uterusa, endometrioze i adenomioze. Iako nije dio rutinske obrade, parovima se može preporučiti određivanje kariotipa, a partneru i spermogram.

3.1. LABORATORIJSKA I BIOKEMIJSKA OBRADA

3.1.1. RAZINA SPOLNIH HORMONA

U postupku IVF-a bitna je ravnoteža estrogena i progesterona kako bi proces implantacije bio uspješan. Tijekom stimulacije ovarija u IVF-u često su povišene razine estradiola, koje mogu voditi do preranog porasta razine progesterona, a time i

do preranog sazrijevanja endometrija. Stoga, povišena razina estradiola može remetiti proces implantacije. Preporučljiva razina estradiola trebala bi biti < 70 pg/mL. (81) Korisno je izmjeriti i razine inhibina B i FSH. Nakon stimulacije egzogenim FSH, razine serumskog inhibina B mjerene 36 sati nakon početka tretmana dobar je pokazatelj broja oocita koje će biti prikupljene 10-16 dana poslije. Preporučljive razine FSH trebale bi biti 3-9 IU/L, a inhibina B >45 pg/mL.(82)

3.1.2. BOLESTI IMUNOLOŠKOG SUSTAVA

Kada testiramo pacijenticu na bolesti imunološkog sustava najbitnije je isključiti autoimune bolesti štitnjače, antifosfolipidni sindrom te eventualno odrediti broj aktiviranih NK (natural killer) stanica u krvi.

- ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM

Za dijagnozu potreban je barem jedan klinički i jedan laboratorijski kriterij.

Clinical criteria	Venous thrombosis (e.g., deep vein thrombosis, pulmonary embolism, unusual site venous thromboembolism)
	Arterial thrombosis (e.g., coronary artery disease, transient cerebral ischaemia or stroke, peripheral artery disease)
	Obstetric complications: <ul style="list-style-type: none"> • Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions <10th week of gestation. • One or more unexplained deaths of a morphologically normal fetus ≥10th week of gestation. • One or more premature births of a morphologically normal neonate <34th week of gestation due to eclampsia, severe pre-eclampsia, or placental insufficiency
Laboratory criteria	Lupus anticoagulant, detected according to international guidelines
	Anti-cardiolipin antibodies, IgG, or IgM isotype, at high titre (>99 th percentile of normal controls)
	Anti-β2 glycoprotein-I antibodies, IgG, or IgM isotype, at high titre (>99 th percentile of normal controls)

Slika 3. Dijagnostički kriteriji za APS po Eleventh International Congress on Antiphospholipid Antibodies in Sydney, Australia, in 2006.

- **BOLESTI ŠTITNJAČE**

Od neizmjerne je važnosti isključiti bolesti štitnjače, naročito one autoimune prirode. Razina TSH veća od 2.5 mIU/L povezuje se s većim stopama pobačaja. (38) Nadalje, isto tako bitno je odrediti i prisutnost protutijela na tiroidnu peroksidazu (Anti-TPO), s obzirom na to da su ta protutijela povezana s poremećenom folikulogenezom, spermatogenezom te općenito s većom stopom ponavljanih implantacijskih neuspjeha. (39)

- **BROJ NK STANICA**

Od svih leukocita u endometriju, njih čak 70% čine NK stanice. NK stanice su važni proizvođači citokina Th1. Brojna istraživanja dokazala su štetni učinak koji citokin Th1 ima na stanice endometrija. Preko NK stanica i citokina Th1 svoj učinak ostvaruju i antitijela na tkivo štitnjače kao i antifosfolipidnih antitijela. Naime, navedena antitijela induciraju proizvodnju citokina Th1, čija povišena koncentracija tada dovodi do toksičnog oštećenja stanica endometrija. (83)

3.2. SLIKOVNA I ENDOSKOPSKA OBRADA

Slikovnim i endoskopskim metodama možemo isključiti bilo kakve anomalije uterusa, miome, polipe, intrauterine adhezije, endometriozu i adenomiozu.

3.2.1. ULTRAZVUK

Tijekom postupka IVF-a stanje endometrija može se procijeniti pomoću zdjeličnog ili transvaginalnog ultrazvuka. Uglavnom se prati razvoj endometrija, odnosno njegova debljina te razvoj folikula jajnika. Endometrij koji nije zadovoljavajuće debljine povezuje se sa smanjenom vjerojatnošću implantacije embrija. Također, ultrazvukom je moguće uočiti intrauterine priraslice, miome te polipe ukoliko su oni prisutni. (84) Ukoliko želimo izmjeriti debljinu uterinog septuma ili opisati obrise uterusa koristit ćemo trodimenzionalni ultrazvuk. No i uz sve prednosti koje nudi ultrazvuk, za kompletnu obradu potrebno je učiniti i histeroskopiju.

3.2.2. HISTEROSKOPIJA

Histeroskopija već dugi niz godina predstavlja zlatni standard u dijagnostici patologije uterusa. Međutim, često se ne koristi kao metoda prve linije zbog više cijene i većih troškova održavanja. Nadalje, korištenje histeroskopije u žena s RIF-om je dokazano poboljšalo stope trudnoće, čak i bez ikakve nađene patologije maternice. (85) Jedno manje istraživanje je pokazalo da su u 43% žena s prethodno urednom evaluiranom materničnom šupljinom nađene određene abnormalnosti tek na histeroskopiji. (86) Histeroskopija se osim u dijagnostici koristi i u terapijske svrhe, primjerice za uklanjanje polipa ili priraslica. Pojedina istraživanja pokazuju da se nakon uklanjanja izraslina ili priraslica neznatnih veličina otkrivenih tek histeroskopijom te neovisno o njihovoj lokaciji, poboljšavaju izgledi za uspješnu implantaciju i trudnoću. To se objašnjava promjenama koje takve tvorbe imaju na molekularnoj razini, a koje onda remete implantaciju embrija. (87) Isto tako bitno je napomenuti da se histeroskopijom mogu uočiti mikropolipi te hiperemičan i edematozan endometrij. Time se može postaviti sumnja na kronični endometritis koji bi inače prošao nezapaženo, a koji također može imati negativan utjecaj na implantaciju. (88)

3.2.3. HISTEROSALPINGOGRAFIJA (HSG)

Histerosalpingografiju možemo koristiti kad želimo ispitati prohodnost jajovoda. Njome možemo detektirati hidrosalpinks, ali su joj mogućnosti otkrivanja intrauterinih patologija ograničene. Samom pretragom se mogu ukloniti mikroskopske priraslice, što će poboljšati prohodnost jajovoda te će rezultirati višim stopama trudnoće. Danas se ta pretraga rijetko koristi jer je bolna za pacijentice te se klasično radi na rentgenu. Uz to može uzrokovati i upalnu bolest zdjelice. Rezultati pretrage mogu biti lažno pozitivni jer debris, sluz i mjehurići zraka mogu nalikovati na punjenje defekta.

3.2.4. SONOHISTEROGRAFIJA (SonoHSG)

Sonohisterografija je pretraga koja se obavlja pomoću transvaginalnog ultrazvuka i kontrastnog sredstva. Omogućuje dobar uvid u šupljinu maternice, ali kao i HSG teško detektira manje intrauterine lezije. SonoHSG je manje agresivna metoda od

histeroskopije, a bolja je i za zdravlje pacijentice od histerosalpingografije jer nije potreban jodni kontrast niti rentgensko zračenje. SonoHSG je također najbolja pretraga za procjenu debljine miometrija. (89)

3.2.5. KOMBINIRANA HISTEROSKOPIJA I LAPAROSKOPIJA

Laparoskopijom se izravno može promatrati trbušna šupljina, odnosno vanjske strane maternice, jajnika i jajovoda. Kombinacija laparoskopije i histeroskopije omogućava detaljan pregled unutarnjeg i vanjskog dijela maternice te omogućuje liječnicima istovremeno liječenje i dijagnosticiranje. Ako se na ultrazvuku ili HSG postavi sumnja na prirodne anomalije uterusa, kombinacija laparoskopije i histeroskopije je dobra opcija za potvrdu dijagnoze. Uz njih druge opcije su MR ili trodimenzionalni ultrazvuk.

3.3. PRETRAGE VEZANE UZ GAMETE

3.3.1. KARIOTIP

Stern i suradnici su u jednom istraživanju testirali 514 pacijenata s barem 10 neuspješnih transfera embrija te dokazali kromosomske anomalije u njih 2,5%. U pacijenata s RIF-om najčeće su nađene recipročne i Robertsonove translokacije. (90)

3.3.2. PROCJENA OVARIJSKE REZERVE

Ovarijska rezerva naziv je za zalihu jajnih stanica, točnije folikula. Kod žena se ovarijska rezerva može procijeniti mjerenjem anti- Müllerovog hormona, bazalnog FSH te po broju antralnih folikula. Što je manja ovarijska rezerva, odnosno što je manji broj oocita i što je lošija njihova kvaliteta, to je i veća šansa za RIF.

3.3.3. ISPITIVANJE DNA SPERME

Oštećenje DNA spermija povezuje se s lošom kvalitetom embrija i većim rizikom za pobačaj. Međutim, ispitivanje DNA sperme se danas ne radi kao rutinska pretraga kod pacijenata nakon RIF-a zbog toga što ne postoji dovoljno istraživanja koje dokazuju da bi to bilo od iznimne važnosti. (2)

4. LIJEČENJE PONAVLJANIH IMPLANTACIJSKIH NEUSPJEHA

Poboljšanje endometralne receptivnosti

Terapija anatomskih anomalija maternice (adhezioliza, operacija prirođenih anomalija, miomektomija, polipektomija)

Endometralna stimulacija biopsijom

Terapija tankog endometrija

Imunoterapija

Poboljšanje faktora vezanih uz embrij

Predimplantacijski genski probir

Mijenjanje protokola indukcije ovulacije

Prijenos zigote u jajovod (ZIFT)

Poboljšanje tehnike embriotransfera (ET)

Potpomognuti hatching

Ko-kulture

Prijenos blastociste

Kombinirane metode terapije za složena stanja uterusa

Terapija saktosalpinksa

Terapija endometrioze i adenomioze

Promjena životnih navika

Prestanak pušenja cigareta i konzumacije alkohola

Postizanje optimalnog indeksa tjelesne težine

Psihološka pomoć

4.1. POBOLJŠANJE ENDOMETRIJSKE RECEPTIVNOSTI

4.1.1. LIJEČENJE ANATOMSKIH ANOMALIJA MATERNICE

- ADHEZIOLIZA

Histeroskopska adhezioliza je glavna metoda rješavanja intrauterinih priraslica. Zadebljano ožiljkasto tkivo i otežan ulaz kroz cerviks zahtijevaju dodatnu asistenciju ultrazvukom ili laparoskopom. Intrauterine priraslice često se znaju pojaviti ponovno nakon uklanjanja, a osim toga uz njih se vežu i ozbiljne postoperativne komplikacije. Jedna od njih je kompletna obliteracija šupljine maternice, a kod žena koje i ostvare trudnoću mogu povećavati rizik za ostale komplikacije. Neke od njih su placenta accreta (posteljica abnormalno srasla sa stijenkom maternice), povećan gubitak krvi te potreba za transfuzijom i histerektomijom. (10)

- OPERACIJA PRIROĐENIH ANOMALIJA UTERUSA

Kao što je već spomenuto, prirodene anomalije uterusa povezane su s nižim stopama trudnoće i većim rizikom za pobačaj, pogotovo ako se ne liječe. Uterus septus smatra se najčešćom prirođenom anomalijom, a mnoge studije su dokazale značajno poboljšanje reproduktivnih ishoda nakon resekcije septuma histeroskopskom metroplastikom. (91)

- MIOMEKTOMIJA

Miomi su benigne tvorbe koje se u mnogim istraživanjima povezuju s RIF-om, povećanim rizikom za pobačaj, prijevremeni porod, abrupciju placente i pojačano postpartalno krvarenje. (14)) U jednoj metaanalizi čiji su autori Pritts i suradnici, dokazan je značajan pad u stopama implantacije i trudnoće u prisutnosti mioma, posebice submukoznih i/ili intramuralnih. (15) Trenutno najčešća metoda liječenja je kirurški zahvat. Miomektomija se obično obavlja histeroskopijom, laparoskopijom ili laparotomijom. Najučinkovitija kirurška metoda liječenja mioma je naravno histerektomija. Koja od tih metoda će se koristiti ovisi o broju, veličini i lokaciji mioma. Kirurški zahvat se obično preporuča ženama koje žele zanijeti ili imaju miome veće od 3-4 centimetara. (92)

- POLIPEKTOMIJA

Imajući na umu da polipi maternice na mehaničkoj i molekularnoj razini remete proces implantacije, svim pacijenticama s RIF-om bi trebalo odstraniti polipe, bez obzira na to kolike su veličine. Polipektomija se najčešće izvodi histeroskopijom.

4.1.2. ENDOMETRALNA STIMULACIJA BIOPSIJOM

Mehaničkom ozlijedom endometrija biopsijom ili histeroskopijom možemo potaknuti njegovu stimulaciju. Postupak se obično izvodi u ciklusu koji prethodi stimulaciji ovarija za IVF. Baziran je na konceptu poticanja akutne inflamatorne reakcije, koja je praćena oporavkom te otpuštanjem citokina i faktora rasta, za koje je poznato da poboljšavaju receptivnost endometrija, a samim time i proces implantacije. (93)

4.1.3. TERAPIJA TANKOG ENDOMETRIJA

Mnoga su istraživanja dokazala pozitivnu korelaciju između debljine endometrija i stopa implantacije embrija, odnosno što je tanji endometrij to je veća šansa za RIF. Danas se čak otkazuje transfer embrija u ciklusima gdje je debljina endometrija pacijentice manja od 7 mm. (94) Tanak endometrij znači da je izostala prikladna reakcija na estrogensku stimulaciju u IVF postupku. Debljina endometrija se određuje ultrazvukom. Uzroci tankog endometrija su mnogobrojni. Turnerov sindrom, uporaba citostatika, endometrioza, adenomioza, ijetrogena oštećenja nakon operacije ili zračenja su samo neki od njih. U terapiji tankog endometrija koriste se:

- ASPIRIN

Pretpostavlja se da bi manje doze aspirina mogle poboljšati prokrvljenost maternice, a samim time i razvoj endometrija. (95)

- SILDENAFIL CITRAT

Sildenafil citrat je selektivni inhibitor fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) koji blokiranjem hidrolize cGMP-a uzokuje vazodilataciju posredovanu dušikovim oksidom. To poboljšava protok krvi kroz maternicu te rezultira boljom receptivnošću endometrija i višim stopama trudnoće. Smanjen odgovor na terapiju sildenafilom imaju pacijentice s prethodnim endometritisom. (96)

- AGONISTI GnRH U LUTEALNOJ FAZI

Korištenje GnRH agonista u lutealnoj fazi kod pacijentica s tankim endometrijem u vrijeme uzimanja oocita značajno poboljšava stopu implantacije i trudnoće. (97)

- PROMJENE U DAVANJU EGZOGENIH ESTROGENA U PROTOKOLU

Prije ovulacije estrogen igra ključnu ulogu u razvoju endometrija. Kod pacijentica s tanjim endometrijem i bez patoloških stanja koja bi se mogla riješiti kirurški treba razmotriti drugačiji način primjene estradiola u procesu IVF postupka. Jedna mogućnost je povećati dozu estradiola i primjenjivati ga duže vrijeme, što dokazano povećava stope implantacije i trudnoće. (98) Druga opcija je promjena načina administracije estradiola. Estradiol se može davati oralno, parenteralno ili vaginalno. Parenteralno i vaginalno dan estradiol rezultira višim serumskim koncentracijama estradiola, nego kod oralne primjene. (99)

4.1.4. IMUNOTERAPIJA

Sve više istraživanja govori u prilog tome da imunoterapija ima pozitivan reproduktivni učinak na pacijentice s RIF-om.

- **IVIG**

Terapija intravenskim imunoglobulinima (IVIG) je moguća terapijska opcija za liječenje žena s RIF-om kojima su nađeni povišeni omjer Th1/Th2 stanica, povišene NK stanice, abnormalni omjer TNFa/IL-10 te autoantitijela. U metaanalizi koju su proveli Li i suradnici, dokazane su više stope implantacije i kliničke trudnoće u pacijentica koje su primile IVIG, nego u onih koje ili nisu primile nikakvu terapiju ili su primile placebo. (100)

- **HEPARIN**

Osim dobro poznatog antikoagulacijskog učinka, antiinflamatorni učinak heparina već je duže vrijeme predmet istraživanja mnogih studija. Neki faktori povezani s heparinom, kao što je heparin-vežući epidermalni faktor rasta (HB-EGF), imaju ulogu u primanju blastociste za epitel uterusa, invaziji blastociste i razvoju ranog embrija. (101) Poboljšanje invazije trofoblasta heparin postiže preko matriksnih metaloproteinaza. Najbolje rezultate liječenja s heparinom imaju pacijenti s trombofilijom, posebice pacijenti s antifosfolipidnim protutijelima. Također se pokazao korisnim i kod pacijentica s RIF-om bez trombofilije. (102) Niskomolekularni heparin (LMWH) sprječava vezanje protutijela s fosfolipidima te prevenira formiranje tromba i na taj način štiti trofoblast od ozlijeda, omogućavajući uspješnu implantaciju i trudnoću. (103) U pacijentica podvrgnutima takvoj terapiji, dokazane su značajno povećane stope implantacije i trudnoće. (104)

- **ASPIRIN**

Aspirin uzrokuje vazodilataciju i sprječava agregaciju trombocita, što dovodi do bolje prokrvljenosti uterusa. Djeluje na način da inhibira ciklooksigenazu te dovodi do inhibicije sinteze tromboksana i prostaglandina. U nekoliko istraživanja je dokazano da uporaba manjih doza aspirina (oko 100 mg) u procesu IVF-a povećava protok krvi kroz maternicu te povisuje razine hCG-a i E2. (105) Kao što je već spomenuto,

aspirin dovodi do zadebljanja endometrija pa je moguće da u kombinaciji s boljom prokrvljenosti dovodi do poboljšane receptivnosti endometrija i većih stopa trudnoće, što je i zamijećeno u pojedinim studijama. (106) Međutim, još uvijek nema dovoljno dokaza koji bi potvrdili potrebu za rutinskom uporabom aspirina u žena koje su podvrgnute IVF postupku. Ono što dodatno ne ide u prilog rutinskom korištenju aspirina u IVF-u je mogućnost komplikacija. Te komplikacije mogu biti sve od gastrointestinalnog krvarenja i oštećenja gastrointestinalne sluznice do antenatalnog, intrapartalnog i postpartalnog krvarenja. (107)

- KORTIKOSTEROIDI

Terapija prednizolonom za imunosupresiju u kombinaciji s aspirinom kao antitrombotičnim sredstvom započeta 4 tjedna prije indukcije ovulacije u IVF-u, može povisiti stope trudnoće u žena s RIF-om koje su seropozitivne na razna protutijela (antikardiolipinska, protutijela na dvolančanu DNA, antinuklearna protutijela i reumatoidni faktor). (108)

4.2. POBOLJŠANJE FAKTORA VEZANIH UZ EMBRIJ

RIF je po definiciji neuspjeh postizanja trudnoće unatoč visokokvalitetnim embrijima, ali usprkos tome embrionalni faktori mogu biti uzrok neuspjelog IVF postupka zahvaljujući tome što metode selekcije embrija nisu uvijek najpouzdanije. Ti embrionalni faktori su: dob žene, koncentracija anti-Müllerovog hormona, bazalna koncentracija FSH, broj folikula koji se proizvode kao odgovor na stimulaciju, broj uzetih oocita, udio nezrelih jajnih stanica, udio embrija dobre kvalitete i broj prenesenih visokokvalitetnih embrija.

4.2.1. PREDIMPLANTACIJSKI GENSKI PROBIR

Kod parova s RIF-om postoji veća prevalencija translokacija, posebice recipročnih i Robertsonovih (ona u kojoj se kraći (p) krak jednog akrocentričnog kromosoma zamjenjuje s dužim krakom (q) drugog akrocentričnog kromosoma). (90) Takve translokacije onda najčešće dovode do nastanka aneuploidija (promjene broja kromosoma) u embriju, što rezultira ponovnim neuspjehom IVF postupka. U istraživanju koje su proveli Pehlivan i suradnici dokazano je da se selekcijom embrija FISH metodom i izbacivanjem embrija s kromosomskim abnormalnostima postiže veća stopa implantacije kod žena mlađih od 37 godina. (109) Iz tog razloga bilo bi poželjno ženama s RIF-om odrediti kariotip. Samo onima kojima se na kariotipu nađu balansirane translokacije trebalo bi napraviti predimplantacijski genski probir, s obzirom na to da je kod njih najveća šansa za nastanak aneuploidija.

4.2.2. MIJENJANJE PROTOKOLA INDUKCIJE OVULACIJE

U IVF postupku najčešće se koristi antagonistički protokol, odnosno onaj u kojem se uz gonadotropine koriste samo GnRH-antagonisti. U metaanalizi objavljenoj 2017. godine grupa tretirana samo s antagonistima je imala niže stope trudnoće, nego grupa tretirana samo s agonistima (RR 0.89, 95% CI 0.82–0.96). Međutim, žene liječene s antagonistima imale su niže stope sindroma hiperstimulacije jajnika, ozbiljne komplikacije IVF postupka. (110) Također još jedna prednost antagonističkog protokola je kratko vrijeme trajanja. Najnovija istraživanja preporučuju korištenje GnRH agonista i antagonista s hCG-om jer se pretpostavlja da bi drugačiji protokol mogao poboljšati kvalitetu embrija i receptivnost endometrija te rezultirati većom stopom implantacije. (111) S druge strane kod biranja odgovarajućeg protokola treba misliti i na etiologiju RIF-a kod pacijentica, kao i na njenu dob. U svakom slučaju potrebno je detaljnije istražiti koji protokoli bi bili najprikladniji za pacijentice s RIF-om, odnosno koji bi mogli značajno poboljšati stope implantacije i trudnoće.

4.2.3. PRIJENOS ZIGOTE U JAJOVOD (ZIFT)

Prijenos zigote u jajovod (ZIFT) je metoda asistirane reproduktivne tehnologije u kojoj se zigota prenosi direktno u jajovod. U ZIFT-u se embrionalni rast događa u prirodnom okruženju jajovoda za razliku od standardnog IVF embriotransfera (ET) gdje se već razvijeni embrij ubacuje u šupljinu maternice. Prednost ove metode je manja vjerojatnost za ekspulziju embrija s obzirom na to da su izbjegnute miometrijske kontrakcije uterusa, koje inače mogu biti prisutne kod standardnog IVF-ET. Također se može koristiti da se izbjegnu bilo kakve cervikalne stenozе ako su prisutne. (112) Negativne strane ovakvog postupka su potreba za generalnom anestezijom i laparoskopijom te veće šanse za ektopičnu trudnoću. (3, 113)

4.2.4. POBOLJŠANJE TEHNIKE EMBRIOTRANSFERA (ET)

Embriotransfer jedan je od ključnih koraka u IVF postupku. Bez obzira koliko idealna kvaliteta embrija ili receptivnost endometrija bila, ako se transfer embrija ne napravi stručno, postupak IVF-a neće rezultirati trudnoćom. Najčešća i najmanje invazivna tehnika koja se danas koristi je transcervikalni intrauterini transfer, u kojem se embriji kateterom prenesu veoma blizu fundusa maternice. Jedna metaanaliza je dokazala značajno više stope trudnoće kad je embriotransfer bio vođen ultrazvukom. (114)

4.2.5. POTPOMOGNUTI HATCHING

Potpomognuti hatching je ili kreiranje otvora na zoni pellucidi ili njeno stanjivanje, kako bi se zametak lakše oslobodio ovojnice koja ga okružuje te kako bi se olakšao proces implantacije. Takva manipulacija zonom pellucidom može biti rađena mehaničkom, kemijskom ili laserskom metodom. Ova metoda se ne preporučuje svim pacijenticama koje su podvrgnute IVF postupku, nego samo onima s lošom kvalitetom embrija, s poviješću dva ili više neuspjelih IVF ciklusa te ženama starijim od 38 godina. (115) Jedna od komplikacija potpomognutog hatchinga je oštećenje embrija. Postupak je također povezan s povećanom šansom za monozigotne blizance. (116)

4.2.6. KO-KULTURE

Ko-kultura je tehnika asistiranе reproduktivne tehnologije. Uključuje stavljanje oplodene jajne stanice pacijentice na vrh njenih prikupljenih endometralnih stanica, kako bi se stvorio što prirodniji okoliš za razvoj embrija i kako bi se poboljšala stopa implantacije. (117) Danas se ne koristi rutinski u pacijentica s RIF-om jer većina mjesta na kojima se izvodi IVF postupak nema potrebno iskustvo ni sadržaje za primjenu ko-kultura.

4.2.7. PRIJENOS BLASTOCISTE

Već je u nekoliko istraživanja dokazano da prijenos embrija u stadiju blastociste (5-6 dana nakon oplodnje) povisuje stopu implantacije. Takav načina transfera bi se trebao obaviti kod pacijentica s RIF-om kod kojih to prije nije učinjeno. (118)

4.3. KOMBINIRANE METODE TERAPIJE ZA SLOŽENIJA STANJA UTERUSA

4.3.1. TERAPIJA SAKTOSALPINKSA

- SALPINGEKTOMIJA

Salpingektomija, odnosno kirurško uklanjanje jajovoda, jedna je od opcija liječenja saktosalpinksa. Dosada postoji već popriličan broj istraživanja koja dokazuju da uklanjanje saktosalpinksa povećava stope implantacije i poroda živorođene djece u žena koje ulaze u postupak IVF-a. (119) Prilikom zahvata vrlo je bitno da se incizija radi što dalje od jajnika da mu se ne ugrozi krvna opskrba, a samim time i smanji odgovor na stimulaciju tijekom IVF-a. Moguće komplikacije ovakvog zahvata su krvarenja i infekcije.

- SALPINGOSTOMIJA

Salpingostomija je dobra opcija za pacijentice kojima hidrosalpinksa minimalno zahvaća jajovode, dok se opsežno oštećenje jajovoda, pogotovo uz intraluminalne priraslice, uvijek rješava salpingektomijom. Nedostatak ovog zahvata mogući su recidivi hidrosalpinksa, koji se onda moraju liječiti salpingektomijom, što produžuje vrijeme liječenja i stvara veće troškove za pacijenticu. (3)

- ASPIRACIJA TEKUĆINE HIDROSALPINKSA

Aspiracija tekućine hidrosalpinksa izvodi se pod kontrolom ultrazvuka. Danas se transvaginalna aspiracija hidrosalpinksa ne preporuča zbog povećanog rizika od infekcije, velike vjerojatnosti da će se tekućina reakumulirati te ne postoji dovoljno dokaza o njenoj učinkovitosti. (3)

- OKLUZIJA PROKSIMALNOG DIJELA JAJOVODA

Još jedna mogućnost liječenja hidrosalpinksa je okluzija proksimalnog dijela jajovoda, kako bi se spriječilo otjecanje tekućine u šupljinu maternice. Ova metoda se koristi samo kod žena s RIF-om koje imaju jako guste i teške tuboovarijske adhezije te kad je morbiditet od operacije značajno povišen. U svim ostalim slučajevima koriste se ili salpingektomija ili salpingostomija. Prednosti liječenja hidrosalpinksa okluzijom proksimalnog jajovoda su jednostavnost izvedbe te manja vjerojatnost kompromitiranja prokrvljenosti jajnika. Pojedina istraživanja dokazuju podjednaku uspješnost okluzije proksimalnog jajovoda i salpingektomije u postupku IVF-a kod pacijentica s hidrosalpinksom. (120) Negativna strana ovakve metode je da okluzija proksimalnog dijela jajovoda dovodi do njegove blokade na proksimalnom i distalnom kraju. Rezultat toga je zarobljena tekućina na tom dijelu, što povećava rizik za nastanak infekcija, trajnu bol te potrebu za kirurškim postupkom u kojem bi se uklonio zahvaćeni dio jajovoda. (3)

4.3.2. TERAPIJA ENDOMETRIOZE I ADENOMIOZE

TERAPIJA ENDOMETRIOZE

Iako etiološko liječenje endometrioze ne postoji, mnogobrojna istraživanja i klinička praksa donijele su određene smjernice u svrhu simptomatskog liječenja ove kompleksne bolesti. (121,122) Metode liječenja endometrioze možemo klasificirati na kirurške i medikamentozne.

- KIRURŠKO LIJEČENJE

Kirurško liječenje endometriotičnih cista ovisi o njihovom promjeru, broju i lokalizaciji te jesu li udružene s postojanjem adhezija. (123) U žena s RIF-om kirurško uklanjanje endometrioma manjih od 3 cm ne poboljšava uspješnost IVF postupka. (124) Kirurška ekscizija cista se povezuje s većom mogućnošću oštećenje većeg dijela jajnika, pogotovo ako kirurg nije iskusan. (125) Za dublje lezije kirurška ekscizija je uvijek metoda izbora. (126)

- MEDIKAMENTNO LIJEČENJE

Istraživanja pokazuju da liječenje analogima GnRH u trajanju 3-6 mjeseci prije IVF-a povećava šansu za trudnoću 3-4 puta u žena s endometriozom. (127,128) S obzirom da progesteron zaustavlja rast endometrija, progestini se često koriste u liječenju endometrioze. To također ne djeluje na sve lezije jer je u nekima nađena rezistencija na progesteron. (129) Nažalost nema dovoljno dokaza da medikamentozna terapija poboljšava reproduktivne ishode. Ona uglavnom samo umanjuje veličinu lezija i prisutnu bol. (126) Predtretman žena s endometriozom analogima GnRH u trajanju minimalno tri mjeseca do šest mjeseci prije IVF povećava šansu za trudnoću četiri puta.

TERAPIJA ADENOMIOZE

Kod pacijentica s RIF-om vrlo je bitno liječiti adenomiozu jer je povezana s nižim stopama implantacije i trudnoće te višim stopama prijevremenog poroda. U liječenju se obično koriste GnRH analozi, dok se kirurško liječenje izbjegava. Naime, kirurško

liječenje adenomioze je poprilično zahtjevno jer obično podrazumijeva i uklanjanje dijela zida maternice te je veća šansa za rupturu. (130)

4.4. PROMJENA ŽIVOTNIH NAVIKA

4.4.1. PRESTANAK PUŠENJA CIGARETA I KONZUMACIJE ALKOHOLA

U žena koje stupaju u postupak IVF-a pacijenticama koje puše dokazane su niže razine estradiola tijekom stimulacije ovarija. Kao što je već spomenuto, toksini koji se mogu pronaći u cigaretama uzrokuju disrupciju formacije žutog tijela te različitim mehanizmima ometaju implantaciju embrija. U muškaraca pušenje smanjuje broj i pokretljivost spermija, povećava broj spermija abnormalne građe te uzrokuje oštećenje DNA sperme. Iz tih razloga bi trebalo savjetovati parove da prestanu pušiti prije samog postupka IVF-a.

Konzumacija alkohola se u trudnoći povezuje s većim rizikom od prijevremenog poroda i spontanog pobačaja te niskom porođajnom težinom djeteta. (131) Žene s RIF-om treba savjetovati da smanje konzumaciju alkoholnih pića na jednu ili dvije čaše tjedno prije IVF postupka ili da u potpunosti prestanu konzumirati alkohol.

4.4.2. POSTIZANJE OPTIMALNOG INDEKSA TJELESNE TEŽINE

Optimalan indeks tjelesne težine (BMI) je u rasponu od 18 do 25 kg/m². Vrijednost BMI-a manja ili veća od navedenog može imati negativan utjecaj na reproduktivne ishode. Zato je bitno pacijenticu informirati i preporučiti joj da izgubi na težini ukoliko joj je BMI veći od 30 kg/m² ili da dobije par kilograma ako joj je BMI niži od 18 kg/m².

4.4.3. PSIHOLOŠKA POMOĆ

S obzirom na to da stres može preko kortizola i ostalih hormona negativno utjecati na ishod IVF postupka, ne bi bilo loše pacijentici preporučiti da potraži psihološku

pomoć. Psihoterapija, bila individualna ili grupna, može smanjiti osjećaje anksioznosti i depresije te na taj način povećati šanse za uspjeh IVF-a. (1)

5. ZAKLJUČAK

Da bi postupak IVF-a bio uspješan najbitnija su dva faktora. To su dobra kvaliteta embrija i receptivan endometrij. Do neuspjeha IVF-a može doći iz nekoliko razloga. Prvo bi se trebala isključiti bilo kakva patološka stanja majke, s obzirom da je to čest uzrok implantacijskog neuspjeha. Nakon 3 neuspješna pokušaja IVF postupka trebalo bi ponovno napraviti histeroskopsku procjenu maternice. To se radi kako bi se utvrdilo postoje li bilo kakve anatomske abnormalnosti maternice koje su se previdjele, poput nekakvih kongenitalnih anomalija, mioma, polipa, priraslica ili hidrosalpinkska. Posebice je bitno isključiti prisutnost endometrioze i adenomioze. Laboratorijski potrebno je pacijenticu testirati na trombofilije i napraviti joj hormonsku procjenu, odnosno izmjeriti razinu spolnih hormona te provjeriti postoji li prisutnost bilo kakvih protutijela kako bi se isključile autoimune bolesti koje bi mogle negativno utjecati na postupak IVF-a, kao što su antifosfolipidni sindrom ili autoimune bolesti štitnjače. Također, uvijek je bitno procijeniti debljinu endometrija UZV-om na dan apliciranja hCG-a ili embriotransfera. Endometrij tanji od 7 mm znači da je izostala prikladna reakcija na estrogensku stimulaciju u IVF postupku. U tom slučaju postoji nekoliko terapijskih opcija. Neke od njih su sildenafil, niske doze aspirina, analozi GnRH te produljeno davanje estrogena. Anatomske anomalije maternice se liječe ovisno o tome o kakvoj se anomaliji radi, njejoj veličini i lokaciji. Kao metode liječenja u ovim slučajevima u obzir dolaze: adhezioliza, metroplastika, miomektomija, polipektomija, salpingostomija, salpingektomija i mnoge druge. Endometrioza i adenomioza se liječe GnRH agonistima. Kirurška operacija se radi samo u slučajevima velikih cista, dubljih lezija te kada se zloćudna bolest ne može isključiti sa sigurnošću. Trombofilije se liječe niskomolekularnim heparinom (LMWH), a antifosfolipidni sindrom kombinacijom kortikosteroida i aspirina. U slučaju autoimunih bolesti štitnjače ili subkliničke hipotireoze pacijenticama se može davati levotiroksin. Kako bi minimalizirali negativan učinak embrionalnih faktora na sam postupak IVF-a, osim kvalitete embrija treba paziti i na koji način će se obaviti transport embrija te u kojoj fazi. Metode kojima možemo mijenjati embrionalne faktore su: potpomognuti hatching, mijenjanje protokola indukcije ovulacije kojim bi mogli poboljšati kvalitetu embrija, ZIFT, ko-kultura te prijenos embrija u stadiju blastociste. Ne bi trebalo zaboraviti ni određivanje kariotipa parovima s RIF-om. Onima s abnormalnim

nalazom bi trebalo ponuditi predimplantacijski genski probir. Kako bi minimalizirali negativan utjecaj očinskih faktora na postupak IVF-a pacijentima uvijek treba preporučiti prestanak pušenja i smanjenje konzumacije alkohola. Isto bi trebalo preporučiti pacijenticama uz naputak da reguliraju svoju tjelesnu težinu. Psihološka pomoć je također uvijek poželjna kod parova s RIF-om.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici, prof.dr.sc. Dinki Pavičić Baldani na pruženoj prilici izrade ovog diplomskog rada u KBC Zagreb – Klinika za ženske bolesti i porode.

Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima koji su mi bili velika podrška tijekom mog studiranja. Posebice mojoj mami Steli te prijateljima Filipu i Tari.

7. POPIS LITERATURE

1. Bashiri, A., Halper, K. I., & Orvieto, R. (2018). Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 16(1), 121.
2. Shaulov, T., Sierra, S., & Sylvestre, C. (2020). Recurrent implantation failure in IVF: A Canadian Fertility and Andrology Society Clinical Practice Guideline. *Reproductive biomedicine online*, 41(5), 819–833.
3. Lédée-Bataille, N., Laprée-Delage, G., Taupin, J. L., Dubanchet, S., Frydman, R., & Chaouat, G. (2002). Concentration of leukaemia inhibitory factor (LIF) in uterine flushing fluid is highly predictive of embryo implantation. *Human reproduction (Oxford, England)*, 17(1), 213–218.
4. Garcia, E., Bouchard, P., De Brux, J., Berdah, J., Frydman, R., Schaison, G., Milgrom, E., & Perrot-Applanat, M. (1988). Use of immunocytochemistry of progesterone and estrogen receptors for endometrial dating. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 67(1), 80–87.
5. Radunović i suradnici, Novine u humanoju reprodukciji, gde smo danas? 2013; B. Radaković, Ponavljeni implantacijski neuspjeh poslije IVF/ICSI: Klinički pristup, 143-145
6. Shalom-Paz, E., Anabusi, S., Michaeli, M., Karchovsky-Shoshan, E., Rothfarb, N., Shavit, T., & Ellenbogen, A. (2015). Can intra cytoplasmatic morphologically selected sperm injection (IMSI) technique improve outcome in patients with repeated IVF-ICSI failure? a comparative study. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 31(3), 247–251.
7. Taylor, H. S., Arici, A., Olive, D., & Igarashi, P. (1998). HOXA10 is expressed in response to sex steroids at the time of implantation in the human endometrium. *The Journal of clinical investigation*, 101(7), 1379–1384.

8. Gendron, R. L., Paradis, H., Hsieh-Li, H. M., Lee, D. W., Potter, S. S., & Markoff, E. (1997). Abnormal uterine stromal and glandular function associated with maternal reproductive defects in Hoxa-11 null mice. *Biology of reproduction*, *56*(5), 1097–1105.
9. Hsieh-Li, H. M., Witte, D. P., Weinstein, M., Branford, W., Li, H., Small, K., & Potter, S. S. (1995). Hoxa 11 structure, extensive antisense transcription, and function in male and female fertility. *Development (Cambridge, England)*, *121*(5), 1373–1385.
10. Berman J. M. (2008). Intrauterine adhesions. *Seminars in reproductive medicine*, *26*(4), 349–355.
11. Ghahiry, A. A., Refaei Aliabadi, E., Taherian, A. A., Najafian, A., & Ghasemi, M. (2014). Effectiveness of hysteroscopic repair of uterine lesions in reproductive outcome. *International journal of fertility & sterility*, *8*(2), 129–134.
12. Mattingly RF, Te Linde RW, Thompson JD. Te Linde's operative gynecology. Lippincott; 1985.
13. Buttram, V. C., Jr, & Reiter, R. C. (1981). Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertility and sterility*, *36*(4), 433–445.
14. Lee, H. J., Norwitz, E. R., & Shaw, J. (2010). Contemporary management of fibroids in pregnancy. *Reviews in obstetrics & gynecology*, *3*(1), 20–27.
15. . Pritts, E. A., Parker, W. H., & Olive, D. L. (2009). Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertility and sterility*, *91*(4), 1215–1223.
16. Hart, R., Khalaf, Y., Yeong, C. T., Seed, P., Taylor, A., & Braude, P. (2001). A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception. *Human reproduction (Oxford, England)*, *16*(11), 2411–2417.
17. Hartmann, K. E., Velez Edwards, D. R., Savitz, D. A., Jonsson-Funk, M. L., Wu, P., Sundermann, A. C., & Baird, D. D. (2017). Prospective Cohort Study of Uterine Fibroids and Miscarriage Risk. *American journal of epidemiology*, *186*(10), 1140–1148.
18. Preuzeto sa https://www.emedicinehealth.com/uterine_fibroids/article_em.htm

- 19 Taylor, E., & Gomel, V. (2008). The uterus and fertility. *Fertility and sterility*, *89*(1), 1–16.
20. The American Fertility Society classifications of Mullerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril*. 1989; **51**: 199-201
21. Raga, F., Bauset, C., Remohi, J., Bonilla-Musoles, F., Simón, C., & Pellicer, A. (1997). Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. *Human reproduction (Oxford, England)*, *12*(10), 2277–2281.
22. Fedele, L., Arcaini, L., Parazzini, F., Vercellini, P., & Di Nola, G. (1993). Reproductive prognosis after hysteroscopic metroplasty in 102 women: life-table analysis. *Fertility and sterility*, *59*(4), 768–772.
23. Pabuçcu, R., & Gomel, V. (2004). Reproductive outcome after hysteroscopic metroplasty in women with septate uterus and otherwise unexplained infertility. *Fertility and sterility*, *81*(6), 1675–1678.
24. Fedele, L., Bianchi, S., Agnoli, B., Tozzi, L., & Vignali, M. (1996). Urinary tract anomalies associated with unicornuate uterus. *The Journal of urology*, *155*(3), 847–848.
25. Acién P. (1997). Incidence of Müllerian defects in fertile and infertile women. *Human reproduction (Oxford, England)*, *12*(7), 1372–1376.
26. Grimbizis, G. F., Camus, M., Tarlatzis, B. C., Bontis, J. N., & Devroey, P. (2001). Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Human reproduction update*, *7*(2), 161–174.
27. Canello, R., & Clément, K. (2006). Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, *113*(10), 1141–1147.
28. Nohr, E. A., Bech, B. H., Davies, M. J., Frydenberg, M., Henriksen, T. B., & Olsen, J. (2005). Prepregnancy obesity and fetal death: a study within the Danish National Birth Cohort. *Obstetrics and gynecology*, *106*(2), 250–259.

29. González, R. R., Caballero-Campo, P., Jasper, M., Mercader, A., Devoto, L., Pellicer, A., & Simon, C. (2000). Leptin and leptin receptor are expressed in the human endometrium and endometrial leptin secretion is regulated by the human blastocyst. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *85*(12), 4883–4888.
30. Bouloumié, A., Drexler, H. C., Lafontan, M., & Busse, R. (1998). Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. *Circulation research*, *83*(10), 1059–1066.
31. Bellver, J., Rossal, L. P., Bosch, E., Zúñiga, A., Corona, J. T., Meléndez, F., Gómez, E., Simón, C., Remohí, J., & Pellicer, A. (2003). Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertility and sterility*, *79*(5), 1136–1140.
32. Sneed, M. L., Uhler, M. L., Grotjan, H. E., Rapisarda, J. J., Lederer, K. J., & Beltsos, A. N. (2008). Body mass index: impact on IVF success appears age-related. *Human reproduction (Oxford, England)*, *23*(8), 1835–1839.
33. Luke, B., Brown, M. B., Stern, J. E., Missmer, S. A., Fujimoto, V. Y., Leach, R., & SART Writing Group (2011). Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. *Human reproduction (Oxford, England)*, *26*(1), 245–252.
34. Dokras, A., Baredziak, L., Blaine, J., Syrop, C., VanVoorhis, B. J., & Sparks, A. (2006). Obstetric outcomes after in vitro fertilization in obese and morbidly obese women. *Obstetrics and gynecology*, *108*(1), 61–69.
35. Xue, Z., Li, J., Feng, J., Han, H., Zhao, J., Zhang, J., Han, Y., Wu, X., & Zhang, Y. (2021). Research Progress on the Mechanism Between Polycystic Ovary Syndrome and Abnormal Endometrium. *Frontiers in physiology*, *12*, 788772.
36. Medenica, S., Nedeljkovic, O., Radojevic, N., Stojkovic, M., Trbojevic, B., & Pajovic, B. (2015). Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in euthyroid women in achieving fertility. *European review for medical and pharmacological sciences*, *19*(6), 977–987.
37. Krassas, G. E., Poppe, K., & Glinoeer, D. (2010). Thyroid function and human reproductive health. *Endocrine reviews*, *31*(5), 702–755.

38. Mintziori, G., Goulis, D. G., Toulis, K. A., Venetis, C. A., Kolibianakis, E. M., & Tarlatzis, B. C. (2011). Thyroid function during ovarian stimulation: a systematic review. *Fertility and sterility*, *96*(3), 780–785.
39. Vissenberg, R., Manders, V. D., Mastenbroek, S., Fliers, E., Afink, G. B., Ris-Stalpers, C., Goddijn, M., & Bisschop, P. H. (2015). Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Human reproduction update*, *21*(3), 378–387.
40. Al-Inany, H. G., Youssef, M. A., Ayeleke, R. O., Brown, J., Lam, W. S., & Broekmans, F. J. (2016). Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *The Cochrane database of systematic reviews*, *4*(4), CD001750.
41. Huang, K. E., Muechler, E. K., Schwarz, K. R., Goggin, M., & Graham, M. C. (1986). Serum progesterone levels in women treated with human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin for in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, *46*(5), 903–906.
42. Bosch, E., Labarta, E., Crespo, J., Simón, C., Remohí, J., Jenkins, J., & Pellicer, A. (2010). Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Human reproduction (Oxford, England)*, *25*(8), 2092–2100.
43. Achache, H., & Revel, A. (2006). Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Human reproduction update*, *12*(6), 731–746.
44. Hofmann, G. E., Bentzien, F., Bergh, P. A., Garrisi, G. J., Williams, M. C., Guzman, I., & Navot, D. (1993). Premature luteinization in controlled ovarian hyperstimulation has no adverse effect on oocyte and embryo quality. *Fertility and sterility*, *60*(4), 675–679.
45. Zeyneloglu, H. B., Arici, A., & Olive, D. L. (1998). Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertility and sterility*, *70*(3), 492–499.

46. Mansour, R. T., Aboulghar, M. A., Serour, G. I., & Riad, R. (1991). Fluid accumulation of the uterine cavity before embryo transfer: a possible hindrance for implantation. *Journal of in vitro fertilization and embryo transfer : IVF*, 8(3), 157–159.
47. Ng, E. H., Ajonuma, L. C., Lau, E. Y., Yeung, W. S., & Ho, P. C. (2000). Adverse effects of hydrosalpinx fluid on sperm motility and survival. *Human reproduction (Oxford, England)*, 15(4), 772–777.
48. Strandell, A., Sjögren, A., Bentin-Ley, U., Thorburn, J., Hamberger, L., & Brännström, M. (1998). Hydrosalpinx fluid does not adversely affect the normal development of human embryos and implantation in vitro. *Human reproduction (Oxford, England)*, 13(10), 2921–2925.
49. Daftary, G. S., Kayisli, U., Seli, E., Bukulmez, O., Arici, A., & Taylor, H. S. (2007). Salpingectomy increases peri-implantation endometrial HOXA10 expression in women with hydrosalpinx. *Fertility and sterility*, 87(2), 367–372.
50. Mehedintu, C., Plotogea, M. N., Ionescu, S., & Antonovici, M. (2014). Endometriosis still a challenge. *Journal of medicine and life*, 7(3), 349–357.
51. Tanbo, T., & Fedorcsak, P. (2017). Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 96(6), 659–667.
52. Broekmans, F. J., Soules, M. R., & Fauser, B. C. (2009). Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocrine reviews*, 30(5), 465–493.
53. Ahn, S. H., Monsanto, S. P., Miller, C., Singh, S. S., Thomas, R., & Tayade, C. (2015). Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. *BioMed research international*, 2015, 795976.
54. Perdichizzi, A., Nicoletti, F., La Vignera, S., Barone, N., D'Agata, R., Vicari, E., & Calogero, A. E. (2007). Effects of tumour necrosis factor-alpha on human sperm motility and apoptosis. *Journal of clinical immunology*, 27(2), 152–162.

55. Noël, J. C., Borghese, B., Vaiman, D., Fayt, I., Anaf, V., & Chapron, C. (2010). Steroidogenic factor-1 expression in ovarian endometriosis. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM*, 18(3), 258–261.
56. Mendelson C. R. (2009). Minireview: fetal-maternal hormonal signaling in pregnancy and labor. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, 23(7), 947–954.
57. Boucret, L., Bouet, P. E., Riou, J., Legendre, G., Delbos, L., Hachem, H. E., Descamps, P., Reynier, P., & May-Panloup, P. (2020). Endometriosis Lowers the Cumulative Live Birth Rates in IVF by Decreasing the Number of Embryos but Not Their Quality. *Journal of clinical medicine*, 9(8), 2478.
58. Pellicer, A., Navarro, J., Bosch, E., Garrido, N., Garcia-Velasco, J. A., Remohí, J., & Simón, C. (2001). Endometrial quality in infertile women with endometriosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 943, 122–130.
59. Prapas, Y., Goudakou, M., Matalliotakis, I., Kalogeraki, A., Matalliotaki, C., Panagiotidis, Y., Ravanos, K., & Prapas, N. (2012). History of endometriosis may adversely affect the outcome in menopausal recipients of sibling oocytes. *Reproductive biomedicine online*, 25(5), 543–548.
60. Hou, X., Xing, J., Shan, H., Mei, J., Sun, Y., Yan, G., Sun, H., & Wang, J. (2020). The effect of adenomyosis on IVF after long or ultra-long GnRH agonist treatment. *Reproductive biomedicine online*, 41(5), 845–853.
61. Wang, J., Huang, C., Jiang, R., Du, Y., Zhou, J., Jiang, Y., Yan, Q., Xing, J., Hou, X., Zhou, J., Sun, H., & Yan, G. (2018). Decreased Endometrial IL-10 Impairs Endometrial Receptivity by Downregulating HOXA10 Expression in Women with Adenomyosis. *BioMed research international*, 2018, 2549789.
62. Bellver, J., Soares, S. R., Alvarez, C., Muñoz, E., Ramírez, A., Rubio, C., Serra, V., Remohí, J., & Pellicer, A. (2008). The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion. *Human reproduction (Oxford, England)*, 23(2), 278–284.

63. Azem, F., Many, A., Ben Ami, I., Yovel, I., Amit, A., Lessing, J. B., & Kupferminc, M. J. (2004). Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Human reproduction (Oxford, England)*, *19*(2), 368–370.
64. Simcox, L. E., Ormesher, L., Tower, C., & Greer, I. A. (2015). Thrombophilia and Pregnancy Complications. *International journal of molecular sciences*, *16*(12), 28418–28428.
65. Chighizola, C. B., Raimondo, M. G., & Meroni, P. L. (2017). Does APS Impact Women's Fertility?. *Current rheumatology reports*, *19*(6), 33.
66. Di Simone, N., Di Nicuolo, F., D'Ippolito, S., Castellani, R., Tersigni, C., Caruso, A., Meroni, P., & Marana, R. (2010). Antiphospholipid antibodies affect human endometrial angiogenesis. *Biology of reproduction*, *83*(2), 212–219.
67. Gruber, I., Just, A., Birner, M., & Lösch, A. (2008). Effect of a woman's smoking status on oocyte, zygote, and day 3 pre-embryo quality in in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertility and sterility*, *90*(4), 1249–1252.
68. Soghomonians, A., Thirkill, T. L., Mariano, N. F., Barakat, A. I., & Douglas, G. C. (2004). Effect of aqueous tobacco smoke extract and shear stress on PECAM-1 expression and cell motility in human uterine endothelial cells. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, *81*(2), 408–418.
69. Heger, A., Sator, M., Walch, K., & Pietrowski, D. (2018). Smoking Decreases Endometrial Thickness in IVF/ICSI Patients. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, *78*(1), 78–82.
70. Leoni, G., Bogliolo, L., Deiana, G., Berlinguer, F., Rosati, I., Pintus, P. P., Ledda, S., & Naitana, S. (2002). Influence of cadmium exposure on in vitro ovine gamete dysfunction. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*, *16*(4), 371–377.
71. Mahajan, N., & Sharma, S. (2016). The endometrium in assisted reproductive technology: How thin is thin?. *Journal of human reproductive sciences*, *9*(1), 3–8.
72. Klonoff-Cohen, H., Chu, E., Natarajan, L., & Sieber, W. (2001). A prospective study of stress among women undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. *Fertility and sterility*, *76*(4), 675–687.

73. Boivin, J., & Takefman, J. E. (1996). Impact of the in-vitro fertilization process on emotional, physical and relational variables. *Human reproduction (Oxford, England)*, 11(4), 903–907.
74. Boivin, J., Griffiths, E., & Venetis, C. A. (2011). Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: meta-analysis of prospective psychosocial studies. *BMJ (Clinical research ed.)*, 342, d223.
75. Pasch, L. A., Gregorich, S. E., Katz, P. K., Millstein, S. G., Nachtigall, R. D., Bleil, M. E., & Adler, N. E. (2012). Psychological distress and in vitro fertilization outcome. *Fertility and sterility*, 98(2), 459–464.
76. De Sutter, P., Stadhouders, R., Dutré, M., Gerris, J., & Dhont, M. (2012). Prevalence of chromosomal abnormalities and timing of karyotype analysis in patients with recurrent implantation failure (RIF) following assisted reproduction. *Facts, views & vision in ObGyn*, 4(1), 59–65.
77. Stern, C., Pertile, M., Norris, H., Hale, L., & Baker, H. W. (1999). Chromosome translocations in couples with in-vitro fertilization implantation failure. *Human reproduction (Oxford, England)*, 14(8), 2097–2101.
78. Wang, L. Y., Wang, D. H., Zou, X. Y., & Xu, C. M. (2009). Mitochondrial functions on oocytes and preimplantation embryos. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 10(7), 483–492.
79. Verberg, M. F., Eijkemans, M. J., Macklon, N. S., Heijnen, E. M., Baart, E. B., Hohmann, F. P., Fauser, B. C., & Broekmans, F. J. (2009). The clinical significance of the retrieval of a low number of oocytes following mild ovarian stimulation for IVF: a meta-analysis. *Human reproduction update*, 15(1), 5–12.
80. Rubio, C., Gil-Salom, M., Simón, C., Vidal, F., Rodrigo, L., Mínguez, Y., Remohí, J., & Pellicer, A. (2001). Incidence of sperm chromosomal abnormalities in a risk population: relationship with sperm quality and ICSI outcome. *Human reproduction (Oxford, England)*, 16(10), 2084–2092.
81. Hu, W., Feng, Z., Teresky, A. K., & Levine, A. J. (2007). p53 regulates maternal reproduction through LIF. *Nature*, 450(7170), 721–724.

82. Eldar-Geva, T., Margalioth, E. J., Ben-Chetrit, A., Gal, M., Robertson, D. M., Healy, D. L., Diamant, Y. Z., & Spitz, I. M. (2002). Serum inhibin B levels measured early during FSH administration for IVF may be of value in predicting the number of oocytes to be retrieved in normal and low responders. *Human reproduction (Oxford, England)*, *17*(9), 2331–2337.
83. Zhang, X., & Wei, H. (2021). Role of Decidual Natural Killer Cells in Human Pregnancy and Related Pregnancy Complications. *Frontiers in immunology*, *12*, 728291.
84. Moustafa, S., & Young, S. L. (2020). Diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure. *F1000Research*, *9*, F1000 Faculty Rev-208.
85. Demiroglu, A., & Gurgan, T. (2004). Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure. *Reproductive biomedicine online*, *8*(5), 590–594.
86. Shamma, F. N., Lee, G., Gutmann, J. N., & Lavy, G. (1992). The role of office hysteroscopy in in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, *58*(6), 1237–1239.
87. Rackow, B. W., Jorgensen, E., & Taylor, H. S. (2011). Endometrial polyps affect uterine receptivity. *Fertility and sterility*, *95*(8), 2690–2692.
88. Cicinelli, E., Matteo, M., Tinelli, R., Lepera, A., Alfonso, R., Indraccolo, U., Marrocchella, S., Greco, P., & Resta, L. (2015). Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Human reproduction (Oxford, England)*, *30*(2), 323–330.
89. Maruthini, D., & Sharma, V. (2013). A Case of Live Birth after Uterine Reconstruction for Recurrent Cornual Ectopic Pregnancy following IVF Treatment. *Case reports in obstetrics and gynecology*, *2013*, 625261.
90. Stern, C., Pertile, M., Norris, H., Hale, L., & Baker, H. W. (1999). Chromosome translocations in couples with in-vitro fertilization implantation failure. *Human reproduction (Oxford, England)*, *14*(8), 2097–2101.

91. Valli, E., Vaquero, E., Lazzarin, N., Caserta, D., Marconi, D., & Zupi, E. (2004). Hysteroscopic metroplasty improves gestational outcome in women with recurrent spontaneous abortion. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, *11*(2), 240–244.
92. Donnez, J., & Dolmans, M. M. (2016). Uterine fibroid management: from the present to the future. *Human reproduction update*, *22*(6), 665–686.
93. Vitagliano, A., Di Spiezio Sardo, A., Saccone, G., Valenti, G., Sapia, F., Kamath, M. S., Blaganje, M., Andrisani, A., & Ambrosini, G. (2018). Endometrial scratch injury for women with one or more previous failed embryo transfers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and sterility*, *110*(4), 687–702.e2.
94. Zhang, X., Chen, C. H., Confino, E., Barnes, R., Milad, M., & Kazer, R. R. (2005). Increased endometrial thickness is associated with improved treatment outcome for selected patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertility and sterility*, *83*(2), 336–340.
95. Wada, I., Hsu, C. C., Williams, G., Macnamee, M. C., & Brinsden, P. R. (1994). The benefits of low-dose aspirin therapy in women with impaired uterine perfusion during assisted conception. *Human reproduction (Oxford, England)*, *9*(10), 1954–1957..
96. Sher, G., & Fisch, J. D. (2002). Effect of vaginal sildenafil on the outcome of in vitro fertilization (IVF) after multiple IVF failures attributed to poor endometrial development. *Fertility and sterility*, *78*(5), 1073–1076.
97. Qublan, H., Amarin, Z., Al-Qudah, M., Diab, F., Nawasreh, M., Malkawi, S., & Balawneh, M. (2008). Luteal phase support with GnRH-a improves implantation and pregnancy rates in IVF cycles with endometrium of Human fertility (Cambridge, England), *11*(1), 43–47.
98. Chen, M. J., Yang, J. H., Peng, F. H., Chen, S. U., Ho, H. N., & Yang, Y. S. (2006). Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozen-thawed in-vitro fertilization programs. *Journal of assisted reproduction and genetics*, *23*(7-8), 337–342.

99. Paulson R. J. (2011). Hormonal induction of endometrial receptivity. *Fertility and sterility*, 96(3), 530–535.
100. Li, J., Chen, Y., Liu, C., Hu, Y., & Li, L. (2013). Intravenous immunoglobulin treatment for repeated IVF/ICSI failure and unexplained infertility: a systematic review and a meta-analysis. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 70(6), 434–447.
101. Fiedler, K., & Würfel, W. (2004). Effectivity of heparin in assisted reproduction. *European journal of medical research*, 9(4), 207–214.
102. Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z. *Textbook of Assisted Reproductive Technology and Clinical Perspectives*. Vol. 2. London: Taylor & Francis; 2012. pp. 208–20.
103. Qublan, H., Amarin, Z., Dabbas, M., Farraj, A. E., Beni-Merei, Z., Al-Akash, H., Bdoor, A. N., Nawasreh, M., Malkawi, S., Diab, F., Al-Ahmad, N., Balawneh, M., & Abu-Salim, A. (2008). Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Human fertility (Cambridge, England)*, 11(4), 246–253.
104. Ermel, L. D., Marshburn, P. B., & Kutteh, W. H. (1995). Interaction of heparin with antiphospholipid antibodies (APA) from the sera of women with recurrent pregnancy loss (RPL). *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 33(1), 14–20.
105. Geva, E., Amit, A., Lerner-Geva, L., Yaron, Y., Daniel, Y., Schwartz, T., Azem, F., Yovel, I., & Lessing, J. B. (2000). Prednisone and aspirin improve pregnancy rate in patients with reproductive failure and autoimmune antibodies: a prospective study. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 43(1), 36–40.
106. Liu J, Wen C, Zhang W, et al. Effect of low-dose aspirin on endometrial development in ovulotrophic period. *Armed Poli Med* 2016;27:237–9.

107. Daya S. (2003). Recurrent spontaneous early pregnancy loss and low dose aspirin. *Minerva ginecologica*, 55(5), 441–449.
108. Geva, E., Amit, A., Lerner-Geva, L., Yaron, Y., Daniel, Y., Schwartz, T., Azem, F., Yovel, I., & Lessing, J. B. (2000). Prednisone and aspirin improve pregnancy rate in patients with reproductive failure and autoimmune antibodies: a prospective study. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 43(1), 36–40.
109. Pehlivan, T., Rubio, C., Rodrigo, L., Romero, J., Remohi, J., Simón, C., & Pellicer, A. (2003). Impact of preimplantation genetic diagnosis on IVF outcome in implantation failure patients. *Reproductive biomedicine online*, 6(2), 232–237.
110. Lambalk, C. B., Banga, F. R., Huirne, J. A., Toftager, M., Pinborg, A., Homburg, R., van der Veen, F., & van Wely, M. (2017). GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Human reproduction update*, 23(5), 560–579.
111. Orvieto, R., Brengauz, M., & Feldman, B. (2015). A novel approach to normal responder patient with repeated implantation failures--a case report. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 31(6), 435–437.
112. Gat, I., Levron, J., Yerushalmi, G., Dor, J., Brengauz, M., & Orvieto, R. (2014). Should zygote intrafallopian transfer be offered to all patients with unexplained repeated in-vitro fertilization cycle failures?. *Journal of ovarian research*, 7, 7.
113. Habana, A. E., & Palter, S. F. (2001). Is tubal embryo transfer of any value? A meta-analysis and comparison with the Society for Assisted Reproductive Technology database. *Fertility and sterility*, 76(2), 286–293.
114. Sallam H. N. (2005). Embryo transfer: factors involved in optimizing the success. *Current opinion in obstetrics & gynecology*, 17(3), 289–298.

115. Mansour, R. T., Rhodes, C. A., Aboulghar, M. A., Serour, G. I., & Kamal, A. (2000). Transfer of zona-free embryos improves outcome in poor prognosis patients: a prospective randomized controlled study. *Human reproduction (Oxford, England)*, *15*(5), 1061–1064.
116. Hershlag, A., Paine, T., Cooper, G. W., Scholl, G. M., Rawlinson, K., & Kvapil, G. (1999). Monozygotic twinning associated with mechanical assisted hatching. *Fertility and sterility*, *71*(1), 144–146.
117. Jayot, S., Parneix, I., Verdaguer, S., Discamps, G., Audebert, A., & Empeaire, J. C. (1995). Coculture of embryos on homologous endometrial cells in patients with repeated failures of implantation. *Fertility and sterility*, *63*(1), 109–114.
118. Guerif, F., Bidault, R., Gasnier, O., Couet, M. L., Gervereau, O., Lansac, J., & Royere, D. (2004). Efficacy of blastocyst transfer after implantation failure. *Reproductive biomedicine online*, *9*(6), 630–636.
119. Strandell, A., Lindhard, A., Waldenström, U., & Thorburn, J. (2001). Hydrosalpinx and IVF outcome: cumulative results after salpingectomy in a randomized controlled trial. *Human reproduction (Oxford, England)*, *16*(11), 2403–2410.
120. Kontoravdis, A., Makrakis, E., Pantos, K., Botsis, D., Deligeoroglou, E., & Creatsas, G. (2006). Proximal tubal occlusion and salpingectomy result in similar improvement in in vitro fertilization outcome in patients with hydrosalpinx. *Fertility and sterility*, *86*(6), 1642–1649.
121. Dunselman, G. A., Vermeulen, N., Becker, C., Calhaz-Jorge, C., D'Hooghe, T., De Bie, B., Heikinheimo, O., Horne, A. W., Kiesel, L., Nap, A., Prentice, A., Saridogan, E., Soriano, D., Nelen, W., & European Society of Human Reproduction and Embryology (2014). ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)*, *29*(3), 400–412.
122. Kuznetsov, L., Dworzynski, K., Davies, M., Overton, C., & Guideline Committee (2017). Diagnosis and management of endometriosis: summary of NICE guidance. *BMJ (Clinical research ed.)*, *358*, j3935.

123. Schindler L, Schindler S, Ussia A, Gordts S, Wattiez A, Koninckx PR. Cystic Ovarian Endometriosis and Infertility: Arguments for an Early But Less Aggressive Surgical Treatment. *Obstet Gynecol Int J* (2020) 11:122–5.
124. Muzii, L., Di Tucci, C., Di Feliciano, M., Galati, G., Marchetti, C., Perniola, G., Pecorini, F., & Benedetti Panici, P. (2019). Management of endometriosis from diagnosis to treatment: roadmap for the future. *Minerva ginecologica*, 71(1), 54–61.
125. Muzii, L., & Miller, C. E. (2011). The singer, not the song. *Journal of minimally invasive gynecology*, 18(5), 666–667.
126. Koninckx, P. R., Fernandes, R., Ussia, A., Schindler, L., Wattiez, A., Al-Suwaidi, S., Amro, B., Al-Maamari, B., Hakim, Z., & Tahlak, M. (2021). Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Frontiers in endocrinology*, 12, 745548.
127. Sallam, H. N., Garcia-Velasco, J. A., Dias, S., & Arici, A. (2006). Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2006(1), CD004635.
128. de Almeida Asencio F, Ribeiro HA, Ribeiro PA, Malzoni M, Adamyan L, Ussia A, et al.. Symptomatic Endometriosis Developing Several Years After Menopause in the Absence of Increased Circulating Estrogen Concentrations: A Systematic Review and Seven Case Reports. *Gynecol Surg* (2019) 16(1):3
129. Bulun, S. E., Yilmaz, B. D., Sison, C., Miyazaki, K., Bernardi, L., Liu, S., Kohlmeier, A., Yin, P., Milad, M., & Wei, J. (2019). Endometriosis. *Endocrine reviews*, 40(4), 1048–1079.
130. Dueholm M. (2017). Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 96(6), 715–726.

131. de Jong, A. M., Menkveld, R., Lens, J. W., Nienhuis, S. E., & Rhemrev, J. P. (2014). Effect of alcohol intake and cigarette smoking on sperm parameters and pregnancy. *Andrologia*, *46*(2), 112–117.

8. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Lana Dujmović

Datum i mjesto rođenja: 20.03.1997., Zagreb

OBRAZOVANJE

Medicinski fakultet u Zagrebu, smjer doktor medicine

Gimnazija Sesvete

OŠ Sesevetska Sela

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Znanje svjetskih jezika: engleski C2, njemački C1

Poznavanje rada na računalu: Word, Excel, Power Point, Internet