A thrombophilia prognosztikai szerepe a meddőség kezelésében

Túrócs János Levente¹, Kiss Szilárd-Leó¹, Bereczky Lujza-Katalin¹, Bartha Edina³, Lészai Lehel², Szabó Tamás², Györfi Imola², Szabó Béla¹

¹Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, I. számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

²Marosvásárhelyi Klinikai Sürgősségi Kórház, I. számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

³Zygota Meddőségi Klinika

AUTHOR AFFILIATION

¹University of Medicine and Pharmacy
Târgu Mureş, 1st Department of
Obstetrics and Gynecology

²Clinical Emergency Hospital of Târgu
Mureş, 1st Department of Obstetrics and
Gynecology

³Zygota Infertility Clinic

CORRESPONDING AUTHOR

Túrócs János Levente

University of Medicine and Pharmacy
of Târgu Mureş, 1st Department of
Obstetrics and Gynecology

Str. Cătezanţei nr. 24/1

Târgu Mureş, Romania

Email: jturos@yahoo.com

ARTICLE HISTORY

Received: 3 March, 2018

Accepted: 13 May, 2018

DOI: 10.2478/orvtudert-2018-0004

The prognostic role of thrombophilia in the treatment of infertility

ABSTRACT

Thrombophilia refers to a coagulation disorder that predisposes to thrombosis and thus increases the risk of thrombotic events. Both inherited and acquired thrombophilia are associated with vascular thrombosis and pregnancy-related complications, including infertility, recurrent miscarriage, and premature birth.

Recently, thrombophilia has been increasingly encountered as an infertility factor, which gives the clinical relevance of the disease.

The aim of the study was to investigate the prognostic role of thrombophilia in the treatment of infertility and the pregnancy of thrombophilic women during assisted reproduction procedures.

Frequency of abortions increases and effectiveness of in vitro fertilization (IVF) decreases with age. Normal weight has a positive effect on assisted reproduction techniques (ART's) outcome. Repeat IVF failure is more common in thrombophilia than in healthy women, and the "take home baby" ratio for IVF is 24%. Spontaneous abortion was most commonly observed in the PAI homozygous group followed by MTHFR homozygous mutation, MTHFR heterozygous mutation, and Factor V (Leiden) mutation. The most effective treatment was concomitant therapy with low molecular weight heparin and aspirin.

Keywords: thrombophilia, thrombosis, pregnancy complications, infertility, IVF

KIVONAT

A thrombophilia olyan véralvadási rendellenességre utal, amely trombózisra hajlamosít, és ezáltal fokozza a trombotikus események kockázatát. Mind az öröklött, mind a szerzett thrombophilia összefügg az érrendszeri trombózissal, valamint a terhességgel kapcsolatos szövődményekkel, beleértve a meddőséget, a visszatérő vetélést és a koraszülést.

Az utóbbi időben egyre gyakrabban találkozunk a thrombophiliával, mint meddőségi tényező, ez adja a kórkép klinikai jelentőségét.

A tanulmány célja megvizsgálni a thrombophilia prognosztikai szerepét a meddőség kezelésében, valamint a thrombophiliás nők teherbeesését az asszisztált reprodukciós eljárások során.

Az életkor előrehaladtával nő az abortusz gyakorisága, és csökken az in vitro fertilisatio (IVF) eredményessége. A normális testsúly kedvező hatással van az asszisztált reprodukciós technikák kimenetelére. Thrombophiliában gya-

koribb az ismétlődő IVF-kudarc, mint egészséges nőknél, így a „take home baby” arány IVF-re nézve 24%. Vetélést leggyakrabban a PAI-homozigóta csoportban észleltünk, ezt követte az MTHFR homozigóta mutatio, az MTHFR heterozigóta mutatio, valamint az V. faktor Leiden mutatio. A leg-

hatékonyabb kezelésnek a kombinált kezelés bizonyult, az alacsony molekulásúlyú heparin és aszpirin kombinációja.

Kulcsszavak: thrombophilia, trombozís, terhességi szövődmények, meddőség, IVF

Bevezető

Terhességben, a hormonális változások következtében, élettani körülmények között fokozódik a véralvadás: megnő a prokoagulánsok szintje (fibrinogen – FI, FVII, FVIII, FIX, FX, von Willebrand-faktor), a terhesség második felében nő a C-protein- és S-protein-rezisztencia, valamint nő a fibrinolitikus rendszer inhibitorainak szintje. Szülés után igen fontos a megfelelő véralvadás a lepény tapadási helyéről származó vérzés csillapításának érdekében. Ha a véralvadás szintje igen magas az első harmadban, megnehezíti a petezsák beágyazódását. A fokozott véralvadékonyság megnöveli a beágyazódás helyén a trombozís kialakulásának esélyét, így beágyazódási nehézségeket és vetélést okoz.

Míg a hormonális, méh-, immunrendszer- és kromoszomális rendellenességek széles körben elfogadottak mint az ismételt vetélések lehetséges okai, a legfrissebb tanulmányok egy új vizsgálati területre utalnak: öröklött véralvadási tényezők [1].

A thrombophilia olyan véralvadási rendellenességre utal, amely trombozísra hajlamosít, és ezáltal fokozza a trombotikus események kockázatát. Mind az öröklött, mind a szerzett thrombophilia összefügg az érrendszeri trombozissal, valamint a terhességgel kapcsolatos szövődményekkel, beleértve a meddőséget, a visszatérő vetélést és a koraszülést [2].

A leggyakoribb veleszületett thrombophiliák a következők: metilén-tetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR) mutatio thrombophiliával (8–16%, legfontosabb mutációk az MTHFR-C677T és az MTHFR-A1298C), V. faktor Leiden mutatio (2–10%, 6% fehér, 2,3% ázsiai, 1,6% spanyolajkúak, 0,8% afroamerikaiak), PAI1-gén 4G/4G homozigóta mutatio, protrombin G20210A mutatio (2–6%), S-protein-zavar (0,2–1%), C-protein-zavar (0,2–1%), Z-protein-zavar, antitrombin-III-zavar, trombomodulingén-polimorfizmus. Szerzett thrombophiliák a következők: antifoszfolipid antitest szindróma, hyperhomocysteinemia (HHC).

MTHFR-mutatio esetén az enzim működése elégtelen. Ennek az enzimnek kulcsszerepe van a folsav-anyagcserében: 5,10-metilén-tetrahidrofolát átalakítása

5-metil-tetrahidrofoláttá. Elégtelen végtermék esetén a homociszteinfelhasználás zavart szenved, ami növeli a véralvadást.

Az ismétlődő vetelés (RPL) nagy jelentőségű problémát képvisel, tekintve, hogy a reprodukív nők legalább 5%-át érinti. A halmozódó bizonyítékok azt az elméletet támasztják alá, hogy a véralvadás változásai, generikusan a thrombophilia (öröklött vagy szerzett) jelenléte magyarázza 40–70%-ban a habituális vetelés kialakulását [2].

Az utóbbi időben egyre gyakrabban találkozunk a thrombophiliával mint meddőségi tényezővel, ezért a tanulmány célja megvizsgálni a thrombophilia prognosztikai szerepét a meddőség kezelésében, valamint a thrombophiliás nők teherbeesését az asszisztált reprodukciós eljárások során, hiszen az egyre szélesebb körű laborvizsgálatok hozzájárulnak a thrombophiliás esetek kórismézéséhez.

Mind a pajzsmirigy-alulműködés, mind az autoimmun tireoiditisz megváltoztathatja az elsődleges és a másodlagos hemosztázis élettani folyamatait, és vérzéshez vagy trombozishoz vezethetnek. A pajzsmirigyhormonoknak a koagulációs-fibrinolitikus rendszerre gyakorolt hatását főként a hormon és receptorok közötti kölcsönhatás közvetíti. A pajzsmirigyhormonok és a véralvadás kapcsolatát gyakran figyelmen kívül hagyják, inkább a pajzsmiriggyel kapcsolatos laboratóriumi mérésekre összpontosítanak. Fontos, hogy a klinikusok felismerjék, hogy a hemosztázis-egyensúlyt pajzsmirigyműködési zavarok, valamint máj-, vese- és egyéb szisztémás betegségek is befolyásolhatják [3, 4]. A pajzsmirigy-diszfunkció különböző módon befolyásolhatja a termékenységet, így anovulációs ciklusokat, luteálszfázis-zavart, magas prolaktinszintet (PRL) és nemihormon-egyensúlyzavart eredményezhet [5].

Állat- és humán vizsgálatok arra utalnak, hogy a D-vitamin mindkét nemben az emberi reprodukív rendszer számos folyamatában vesz részt. A D-vitamin szerepét az implantációval, az élő születési arányokkal összefüggésbe hozták az ART segítségével, ugyanis ez lehetővé teszi a reprodukciós folyamat különböző lépéseinek kiértékelését [6]. Az infertilis nők 6-8-szor nagyobb valószínűséggel rendelkeznek endometriózissal, mint a termékeny nők.

Számos mechanizmus van az endometriózis és meddőség kapcsolatának magyarázatára, melyek magukba foglalják a torzított kismencedei anatómiát, endokrin és ovulációs rendellenességeket, megváltozott peritonealis funkciókat, valamint az endometriumban megváltozott hormonális és sejtközvetített funkciókat [7,8].

A policisztás petefészek szindróma (PCOS) egy heterogén endokrinológiai rendellenesség, amely az anovulációs meddőség és a hirsutizmus leggyakoribb oka. Az ovuláció hiánya termékenységi problémákat okoz. A PCOS a plazminogénaktivátor-inhibitor-1 (PAI1) inzulinindukált emelkedéséhez is kapcsolódik. A PAI1 a fibrinolízis legerősebb inhibitora, és magas szintjei a vetélés fő kockázati tényezőjét képezik, ami valószínűleg a thrombophilia protrombotikus hatásainak eredménye [9].

A petevezető rendellenességei a női eredetű meddőség 30%-áért felelősek. A spontán teherbeesés egyik lényeges előfeltétele, hogy legalább egy átjárható, egészséges petevezeték legyen. Ha elzáródás van, a petesejt és hímivarsejt nem tud találkozni egymással, így a megtermékenyítés nem történik meg. Ha egy IVF-en áteső nőnek ultrahanggal láthatóvá válik a hydrosalpinx, az átlagos várható IVF-sikerarány alacsonyabb, mint a hasonló betegeknél a hydrosalpinx nélkül [10, 11].

Jelenleg széles körben elfogadott, hogy a hyperhomocysteinemia (HHC) a thrombophilia kockázati tényezője. HHC esetén a vérben magas a homocisztein nevű aminosav szintje, és ez a vénákban és artériákban fokozott vérrögképződés kialakulásával járhat [12].

A hiperprolaktinémia a nők meddőségének egyik gyakori endokrin oka. A magas prolaktinszintnek negatív hatása van a hypothalamus-hipofízis-petefészek rendszer tengelyére, krónikus anovulációt és egyéb petefészek-rendellenességeket okoz [13]. Összegzésképpen elmondhatjuk,

hogy a thrombophilia ismétlődő vetéléssel (RPL) jár. Az RPL ugyanígy társul hiperprolaktinémiával, policisztás ovárium szindrómával, hipotireózissal. Ezek a rendellenességek az RPL 17–20%-át teszik ki [14].

Anyag és módszer

Longitudinális tanulmányunk alapja egy 138 betegből álló kohort retrospektív elemzése. A tanulmányba bevont betegek a marosszentgyörgyi Zygota Meddőségi Klinika adatbázisában szerepelnek, és meddőség miatt álltak kezelés alatt 2014–2016 között. Három év adatait dolgozza fel, a célkitűzésben leírt szempontokat figyelembe véve. Azokat a meddő női betegeket vizsgálja meg, akik átestek mesterséges megtermékenyítésen (IVF).

A kapott adatok, amelyek alapján a feldolgozás történt, a következők: életkor, testtömegindex (TTI), a betegség megjelenésének ideje, a betegség típusai, társbetegségek jelenléte, a kezelés időtartama, alkalmazott gyógyszer típusok, az IVF-kezelés kimenetele.

Az adatok Microsoft Office Excel, Microsoft Office Word és Microsoft PowerPoint segítségével kerültek tárolásra és feldolgozásra.

Eredmények

A betegek életkor szerinti elosztását tekintve az átlagéletkor $35 \pm 5,43$ év, a legfiatalabb beteg 16 éves, a legidősebb 44. A betegek 28,3%-a, 39 személy, 31 év alatti; 42 személy, az esetek 30,4%-a, 31–35 év közötti; 31,9%-a, 44 személy, 36–40 év közötti; illetve 13 személy, 9,4%-a, 41 év fölötti. (1. ábra)

A bevont betegek átlag-testtömegindexe $22,60 \pm 3,47$ kg/m², az értékek 16,96 és 33,43 között váltakoznak. 19,50 alatti 28 személy esetében, ami a vizsgált nők 20,3%-a; 19,50–25 közötti az index 88 személy esetében, 63,8%-ban; 26–30 közötti 16 személynél, 11,7%-nál; valamint 30 fölötti 4,3%-ban, 6 személy esetében. (2. ábra)

Megvizsgáltuk, hogy milyen arányban befolyásolja a teherbeesést a társbetegségek jelenléte. Az eredmények a leggyakrabban előforduló társbetegségeket illetően a következők: 19%-ban hipotireózis van jelen, 17%-ban

1. ábra. Életkor szerinti eloszlás

2. ábra. TTI szerinti eloszlás

salpingectomia, 12%-ban hyperhomocysteinemia és ugyancsak 12%-ban hiperprolaktinémia, a maradék 3%-ban pedig szisztémás lupus erythematosus. (3,4.ábra)

3. ábra. A leggyakrabban előforduló társbetegségek

A veleszületett thrombophilia típusainak előfordulási gyakoriságát vizsgálva az adott személyeknél megfigyelhető, hogy a 138 betegből a leggyakoribb génmutáció az MTHFR-gén-mutáció volt, 77%-ban (62%-ban MTHFR-heterozigóta, 15%-ban MTHFR-homozigóta), ezután az FV Leiden heterozigóta 12%-ban, PAI-homozigóta 6%-ban, FXIII-heterozigóta 4%-ban, illetve FV Leiden homozigóta 1%-ban.

	Terhesek	Sikertelen teherbeesés
Hipertireózis	4	17
D hipovitaminózis	10	9
Endometriózis	5	10
PCOS	5	8
Elzáródott petevezeték	4	10
Hiperhomocisztenémia	7	6

4. ábra. A társbetegségek jelenléte sikeres valamint sikertelen teherbeesés esetén

5. ábra. A veleszületett thrombophilia típusok előfordulási gyakorisága

A betegek kórelőzményét tekintve, vetélést leggyakrabban a PAI-homozigóta csoportban észleltünk (13 terhességből 8 spontán vetélés volt – 61,5%), ezt követte az MTHFR homozigóta mutatio (43,5%), az MTHFR heterozigóta mutatio (30,9%), valamint az V. faktor Leiden mutatio (20%). (5,6. ábra)

A személyes kórelőzményből kiderül, hogy 24 beteg dohányzik, 4 cukorbeteg, 12 betegnek volt extrauterin terhessége, valamint 34 betegnél találtunk IVF előtti vetélést. 31 év alatt 20%-os az abortuszok előfordulási gyakorisága trombofiliás betegeknél, ez 40 év felett majdnem kétszeresére, 38%-ra emelkedik. (7. ábra)

6. ábra. Abortuszok gyakorisága különböző génmutációkban

7. ábra. Abortusz életkor függvényében

Az *in vitro* fertilizáció eredményességét tekintve a 138 meddő női beteg közül 92 betegnél, 65,2%-nál egy *in vitro* fertilizációt végeztek, a maradék 46 személynél, 34,8%-nál 2-től 8-ig terjed az IVF-kudarok száma a kórelőzményben. Tehát összesen 212 IVF-re került sor thrombophiliás betegeknél 2014 és 2016 között. Thrombophiliában gyakoribb az IVF-kudarok, mint egészséges nőknél, éppen ezért, hogy kiszámolhassuk ennek sikerességét, figyelembe kell vennünk az IVF-kudarok számát a kórelőzményben. A mesterséges megtermékenyítés 26%-ban volt sikeres, ebből 7% vetéléssel végződött. Ez alapján a „take home baby” arány IVF-re nézve 24,52%. (8,9,10,11. ábra)

8. ábra. IVF eredményessége

9. ábra. IVF eredményessége különböző génmutációkban

10. ábra. Életkor és IVF eredményessége

11. ábra. IVF és BMI (TTI)

A thrombophiliában használt kezeléseket tekintve alacsony molekulásúlyú heparinban 69 beteg (50%) részesült, 55 beteg (40%) alacsony molekulásúlyú heparint aszpirinnel kombinálva kapott, valamint 14 beteg (10%) csak aszpirint kapott. (12,13,14,15. ábra)

12. ábra. Thrombophiliában alkalmazott kezelések százaléklában kifejezve

13. ábra. Egyes thrombophiliákban használt kezelések

14. ábra. Thrombophiliákban használt kezelések hatékonysága teherbeesés függvényében

15. ábra. A kezelés hatékonysága

Megbeszélés

A fentiekben szemléltetett eredmények alapján elmondhatjuk, hogy a legtöbb beteg 36 és 40 év közötti, az átlagéletkor 35 év. Ez annak tudható be, hogy a gyermekvállalás időpontja egyre inkább kitolódik a 30-as, 40-es életév fele, valamint annak, hogy az előrehaladott életkor a meddőség egyik kockázati tényezője: 30 évesen 7%, míg 40 évesen 33% az infertilitás jelenléte [15].

A társbetegségek előfordulási gyakoriságát vizsgálva, valamint azt, hogy ezek hogyan befolyásolják az IVF kimenetelét, a leggyakrabban hipotireózist és thrombophiliát találtunk együttesen, 19%-ban. A 21 betegből, akiknél jelen volt a hipotireózis mint társbetegség, 4 terhességgel találkozunk. A szakirodalomban is láthatjuk, hogy a pajzsmirigyhormonok és a thrombophilia befolyásolják a koagulációs-fibrinolitikus rendszert, visszatérő terhességvesztést és ismételt implantációs kudarcot okozhatnak [4, 5].

A leggyakoribb génmutáció tanulmányunkban az MTHFR heterozigóta génmutáció volt (62%), ezt követi

az MTHFR homozigóta génmutáció 15%-ban, valamint az V. faktor Leiden mutációja 12%-ban. A szakirodalomban az öröklött thrombophilia leggyakoribb típusa a Leiden-mutáció, ezt követi a protrombinmutáció [16]. Egy bulgáriai tanulmány, amely a veleszületett thrombophilia típusainak előfordulását hasonlította össze 156 olyan nő esetében, akiknél vetélés történt a terhesség különböző szakaszaiban, három génmutációt vizsgált: V. faktor Leiden, protrombin G20210A, MTHFR-C677T. Az eredmények azt mutatták, hogy ezen génmutációk szignifikánsan gyakoribbak azoknál a személyeknél, akiknek sikertelen terhességi kimenetelük, illetve vetélésük volt, mint az egészséges nőknél [17]. Egy szingapúri tanulmányban ugyanakkor azt is kimutatták, hogy a kaukázusi nők esetében nagyobb a vénás thrombophilia kockázata, mint az ázsiai populáció körében, hiszen az V. faktor Leiden, protrombin G20210A génmutációk gyakrabban fordulnak elő a kaukázusi nők körében [18]. Egy másik tanulmány pedig kimutatta a kolumbiai nők körében is az öröklött thrombophiliák alacsony prevalenciáját a kaukázusi nőkkel szemben [19].

A személyes kórelőzményből láthatjuk, hogy a homozigóta génmutációkban gyakrabban fordult elő spontán abortusz, valamint hogy az életkor előrehaladtával nő az abortusz gyakorisága. Ezt a szakirodalmi adatok is alátámasztják, a 30 évnél idősebb nőknél fokozódik a magzati veszteség kockázata [20].

Az ART sikerét „a hazavitt gyerekek száma adja”. Az ART-technikákkal ez az arány 30%-tól 50%-ig terjed [2]. A thrombophiliás betegek IVF-aránya az IVF-kudarcok gyakoriságában látható. Ezért ha megnézzük az IVF-kudarcok számát, a „take home baby arány” 24%. Örökletes thrombophiliában gyakoribb az ismétlődő IVF-kudarc, mint egészséges nőknél. Gyakran a beteg öröklött thrombophiliája az ok ismételt IVF-kudarc esetén. Ez főleg az V. faktor Leiden mutációjánál ($p=0,01$) és az MTHFR-mutáció homozigóta formájánál ($p=0,05$) igaz [3, 4, 5].

Egy 2006-os tanulmány célja is az volt, hogy meghatározzák a nem diagnosztizált thrombophiliás faktorok incidenciáját és az IVF-kudarcokat olyan nőknél, akiknek három vagy több korábbi sikertelen IVF-embriótranszfer-ciklusuk volt. Az eredmény azt mutatta, hogy legalább egy veleszületett vagy szerzett thrombophiliás faktort észleltek az ismétlődő IVF-kudarcon átesett nők 68,9%-ában, vagyis gyakoribb az IVF-kudarc trombophiliás betegeknél, mint az egészséges nőknél. Ugyanakkor a kombinált thrombophilia (két vagy több thrombophil faktor) szignifikánsan magasabb volt azoknál a nőknél, akik ismételt IVF-kudarcot mutattak [21].

Az életkor előrehaladtával csökken az IVF eredményessége, 31 év alatt 49%-ban, 31–35 év között 45%-ban, 36–40 között 30%-ban és 40 év felett 15%-ban sikeres. Ez megegyezik a szakirodalmi adatokkal, ahol a terhességi arány kb. 44,7% volt a 35 évnél fiatalabb nők körében, míg a 35–37 éves korcsoportban 37,2%-ra csökkent. A 38–40 éves nők 27,6%-os terhességi arányt értek el. A 40 évnél idősebbeknél a siker aránya megközelítőleg 17,7% volt. A 43–44 évesek terhessége kivétel (9,2%) [22]. Steptoe és munkatársai 767 terhesség alapján elemezték az anyai életkor és az IVF kimenetele közti különbséget. A 30–34 éves anyai életkorban megfigyelt 24,4 százalékos terhességi ráta 40 év felett hirtelen 14,1 százalékra esik vissza, ugyanakkor a spontán vetélési arány 24,1%-ról 41,9%-ra emelkedik. Ezt azzal magyarázták, hogy a petesejtek száma magasabb anyai életkorban progresszíven csökken, valamint a kumulatív terhességi arány 35 év alatt meghaladja az 50%-ot 6 ciklust nézve, 35 év felett viszont kevesebb mint 30% [23]. A normális testtömegindexszel rendelkező nők esetében az IVF kimenetele kedvező volt, 42%-ban sikeres. A normál testsúllyal rendelkező nőknél és túlsúlyosoknál ez 17%-ra csökkent. Az elhízás káros hatással van a szervezet minden rendszerére, beleértve a szaporító rendszert is. Az elhízás előfordulása gyakori infertilis nőkben, mivel a túlsúlyos nőknél gyakoribb a menstruációs zavar és az anovuláció. A testsúlycsökkenés kedvező hatással van az ART kimenetelére [24]. Alacsony molekulásúlyú heparinban részesült a betegek 50%-a, 40%-a kombinált kezelést kapott, 10%-a pedig antiaggregánst. A leghatékonyabb kezelésnek a kombinált kezelés bizonyult, az alacsony molekulásúlyú heparin és aszpirin kombinációja, mivel 45%-ban sikeres volt az *in vitro* fertilizáció. Ha a thrombophilia típusait vesszük figyelembe, ugyancsak a kombinált kezelés volt hatékonyabb, kivéve a PAI-homozigótáknál, ahol nagyobb terhességi arányt (67%) értünk el az alacsony molekulásúlyú heparin terápiával. A szakirodalom szerint nincs szignifikáns különbség a terhesség kimenetelét illetően abban, hogy a terhes kombinált kezelést kapott vagy csak aszpirint [25].

A szakirodalmi adatok a thrombophilia kezelési hatékonyságát illetően eltérőek. Egyes tanulmányok szerint terhesség alatt a heparin adagolása csökkentheti a nemkívánatos szülészeti következményeket, mint például az intrauterin növekedési retardáció, a halvaszületés, a súlyos korai preeclampsia és a placenta torzulása.

Azoknál a terhes nőknél, akiknek visszatérő vetélés volt a kórelőzményében, és alacsony molekulásúlyú heparint (LMWH) kaptak, jobbak voltak a perinatalis követke-

mények. Az LMWH alkalmazása indokolt az örökletes thrombophiliában szenvedő nők esetében [26, 27, 28].

Következtetés

A meddőség egyik rizikófaktor a életkor, emiatt 35–40 év között gyakrabban találkozunk az infertilitással, mint 31 év alatt.

A társbetegségek befolyásolják az IVF kimenetelét, visszatérő terhességvesztést, ismételt beágyazódási kudarcot okoznak.

Az életkor előrehaladtával nő az abortusz gyakorisága, és csökken az IVF eredményessége.

A normális testsúly kedvező hatással van az ART kimenetelére.

Thrombophiliában gyakoribb az ismétlődő IVF-kudarc, mint egészséges nőknél, a „take home baby” arány IVF-re nézve 24%.

Az ismétlődő spontán abortusz és a terhességi szövődmények gyakoribbak azoknál a betegeknél, akiknek örökölt vagy szerzett thrombophiliája van. Vetélést leggyakrabban a PAI-homozigóta csoportban észleltünk, ezt követte az MTHFR homozigóta mutatio, az MTHFR heterozigóta mutatio, valamint az V. faktor Leiden mutatio.

A leghatékonyabb kezelésnek a kombinált kezelés bizonyult, az alacsony molekulásúlyú heparin és aszpirin kombinációja, mivel 45%-ban sikeres volt az *in vitro* fertilizáció ezen betegek esetében.

Fontos a korai diagnózis a meddőség hatékony kezelésében, az ismételt vetélések megelőzésében.

Irodalom

- de Jong P. G., Kaandorp S., di Nisio M. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia, Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, 2014, 10.1002/14651858.CD004734.pub4
- La Farina F., Raparelli V., Napoleone L., Guadagni F., Basili S., Ferroni P. Inflammation and Thrombophilia in Pregnancy Complications: Implications for Risk Assessment and Clinical Management, Cardiovascular and hematological disorders drug targets, 2016;15(3):187-203
- Squizzato A., Romualdi E., Büller H.R., Gerdes V. E. A. Thyroid Dysfunction and Effects on Coagulation and Fibrinolysis: A Systematic Review. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92 (7): 2415-2420. doi: 10.1210/jc.2007-0199
- Bellver J., Soares S., Álvarez C., Muñoz E., Ramírez A. et al. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion. Hum Reprod 2008; 23 (2): 278-284.

5. Verma I., Sood R., Juneja S., Kaur S. Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on infertility. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*. 2012;2(1):17-19.
6. Pagliardini L, Vigano' P., Molgora M., et al. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Infertile Women Referring for Assisted Reproduction. *Nutrients*. 2015;7(12):9972-9984.
7. Bulletti C. et al. "Endometriosis and Infertility." *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 27.8 (2010): 441-447. PMC. Web. 27 June 2017.
8. Brown J., Farquhar C.- Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014, 10.1002/14651858.CD009590.pub2
9. Tsanadis G., Vartholomatos G., Korkontzelos I., Avgoustatos F., Kakosimos G., Sotiriadis A., Tatsioni A., Eleftheriou A., Lolis D. Polycystic ovarian syndrome and thrombophilia. *Hum Reprod*, 2002; 17 (2): 314-319.
10. Strandell A., Lindhard A.; Why does hydrosalpinx reduce fertility?: The importance of hydrosalpinx fluid. *Hum Reprod* 2002; 17 (5): 1141-1145.
11. Parihar M., Mirge A., Hasabe R. Hydrosalpinx Functional Surgery or Salpingectomy? The Importance of Hydrosalpinx Fluid in Assisted Reproductive Technologies. *Journal of Gynecological Endoscopy and Surgery*. 2009;1(1):12-16.
12. Bozic-Mijovski M. Hyperhomocysteinemia and thrombophilia, *Clin Chem Lab Med*. 2010 Dec;48 Suppl 1:S89-95.
13. Jones E.E.- Hyperprolactinemia and female infertility, 1989 Feb;34(2):117-26
14. The Long -Term Impact of Medical Complications in Pregnancy- A Window into Maternal and Fetal Future Health, Eyal Sheiner Ed., 2016, chapter 5. Recurrent Pregnancy Loss
15. Sauer M.V. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health, *Fertil Steril*, 2015, 103(5): 1136-43
16. Simcox L.E., Ormesher L., Tower C. et al. Thrombophilia and Pregnancy complications, *International Journal of Molecular Sciences*, 2015, 16(12): 28418-28428
17. Kovacheva K., Ivanov P., Konova E., Simeonova M., Komsa-Penkova R. Genetic thrombophilic defects (Factor V Leiden, prothrombin G20210A, MTHFR C677T) in women with recurrent fetal loss, *Akush Ginekolog (Sofia)*, 2007;46(7):10-6.
18. Tan J.Y. Thrombophilia in pregnancy. *Ann Acad Med Singapore*. 2002 May;31(3):328-34.
19. Cardona H.I., Castañeda S.A., Cardona Maya W., Alvarez L., Gómez J., Gómez J., Torres J., Tobón L., Bedoya G., Cadavid A.P. Lack of Association between Recurrent Pregnancy Loss and Inherited Thrombophilia in a Group of Colombian Patients. *Thrombosis*. 2012;2012:367823. doi: 10.1155/2012/367823. Epub 2012 Apr 11.
20. Nybo, Andersen A-M et al. "Is Maternal Age an Independent Risk Factor for Fetal Loss?" *Western Journal of Medicine* 173.5 (2000): 331.
21. Qublan H.S.1., Eid S.S., Ababneh H.A., Amarin Z.O., Smadi A.Z., Al-Khafaji F.F., Khader Y.S.. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum Reprod*. 2006 Oct;21(10):2694-8. Epub 2006 Jul 11.
22. Puschek E.E., Woodard T.L.- Infertility, *American Society for Reproductive Medicine*, 2016
23. Doszpod J. Az intrauterin magzat, *Medicina könyvkiadó, Budapest*, 2000, 313-322
24. Dag Z. Ö., Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women, *Journal of Turkish- German Gynecological Association*, 2015, 16(2): 111-117
25. Areia A.L., Fonseca E., Areia M. et al. Low molecular weight heparin plus aspirin versus aspirin alone in pregnant women with hereditary thrombophilia to improve live birth rate, *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 293:81
26. Sokol V., Ivanisevic M., Herman M., Delmis J. The role of low molecular weight heparin in women with hereditary thrombophilia for a good perinatal outcome, *Acta clinica Croatica*, 2016, 55(2):309-15
27. De Carolis S., Ferrazzani S., De Stefano V., Garofalo S., Fatigante G., Rossi E., Leone G., Caruso A. Inherited thrombophilia: treatment during pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2006; 21:281 -286
28. Goldstajn M.S., Kovacevik D., The effect of thrombophilia on pregnancy outcome and IVF success, *Collegium Antropologicum*, 2014, 38(4):1153-61