

Универзитет Св.Кирил и Методиј

Школа за докторски студии

Медицински факултет - Скопје



**НАСЛЕДНА ТРОМБОФИЛИЈА КАЈ НЕПОВОЛЕН ИСХОД НА БРЕМЕНОСТА,
ИНФЕРТИЛИТЕТ И НЕУСПЕШНА ИН ВИТРО ФЕРТИЛИЗАЦИЈА**

- ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА-

Докторанд:

Асс. Др. Елена Петковиќ

Ментор:

Проф. Д-р Розалинда Исјановска

Јуни, 2020

На моите сакани родители, Елче и Менда Спироски, кои се моја животна поддршка и потпора, бескрајно им благодарам за сè што инвестирале во мене, за она што сум. Без нив немаше да успеам.

На моите деца Матео и Миа, кои се мој непресушен извор на среќа и радост, им благодарам за трпението и украденото време.

На мојот сопруг Антон, му благодарам за безрезервната поддршка во тек на целото време на изработката на дисертацијата.

Особена чест и задоволство ми е да се заблагодарам, од срце, на мојата менторка Проф. Д-р Розалинда Исјановска, за моралната поддршка и несебичната помош при изработката на докторската дисертација.

Посебна благодарност на Проф. Д-р Миленка Благоевска која имаше доверба во мене и ми помогна во себеизградувањето како специјалист трансфузиолог и научен работник.

Голема благодарност упатувам до Д-р Анита Христова Димчева и биологот Виолета Петковска од Лабораторијата за молекуларна биологија при Институтот за трансфузиона медицина – Скопје во која беа анализирани примероците на испитаниците во докторската дисертација.

Благодарност до сите колеги, биолози, лаборанти и останати вработени во Институтот за трансфузиона медицина – Скопје за поддршката при изработката на докторската дисертација.

СОДРЖИНА

Листа на кратенки

Извадок

Abstract

1. Вовед.....	1
1.1. Хемостаза и тромбофилија.....	1
1.2. Хемостаза за време на бременост.....	3
1.3. Неповолен исход на бременоста.....	5
1.4. Инфертилитет, дефиниција и значење.....	6
1.5. Неуспешна in vitro фертилизација.....	9
1.6. Наследна тромбофилија.....	10
1.7. Стекната тромбофилија.....	13
2. Мотив.....	14
3. Цели.....	15
4. Пациенти и методи.....	17
5. Методи на статистичка обработка на податоците.....	20
6. Резултати.....	21
7. Дискусија.....	76
8. Ограничувања на студијата и импликации на идни истражувања.....	95
9. Заклучоци.....	96
10. Клиничка перспектива на резултатите од дисертацијата.....	100
11. Референци.....	101

ЛИСТА НА КРАТЕНКИ

FVL – Factor V Leiden

МТХФР – метилентетрахидрофолат редуктаза

АФА – Антифосфолипидни антитела

ЛА – Лупус антикоагулант

АТ III – антитромбин III

PC - протеин C

PS - протеин S

PCR – Polymerase Chain Reaction

ИВФ – *in vitro* фертилизација

КГ – Контролна група

ВТЕ – Венски тромбоемболизам

АРТ - Асистирана репродуктивна технологија

ИЗВАДОК

НАСЛЕДНА ТРОМБОФИЛИЈА КАЈ НЕПОВОЛЕН ИСХОД НА БРЕМЕНОСТА, ИНФЕРТИЛИТЕТ И НЕУСПЕШНА IN VITRO ФЕРТИЛИЗАЦИЈА

Вовед: Тромбофилија е состојба на вродена или стекната предиспозиција за венски или артериски тромбоемболизам. Постојат сè повеќе докази за поврзаност помеѓу тромбофилијата и неповолниот исход на бременоста, инфертилитетот и неуспешната *in vitro* фертилизација (ИВФ).

Цел: Да се испита застапеноста и поврзаноста помеѓу наследната тромбофилија и неповолниот исход на бременоста, инфертилитетот и неуспешната ИВФ кај пациентките во Амбулантата на Институтот за трансфузиона медицина- Скопје.

Пациенти и методи: Во ретроспективно-проспективна студија на случај и контрола беа вклучени вкупно 151 жена и тоа 115 жени поделени на три групи и 36 жени во контролната група. Првата група се состои од жени со историја на неповолен исход на бременоста: missed абортус, blighted ovum, спонтан абортус во прво или второ тримесечје, мртов плод во претходна бременост. Втората група се состои од жени со примарен и секундарен инфертилитет. Третата група се состои од жени со три или повеќе неуспешни ИВФ циклуси. Контролната група е составена од жени на иста возраст, што веќе родиле, без акушерски компликации барем едно здраво дете, односно со нормален исход на бременоста. Кај жените се испитуваше присуство на мутации на генот за фактор II (G20210A), фактор V Leiden (FVL) и метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR C677T).

Резултати: Не се регистрираат мутации кај 36.1% во контролната група, кај 17.6% во третата група, кај 15.8% во втората група и кај 4.7% во првата група, со што добивме статистички сигнификантна разлика само меѓу првата испитувана и четвртата контролна група за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0008$).

Фактор II хетерозигот се регистрира кај 23.5% во првата група, кај 13.2% во втората група, кај 5.9% во третата група и кај 5.5% во контролната група. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ помеѓу прва група верзус трета група и прва група верзус четврта група (Difference test, $p = 0.0352$, $p = 0.0269$), останатите процентуални разлики се несигнификантни.

Фактор V Leiden хетерозигот со 23.5% се регистрира во првата група, со 10.5% во втората група, со 20.6% во третата и со 2,8% во четвртата контролна група. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна помеѓу првата испитувана верзус четвртата контролна група и трета испитувана верзус четврта контролна група за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0084$, 0.0194), останатите процентуални разлики се несигнификантни.

Хетерозиготна мутација на МТНFR C677T има кај 55.6% во контролната група, кај 52.9% од третата група, кај 39.5% во втората и кај 34.9% во првата испитувана група. Хомозигот на МТНFR C677T во првата група има кај 48.8%, во втората група кај 39.5%, во третата група кај 20.6% и најмалку во контролната група кај 5.5%.

Хомозигот на фактор II беше само една жена (2.6%) од втората група со инфертилитет, а хомозигот на FVL беа две жени (4.7%) во првата испитувана група.

Комбинирани тромбофилни мутации имаат 32.6% од жените во првата група, 21.1% во втората група, 17.6% во третата група и 5.6% во четвртата контролна група. Процентуалната разлика која се регистрира е статистички сигнификантна помеѓу првата испитувана група верзус контролната група за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0030$).

Се регистрира поврзаност помеѓу МТНFR хомозигот и неповолниот исход на бременост и инфертилитетот за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 17.7865, $p = 0.000024$, Pearson Chi-square: 12.0187, $p = 0.000526$). Има поврзаност помеѓу Фактор II хетерозигот и неповолниот исход на бременост за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 4.7654, $p = 0.029036$). Нашето истражување покажа сигнификантна асоцијација помеѓу МТНFR хетерозигот во првата, втората и третата група во однос на останатите мутации за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 20.9962, $p = 0.000000$; Pearson Chi-square: 11.1815, $p = 0.000826$; Pearson Chi-square: 4.6014, $p = 0.031946$). Постои статистички сигнификантна асоцијација помеѓу МТНFR хомозигот во првата и втората група во однос на останатите мутации за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 6.9387, $p = 0.008435$; Pearson Chi-square: 6.3921, $p = 0.008466$). Според вкрстениот однос МТНFR хомозигот преставува ризик и ја зголемува шансата за неповолен исход на бременоста за шест и пол пати ($OR = 6.5270(1.3979-30.4754)$) во првата група и ја зголемува шансата за инфертилитет за приближно за седум пати ($OR = 6.9000(1.4207-33.1519)$) во втората група.

Заклучок: Најзастапена е FVL хетерозиготна мутација кај жените со неповолен исход на бременост и кај жените со неуспешни ИВФ, фактор II хетерозигот кај неповолен исход на бременоста и МТНFR хомозигот кај сите три испитувани групи. Евалуацијата и менаџментот на наследната тромбофилија може да е од корист за пациентки со неповолен исход на бременоста, инфертилитет и неуспешна ИВФ.

Клучни зборови: наследна тромбофилија, бременост, инфертилитет, неуспешна ин витро фертилизација.

Abstract

**INHERITED THROMBOPHILIA IN ADVERSE PREGNANCY OUTCOME,
INFERTILITY AND IN VITRO FERTILIZATION FAILURE**

Background: Thrombophilia is a condition of congenital or acquired predisposition to venous or arterial thromboembolism. There is increasing evidence of association between thrombophilia and adverse pregnancy outcome, infertility and in vitro fertilization (IVF) failure.

Aim: of the study is to examine the prevalence and association between inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcome, infertility and IVF failure in patients at the Institute of Transfusion Medicine – Skopje.

Patients and methods: A total of 151 women were included in a retrospective-prospective case - control study, 115 of them were divided into three groups and 36 women in the control group. The first group included women with a history of adverse pregnancy outcome: missed abortion, blighted ovum, miscarriage in the first or second trimester, fetal loss in a previous pregnancy. The second group included women with primary and secondary infertility. The third group included women with three or more failed cycles of IVF. The control group included women at the same age, who have already given birth, without obstetric complications, at least one healthy child, ie with normal pregnancy outcome. The women have been tested for the presence of gene mutation of factor II (G20210A), factor V Leiden (FVL) and methylentetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T).

Results: No mutations were reported in 36.1% in the control group, in 17.6% in the third group, in 15.8% in the second group and in 4.7% in the first group, thus obtaining a statistically significant difference only between the first and the control group for $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0008$).

Factor II heterozygous is registered in 23.5% in the first group, in 13.2% in the second group, in 5.9% in the third group and in 5.5% in the control group. The percentage difference is statistically significant for $p < 0.05$ between the first group versus third group and the first group versus control group (Difference test, $p = 0.0352$, $p = 0.0269$), the remaining percentage differences are insignificant. FVL heterozygous is registered with 23.5% in the first group, 10.5% in the second group, 20.6% in the third and 2.8% in the control group. The percentage difference is statistically significant for $p < 0.05$ between the first group versus control group and the third group versus control group (Difference test, $p = 0.0084$, $p = 0.0194$), the remaining percentage differences are insignificant. Heterozygous mutations in the MTHFR C677T are present in 55.6% of the control group, in 52.9% of the third group, in 39.5% in the second group and in 34.9% of the first study group. MTHFR C677T homozygote is present in 48.8% in the first

group, in 39.5% in the second, in 20.6% in the third and in 5.5% in the control group. Only one woman (2.6%) in the second group with infertility was factor II homozygous and two women (4.7%) in the first study group were FVL homozygous. Combined thrombophilic mutations are present in 32.6% of women in the first group, 21.1% in the second group, 17.6% in the third group and 5.6% in the fourth group, with statistically significant difference between the first and the control group for $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0030$).

The association between MTHFR homozygote and adverse pregnancy outcome and infertility for $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 17.7865, $p = 0.000024$, Pearson Chi-square: 12,0187, $p = 0.000526$). There is a association between factor II heterozygote and adverse pregnancy outcome for $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 4.7654, $p = 0.029036$). Our study showed a significant association between MTHFR heterozygote in the first, second and third group compared to other mutations for $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 20.9962, $p = 0.000000$; Pearson Chi-square: 11.1815, $p = 0.000826$; Pearson Chi-square: 4.6014, $p = 0.031946$). There is statistically significant association between MTHFR homozygote in the first and second group compared to other mutations for $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 6,9387, $p = 0.008435$; Pearson Chi-square: 6,3921, $p = 0.008466$). According to the cross-sectional relationship, MTHFR homozygous is a risk and increases the chance of adverse pregnancy outcome by six and a half fold (OR=6.5270) in the first group and increases the chance of infertility by approximately seven fold (OR=6.9000) in the second group.

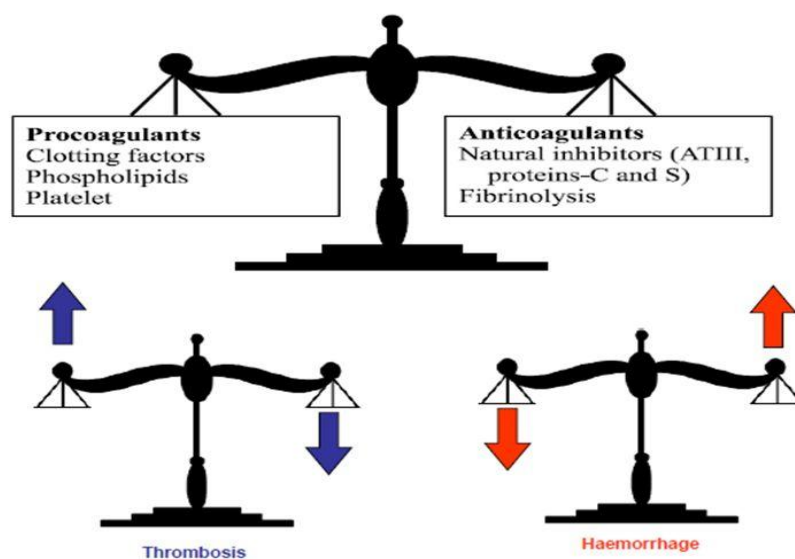
Conclusion: FVL heterozygous mutations is most common among women with adverse pregnancy outcome and IVF failure, factor II heterozygous among women with adverse pregnancy outcome and MTHFR homozygous in all three study groups. Evaluation and management of inherited thrombophilia may be beneficial for patients with adverse pregnancy outcome, infertility and IVF failure.

Key words: inherited thrombophilia, adverse pregnancy outcome, infertility, in vitro fertilization failure

1. ВОВЕД

1.1. ХЕМОСТАЗА И ТРОМБОФИЛИЈА

Човековиот организам поседува природна способност за хемостаза, сложен заштитен механизам со цел да ја одржи крвта во течна состојба, а при повреда на крвен сад да го сопре крвавењето. При нарушување на интегритетот на крвниот сад се активира процесот на коагулација т.н. коагулациона каскада. Тоа е верижна реакција на различни материји во крвта т.е. фактори на коагулација кои заедно со тромбоцитите овозможуваат создавање на тромб кој се држи на повредениот дел од крвните садови. Од друга страна пак, постојат природни инхибитори на коагулацијата кои дејствуваат против прекумерно интраваскуларно згрутчување на крвта. Во случај на прекумерна коагулација и тромбоза се вклучува системот на фибринолиза, ензимски процес, чија главна улога е да го лизира фибринот кој се создава на местото на повредата на крвниот сад. Во нормални услови коагулантниот, антикоагулантниот и фибринолитичкиот систем што ја сочинуваат комплексната хемостаза се во совршена рамнотежа (слика 1).



Слика 1. Рамнотежа меѓу прокоагулантите и антикоагулантите во хемостазата

Тромбофилија се појавува кога нормалната рамнотежа на коагулациониот систем е нарушена. Може да биде вродена т.е. генетски детерминирана тенденција за венски и артериски тромбоемболизам, со вообичаена појава на возраст под 45-50 години, со тенденција на чести рецидиви и тромботични инциденти на невообичаени места (1). Тромбофилијата како лабораториски феномен претставува хетерогена група на состојби кои може да се асоцирани со различни компликации во бременоста (2).

Тромбофилијата не е болест *per se*, но може да биде асоцирана со болест (на пр. карцином), изложеност на лек (на пр. орални контрацептиви) или состојба (на пр. бременост или постпартум; “секундарна тромбофилија”), и тромбофилијата може да биде наследна. Овој концепт е важен бидејќи предиспозицијата кон болест не имплицира апсолутна потреба за примарна или секундарна превенција или за терапија. Повеќето лица со тромбофилија не развиваат тромбоза. Така, тромбофилијата мора да се смета во контекст со други ризик фактори за инцидентална тромбоза, или предиктори на рекурентна тромбоза, кога ќе се проценува потребата од примарна или секундарна профилакса, соодветно. Улогата на посебни коагулациони тестови за стекната или наследна тромбофилија е контроверзна. Тестирањето за тромбофилија би требало да се направи само ако резултатите би го промениле медицинскиот третман. Нема апсолутни индикации за тестирање за тромбофилија. Релативни индикации може да вклучат селектиран скрининг на асимптоматски или симптоматски членови на семејството на пациенти со позната наследна тромбофилија, популации со зголемен ризик за тромбоза (на пр. жени кои планираат бременост, употреба на орална контрацепција или естрогенска терапија, операција со висок ризик, или хемотерапија со инхибитори на ангиогенеза), пациенти со инцидентален тромботичен настан (на пр. инцидентален венски тромбоемболизам, мртвородено или друга компликација на бременоста, инцидентална артериска тромбоза кај млада личност без друга артериска болест), рекурентна тромбоза, “идиопатска” тромбоза, тромбоза на млада возраст (на пр. $\leq 40-45$ години за венска тромбоза, $\leq 50-55$ години за артериска тромбоза), или тромбоза на невообичаено васкуларно место (на пр. церебрална вена, портална вена, хепатична вена, мезентерична вена или артерија, ренална вена или артерија итн). Сите овие потенцијални индикации се контроверзни и мора да се разгледаат во контекст на клиничка презентација (3).

Тромбофилијата може да се презентира клинички како една или повеќе од неколкуте тромботични манифестации. Најдоминантната клиничка манифестација на тромбофилијата е венскиот тромбоемболизам. Ретко може да се презентира како purpura fulminans или варфарин-индуцирана кожна некроза. Исто така, тромбофилијата може да се презентира како (рекурентен) губиток на плодот, мртвородено и компликации на бременоста (интраутерин застој на растот, тешка прееклампсија и абрупција на плацентата).

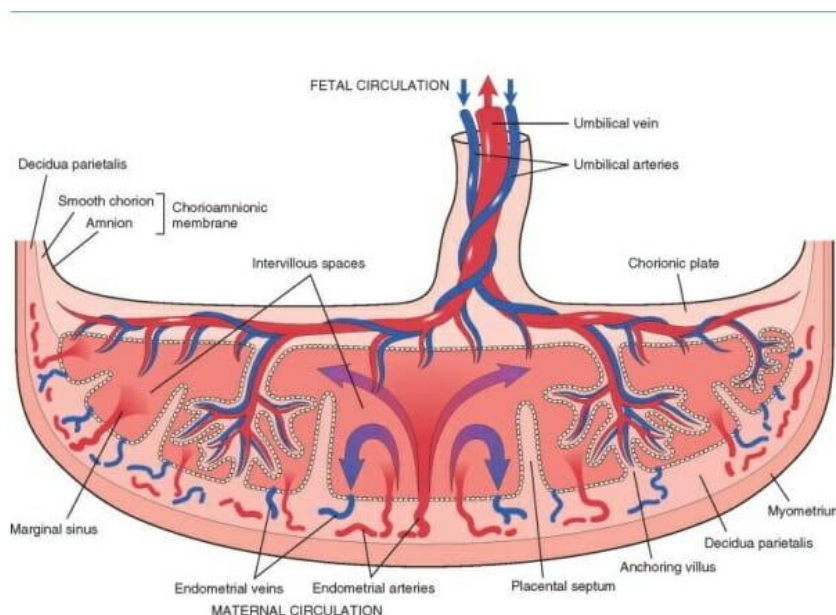
1.2. ХЕМОСТАЗА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ

Бременоста е пратена од физиолошка хиперкоагулабилна состојба, заради зголемена концентрација на повеќе коагулациони фактори (фактор VII, VIII, X, von Willebrand) и намалена концентрација на некои природни антикоагуланти (протеин S), како и намалување на фибринолитичката активност (4). Постојат сè повеќе докази за поврзаност помеѓу тромбофилијата и неповолниот исход на бременоста (2,5).

За успешна бременост потребна е рамнотежа меѓу коагулацијата и фибринолизата, со цел да се осигура стабилизацијата на базалната плоча како и адекватна плацентарна перфузија (6).

Коагулациониот систем игра улога во ембриогенезата и репродукцијата како и во развојот и функцијата на плацентата. Главниот орган за физиолошка интеракција помеѓу репродуктивниот систем и коагулациониот систем е плацентата. Плацентата е уникатен орган со двојна циркулација во текот на развојот на фетусот, која поради архитектурата и функцијата е воглавно под ризик од хеморагија (слика 2). Плацентата врши експресија и продуцира коагулациони компоненти кои учествуваат во развојот и диференцијацијата на крвните садови на плацентата (7). За време на екстраваскуларна трофобластна инвазија на децидуата, тромбин генериран од ткивен фактор на децидуалните клетки претставува хемостатски коверт што ги штити против хеморагија за време на првичното кршење на капиларите со екстраваскуларни трофобласти, и последователна инвазија и ремоделирање на спирални артерии и артериоли. Утероплацентарната циркулација наликува на венска циркулација во однос на нискиот притисок и малата брзина и може да биде особено подложна на тромботични компликации. Трофобластните клетки на плацентата се

прокоагулант преку изразување на ткивниот фактор и мембранскиот фосфатидилсерин. Тие се контрабалансирани со инхибитори на формирање на фибрин, вклучувајќи: инхибитор на ткивен фактор-1 и -2, тромбомодулин, анексин V и фибринолитички инхибитори. Зголемените локализирани прокоагулантни компоненти, како што се ткивниот фактор (TF) и инхибиторите на активаторот на плазминогенот (PAI-1, PAI-2) се поврзани со некои компликации на бременоста (8,9).



Слика бр.2 Приказ на плацента и фето-матерналната циркулација

Се покажа дека гените кои кодираат протеини означени како тромбогени се вклучени не само во коагулацијата и фибринолизата, туку исто така и во фертилизацијата, ембрионскиот развој и ремоделирањето на ткивата (10), како и во рекурентен неуспех на имплантација (11), рекурентен губиток на плодот (12-14) и конгенитални абнормалности (15).

Секако треба да се запамети дека еден генетски полиморфизам речиси никогаш не е единствен одредувачки фактор за венска тромбоемболиска болест (16).

За нормален исход на бременост потребен е ефикасен утеро-плацентарен васкуларен систем (17,18) и тромбоза во децидуалните крвни садови може да предизвика интраутерин застој на растот на плодот, фетална смрт или рекурентни абортуси (19).

1.3. НЕПОВОЛЕН ИСХОД НА БРЕМЕНОСТА

Неповолниот исход на бременоста вклучува: три или повеќе последователни абортуси пред 10-та недела од бременоста, една или повеќе морфолошки нормални загуби на фетусот по 10-та недела од бременоста, едно или повеќе предвремено родени пред 34-та недела од бременоста поради плацентарна болест.

Спонтаниот абортус претставува една од најчестите компликации на бременоста. Дури 30-50% од сите концепции резултираат со спонтан абортус. Кај клинички препознаена бременост процентот на спонтан абортус е 10-15% (20, 21).

Спонтаниот абортус е дефиниран како спонтано губење на бременоста пред фетусот да достигне вијабилност. Терминот ги вклучува сите загуби во бременоста од времето на зачнувањето до 24-та недела од бременоста. Треба да се напомене дека напредокот во неонаталната нега резултираше со мал број на новороденчиња кои преживеале раѓање пред 24 недели од бременоста (22).

Рекурентниот абортус е фрустрирачки за лекарите и тажно искуство за пациентите. Отприлика 5% од паровите кои се обидуваат да добијат дете имаат два консекутивни абортуси, а 1-3% од паровите имаат три или повеќе (рекурентни) абортуси (23, 24). Рекурентната загуба на бременоста е хетероген репродуктивен проблем, со повеќе етиологии и придонесувачки фактори. Како таква, оценувањето и лекувањето на жените со оваа состојба е комплексна задача. Терминологијата која се користи за да се класифицира губитокот на бременоста е неконзистентна и го попречува интерпретирањето на литературата (25, 26). Дефиницијата за рекурентна загуба на бременоста се дебатира, почнувајќи од два клинички абортуси, не мора да бидат последователни, според Комитетот за пракса на Американското друштво за репродуктивна медицина (27) и заедничкиот интернационален комитет за мониторинг на асистирани репродуктивна технологија и речникот на Светската здравствена организација (28), до три последователни загуби во бременоста (не мора да се интраутерини) како што е дефинирано од Европското здружение за хумана репродукција и ембриологија (29) и Кралскиот колеџ на акушери и гинеколози (RCOG).

Познати ризик фактори за рекурентен губиток на бременост се: напредната мајчина возраст, анатомски аномалии кај мајката, хромозомски абнормалности, ендокрина дисфункција, фактори на средината и антифосфолипиден синдром (22, 30). Улогата на алоимуните механизми и ХЛА инкомпатибилноста помеѓу паровите сеуште е нејасна(31).

Наследните тромбофилии се вмешани како можна причина за рекурентни спонтани абортуси и компликации во доцна бременост со претпоставениот механизам на тромбоза на утероплацентарната циркулација (22).

И покрај екстензивните испитувања, во приближно 50% од случаите етиологијата на оваа честа акушерска компликација не се идентификува причината (32), а афектираните жени се под зголемен ризик од развивање на клиничка депресија и анксиозност (33).

Извештајот за перинатална смртност во Обединетото Кралство (СЕМАСН) го дефинира мртвороденото како бебе родено без знаци на живот за кое се знае дека починало по навршена 24-та недела од бременоста. Интраутерина фетална смрт се однесува на бебиња без знаци на живот *in utero*. Мртвородено е честа појава, 3 на 1000 породувања (34). Се препорачува клиничка проценка и лабораториски тестови за да се процени мајчината благосостојба вклучително коагулопатија и да се одреди причината за смрт, шансата за повторување и можно одбегнување на понатамошни компликации во бременоста. Ниту една специфична причина не е пронајдена кај речиси половина од мртвородените деца. Тестовите за матерна тромбофилија се со највисоко ниво на доказ (35).

1.4. ИНФЕРТИЛИТЕТ, ДЕФИНИЦИЈА И ЗНАЧЕЊЕ

Според Светската здравствена организација, инфертилитетот се дефинира како заболување на репродуктивниот систем поради неуспех да се постигне клиничка бременост после 12 или повеќе месеци на редовен незаштитен сексуален однос. Примарен инфертилитет е кога жената не може да забремени или неможност да ја заврши бременоста со живороден плод. Секундарен инфертилитет е неможност да се има друго дете откако жената родила едно или повеќе деца.

Тешко е да се утврдат стапките на преваленција на глобалниот инфертилитет поради присуството и на машкиот и на женскиот фактор кои ја комплицираат секоја проценка

што се однесува на жената и на исходот на бременоста или живо раѓање. Се увидело дека една од четири двојки во земјите во развој се засегнати од инфертилитет кога евалуација на одговори од жени во Демографско и здравствено истражување од 1990 година било завршено во соработка со СЗО во 2004 година. Студија на СЗО, издадена на крајот на 2012 година покажала дека севкупниот товар на инфертилитетот кај жените од 190 земји останал сличен на проценетите нивоа и трендови од 1990 до 2010 година (36, 37).

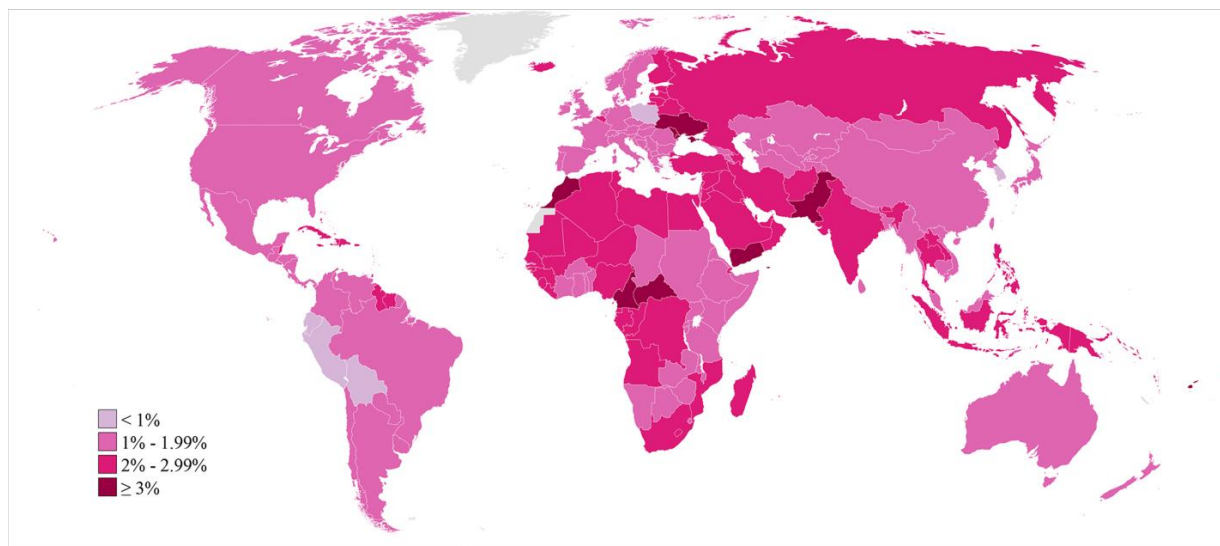
Има многу публикации со различни проценки за застапеноста на инфертилни брачни парови. Зависно од развиеноста на земјата застапеноста варира од 10-20%. Според globalfertilitymap.org, во Република Македонија овој процент за примарен инфертилитет е 1.6%, а за секундарен инфертилитет 16.1% од жените на возраст од 20-44 години.

Студијата “Infecundity, Infertility, and Childlessness in Developing Countries” на WHO од 2004 година покажала дека околу 186 милиони некогаш-мажени жени на возраст од 15-49 години биле инфертилни, поради примарен или секундарен инфертилитет, во земјите во развој, исклучувајќи ја Кина. Секундарниот инфертилитет многу расте со возраста, од 5% на 20-24 годишна возраст до 62% на 45-49 годишна возраст (36).

Еден од шест парови ширум светот доживуваат некоја форма на проблем со инфертилитет барем еднаш за време на нивниот репродуктивен живот. Моменталната преваленца на инфертилитет во светот кој трае најмалку 12 месеци се проценува на околу 9% од жените на возраст од 20-44 години (слика 3 и 4). Постојат многу причини како тубален фактор, ановулација, утерина абнормалност, машки фактор како и необјаснети причини што ги прават инфертилните парови да не можат да забременат по природен пат. Инфертилитетот е асоциран со фактори на стил на живот како пушење, телесна тежина и стрес. Една од најчестите објаснувања денес е напредната возраст кај женскиот партнер (38). Кај 20-30% од инфертилните случаи се објаснува со физиолошки причинители кај жените, а 25-40% од случаите се поради проблем кај двајцата партнери. Кај 10-20% од случаите ни една причина не е пронајдена. Можна поврзаност меѓу наследната тромбофилија и етиологијата на инфертилитетот е пронајдена во некои студии (39-42).

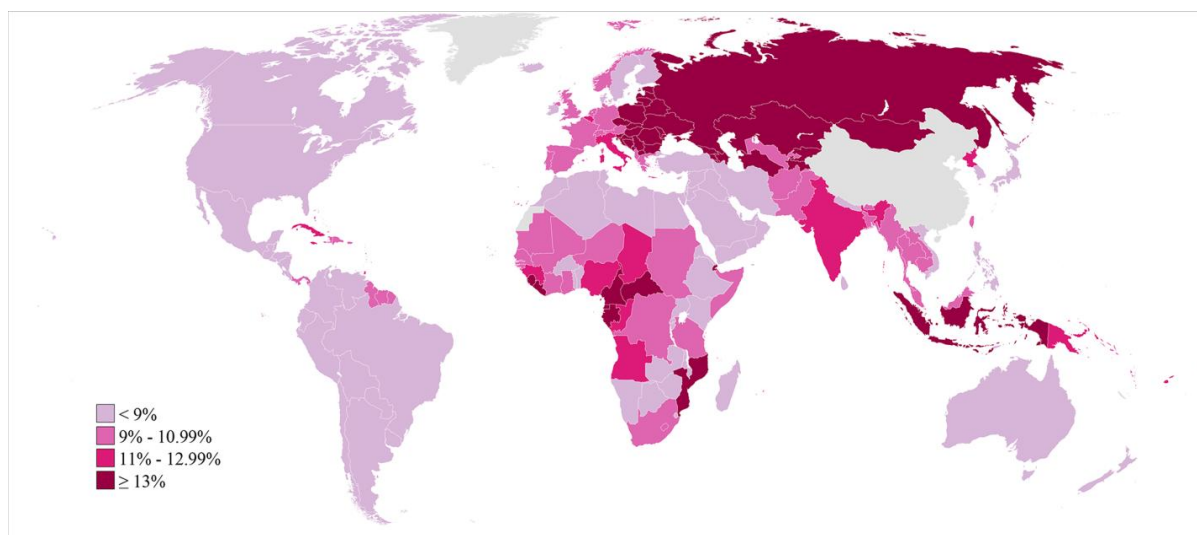
Неможноста да се има деца е трагедија за многу парови, им носи чувство на загуба, неуспех, стигма и ексклузија. Инфертилитетот има важни демографски и здравствени

импликации. Се појавуваат докази на асоцираноста помеѓу стресот од третманот на инфертилитет и откажувањето на пациентите и стапките на бременост (43). Според доказите кои ни се на располагање, инфертилитетот може да предизвика осиромашување поради големите здравствени трошоци како и економска нестабилност (44).



Слика 3. Преваленца на примарен инфертилитет помеѓу жени кои сакаат дете, во 2010 година.

Извор: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001356.g003>



Слика 4. Преваленца на секундарен инфертилитет помеѓу жени кои имаат живородено дете и сакаат уште едно дете, во 2010 година.

Извор: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001356.g004>

1.5. НЕУСПЕШНА IN VITRO ФЕРТИЛИЗАЦИЈА (ИВФ)

Асистираната репродуктивна технологија (АРТ) дава надеж на неплодните парови без оглед на етиологијата на нивната неплодност. In vitro фертилизацијата (ИВФ) се смета за последно средство на сите неплодни парови. Сега се проценува дека повеќе од 7 милиони бебиња се родиле ширум светот откако првото ИВФ бебе се роди во 1978 година (38).



Слика 5. *In vitro* фертилизација

Неуспешна концепција и покрај повторен трансфер на ембриони со добар квалитет е значаен клинички проблем во праксата на ИВФ. Дефиницијата за рекурентен тераписки неуспех варира. Многу различни клиничари го дефинирале како неуспех да се постигне бременост после 2-6 циклуси на ИВФ во кои повеќе од 10 ембриони со висок степен на квалитет биле трансферирани во утерусот како повторувачки неуспешни имплантации (45).

Околу една третина од жените кои се подложени на ИВФ и ембрио трансфер постигнуваат бременост. Оттука, неуспехот да се постигне бременост имплицира неуспешна бременост во фаза на имплантација или кратко време после тоа. Фактори кои влијаат на исходот од ИВФ се: возраст, паритет, претходно успешна бременост, базални хормонални нивоа, број на фоликули пред стимулацијата, дебелина на ендометриум, класификација на ембриони, позиција и должина на матка и техника на ембрио трансфер.

Постои голем интерес за потенцијалните причини за рекурентни неуспешни имплантации и стратегии со кои може да се подобри имплантацијата преку промени во клиничката и ембриолошката пракса (46). Студии на контрола и случај прикажуваат сигнификатно повисоки стапки на наследна тромбофилија кај рекурентни неуспешни имплантации отколку кај здрави фертилни парови (47,48), но тие се во конфликт со друга поголема студија која не докажала асоцијација помеѓу матерналната тромбофилија и неуспешна ИВФ (49).

1.6. НАСЛЕДНА ТРОМБОФИЛИЈА

Најчести причини за наследна тромбофилија се :

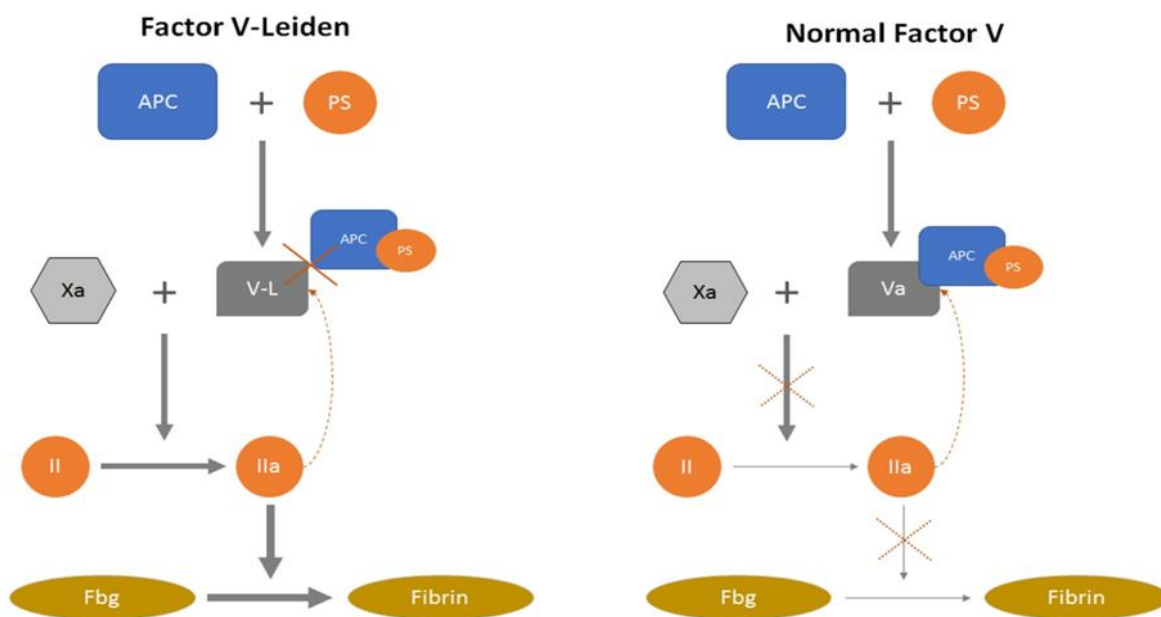
- **Дефицит на антиромбин III** – Антиромбин III претставува главен физиолошки полиспецифичен инхибитор на серинските протеази создадени во процесот на коагулација и фибринолиза. Негови супстрати се тромбинот, XIIa, XIa, Xa, каликреинот и плазминот. Дефицитот на AT III може да биде вроден (хомозиготен или хетерозиготен) и тогаш доведува до рекурентни тромботични манифестации; или стекнат кај различни клинички состојби како тешка хепатална лезија, ДИК, сепса и шок, како и неповолен исход на бременост (50).

- **Дефицит на протеин C (PC)** – Протеин C е витамин K зависен гликопротеин кој циркулира во крвта како проензим. Негов активатор е тромбинот откако ќе се врзе со тромбомодулин во комплекс. Така активираниот PC (PCa) во присуство на PS како кофактор ги деградира Va и VIIIa во инактивни фрагменти. Дефицит поради генски мутации за PC, хомозиготен кој е поредок и често инкомпатибилен со живот (pигрига fulminans), хетерозиготен се карактеризира со склоност кон венски тромбози и неповолен исход на бременост (50-52). Стекнат дефицит настанува поради акутно или хронично хепатално оштетување.

- **Дефицит на протеин S (PS)** – Протеин S претставува витамин K зависен гликопротеин, кој се наоѓа во две форми: слободен (40%) и врзан (60%) за C4b од комплементот. Дејствува како кофактор на PCa во инактивацијата на активните форми на VIII и V. Опишани се многу мутации кои доведуваат до дефицит на PS со полесни клинички

манифестации од оние на PC. Резултат на тоа се венски тромбози, пулмонален тромбоемболизам, артериски тромбози и неповолен исход на бременост (50-52).

- **Мутација на генот за фактор V Leiden G1691A (FVL)** – е генетско нарушување кое се наследува на автосомно доминантен начин, прв пат опишано од Dahlback и соработниците во 1993 година. Оваа point мутација на факторот V е лоцирана на хромозомот 1 (1691 G→A) и е наречена фактор V Leiden (53,54). FVL мутацијата настанува поради супституција на аденин со гванин на нуклеотидот 1691 во егзонот 10 на генот за FV кој резултира со замена на аминокиселините глутамин за аргинин и се карактеризира со слаб антикоагулантен одговор кон активирање протеин C (PCa). Активираниот PC е природен антикоагулантен протеин кој ги раскинува и инактивира активираниот фактор V (Va) и активираниот фактор VIII (VIIIa), а со тоа оневозможува понатамошно создавање на тромбин (слика 6).



Слика 6. Механизам на делување кај FV Leiden мутацијата и нормален одговор на FVa

Мутацијата Leiden создава резистенција на РСa (APCR) што резултира со протромботична состојба која доведува до ризик од тромбоза (50-52).

Оваа мутација е многу честа во општата популација со преваленца 3-8%. Највисока стапка на хетерозиготност има во Европа, додека мутацијата е многу ретка кај Азијати, Африканци и домородни Австралијанци. Повеќето хомозиготи на FVL мутацијата имаат најмалку една тромботична епизода во нивниот живот. FVL мутацијата е најчестиот генетски ризик фактор за венски тромбоемболизам, кој се наоѓа кај 20-25% од пациентите со ВТЕ и кај 50% од пациентите со фамилијарна тромбофилија (55).

- **Мутација на генот за фактор II Протромбин G20210A** – настанува поради супституција на аденин со гванин на местото 20210 во регулаторниот 3' крај на генот за протромбин. Тоа резултира со зголемена генска експресија која води до зголемена активност на протромбинот во плазмата. Преваленцијата на хетерозиготи е 2-3% меѓу здрава популација, а највисока е кај европското население. Асоциран е со висок ризик за тромбоза и неповолен исход и компликации во бременост (50,52).

- **Мутација на генот за метилентетрахидрофолат редуктаза MTHFR C677T и хиперхомоцистеинемија** – Хомоцистеинот е резултат на метаболизмот на аминокиселината метионин внесен со исхраната. Дефицит на витамините Б6, Б12 и фолна киселина може да резултираат со покачени нивоа на хомоцистеин. Хиперхомоцистеинемијата може да биде: лесна, умерена и тешка. Тешката хиперхомоцистеинемија се јавува поради автосомно рецесивно хомозиготна дефициенција или на цистатион бета синтетаза или на метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR). Клиничките манифестации на хиперхомоцистеинемија вклучуваат рана атеросклероза, невролошки абнормалности и рекурентен тромбоемболизам. Лесна и умерена форма се јавува поради автосомно доминантна (хетерозиготна) дефициенција на цистатион бета синтетаза или поради хомозиготност за С677Т термолабилен мутант, присутен кај 11% од белата европска популација. Овие пациенти имаат ризик за атеросклероза, тромбоемболизам, фетални дефекти на невралната туба и рекурентни абортуси (51,52).

1.7. СТЕКНАТА (СЕКУНДАРНА) ТРОМБОФИЛИЈА

Најчести причини за стекната тромбофилија се:

- **Присуство на Антифосфолипидни антитела (АФА)** – АФА се хетерогена група на автоантитела насочени против протеините врзани за фосфолипидите. АФА промовираат активација на ендотелијалните клетки, моноцитите и тромбоцитите, предизвикувајќи хиперпродукција на ткивен фактор и тромбоксан А₂. Активацијата на комплементот може има главна улога во патогенезата. Овие фактори, асоцирани со типични промени во хемостазата во тек на нормална бременост резултираат со хиперкоагулабилна состојба. Ваквата состојба е одговорна за тромбоза која се претпоставува дека предизвикува многу од компликациите во бременоста асоцирани со антифосфолипиден синдром (АФС). АФА предизвикуваат артериски и венски тромбози, компликации во бременоста (особено рекурентни спонтани абортуси) и други клинички манифестации: тромбоцитопенија, анемија, срцева валвуларна болест, осип на кожата, болки и воспаление во зглобовите и др (50, 52,56,57).

- **Присуство на лупус антикоагулант (ЛА)** – ЛА се автоантитела против негативно наелектризираните фосфолипиди или комплекси на фосфолипиди со $\beta 2$ GPI или коагулациони фактори како протромбинот. Се појавуваат во различни клинички состојби, особено автоимуни болести и се сметаат за сигнификантен ризик фактор кај пациенти со необјаснети тромбози и се чести кај жени со рекурентни абортуси (58,59).

2. МОТИВ

Родителството, несомнено е едно од најголемите посакувани цели во зрелата возраст и претставува неоспорно универзално право на луѓето. Сепак, сите парови кои сакаат бременост не ја постигнуваат спонтано, па на дел од паровите им треба медицинска помош за решавање на основните проблеми на плодноста. Инфертилитетот е признат како јавно здравствено проблем во светот од страна на Светската Здравствена Организација (СЗО).

Повторувачкиот спонтан абортус претставува сериозен клинички проблем кој може да има негативни ефекти врз емоционалните и социјалните аспекти на животот кај инфертилните парови кои посакуваат дете.

Потребни се глобални, национални и регионални проценки на преваленцата и трендот на инфертилитетот, како и причините кои доведуваат до инфертилитет, за да се таргетира превенцијата и терапевтскиот пристап кај оваа состојба.

Мотивите кои ја поттикнаа оваа студија се честотата на проблемот, актуелноста на истиот и недоволен број на научни студии на нашето поднебје за оваа проблематика.

3. ЦЕЛИ НА ДОКТОРСКАТА СТУДИЈА

Главна цел: да се одреди застапеноста на наследната тромбофилија кај неповолен исход на бременоста, инфертилитет и неуспешна ин витро фертилизација.

Од главната цел произлегуваат специфичните цели:

- Да се одреди застапеноста на мутациите на на фактор II протромбин G20210A, фактор V Leiden (FVL) и метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR C677T) кај пациентки со историја на неповолен исход на бременоста.
- Да се одреди застапеноста на мутациите на на фактор II протромбин G20210A, фактор V Leiden (FVL) и метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR C677T) кај пациентки со дијагностициран примарен и секундарен инфертилитет.
- Да се одреди застапеноста на мутациите на на фактор II протромбин G20210A, фактор V Leiden (FVL) и метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR C677T) кај пациентки со историја на најмалку три и повеќе неуспешни циклуси на ИВФ со трансферирани најмалку три ембриони со добар квалитет.
- Да се одреди застапеноста на мутациите на фактор II протромбин G20210A, фактор V Leiden (FVL) и метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR C677T) кај жени со нормален исход на бременоста, на иста возраст, што веќе родиле, без акушерски компликации и имаат родено барем едно здраво дете.
- Да се одреди дали постои статистички значајна разлика во застапеноста на тромбофилните мутации фактор II протромбин G20210A, фактор V Leiden (FVL) и метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR C677T) кај пациентките со историја на неповолен исход на бременоста, инфертилитет и пациентки со историја на три неуспешни циклуси на ИВФ и жените со нормален исход на бременоста.

Хипотеза H1: Не се регистрира разлика во застапеноста на тромбофилните мутации фактор II протромбин G20210A, фактор V Leiden (FVL) и метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR C677T) кај пациентките со историја на неповолен исход на

бременоста, инфертилитет и пациентки со историја на три неуспешни циклуси на ИВФ и жените со нормален исход на бременоста.

Хипотеза Н2: Не постои разлика во застапеноста на тромбофилните мутации (фактор II протромбин G20210A, фактор V Leiden (FVL) и метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR C677T)) помеѓу пациентки со неповолен исход на бременоста и жени со нормален исход на бременоста.

Хипотеза Н3: Не постои разлика во застапеноста на тромбофилните мутации (фактор II протромбин G20210A, фактор V Leiden (FVL) и метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR C677T)) помеѓу пациентки со инфертилитет и жени со нормален исход на бременоста.

Хипотеза Н4: Не постои разлика во застапеноста на тромбофилните мутации (фактор II протромбин G20210A, фактор V Leiden (FVL) и метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR C677T)) помеѓу пациентки со најмалку три неуспешни ИВФ и жени со нормален исход на бременоста.

4. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

Во ретроспективно-проспективна студија на случај и контрола беа вклучени 115 жени во испитуваната група поделени на три групи и 36 жени во контролната група. Жените се регрутираа во Амбулантата за хемостаза и тромбоза при Институтот за Трансфузиона медицина – Скопје и беше обработен материјалот од извршените прегледи и анализи во Амбулантата во период од 2015-2017 година, на пациентките со дијагнози согласно инклузионите критериуми. Жените беа испратени за евалуација од страна на гинеколози од примарно, секундарно или терциерно ниво.

Критериуми за учество во клиничкото испитување:

Инклузиони критериуми:

- Жени на возраст од 18-45 години
- Пациентки со историја на неповолен исход на бременоста: missed абортус, blighted ovum, спонтан абортус во прво или второ тримесечје, мртов плод во претходна бременост
- Пациентки со дијагностициран примарен и секундарен инфертилитет според критериумите на Светска здравствена организација
- Пациентки со историја на најмалку три неуспешни циклуси на ИВФ со трансферирани најмалку три ембриони со добар квалитет.

Ексклузиони критериуми:

- Жени кои имале претходна историја на венски тромбоемболизам
- Жени со претходно постоечки причини за секундарна тромбофилија: автоимуни заболувања (како Системски Лупус Еритематозус, Ревматоиден артритис, Хашимотов тироидитис), позитивни АФА, позитивен LA, екстремна обезност, дислипидемии, нефротски синдром

- Жени кои ќе одбијат учество во студијата или ќе се откажат во некој момент од студијата

Првата група се состои од жени со неповолен исход на бременоста: missed абортус, blighted ovum, спонтан абортус во прво и второ тримесечје, мртов плод во претходна бременост.

Втората група се состои од жени со примарен и секундарен инфертилитет.

Третата група се состои од жени со историја на три неуспешни циклуси на ИВФ со трансферирани најмалку три ембриони со добар квалитет. Индикациите за ИВФ се машки фактор, женски фактор и необјаснет инфертилитет.

Кај жените се испитуваше присуство на мутации на фактор II (G20210A), фактор V Leiden (FVL) и метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR C677T).

Контролната група вклучи 36 жени со нормален исход на бременоста, кај кои се испита постоење на мутации на фактор II (G20210A), фактор V Leiden (FVL) и метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR C677T). Оваа група вклучува жени на иста возраст, што веќе родиле, без акушерски компликации и имаат родено барем едно здраво дете.

Примероците крв од вклучените жени се испитуваа во Лабораторијата за молекуларна биологија при Институтот за трансфузиона медицина – Скопје.

Сите жени дадоа информирана согласност пред земањето на крвните примероци и користење на резултатите во изработка на студијата, одобрено од Етичкиот комитет при Медицинскиот факултет- Скопје.

Се користеше стандарден прашалник со податоци од лична, семејна и акушерска анамнеза.

Метод кој се користи за испитување на мутации на фактор II (G20210A), фактор V Leiden (G1691A) и метилентетрахидрофолат редуктаза MTHFR C677T – молекуларна детекција на point мутации. Се користеше Oregon кит (слика 7.). Потребно беше 2ml

венска крв земена со вакутејнер во K2EDTA за генетска евалуација на point мутации кај испитуваните жени. За изработка на молекуларните тестови неопходна е екстракција на високомолекуларна ДНА. За таа цел се користат: Qiagen мануелни китови за екстракција на ДНА и Promega автоматски китови за екстракција на ДНА. Следи мерење на концентрацијата на ДНА, а потоа се изведува PCR. За PCR покрај ДНА потребни се и PCR mix, прајмер и taq полимераза ензим. Тестот се изведува во тубички од 0,2мл и се аплицира во thermocycler со соодветен протокол. Во тек на PCR најпрво настапува денатурација на двојноверижната DNA на температура од 95 степени Целзиус, следи анилирање на температура од 56 степени Целзиус и елонгација на температура од 72 степени Целзиус. По завршениот PCR, добиените ампликони (PCR продукти) се подвргнуваат на процесот на хибридизација на нитроцелулозни траки. Хибридизацијата се изведува во водена бања на прецизна температура од 42 степени Целзиус, со цел да се денатурираат двојно верижните ампликони. После неколкукратни перења со wash buffer и третирање со коњугат се става субстрат за обојување, по што се чита тестот. Има обоени линии за нормален ген или мутиран ген.



Слика 7. Оперон кит за одредување на point мутации за тромбофилија

5. МЕТОДИ НА СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИТЕ

Статистичката анализа е изработена во статистички програми: STATISTICA 7.1; SPSS 13.0. Собраните податоци се обработени со помош на следните статистички методи: Базите на податоците беа формирани со примена на специфични компјутерски програми за таа намена. Нивната обработка е извршена со помош на стандардни дескриптивни и аналитички биваријантни методи.

- Атрибутивните статистичките серии се анализирани со одредување на коефициент на односи, пропорции, стапки и со утврдување на статистичка значајност меѓу откриените разлики.

- Нумеричките серии се анализирани со мерки на централна тенденција и со мерки на дисперзија на податоците. Кај нумеричките серии кај кои не постои отстапување од нормалната дистрибуција, сигнификантноста на разликата е тестирана со Student-ов t-тест (t);

- Односот меѓу две нумерички варијабли е испитувана со помош на Pearson-ов коефициент на корелација и тестот – Spearman Rank Correlations.

- Веројатноста за асоцијацијата меѓу дистрибуциите на фреквенциите на две атрибутивни варијабли е проценета со Хи-квадрат тестот.

- Статистичката сигнификантност на повеќе од две варијабли, разликите се анализирани со Analysis of Variance – ANOVA. Постои голем избор на така наречени post hoc тестови кои се изведуваат после ANOVA-тестот кога тој дава статистички значајни резултати. Овие тестови се нарекуваат и тестови на повеќекратна споредба. Цел им е да откријат која разлика (помеѓу повеќето варијабли) се заслужни за вкупниот статистички значаен резултат. Во студијата е користен Post hoc Tukey honest significant difference (HSD) тест.

- За квантифицирање на сигнификантните фактори се одредуваше односот на предимство/превага Odds Ratio(OR)

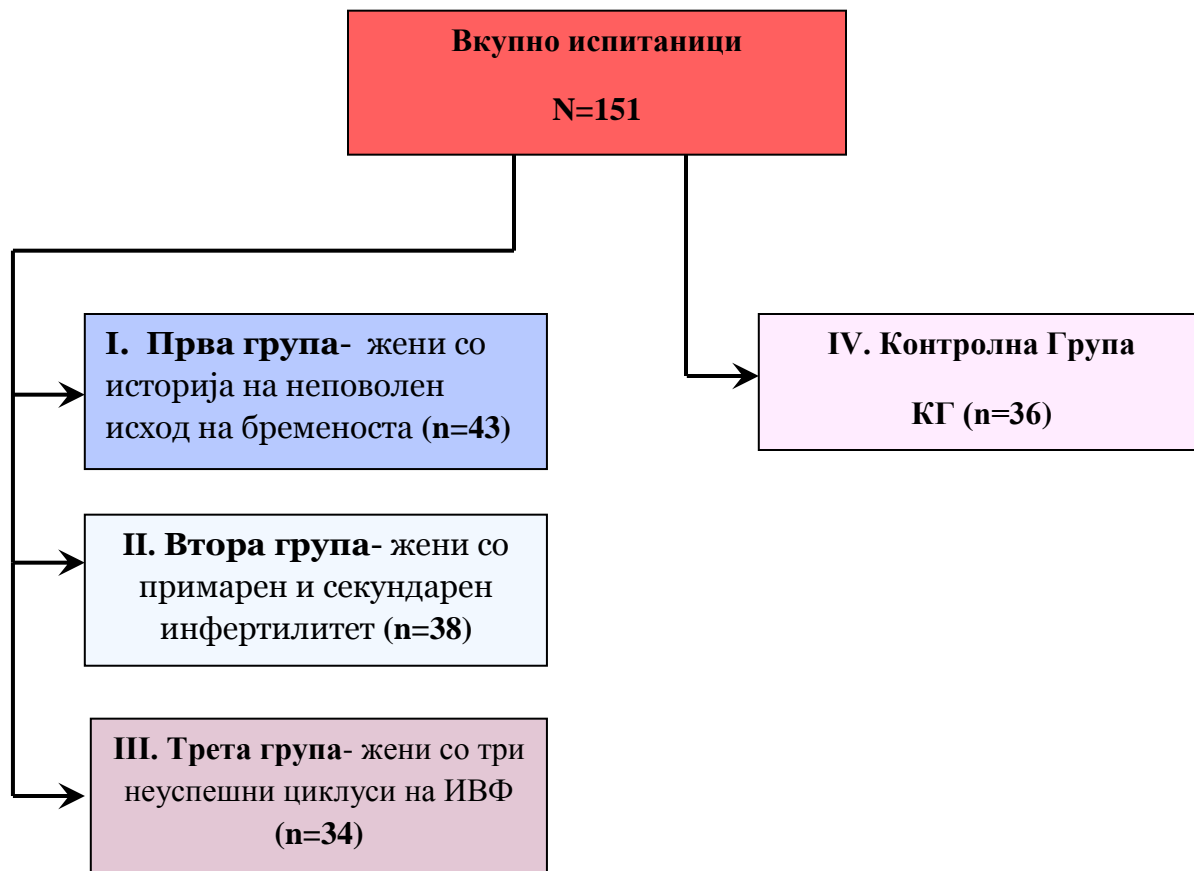
- За CI (confidence интервал \pm 95% CI) е дефинирана статистичката значајност за ниво на грешка помало од 0,05 (p);

- Резултатите се прикажани табеларно и графички.

6. РЕЗУЛТАТИ

Во студијата се вклучени 151 жена, поделени во три испитувани групи и контролна група (слика 8):

- I. **Прва група**- вклучи 43 пациентки со историја на неповолен исход на бременоста: missed абортус, blighted ovum, спонтан абортус во прво или второ тримесечје, мртов плод во претходна бременост.
- II. **Втора група**- вклучи 38 пациентки со дијагностициран примарен и секундарен инфертилитет според критериумите на Светска здравствена организација.
- III. **Трета група**- вклучи 34 пациентки со историја на три неуспешни циклуси на ИВФ со трансферирани најмалку три ембриони со добар квалитет.
- IV. **Контролната група (КГ)**- вклучи 36 жени со историја на нормален исход на бременоста, што веќе родиле, без акушерски компликации и имаат родено барем едно здраво дете.



Слика 8. Поделба на испитуваните жени во групи

СПОРЕДБА НА СОЦИО-ДЕМОГРАФСКИТЕ КАРАКТЕРИСТИКИ И АНАМНЕСТИЧКИТЕ ПОДАТОЦИ МЕЃУ ЖЕНИТЕ

7.1. ВОЗРАСТ

Жените во првата група со неповолен исход на бременоста се со просечна возраст од 30.7 ± 4.6 , во ранг од 20 до 41г.(таб и граф 1).

Жените во втората група со инфертилитет се со просечна возраст од 33.8 ± 5.0 , во ранг од 24 до 45г.(таб и граф 1).

Жените во третата група со неуспешна ИВФ се со просечна возраст од 36.7 ± 4.7 , во ранг од 30 до 45г.(таб и граф 1).

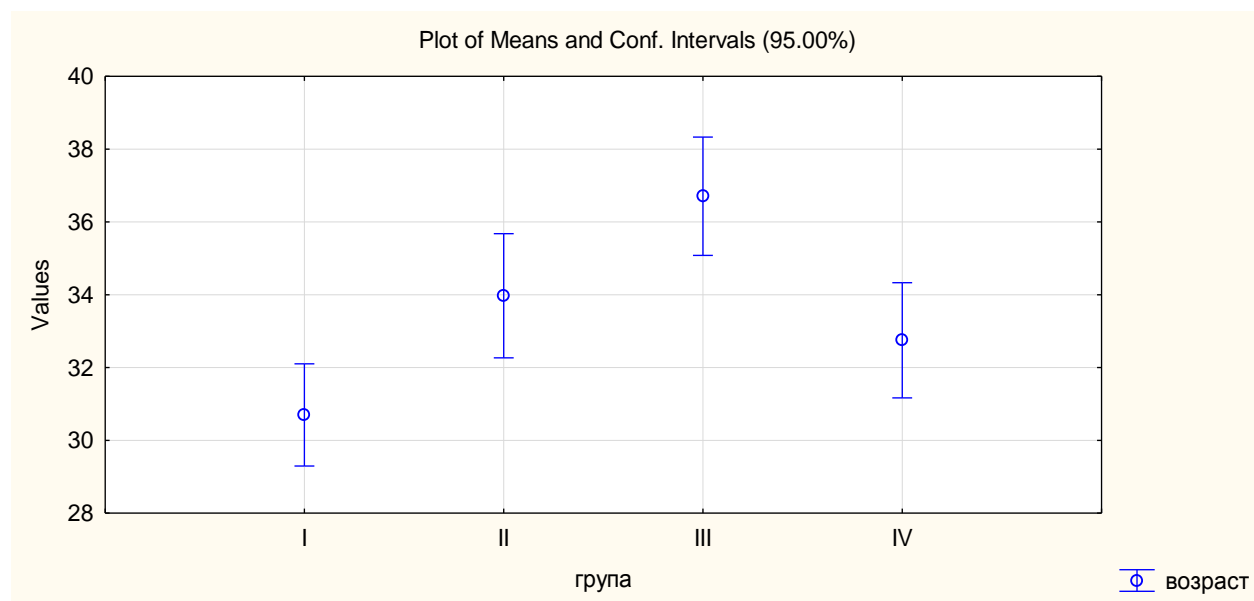
Жените се со просечна возраст од 32.8 ± 4.7 , во ранг од 23 до 44г. (таб и граф 1).

Според Analysis of Variance U тест разликата помеѓу просечните вредности на возраст е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.000002$) (таб 1а).

Според Post hoc Tukey HSD тест разликата се должи на статистички сигнификантната разлика помеѓу I група верзус II и III група ($p = 0.014823$, $p = 0.000008$), и III група врезус IV група ($p = 0.002615$) (таб 1б).

Табела бр. 1 Приказ на просечната возраст во групите

Група	Просек	N	Стд.Дев.	Минимум	Максимум
I	30.7	43	4.559317	20.0	41.0
II	33.8	38	5.005545	24.0	45.0
III	36.7	34	4.654938	30.0	45.0
IV (КГ)	32.8	36	4.674398	23.0	44.0



Графикон бр. 1 Приказ на просечната возраст

Табела бр. 1а Приказ на Analysis of Variance тест

SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
712.2968	3	237.4323	3243.851	145	22.37138	10.61321	0.000002

Табела бр. 1б Приказ на Tukey HSD тест

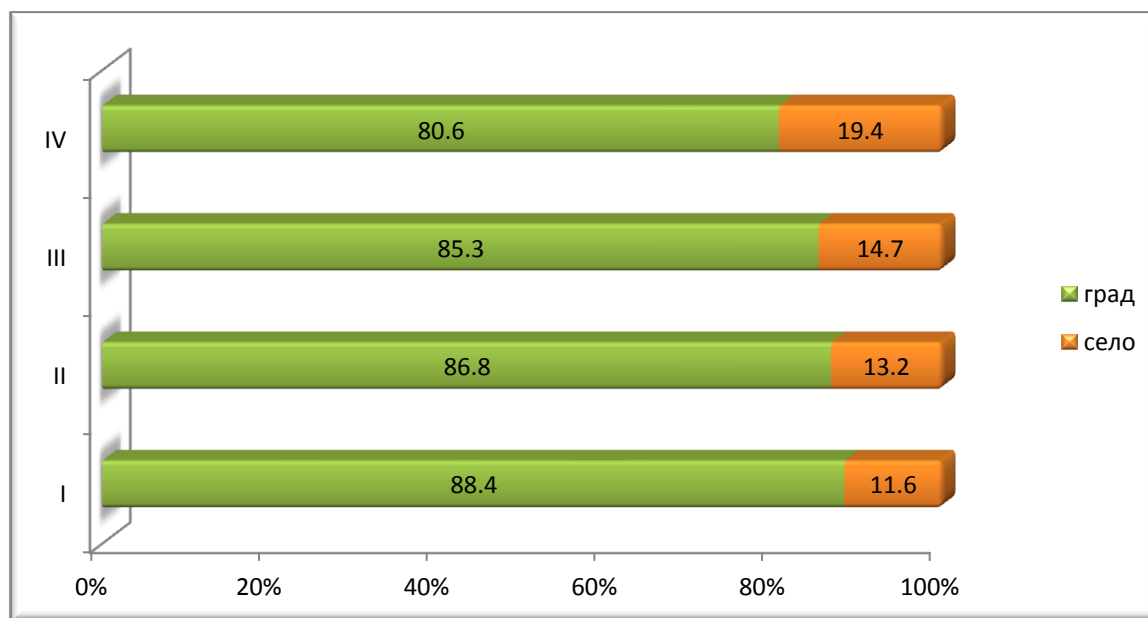
	{1} - M=30.698	{2} - M=33.842	{3} - M=36.706	{4} - M=32.750
I{1}		0.014823	0.000008	0.218180
II {2}	0.014823		0.050114	0.752814
III {3}	0.000008	0.050114		0.002615
IV{4}	0.218180	0.752814	0.002615	

7.2. ДИСТРИБУЦИЈА НА ЖЕНИТЕ ВО ОДНОС НА МЕСТОТО НА ЖИВЕЕЊЕ

Во трите испитувани групи и во контролната група сигнификантно во најголем процент жените се од град (88.4%, 86.8%, 85.3% и 80.6%)(таб и граф 2).

Табела бр. 2 Приказ на местото на живеење во сите четири групи

Место на живеење/група	I		II		III		IV (КГ)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Град	38	88.4	33	86.8	29	85.3	29	80.6
Село	5	11.6	5	13.2	5	14.7	7	19.4
Вкупно	43	100.0	38	100.0	34	100.0	36	100.0



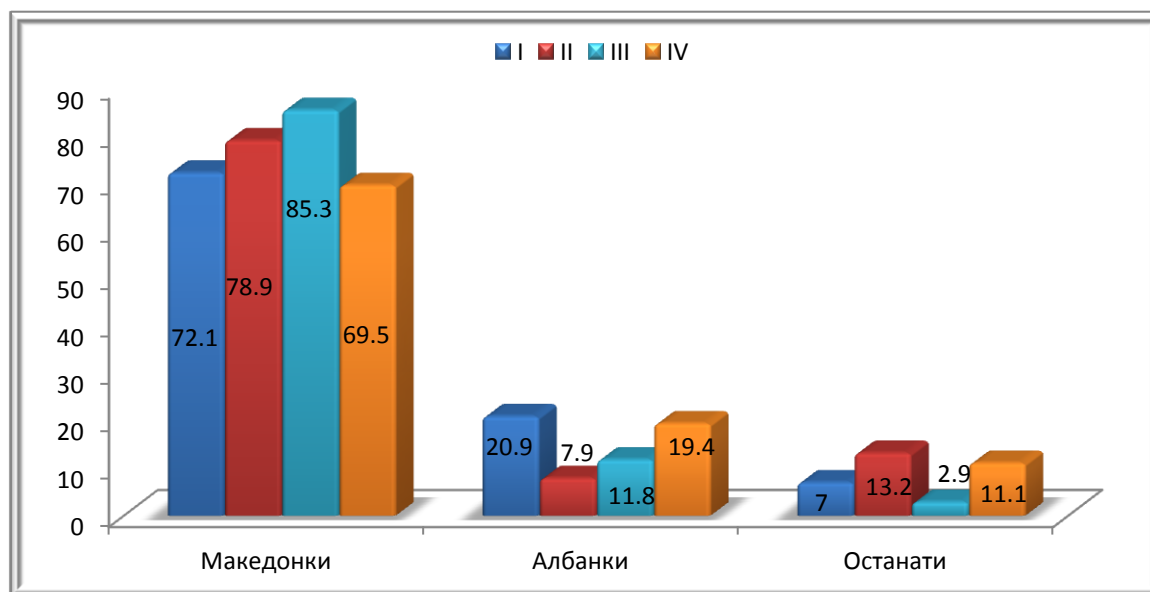
Графикон бр. 2 Приказ на местото на живеење во сите четири групи

7.3. ЕТНИЧКА СТРУКТУРА

Во групите се во најголем процент застапени Македонките, што е и за очекување според националната застапеност во државата, потоа следат Албанките и останати во кои спаѓаат Турчинки, Бошњачки и др.(таб и граф.3).

Табела бр. 3 Приказ на жените од четирите групи според етничка припадност

Етничка припадност/ група	I		II		III		IV - КГ	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Македонки	31	72.1	30	78.9	29	85.3	25	69.5
Албанки	9	20.9	3	7.9	4	11.8	7	19.4
Останати	3	7.0	5	13.2	1	2.9	4	11.1
Вкупно	43	100.0	38	100.0	34	100.0	36	100.0



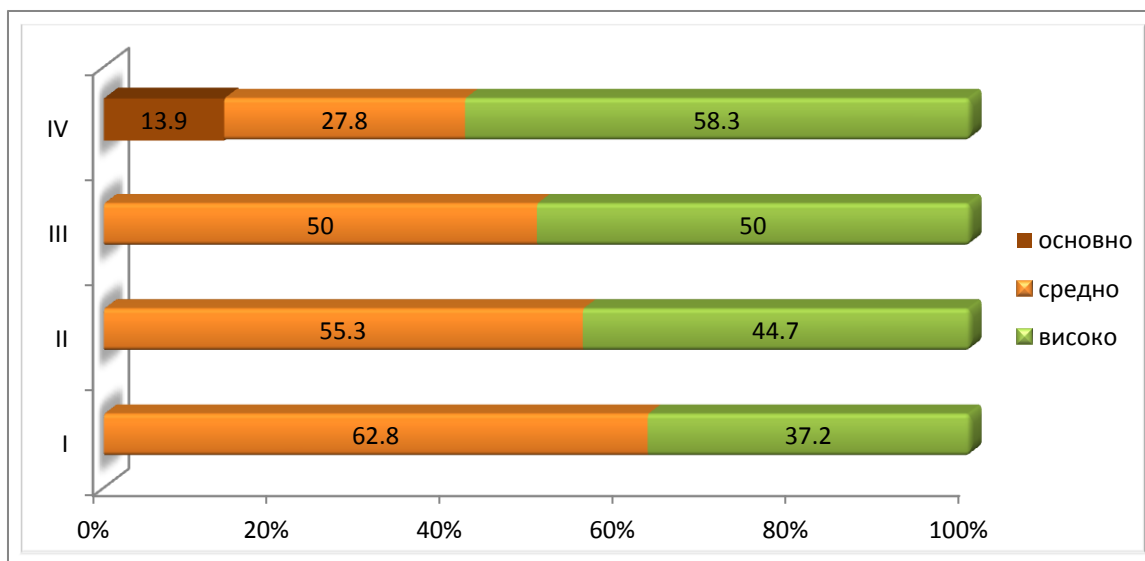
Графикон бр. 3 Приказ на жените од четирите групи според етничка припадност

7.4. ОБРАЗОВАНИЕ

Повеќе од половина од пациентките во трите групи според степенот на образование се со средно (62.8%, 55.3% и 50.0%), процентуалната разлика која се регистрира во однос на високото образование во првата испитувана група е статистички сигнификантно за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0176$), останатите разлики се несигнификантни (таб. и граф. 4). Во контролната група се застапени трите степени на образование и тоа: основно-13.9%, средно со 27.8% и високо со 58.3%.

Табела бр. 4 Дистрибуција на жените од четирите групи според степенот на образование

Образование/ Група	I		II		III		IV (КГ)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Основно	0	0	0	0	0	0	5	13.9
Средно	27	62.8	21	55.3	17	50.0	10	27.8
Високо	16	37.2	17	44.7	17	50.0	21	58.3
Вкупно	43	100.0	38	100.0	34	100.0	36	100.0



Графикон бр. 4 Дистрибуција на жените од четирите групи според степенот на образование

7.5. БРОЈ НА БРЕМЕНОСТИ

Бременост не се регистрира во втората испитувана група кај 36.8% од пациентките и кај 38.2% во третата испитувана група, процентуалната разлика која се регистрира е несигнификантна за $p > 0.05$.

Во првата група во најголем процент од 39.5% се регистрираат по три бремености, кај 23.3% се регистрираат две бремености, кај 18.6% четири бремености. Во групата се регистрира една пациентка со 6 и една 10 бремености.

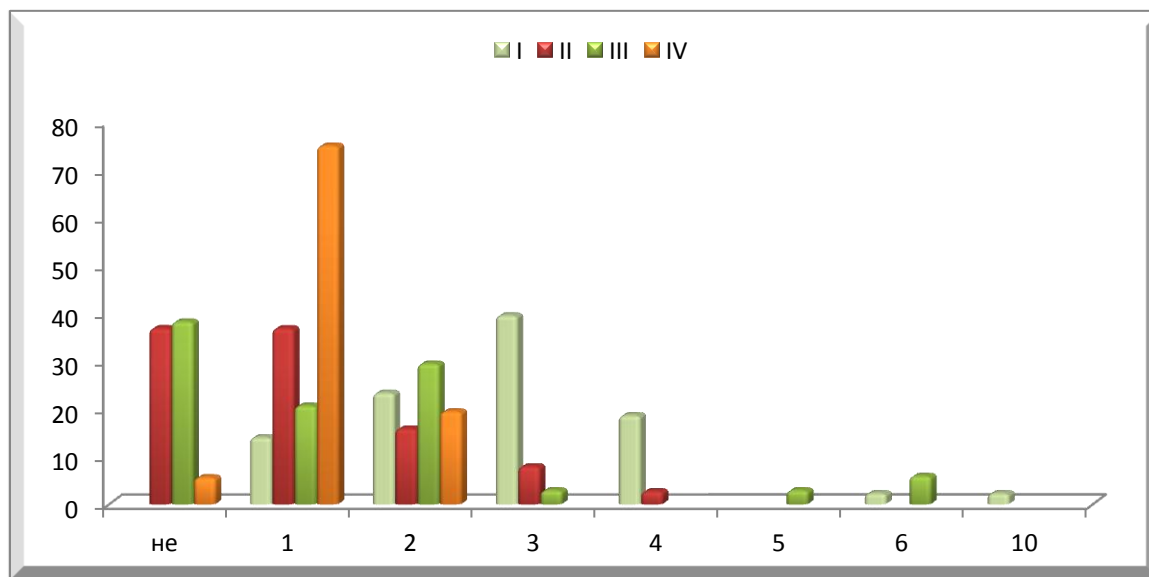
Во втората испитувана група кај 36.8% се регистрира една бременост, кај 15.8% се регистрираат две бремености, кај 7.9% три бремености и кај 2.7% четири бремености.

Во третата испитувана група кај 29.4% се регистрираат две бремености, кај 20.6% се регистрира по една бременост. Кај две пациентки се регистрираат шест бремености.

Во четвртата контролна група кај 75.0% се регистрираат две бремености и кај 19.4% три бремености, а само кај две жени се регистрира по една бременост (таб. и граф. 5).

Табела бр. 5 Дистрибуција на жените од четирите групи според бројот на бремености

Број на брем./ група	I		II		III		IV (КГ)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Не			14	36.8	13	38.2		
1	6	14.0	14	36.8	7	20.6	2	5.6
2	10	23.3	6	15.8	10	29.4	27	75.0
3	17	39.5	3	7.9	1	2.9	7	19.4
4	8	18.6	1	2.7				
5					1	2.9		
6	1	2.3			2	5.9		
10	1	2.3						
Вкупно	43	100.0	38	100.0	34	100.0	36	100.0



Графикон бр. 5 Дистрибуција на жените од четирите групи според бројот на бремености

7.6. ЖИВОРОДЕНИ ДЕЦА

Во првата група немаат живородени деца 62.8%, едно дете имаат 34.9% и две живородени деца имаат 2.3%, процентуалната разлика која се регистрира е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test , $p = 0.0097$).

Во втората група се регистрира најголем процент на пациентки во однос на другите две испитувани групи кои немаат живородени деца 89.5%, едно живородено се регистрира кај 10.5%, процентуалната разлика која се регистрира е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test , $p = 0.0000$).

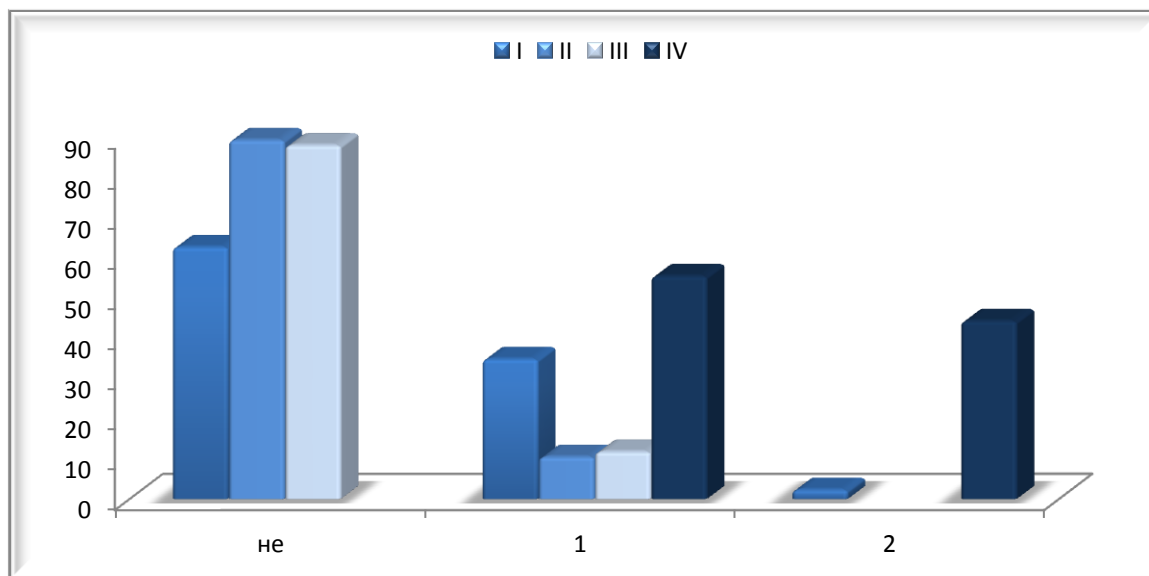
Во третата група немаат живородени деца 88.2%, едно живородено се регистрира кај 11.8%, процентуалната разлика која се регистрира е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test , $p = 0.0000$).

Во контролната група едно живородено дете се регистрира кај 55.6%, две живородени се регистрира кај 44.4% (таб. и граф. 6).

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу втора верзус прва и трета верзус прва испитувана група според немањето на живородени деца е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test , $p = 0.0054$, $p = 0.0116$).

Табела бр. 6 Дистрибуција на жените од четирите групи според број на живородени деца

Живородени/ Група	I		II		III		IV	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Не	27	62.8	34	89.5	30	88.2		
1	15	34.9	4	10.5	4	11.8	20	55.6
2	1	2.3					16	44.4
Вкупно	43	100.0	38	100.0	34	100.0	36	100.0



Графикон бр. 6 Дистрибуција на жените од четирите групи според број на живородени деца

7.7. ИСТОРИЈА НА МРТОВ ПЛОД ВО ПРЕТХОДНА БРЕМЕНОСТ

Во првата група во најголем процент не се регистрираат мртвородени деца 76.7%, едно мртвородено кај 20.9% и две мртвородени кај 2.3%, процентуалната разлика која се регистрира е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0000$).

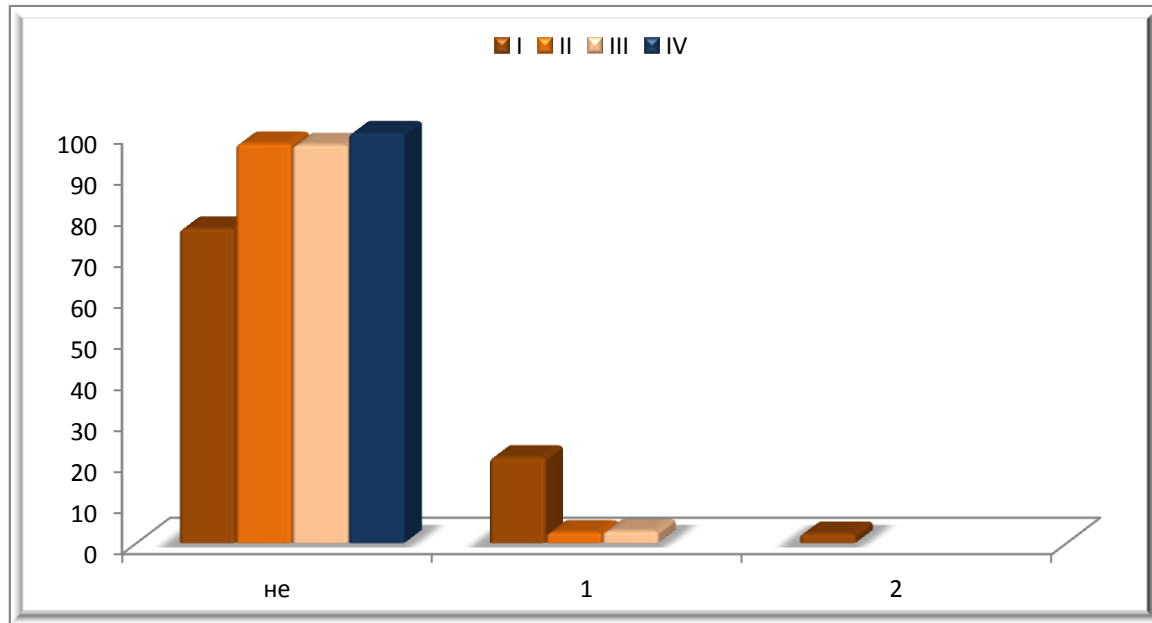
Во втората група не се регистрираат мртвородени кај 97.4%, а се регистрира само едно мртвородено.

Во третата група нема мртвородени деца кај 97.1%, односно се регистрира само едно мртвородено.

Во контролната група не се регистрираат мртвородени (таб. и граф. 7).

Табела бр. 7 Дистрибуција на жените од четирите групи според број на мртвородени деца

Мртвородени/ група	I		II		III		IV	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Не	33	76.7	37	97.4	33	97.1	36	100.0
1	9	20.9	1	2.6	1	2.9		
2	1	2.3						
Вкупно	43	100.0	38	100.0	34	100.0	36	100.0



Графикон бр. 7 Дистрибуција на жените од четирите групи според број на мртвородени деца

7.8. ИСТОРИЈА НА СПОНТАН АБОРТУС

Спонтани абортуси во најмал процент од 11.6% не се регистрираат кај пациентките од првата испитувана група, потоа следат пациентките од третата група со 44.1%, пациентките од втората група со 65.8% и со 94.4% жените од контролната група. Процентуалната разлика која се регистрира во однос на не регистрирањето на спонтани абортуси е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (IV vs I- $p=0.0000$, IV vs III- $p=0.0000$, IV vs II- $p=0.0007$; II vs I - $p=0.0000$; III vs I- $p=0.0012$), останатите процентуални разлики се несигнификантни.

Еден спонтан абортус во првата испитувана група се регистрира кај 37.2% , во втората група кај 18.4%, во третата група кај 26.5% и во контролната група кај 5.6%.

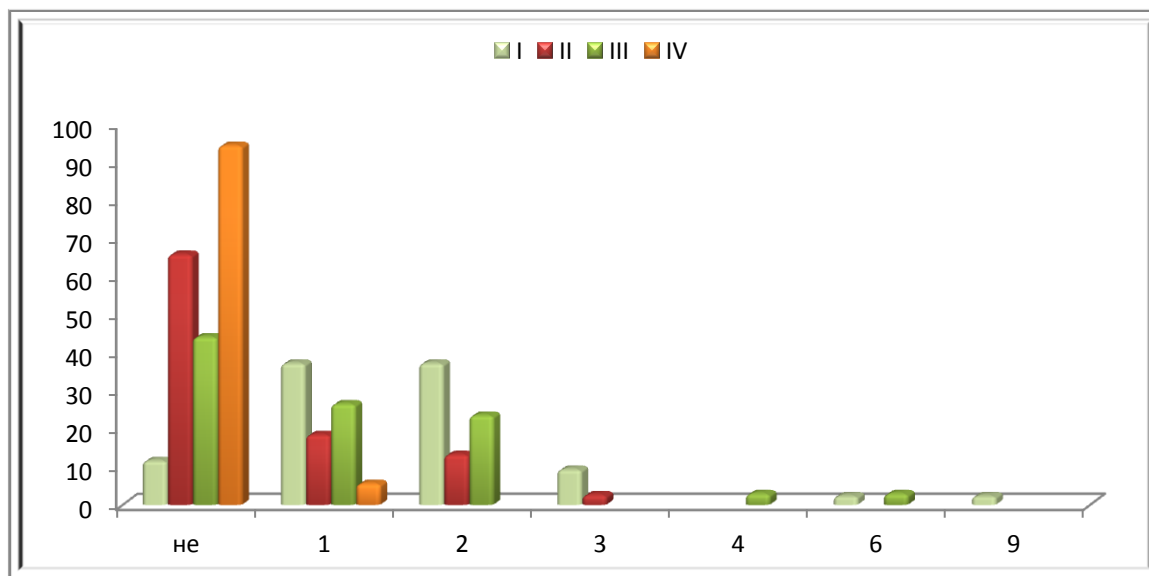
Два спонтани абортуси во првата испитувана група се регистрира кај 37.2% , во втората група кај 13.2%, и во третата група кај 23.5%.

Три спонтани абортуси во првата испитувана група се регистрира кај 9.3% , и во втората група кај 2.6%.

4, 6 и 9 на број спонтани абортуси се регистрираат во првата и третата испитувана група(таб. и граф. 8).

Табела бр. 8 Дистрибуција на жените од четирите групи според спонтани абортуси

Спонтани абортуси/ група	I		II		III		IV	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Не	5	11.6	25	65.8	15	44.1	34	94.4
1	16	37.2	7	18.4	9	26.5	2	5.6
2	16	37.2	5	13.2	8	23.5		
3	4	9.3	1	2.6				
4					1	2.9		
6	1	2.3			1	2.9		
9	1	2.3						
Вкупно	43	100.0	38	100.0	34	100.0	36	100.0



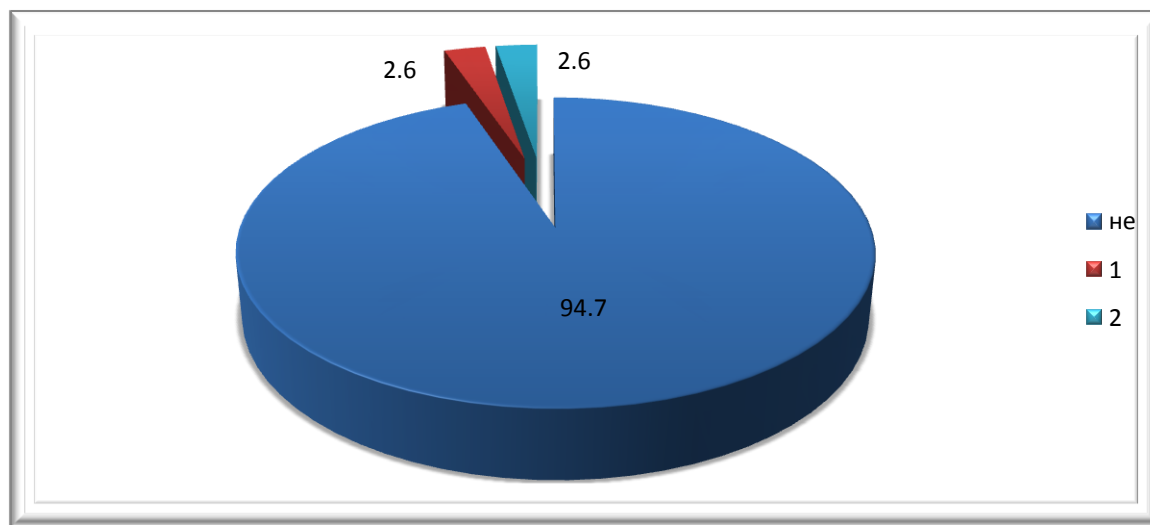
Графикон бр. 8 Дистрибуција на жените од четирите групи според спонтани абортуси

7.9. АРТИФИЦИЈЕЛНИ АБОРТУСИ

Артифициелни абортуси не се регистрираат во првата, третата и четвртата контролна група. Единствено се регистрираат во втората група еден и два на број кај по една пациентка (таб. и граф. 9).

Табела бр. 9 Дистрибуција на пациентките од втората испитувана група според артифициелни абортуси

Артиф.абортуси/група	II	
	N	%
Не	36	94.7
1	1	2.6
2	1	2.6
Вкупно	38	100.0



Графикон бр. 9 Дистрибуција на пациентките од втората испитувана група според артифициелни абортуси

7.10. ПРЕДВРЕМЕНО ПОРОДУВАЊЕ

Во најголем дел кај пациентките од сите четири групи не се регистрира предвремено породување (72.1%, 92.1%, 85.3% и 97.2%).

Во првата испитувана група се регистрира кај 25.6% од пациентките едно предвремено породување.

Во втората испитувана група се регистрира кај 7.9% од пациентките едно предвремено породување.

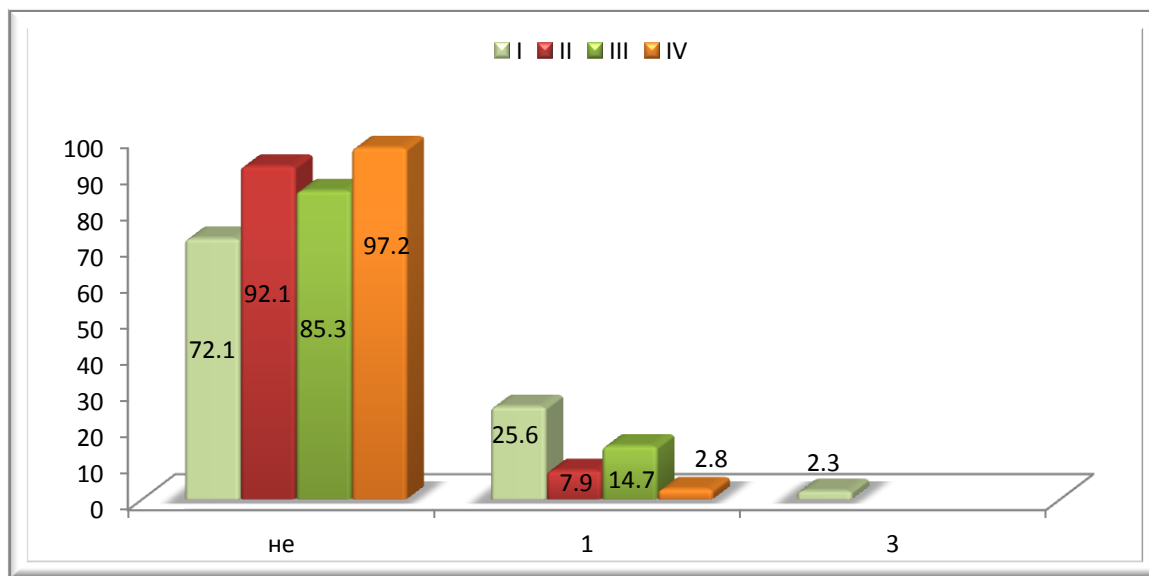
Во третата испитувана група се регистрира кај 14.7%% од пациентките едно предвремено породување и во четвртата контролна група се регистрира само кај една пациентка.

Три на број предвремени породувања се регистрираат кај една пациентка од првата група(таб и граф 10).

Процентуалната разлика во однос на предвременото породување е статистички сигнификантна помеѓу прва верзуса втора и прва верзус четврта контролна група за $p < 0.05$ (Difference test , $p = 0.0207$, $p = 0.0027$).

Табела бр. 10 Дистрибуција на жените од четирите групи според предвремено породување

Предвремено породување/ група	I		II		III		IV	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Не	31	72.1	35	92.1	29	85.3	35	97.2
1	11	25.6	3	7.9	5	14.7	1	2.8
3	1	2.3						
Вкупно	43	100.0	38	100.0	34	100.0	36	100.0



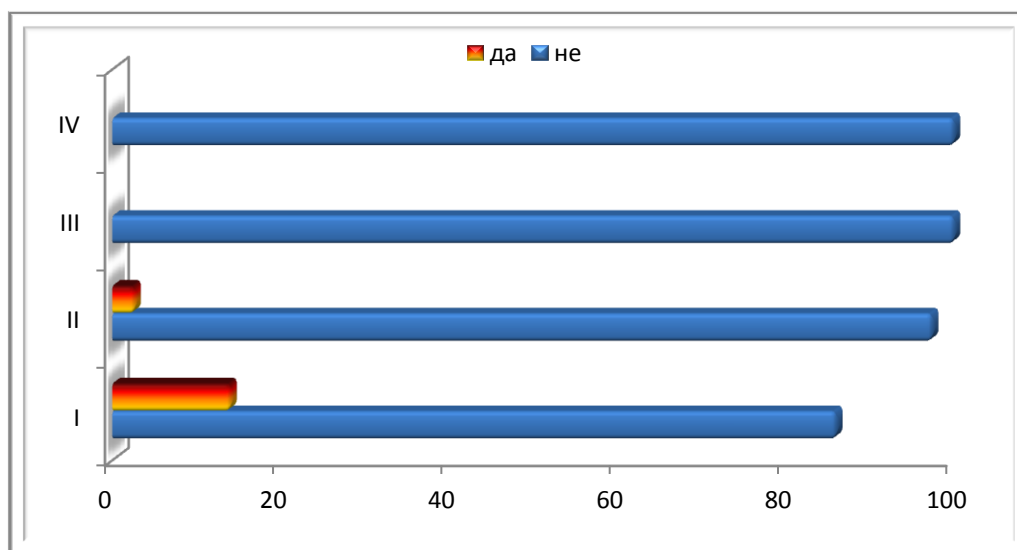
Графикон бр. 10 Дистрибуција на жените од четирите групи според предвремено породување

7.11. ПРЕЕКЛАМПСИЈА

Прееклампсијата се регистрира само во првата со 14.0% и во втората испитувана група кај една пациентка(таб. и граф. 11).

Табела бр. 11 Дистрибуција на жените од четирите групи според прееклампсија

Прееклампсија /група	I		II		III		IV	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Не	37	86.0	37	97.4	34	100.0	36	100.0
Да	6	14.0	1	2.6				
Вкупно	43	100.0	38	100.0	34	100.0	36	100.0



Графикон бр. 11 Дистрибуција на жените од четирите групи според прееклампсија

7.12. ВРЕМЕ НА ЗАБРЕМЕНУВАЊЕ/ ВРЕМЕ ЗА КОЕ ЗАБРЕМЕНИЛЕ

Просечното време на забременување во првата група изнесува 23.1 ± 29.8 м, во ранг од 0 до 192 месеци.

Просечното време на забременување во втората група изнесува 51.9 ± 23.3 м, во ранг од 12 до 96 месеци.

Просечното време на забременување во третата група изнесува 72.4 ± 53.5 м, во ранг од 0 до 240 месеци.

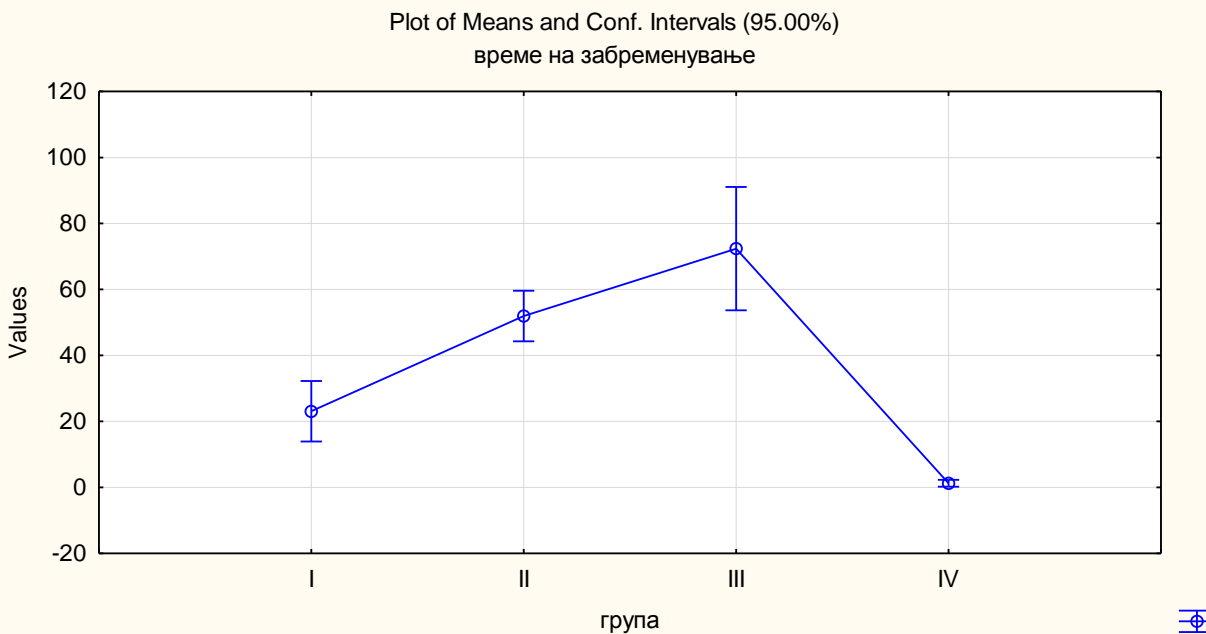
Просечното време на забременување во четвртата група изнесува 1.3 ± 3.1 , во ранг од 0 до 15 во месеци.

Според Analysis of Variance U тест разликата помеѓу просечните вредности на времето на забременување е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.000000$)(таб 12а).

Според Post hoc Tukey HSD тест разликата се должи на статистички сигнификантната разлика помеѓу I група верзус II, III и IV група ($p = 0.000336$, $p = 0.000008$ $p = 0.014389$), и II група верзус III и IV група ($p = 0.036384$ $p = 0.000008$) и III верзус IV ($p = 0.000008$)(таб 12б).

Табела бр 12 Приказ на просечното време на забременување во групите(во месеци)

Група	Просек	- N	Стд.Дев.	Минимум	Максимум
I	23.1	43	29.80317	0.0	192.0
II	51.9	38	23.31216	12.0	96.0
III	72.4	34	53.54907	0.0	240.0
IV	1.3	36	3.10402	0.0	15.0



Графикон бр. 12 Приказ на просечното време на зременување во групите(во месеци)

Табела бр. 12а Приказ на Analysis of Variance тест

SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
105175.1	3	35058.36	152378.3	147	1036.587	33.82094	0.000000

Табела бр. 12б Приказ на Tukey HSD тест

	{1} - M=23.093	{2} - M=51.947	{3} - M=72.362	{4} - M=1.2778
I{1}		0.000336	0.000008	0.014389
II {2}	0.000336		0.036384	0.000008
III {3}	0.000008	0.036384		0.000008
IV{4}	0.014389	0.000008	0.000008	

7.13. ИНСЕМИНАЦИЈА

Инсеминација не се регистрира во првата група кај 97.7%, се регистрира само кај една пациентка еднаш.

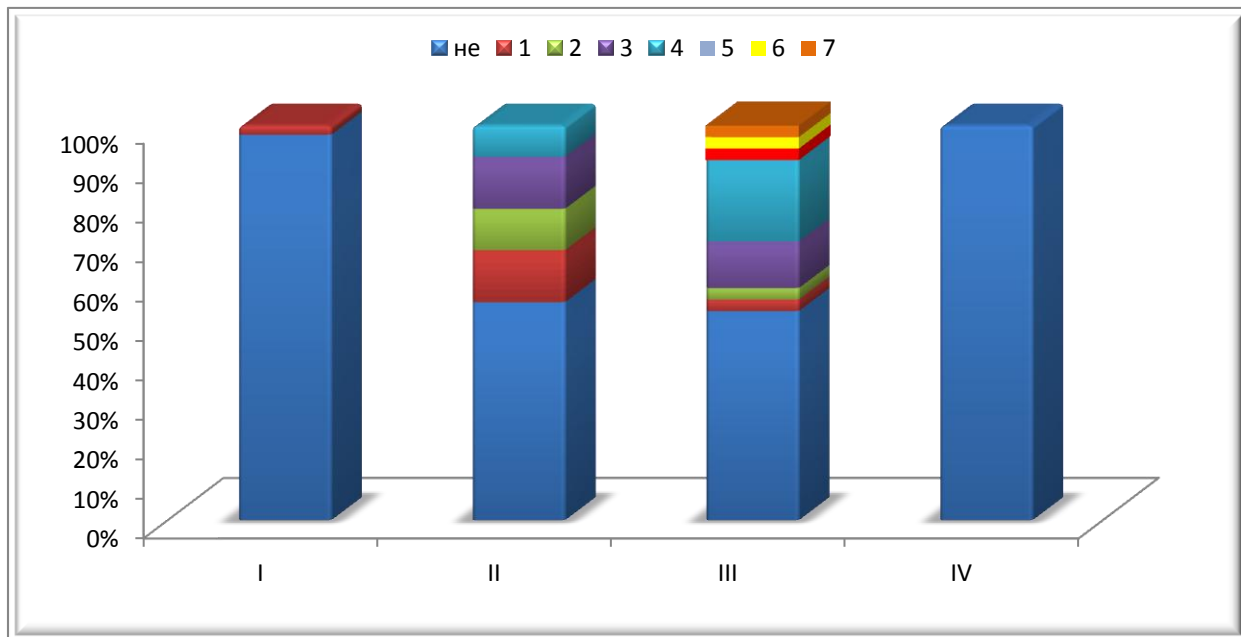
Во втората испитувана група инсеминацијата не се регистрира кај 55.3%, а се регистрира со 13.2% кај пациентки со една и три инсеминации, 10.5% кај пациентки со две инсеминации и 7.9% кај пациентки со четири инсеминации.

Инсеминација не се регистрира во третата група кај 52.9%, три инсеминации кај 11.8%%, кај 20.6% од пациентките четири и се регистрира само кај по една пациентка (2.9%) една, две, пет, шест и седум на број инсеминации(таб и граф 13).

Во четвртата група не се регистрира инсеминација ниту кај една пациентка.

Табела бр. 13 Дистрибуција на жените од четирите групи според број на инсеминации

Инсеминација /група	I		II		III		IV	
	N	%	N	%	N	%	N	%
0	42	97.7	21	55.3	18	52.9	36	100.0
1	1	2.3	5	13.2	1	2.9		
2			4	10.5	1	2.9		
3			5	13.2	4	11.8		
4			3	7.9	7	20.6		
5					1	2.9		
6					1	2.9		
7					1	2.9		
Вкупно	43	100.0	38	100.0	34	100.0	36	100.0



Графикон бр. 13 Дистрибуција на жените од четирите групи според број на инсеминации

7.14. ИВФ

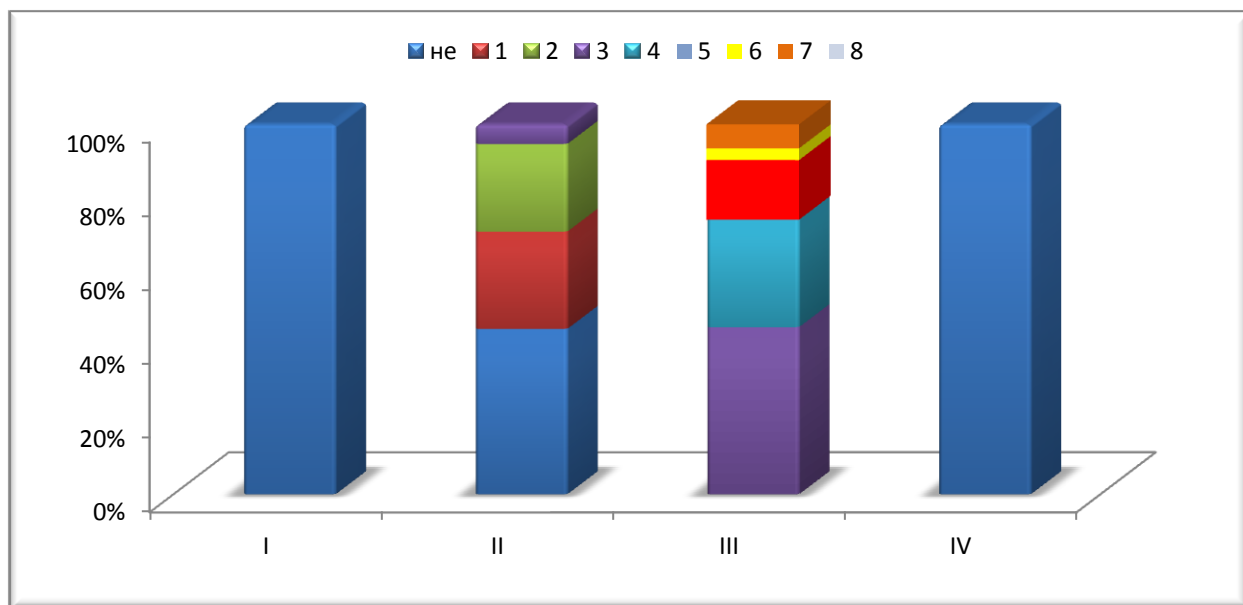
ИВФ не се регистрира во првата група и четвртата односно контролната група.

Во втората испитувана група ИВФ не се регистрира кај 44.7%, а се регистрира една ИВФ кај 26.3% од пациентките, две ИВФ кај 23.7% , и три ИВФ кај 5.3%.

Три на број ИВФ се регистрираат во третата група кај 41.2%%, четири кај 26.5%, пет кај 14.7%, шест кај по една пациентка (2.9%), седум ИВФ кај 5.9% и осум кај 8.8%(таб. и граф. 14).

Табела бр. 14 Дистрибуција на жените од четирите групи според број на ИВФ

ИВФ/група	I		II		III		IV	
	N	%	N	%	N	%	N	%
0	43	100.0	17	44.7			36	100.0
1			10	26.3				
2			9	23.7				
3			2	5.3	14	41.2		
4					9	26.5		
5					5	14.7		
6					1	2.9		
7					2	5.9		
8					3	8.8		
Вкупно	43	100.0	38	100.0	34	100.0	36	100.0



Графикон бр. 14 Дистрибуција на жените од четирите групи според број на ИВФ

7.15. АНТИКОАГУЛАНТНА и/или АНТИАГРЕГАНТНА ТЕРАПИЈА

Во најголем процент не примале антикоагулантна терапија жените од четвртата контролна група-91.7%, потоа следат пациентките од првата група со 62.8%, пациентките од втората група-44.7% и само 14.7% пациентките од третата група, процентуалната разлика која се регистрира помеѓу сите четири групи е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (IV vs I $p = 0.0028$; IV vs II и IV vs III $p = 0.0000$; I vs III $p = 0.0000$; II vs III $p = 0.0062$).

Само Аспирин(АСА) примале 23.3% од првата група, 23.7% од втората група, 14.7% од третата група и 5.5% од четвртата група.

ASA+ Слехане во комбинација примале 4.7% од првата група, 13.2% од втората и 38.2% од третата група.

ASA+ Фрахиригин во комбинација примале 10.5% од втората и 20.6% од третата група.

Само Слехане примале 9.3% од првата група, 5.3% од втората група, 11.8% од третата група и една пациентка од четвртата група.

Фрахиригин примала само една пациентка од втората група (таб и граф 15).

Не се регистрираше сигнификантна поврзаност помеѓу земањето на аспирин верзус останатите антикоагуланти во испитуваните групи за $p > 0.05$.

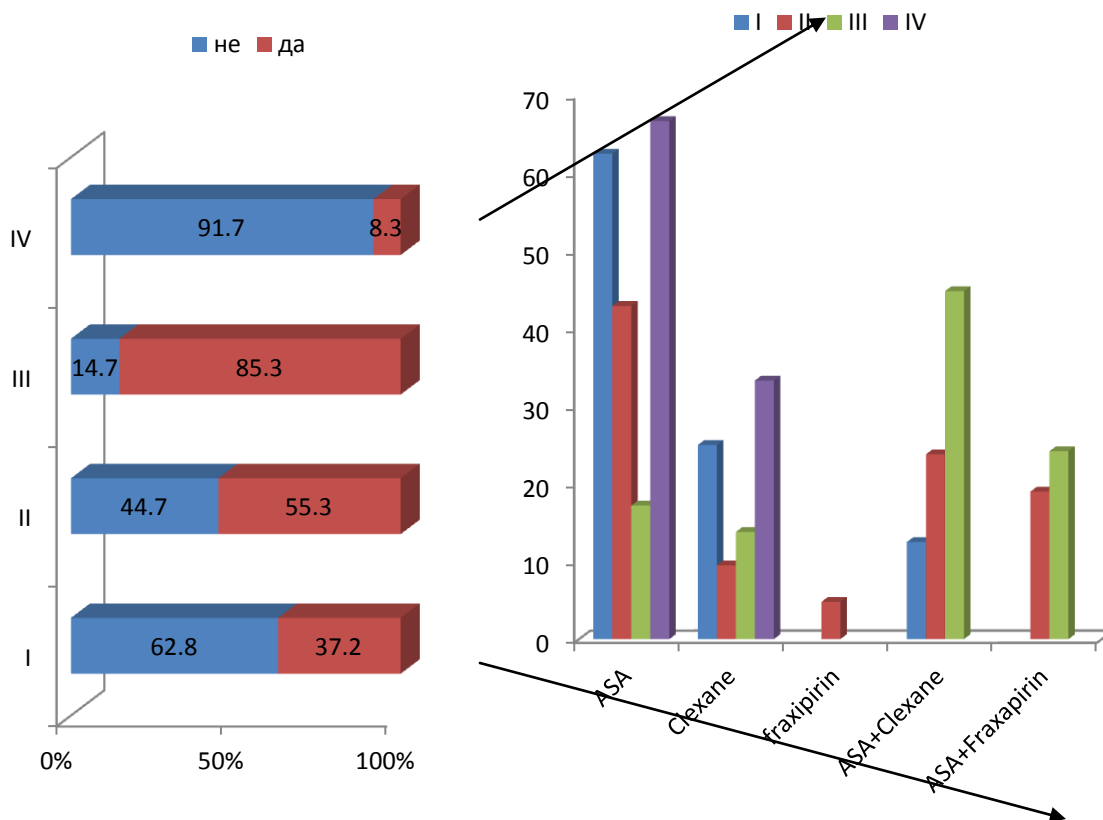
Се регистрира поврзаност помеѓу земањето на антикоагулантна терапија и неповолниот исход на бременост (прва испитувана група) за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 8.9447, $p = 0.002782$).

Се регистрира поврзаност помеѓу земањето на антикоагулантна терапија и инфертилитет (втора испитувана група) за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 18.5795, $p = 0.000016$).

Се регистрира поврзаност помеѓу земањето на антикоагулантна терапија и неуспешна ИВФ (трета испитувана група) за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 41.7335, $p = 0.000000$).

Табела бр. 15 Дистрибуција на жените во однос на антикоагулантна терапија

Антикоагулантна терапија /група	I		II		III		IV	
	број	%	број	%	број	%	број	%
Не	27	62.8	17	44.7	5	14.7	33	91.7
Да	16	37.2	21	55.3	29	85.3	3	8.3
Вкупно	43	100.0	38	100.0	34	100.0	36	100.0
Која								
Аспирин - АСА	10	62.5	9	42.9	5	17.2	2	66.7
Clexane	4	25	2	9.5	4	13.8	1	33.3
Fraxipirin			1	4.8				
ASA+ Clexane	2	12.5	5	23.8	13	44.8		
ASA+ Fraxipirin			4	19.0	7	24.2		
Вкупно	16	100.0	21	100.0	29	100.0	3	100.0



Графикон бр.15 Дистрибуција на жените во однос на антикоагулантна терапија

7.16. МИНАТИ ЗАБОЛУВАЊА

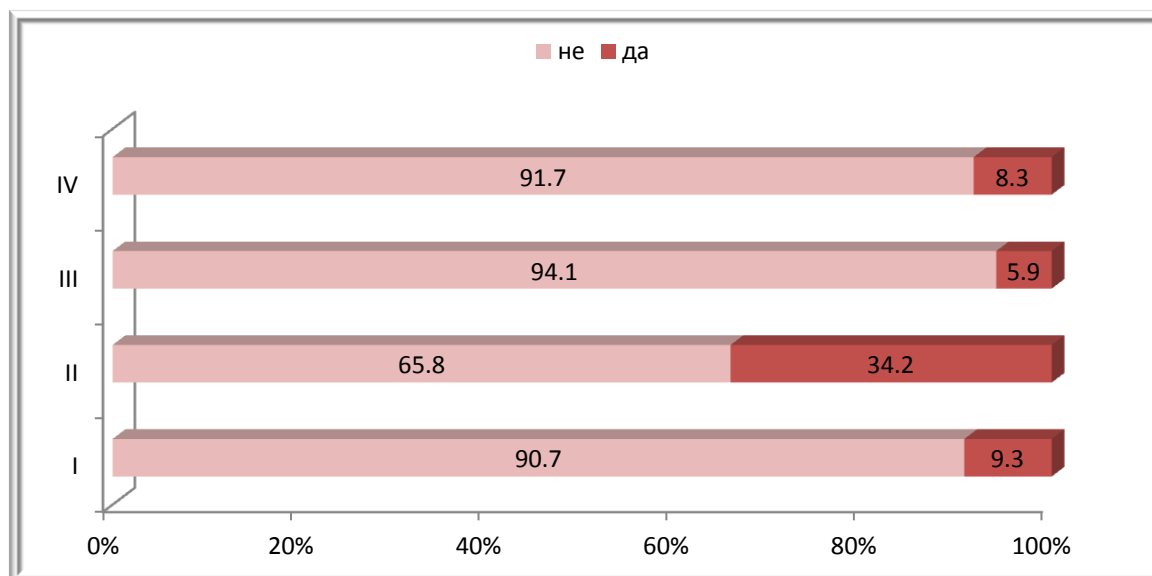
Во најголем процент кај пациентките од првата, третата испитувана група и четвртата контролна група не се регистрираат минати заболувања како срцеви, белодробни, бубрежни или болест на тироидна жлезда, дијабетес итн (90.7%, 94.1% и 91.7%).

Минати заболувања во првата група се регистрира кај 4 пациентки, во втората кај 13 пациентки, во третата кај две и кај три жени во четвртата група.

Најголем процент на минати заболувања се регистрира кај пациентките од втората група кај 34.2%, процентуалната разлика во однос на останатите три групи е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (II vs I $p = 0.0060$; II vs III $p = 0.0032$, II vs IV $p = 0.0068$) (таб. и граф. 16).

Табела бр. 16 Дистрибуција на жените во однос на минати заболувања

Заболувања /група	I		II		III		IV	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Не	39	90.7	25	65.8	32	94.1	33	91.7
Да	4	9.3	13	34.2	2	5.9	3	8.3
Вкупно	43	100.0	38	100.0	34	100.0	36	100.0



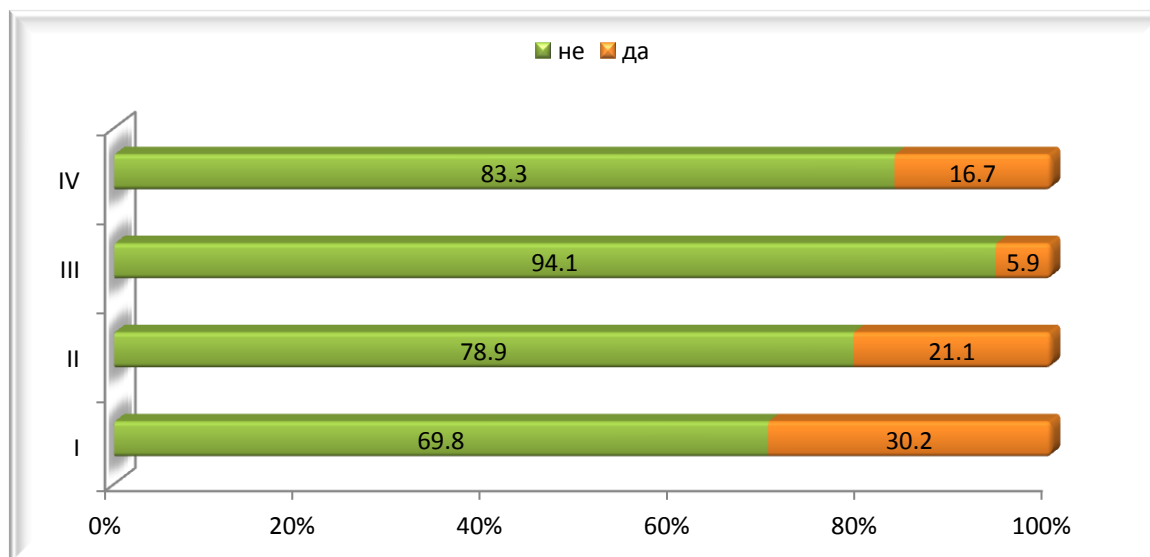
Графикон бр. 16 Дистрибуција на жените во однос на минати заболувања

7.17. ТЕГОБИ ВО БРЕМЕНОСТА

Тегоби во бременоста (крвавења, инфекции, контракции) се регистрираат во сите четири групи, кај 30.2% од пациентките од првата група, 21.1% кај пациентките од втората група, 5.9% кај пациентките од третата и кај 16.7% од четвртата група (таб. и граф. 17).

Табела бр. 17 Дистрибуција на жените во однос на тегоби во бременоста

Тегоби /група	I		II		III		IV	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Не	30	69.8	30	78.9	32	94.1	30	83.3
Да	13	30.2	8	21.1	2	5.9	6	16.7
Вкупно	43	100.0	38	100.0	34	100.0	36	100.0



Графикон бр. 17 Дистрибуција на жените во однос на тегоби во бременоста

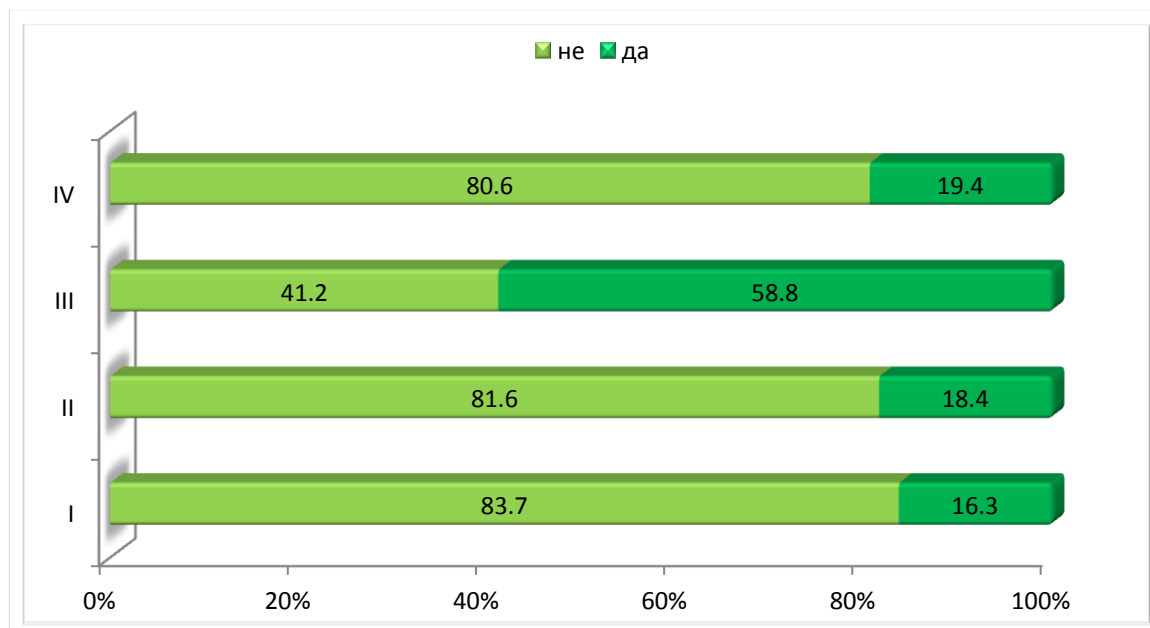
7.18. ПРЕТХОДНИ ОПЕРАЦИИ

Претходни операции кај најголем дел се регистрираат кај пациентките од третата испитувана група кај повеќе од половина 58.8%, во првата група кај 16.3%, во втората група кај 18.4% и кај контролната група 19.4% (таб и граф.18).

Процентуалната разлика помеѓу третата група верзус останатите е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0001$; $p = 0.0004$; $p = 0.0007$).

Табела бр. 18 Дистрибуција на жените во однос на предходни операции

Операции /група	I		II		III		IV	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Не	36	83.7	31	81.6	14	41.2	29	80.6
Да	7	16.3	7	18.4	20	58.8	7	19.4
Вкупно	43	100.0	38	100.0	34	100.0	36	100.0



Графикон бр. 18 Дистрибуција на жените во однос на предходни операции

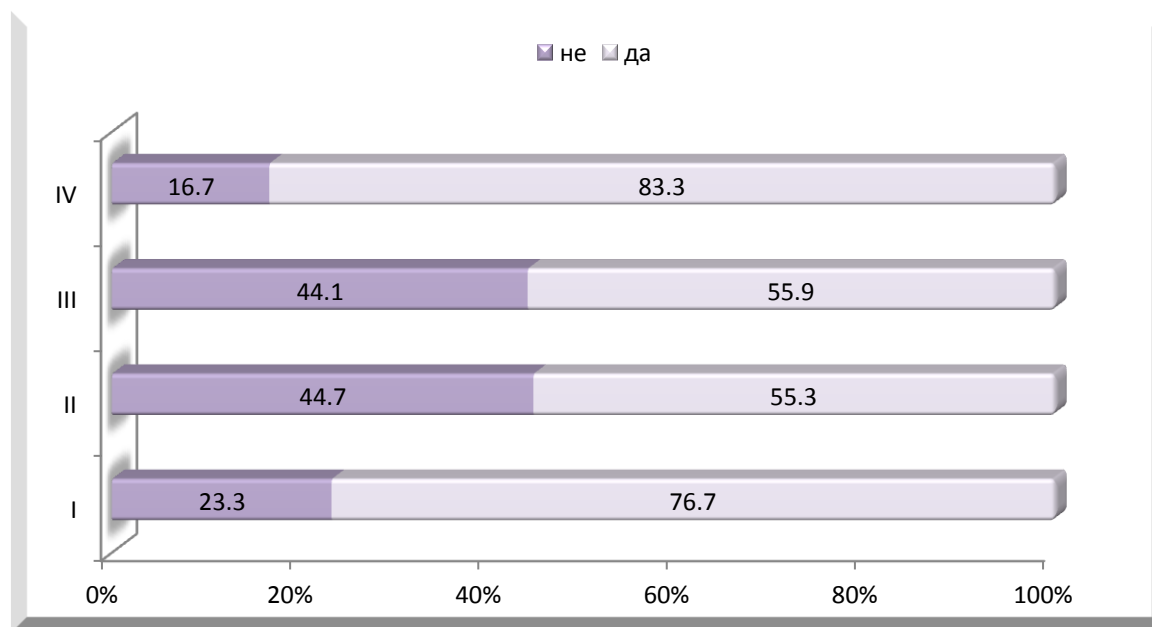
7.19. ВИТАМИНСКА СУПЛЕМЕНТАЦИЈА

Во најголем дел жените консумираат витамински препарати во тек на бременост или подготовка за бременост и тоа во првата испитувана група 76.7%, во втората група помалку 55.3%, во третата група 55.9% и во контролната група во најголем процент 83.3%. (таб. и граф. 19).

Процентуалната разлика која се регистрира во однос на земањето на витамини помеѓу контролната група верзус втората и третата група е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ (Difference test, $p = 0.0093$, $p = 0.0124$). Процентуалната разлика која се регистрира во однос на земањето на витамини помеѓу првата група верзус втората група е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ (Difference test, $p = 0.0415$).

Табела бр .19 Дистрибуција на жените во однос на консумирање на витамини

Витамини /група	I		II		III		IV	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Не	10	23.3	17	44.7	15	44.1	6	16.7
Да	33	76.7	21	55.3	19	55.9	30	83.3
Вкупно	43	100.0	38	100.0	34	100.0	36	100.0



Графикон бр. 19 Дистрибуција на жените во однос на консумирање на витамини

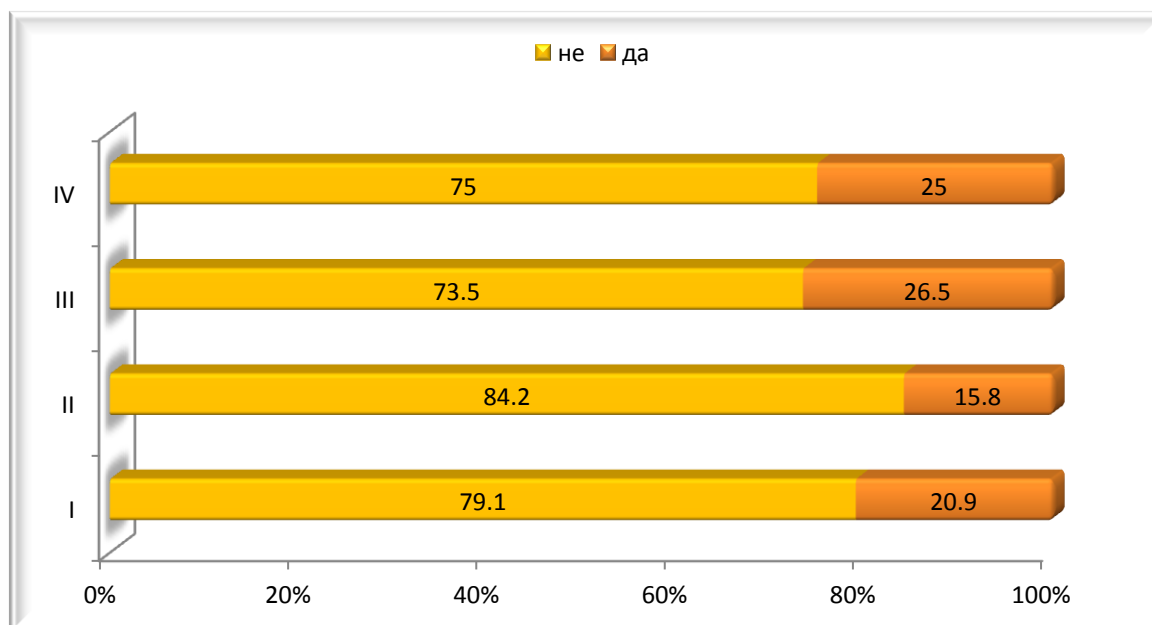
7.20. ПУШЕЊЕ ЦИГАРИ

Пушењето во најголем дел се регистрира кај жените од третата испитувана група 26.5%, потоа во четвртата контролна група кај 25.0%, во првата група кај 20.9% % и кај втората испитувана група 15.8%. (таб .и граф. 20).

Не се регистрираше сигнификантна поврзаност помеѓу пушењето верзус неповолниот исход на бременоста, верзус инфертилитетот и верзус неуспешната ИВФ за $p>0.05$.

Табела бр. 20 Дистрибуција на жените во однос на пушењето

Пушење /група	I		II		III		IV	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Не	34	79.1	32	84.2	25	73.5	27	75.0
Да	9	20.9	6	15.8	9	26.5	9	25.0
Вкупно	43	100.0	38	100.0	34	100.0	36	100.0



Графикон бр. 20 Дистрибуција на жените во однос на пушењето

7.21. ФАМИЛИЈАРНА АНАМНЕЗА ЗА ТРОМБОЗА

Фамилијарна анамнеза за тромбоза е најприсатна во првата група со 34.9%, а не кај 65.1%. Фамилијарна анамнеза за тромбоза е присатна во втората група со 21.1%, а не кај 78.9%. Фамилијарна анамнеза за тромбоза е присатна во третата група со 23.5%, а не кај 76.5%. Фамилијарна анамнеза за тромбоза е најмалку присатна во четвртата контролна група со 13.9%, а не кај 86.1%.

Процентуалната разлика која се регистрира е статистички сигнификантна помеѓу првата испитувана група верзус контролната група за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0326$), останатите процентуални разлики се несигнификантни.

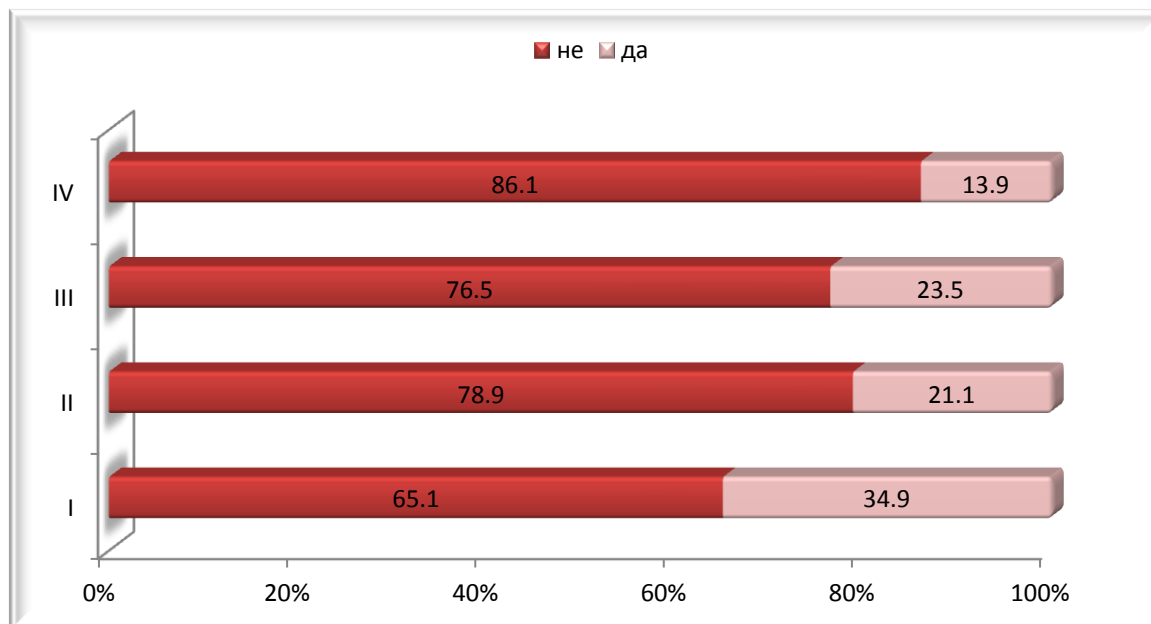
Се регистрира поврзаност помеѓу фамилијарната анамнеза за тромбоза и неповолниот исход на бременост (прва испитувана група) за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 4.5682, $p = 0.032571$).

Не се регистрира поврзаност помеѓу фамилијарната анамнеза за тромбоза и инфертилитетот (втора испитувана група) за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 0.6551, $p = 0.418286$).

Не се регистрира поврзаност помеѓу фамилијарната анамнеза за тромбоза и неуспешната ин витро фертилизација (трета испитувана група) за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 1.0746, $p = 0.299900$).

Табела бр. 21 Дистрибуција на жените во однос на фамилијарна анамнеза за тромбоза

Фамилијарна анамнеза за тромбоза /група	I		II		III		IV	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Не	28	65.1	30	78.9	26	76.5	31	86.1
Да	15	34.9	8	21.1	8	23.5	5	13.9
Вкупно	43	100.0	38	100.0	34	100.0	36	100.0



Графикон бр. 21 Дистрибуција на жените во однос на фамилијарна анамнеза за тромбоза

7.22. ЗАСТАПЕНОСТ НА ТРОМБОФИЛНИ МУТАЦИИ

Во најголем процент мутации не се регистрираат поединечно или во комбинација во контролната група кај 36.1%, потоа во третата група кај 17.6% , втората група кај 15.8% и во најмал процент од 4.7% во првата група.

Процентуалната разлика е статистички сигнификантна помеѓу првата испитувана и четвртата контролна група за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0008$), останатите процентуални разлики се несигнификантни.

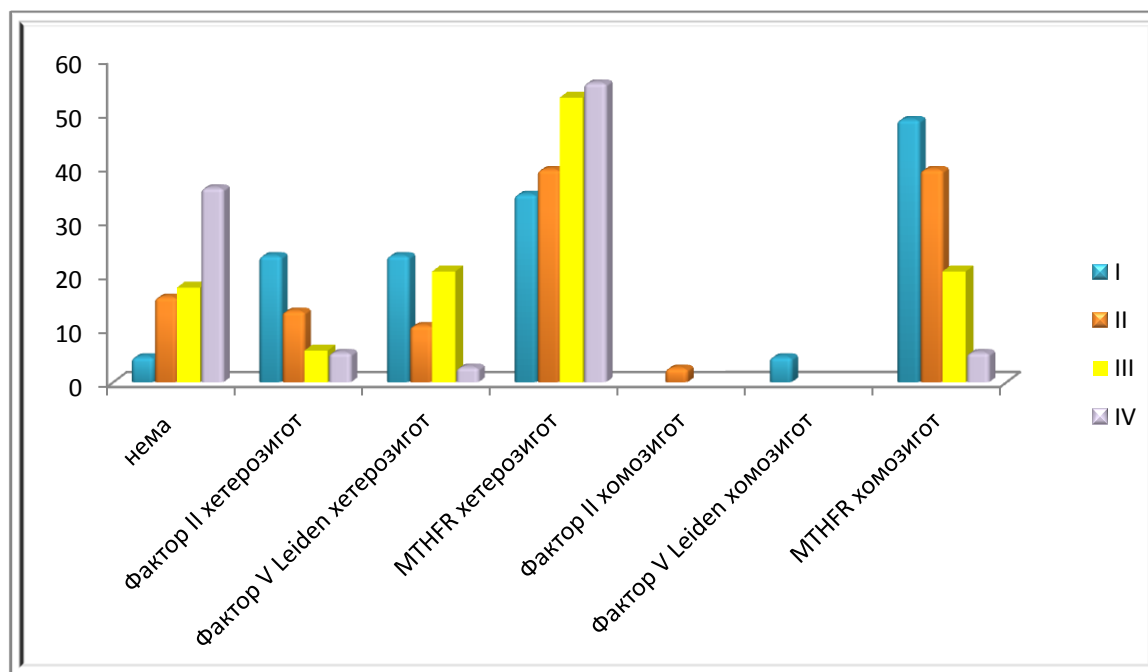
Во најголем процент од мутациите кои се регистрираат поединечно или во комбинација во првата група кај 48.8% се регистрира МТНFR хомозигот, во втората група кај 39.5% МТНFR хомозигот и МТНFR хетерозигот, во третата група кај 52.9% МТНFR хетерозигот и во четвртата група од 55.6% МТНFR хетерозигот, процентуалните разлики кои се регистрираат се несигнификантни за $p > 0.05$.

Фактор V Leiden хетерозигот со 23.5% се регистрира во првата група, со 10.5% во втората група, со 20.6% во третата и со 2,8% во четвртата контролна група. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна помеѓу првата испитувана верзус четвртата контролна група и трета испитувана верзус четврта контролна група за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0084, 0.0194$), останатите процентуални разлики се несигнификантни.

Фактор II хетерозигот со 23.5% се регистрира во првата група, со 13.2% во втората група, со 5.9% во третата и со 5.5% во четвртата контролна група. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ помеѓу прва група верзус трета група и прва група верзус четврта група (Difference test, $p = 0.0352, p = 0.0269$), останатите процентуални разлики се несигнификантни (табела и графикон бр. 22).

Табела бр. 22 Приказ на застапеност на тромбофилни мутации

Мутации	I		II		III		IV	
	број	%	број	%	број	%	број	%
Нема	2	4.7	6	15.8	6	17.6	13	36.1
Фактор II хетерозигот	10	23.5	5	13.2	2	5.9	2	5.5
Фактор V Leiden хетерозигот	10	23.5	4	10.5	7	20.6	1	2.8
MTHFR хетерозигот	15	34.9	15	39.5	18	52.9	20	55.6
Фактор II хомозигот			1	2.6				
Фактор V Leiden хомозигот	2	4.7						
MTHFR хомозигот	21	48.8	15	39.5	7	20.6	2	5.5
Вкупно	43	100.0	38	100.0	34	100.0	36	100.0



Графикон бр. 22 Приказ на застапеност на тромбофилни мутации

7.23. ЗАСТАПЕНОСТ НА КОМБИНИРАНИ ТРОМБОФИЛНИ МУТАЦИИ

Комбинираните тромбофилни мутации се застапени кај 32.6% од жените во првата група, кај 21.1% од жените во втората група, кај 17.6% од жените во третата група и кај 5.6% од жените во контролната група. Процентуалната разлика која се регистрира е статистички сигнификантна помеѓу првата испитувана група верзус контролната група за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0030$), останатите процентуални разлики се несигнификантни.

Во првата група од комбинираните тромбофилни мутации најмногу со 9.3% (по четири пациентки) се застапени комбинациите Фактор II хетерозигот + МТНFR хетерозигот и Фактор V Leiden хетерозигот + МТНFR хетерозигот, со 7.0% (три пациентки) е застапена комбинацијата Фактор V Leiden хетерозигот + МТНFR хомозигот, комбинациите Фактор II хетерозигот + Фактор V Leiden хетерозигот и Фактор II хетерозигот + МТНFR хомозигот и Фактор V Leiden хомозигот + МТНFR хомозигот со 2.3% (по една пациентка) (таб. 23).

Табела бр. 23 Приказ на застапеност на комбинираните тромбофилни мутации во првата испитувана група

Прва група	број	%
Нема	2	4.7
Фактор II хетерозигот	4	9.3
Фактор II хетерозигот + Фактор V Leiden хетерозигот	1	2.3
Фактор II хетерозигот + МТНFR хетерозигот	4	9.3
Фактор II хетерозигот + МТНFR хомозигот	1	2.3
Фактор V Leiden хетерозигот	2	4.7
Фактор V Leiden хетерозигот + МТНFR хетерозигот	4	9.3
Фактор V Leiden хетерозигот + МТНFR хомозигот	3	7.0
МТНFR хетерозигот	7	16.3
Фактор V Leiden хомозигот + МТНFR хомозигот	1	2.3
МТНFR хомозигот	14	32.6

Во втората група од комбинациите најмногу со 10.5% (четири пациентки) е застапена комбинацијата Фактор II хетерозигот + МТНFR хетерозигот, со 4.3% (две пациентки) застапена е комбинацијата Фактор V Leiden хетерозигот + МТНFR хетерозигот, со 2.6% (по една пациентка) се застапени комбинациите Фактор II хетерозигот + МТНFR хомозигот и Фактор V Leiden хетерозигот + МТНFR хомозигот (таб. 24).

Табела бр. 24 Приказ на застапеност на комбинирани тромбофилни мутации во втората испитувана група

Втора група	број	%
Нема	6	15.8
Фактор II хетерозигот + МТНFR хетерозигот	4	10.5
Фактор II хетерозигот + МТНFR хомозигот	1	2.6
Фактор V Leiden хетерозигот	1	2.6
Фактор V Leiden хетерозигот + МТНFR хетерозигот	2	4.3
Фактор V Leiden хетерозигот + МТНFR хомозигот	1	2.6
МТНFR хетерозигот	9	23.7
Фактор II хомозигот	1	2.6
МТНFR хомозигот	13	34.2

Во третата група од комбинирани тромбофилни мутации најмногу со 8.8% (три пациентки) е застапена комбинацијата Фактор V Leiden хетерозигот + МТНFR хетерозигот, со 5.9% (две пациентки) е застапена комбинацијата Фактор V Leiden хетерозигот + МТНFR хомозигот, и комбинацијата Фактор II хетерозигот + МТНFR хетерозигот со 2.9% (една пациентка) (таб.25).

Табела бр. 25 Приказ на застапеност на комбинирани тромбофилни мутации во третата испитувана група

Трета група	број	%
Нема	6	17.6
Фактор II хетерозигот	1	2.9
Фактор II хетерозигот+ МТНFR хетерозигот	1	2.9
Фактор V Leiden хетерозигот	2	5.9
Фактор V Leiden хетерозигот + МТНFR хетерозигот	3	8.8
Фактор V Leiden хетерозигот+ МТНFR хомозигот	2	5.9
МТНFR хетерозигот	14	41.2
МТНFR хомозигот	5	14.7

Во четвртата т.е. контролната група од комбинациите со 2.8% (по една жена) се застапени комбинациите Фактор II хетерозигот + МТНFR хомозигот и Фактор V Leiden хетерозигот + МТНFR хетерозигот (таб.26).

Табела бр. 26 Приказ на застапеност на комбинирани тромбофилни мутации во четврта испитувана група

Четврта контролна група	број	%
Нема	13	36.1
Фактор II хетерозигот	1	2.8
Фактор II хетерозигот + МТНFR хомозигот	1	2.8
Фактор V Leiden хетерозигот+. МТНFR хетерозигот	1	2.8
МТНFR хетерозигот	19	52.8
МТНFR хомозигот	1	2.8

Се регистрира поврзаност помеѓу МТНFR хомозигот и неповолниот исход на бременост (прва испитувана група) за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 17.7865, $p = 0.000024$).

Се регистрира поврзаност помеѓу МТНFR хомозигот и инфертилитетот (втора испитувана група) за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 12.0187, $p = 0.000526$).

Се регистрира поврзаност помеѓу Фактор II хетерозигот и неповолниот исход на бременост (прва испитувана група) за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 4.7654, $p = 0.029036$).

Помеѓу останатите типови на мутации и испитуваните групи не се регистрираше статистички сигнификантна поврзаност за $p > 0.05$.

Не се регистрира поврзаност помеѓу Фактор II хетерозигот во првата група во однос на останатите мутации за $p > 0.05$ (Pearson Chi-square: 1.2064, $p = 0.272052$).

Не се регистрира поврзаност помеѓу Фактор II хетерозигот во втората група во однос на останатите мутации за $p > 0.05$ (Pearson Chi-square: 0.3242, $p = 0.569094$).

Не се регистрира поврзаност помеѓу Фактор II хетерозигот во третата група во однос на останатите мутации за $p > 0.05$ (Pearson Chi-square: 0.1022, $p = 0.749176$).

Не се регистрира поврзаност помеѓу Фактор V Leiden хетерозигот во првата група во однос на останатите мутации за $p > 0.05$ (Pearson Chi-square: 2.6664, $p = 0.102621$).

Не се регистрира поврзаност помеѓу Фактор V Leiden хетерозигот во втората група во однос на останатите мутации за $p > 0.05$ (Pearson Chi-square: 0.78, $p = 0.377141$).

Не се регистрира поврзаност помеѓу Фактор V Leiden хетерозигот во третата група во однос на останатите мутации за $p > 0.05$ (Pearson Chi-square: 3.3823, $p = 0.065900$).

Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу MTHFR хетерозигот во првата група во однос на останатите мутации за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 20.9962, $p = 0.000000$).

Според вкрстениот однос MTHFR хетерозигот не преставува ризик фактор напротив делува протективно (ја намалува шансата) за тромбофилијата $OR = 0.0872(0.0278-0.2734)$ во првата група.

Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу MTHFR хетерозигот во втората група во однос на останатите мутации за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 11.1815, $p = 0.000826$).

Според вкрстениот однос MTHFR хетерозигот не преставува ризик фактор наспроти делува протективно (ја намалува шансата) за тромбофилијата $OR=0.1500(0.0465-0.48364)$ во втората група.

Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу MTHFR хетерозигот во третата група во однос на останатите мутации за $p<0.05$ (Pearson Chi-square: 4.6014, $p=0.031946$).

Според вкрстениот однос MTHFR хетерозигот не преставува ризик фактор наспроти делува протективно (ја намалува шансата) за тромбофилијата $OR=0.2813(0.0856-0.9236)$ во третата група.

Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу MTHFR хомозигот во првата група во однос на останатите мутации за $p<0.05$ (Pearson Chi-square: 6.9387, $p=0.008435$).

Според вкрстениот однос MTHFR хомозигот преставува ризик ја зголемува шансата за неповолен исход на бременоста за шест и пол пати ($OR=6.5270(1.3979-30.4754)$) во првата група.

Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу MTHFR хомозигот во втората група во однос на останатите мутации за $p<0.05$ (Pearson Chi-square: 6.3921, $p=0.008466$).

Според вкрстениот однос MTHFR хомозигот преставува ризик ја зголемува шансата за инфертилитет за приближно за седум пати ($OR=6.9000(1.4207-33.1519)$) во втората група.

Се регистрира статистички несигнификантна асоцијација помеѓу MTHFR хомозигот во третата група во однос на останатите мутации за $p>0.05$ (Pearson Chi-square: 1.7660, $p=0.183879$).

7.24. ДЕФИЦИТ НА АНТИТРОМБИН III, ПРОТЕИН C И ПРОТЕИН S

Дефицитот на АТ III се регистрира кај една пациентка во првата група и кај една пациентка во третата испитувана група .

Дефицитот на PC се регистрира кај една пациентка во првата група .

Дефицитот на PS се регистрира кај 9.3% од пациентките во првата група, кај 10.5% од пациентките од втората испитувана група, кај 2.9% од пациентките од третата група и кај 5.6% во четвртата контролна група (таб. 27).

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу дефицитот на PS помеѓу четирите групи е статистички несигнификантен за $p > 0.05$.

Табела бр. 27 Дистрибуција на пациентките во однос на дефицитот на АТ III, PC и PS во четирите групи

АТ III	I		II		III		IV	
	број	%	број	%	број	%	број	%
<50	1	2.3			1	2.9		
>50	42	97.7	36	100.0	30	88.3	36	100.0
недостасува					3	8.8		
PC	I		II		III		IV	
	број	%	број	%	број	%	број	%
<50	1	2.3						
>50	42	97.7	36	100.0	31	91.2	36	100.0
недостасува					3	8.8		
PS	I		II		III		IV	
	број	%	број	%	број	%	број	%
<50	4	9.3	4	10.5	1	2.9	2	5.6
>50	39	90.7	34	89.5	30	88.3	35	94.4
недостасува					3	8.8		

AFA и LA кај жените од сите групи се негативни што е во согласност со инклузионите критериуми.

7.25. ПРОСЕЧНО ВРЕМЕ НА ЗАБРЕМЕНУВАЊЕ И ТРОМБОФИЛНИ МУТАЦИИ

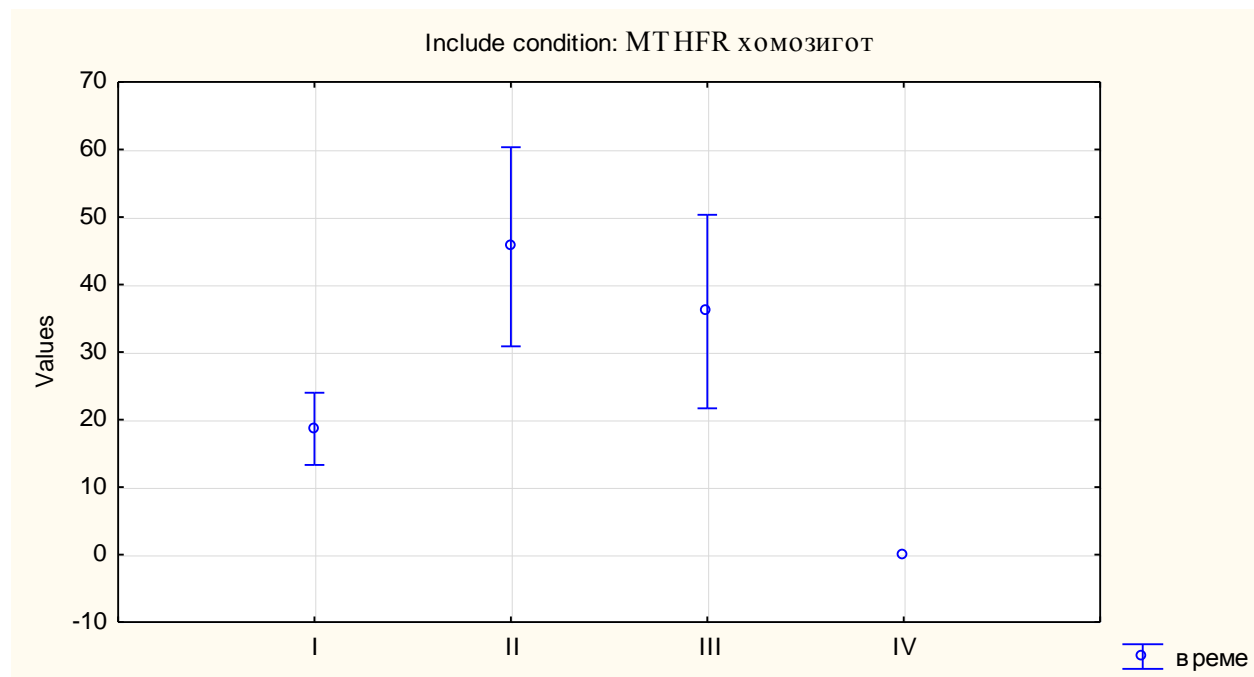
Просечното време на забременување во првата група каде е регистрирано MTHFR хомозигот изнесува 18.6 ± 11.1 месец, во втората група е најголем и изнесува 45.6 ± 26.6 месеци и во третата група изнесува 36.0 ± 15.5 месеци (таб и граф.28).

Според Analysis of Variance U тест разликата помеѓу просечните вредности на време на забременување е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.000336$) (таб 28а).

Според Post hoc Tukey HSD тест разликата се должи на статистички сигнификантната разлика помеѓу I група верзус II група ($p = 0.000997$) (таб 28б).

Табела бр. 28 Приказ на просечното време на забременување во групите во однос на регистриран MTHFR хомозигот

Група	Просек	N	Стд.Дев
I	18.6	19	11.11661
II	45.6	15	26.62115
III	36.0	7	15.49193
IV	0	2	



Графикон бр. 23 Приказ на просечното време на забременување во групите во однос на регистриран MTHFR хомозигот

Табела бр 28а Приказ на Analysis of Variance тест

SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
8157.979	3	2719.326	13586.02	39	348.3595	7.806092	0.000336

Табела бр 28б Приказ на Tukey HSD

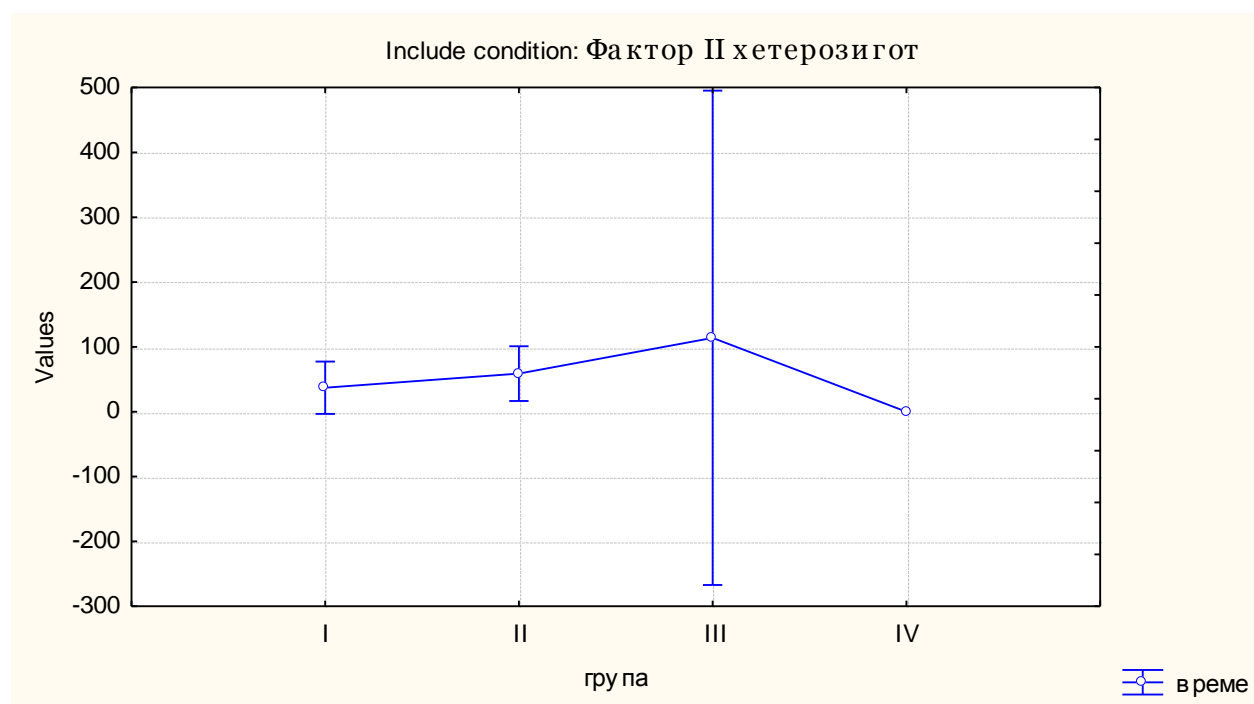
	{1} - M=18.632	{2} - M=45.600	{3} - M=36.000
I {1}		0.000997	0.169639
II {2}	0.000997		0.677415
III {3}	0.169639	0.677415	

Просечното време на забременување во првата група каде е регистриран Фактор II хетерозигот изнесува 37.2 ± 56.4 месец, во втората група е најголем и изнесува 58.8 ± 34.0 месеци и во третата група изнесува 114.0 ± 42.4 месеци (таб и граф. 29).

Според Analysis of Variance U тест разликата помеѓу просечните вредности на време на забременување каде е регистриран Фактор II хетерозигот е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ ($p = 0.137196$) (таб 29а).

Табела бр. 29 Приказ на просечното време на забременување во групите во однос на регистриран Фактор II хетерозигот

Група	Просек	N	Стд.Дев
I	37,2	10	56,4
II	58,8	5	34,0
III	114,0	2	42,4
IV	0	2	



Графикон бр.24 Приказ на просечното време на забременување во групите во однос на регистриран Фактор II хетерозигот

Табела бр. 29а Приказ на Analysis of Variance тест

SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
15052,55	3	5017,516	35078,40	15	2338,560	2,145558	0,137196

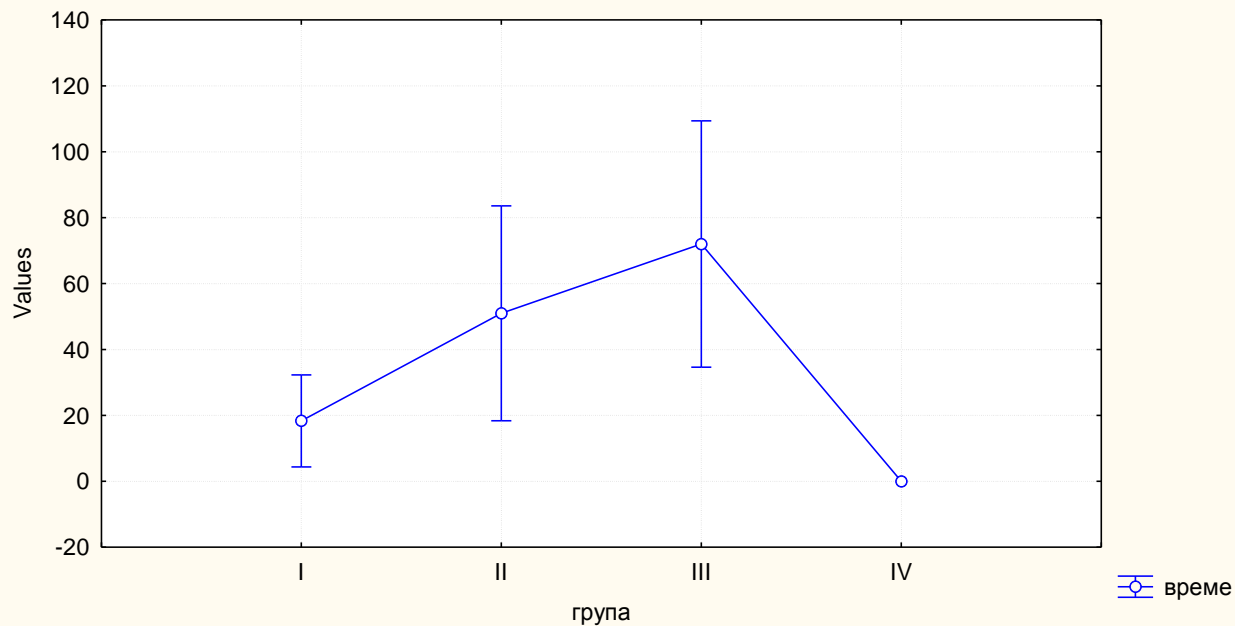
Просечното време на забременување во првата група каде е регистриран Фактор V Leiden хетерозигот изнесува 18.3±18.1 месеци, во втората група изнесува 51.0±20.65месеци и најголем во третата група изнесува 72.0±40.4 месеци(таб и граф.30).

Според Analysis of Variance U тест разликата помеѓу просечните вредности на време на забременување е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.007621$) (таб. 30а).

Според Post hoc Tukey HSD тест разликата се должи на статистички сигнификантната разлика помеѓу I група верзус III група ($p = 0.007929$) (таб.30б).

Табела бр.30 Приказ на просечното време на забременување во групите во однос на регистриран Фактор V Leiden хетерозигот

Група	Просек	N	Стд.Дев
I	18,3	9	18,15213
II	51,0	4	20,49390
III	72,0	7	40,41784
IV	0	1	



Графикон бр.25 Приказ на просечното време на забременување во групите во однос на регистриран Фактор V Leiden хетерозигот

Табела бр. 30а Приказ на Analysis of Variance тест

SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
13431,23	3	4477,077	13697,61	17	805,7417	5,556466	0,007621

Табела бр.30б Приказ на Tukey HSD

	{1} - M=18,333	{2} - M=51,000	{3} - M=72,014
I {1}		0,258791	0,007929
II {2}	0,258791		0,646446
III {3}	0,007929	0,646446	

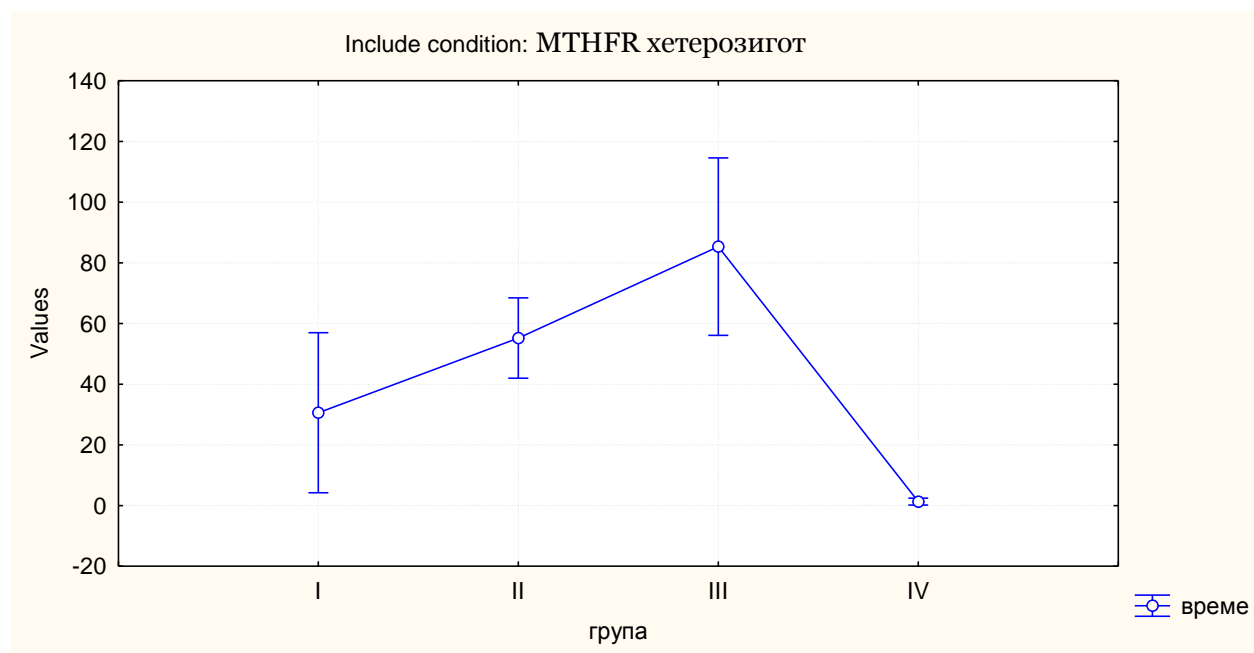
Просечното време на забременување во првата група каде е регистриран MTHFR хетерозигот изнесува 30.6 ± 47.6 месеци, во втората група изнесува 55.2 ± 23.9 месеци, најголем во третата група изнесува 85.35 ± 58.8 месеци и во контролната група изнесува $1.3 \pm 23.92.4$ месеци (таб и граф.31).

Според Analysis of Variance U тест разликата помеѓу просечните вредности на време на забременување е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.000000$) (таб 31a).

Според Post hoc Tukey HSD тест разликата се должи на статистички сигнификантната разлика помеѓу I група верзус III група ($p = 0.001087$) и разлика помеѓу IV група II и III група ($p = 0.000995$, $p = 0.000153$) (таб.31б).

Табела бр.31 Приказ на просечното време на забременување во групите во однос на регистриран MTHFR хетерозигот

Група	Просек	N	Стд.Дев
I	30,6	15	47,62622
II	55,2	15	23,91413
III	85,35	18	58,77977
IV	1,3	20	2,43007



Графикон бр.26 Приказ на просечното време на забременување во групите во однос на регистриран MTHFR хетерозигот

Табела бр.31а Приказ на Analysis of Variance тест

SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
71518,14	3	23839,38	98610,25	64	1540,785	15,47223	0,000000

Табела бр.31б Приказ на Tukey HSD

	{1} - M=30,600	{2} - M=55,200	{3} - M=85,350	{4} - M=1,3000
I {1}		0,323899	0,001087	0,138432
II {2}	0,323899		0,135150	0,000995
III {3}	0,001087	0,135150		0,000153
IV {4}	0,138432	0,000995	0,000153	

7.26. КОРЕЛАЦИЈА ПОМЕЃУ ВРЕМЕ НА ЗАБРЕМЕНУВАЊЕ И ФАМИЛИЈАРНА АНАМНЕЗА ЗА ТРОМБОЗА

Табела бр. 32 Приказ на Spearman Rank Order Correlations помеѓу време на забременување и фамилијарна анамнеза за тромбоза во четирите групи

I група	фамил.анамнеза за тромбоза
време на забременување	0.035040
II група	
време на забременување	-0.116114
III група	
време на забременување	-0.014208
IV група	
време на забременување	0.305174

Според Spearman Rank Order Correlations помеѓу време на забременување и фамилијарна анамнеза за тромбоза во првата група се регистрира многу слаба позитивна ранг корелација (таб. 32).

Според Spearman Rank Order Correlations помеѓу време на забременување и фамилијарна анамнеза за тромбоза во втората група се регистрира слаба негативна ранг корелација (таб. 32).

Според Spearman Rank Order Correlations помеѓу време на забременување и фамилијарна анамнеза за тромбоза во третата група се регистрира многу слаба негативна ранг корелација (таб. 32).

Според Spearman Rank Order Correlations помеѓу време на забременување и фамилијарна анамнеза за тромбоза во четвртата група се регистрира слаба позитивна ранг корелација (таб. 32).

7.27. ДИСТРИБУЦИЈА НА ЖЕНИТЕ СПОРЕД БРОЈ НА БРЕМНОСТИ И ЖИВОРОДЕНИ ДЕЦА

Табела бр.33 Дистрибуција на жените од четирите групи според број на бремености и живородени деца

Број на бремености/ број на живородени/ I група	нема		едно		две		вкупно	
	број	%	број	%	број	%	број	%
1	6	100.0					6	100.0
2	10	100.0					10	100.0
3	8	47.1	9	52.9			17	100.0
4	1	12.5	6	75.0	1	12.5	8	100.0
6	1	100.0					1	100.0
10	1	100.0					1	100.0
Вкупно број на бремености	125		број на живородени				17	
II група								
Нема	14	100.0					14	100.0
1	14	100.0					14	100.0
2	4	66.7	2	33.3			6	100.0
3	2	66.7	1	33.3			3	100.0
4			1	100.0			1	100.0
Вкупно број на бремености	39		број на живородени				4	
III група								
Нема	13	100.0					13	100.0
1	6	85.7	1	24.3			7	100.0
2	9	90.0	1	10.0			10	100.0
3			1	100.0			1	100.0
5			1	100.0			1	100.0
6	2	100.0					2	100.0
Вкупно број на бремености	47		број на живородени				4	
IV група								
1	2	100.0					2	100.0
2	16	59.3	11	40.7			27	100.0
3	2	28.6	5	71.4			7	100.0
Вкупно број на бремености	77		број на живородени				52	

Во првата група кај 43 пациентки со 125 бремености се регистрираат 17 или 13.6% живородени.

Во втората група кај 38 пациентки со 39 бремености се регистрираат 4 или 10.3% живородени.

Во третата група кај 34 пациентки со 47 бремености се регистрираат 4 или 11.8% живородени.

Во четвртата контролна група кај 36 пациентки со 77 бремености се регистрираат 52 живородени или 67.5%.

Процентуалната разлика помеѓу контролната четврта група верзус I, II, III група е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0000$) (таб.33).

7.28. ДИСТРИБУЦИЈА НА ЖЕНИТЕ СПОРЕД БРОЈ НА ИНСЕМИНАЦИИ И ЖИВОРОДЕНИ ДЕЦА

Табела бр.34 Дистрибуција на жените од четирите групи според број на инсеминации и живородени деца

Број на инсеминации/ број на живородени/ I група	Нема		Едно	
	број	%	број	%
1	1	100.0		
II група				
Нема	18	85.7	3	14.3
1	5	100.0		
2	4	100.0		
3	4	80.0	1	20.0
4	3	100.0		
<i>Вкупен број на инсеминации 40</i>	<i>број на живородени 4</i>			
III група				
Нема	15	83.3	3	6.7
1	1	100.0		
2	1	100.0		
3	4	100.0		
4	7	100.0		
5	1	100.0		
6			1	100.0
7	1	100.0		
<i>Вкупен број на инсеминации 61</i>	<i>број на живородени 4</i>			

Во првата група кај една пациентка е направена инсеминација и нема живородено.

Во втората група кај 38 пациентки направени се 40 инсеминации се регистрираат 4 живородени или 10.0%.

Во третата група кај 34 пациентки со направени се 61 инсеминација се регистрираат 4 живородени или 6.6%.

Во четвртата контролна група нема инсеминации.

7.29. ДИСТРИБУЦИЈА НА ЖЕНИТЕ СПОРЕД БРОЈ НА ИВФ И ЖИВОРОДЕНИ ДЕЦА

Во првата и четвртата контролна група нема ИВФ.

Во втората група кај 38 пациентки направени се 34 ИВФ се регистрираат 4 живородени или 11.8%.

Во третата група кај 34 пациентки направени се 147 ИВФ се регистрираат 4 живородени или 2.7%.

Табела бр.35 Дистрибуција на жените од четирите групи според број на ИВФ и живородени деца

Број на ИВФ / број на живородени/ II група	Нема		Едно	
	број	%	број	%
Нема	13	76.5	4	23.5
1	10	100.0		
2	9	100.0		
3	2	100.0		
Вкупен број на ИВФ	34		број на живородени	4
III група				
3	14	100.0		
4	7	77.8	2	22.2
5	4	80.0	1	20.0
6	1	100.0		
7	1	50.0	1	50.0
8	3	100.0		
Вкупен број на ИВФ	147		број на живородени	4

7. ДИСКУСИЈА

При споредба на социо-демографските и анамнестичките податоци помеѓу жените кои ги испитавме, имаше статистичка разлика за $p < 0.05$ помеѓу просечните вредности на **возраст**. Според Post hoc Tukey HSD тест разликата се должи на статистички сигнификантната разлика помеѓу I група верзус II и III група ($p=0.014823$, $p= 0.000008$), и III група верзус IV група ($p=0.002615$). Така, во првата група на жени со губиток на бременост (30.7 год.) просечната возраст беше значајно пониска во однос на жените со инфертилитет (33.8 год.) и неуспешна ИВФ (36.7 год.), а кај жените со неуспешно ИВФ беше сигнификатно повисока верзус жените во контролната група (36.7 наспроти 32.8 години).

Во однос на **местото на живеење**, во нашата студија се покажа значајно висока застапеност на жените од сите четири групи што живеат во град (88.4%, 86.8%, 85.3% и 80.6%).

Етничката структура на испитаните жени одговара на националната застапеност во државата и во сите четири групи покажа најголем процент на Македонки (72.1%, 78.9%, 85.3%, 69.5%), а потоа следат Албанките (20.9%, 7.9%, 11.8, 19.4%) и останатите националности во кои спаѓаат Турчинки, Бошњачки и други (7%, 13.2%, 2.9%, 11.1%).

Нивото на образование на жените беше статистички сигнификатно ($p=0.0176$) само во првата испитувана група со неповолен исход на бременост, односно процентуалната разлика која се регистрира во однос на средното и високото образование. Останатите разлики беа статистички незначајни. Во контролната група беа застапени сите три степени на образование, додека во првите три групи немаше жени со основно образование.

Бременост не се регистрираше кај 36.8% од жените со инфертилитет и кај 38.2% од жените со неуспешни ИВФ, а процентуалната разлика е несигнификантна за $p > 0.05$. Во првата група на жени со неповолен исход на бременост во најголем процент од 39.5% се регистрираа по три бремености, кај 23.3% се регистрираа две бремености, кај 18.6% четири бремености. Во оваа група се регистрираше една пациентка со 6 и една со 10 бремености. Во втората група со инфертилитет кај 36.8% се регистрираше една бременост,

кај 15.8% се регистрираа две бремености, кај 7.9% три бремености и кај 2.7% четири бремености. Во третата група со неуспешни ИВФ кај 29.4% се регистрираа две бремености, кај 20.6% се регистрираше по една бременост. Кај две пациентки се регистрираа шест бремености. Во четвртата контролна група кај 75.0% се регистрираа две бремености и кај 19.4% три бремености, а само кај две жени се регистрираше по една бременост.

Во однос на **живородените деца** се регистрираше статистички сигнификантна разлика меѓу трите испитувани групи ($p=0.0097$, $p=0.0000$, $p=0.0000$). Во првата испитувана група 62.8% од жените немаат живородени деца, 34.9% имаат едно дете и 2.3% имаат две живородени деца. Во втората група на жени со инфертилитет има највисок процент т.е. 89.5% од жените немаат живородено дете, наспроти 10.5% кои имаат едно живородено дете. Во третата група 88.2% немаат живородени деца и 11.8% имаат едно живородено дете. Во контролната група едно живородено дете се регистрира кај 55.6%, две живородени деца кај 44.4%. Добивме статистички значајна разлика помеѓу втората верзус првата ($p=0.0054$) и третата верзус првата ($p=0.0116$) испитувана група според немањето на живородени деца.

Ниту една жена од контролната група нема **мртвородени деца**. Во нашата студија добивме статистички сигнификантна разлика ($p=0.0000$) во првата испитувана група, 76.7% од жените немаат мртвородено, 20.9% имаат едно мртвородено дете и 2.3% имаат две мртвородени деца. Во втората и третата испитувана група кај 97.4% и 97.1% не се регистрираат мртвородени деца, односно се регистрира само едно мртвородено во двете групи.

Спонтани абортуси во најмал процент од 11.6% не се регистрираат кај жените од првата испитувана група, потоа следат жените од третата група со 44.1%, жените од втората група со 65.8% и со 94.4% жените од контролната група. Во нашата студија процентуалната разлика во однос на нерегистрирањето на спонтани абортуси е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (IV vs I- $p=0.0000$, IV vs III- $p=0.0000$, IV vs II- $p=0.0007$; II vs I - $p=0.0000$; III vs I- $p=0.0012$), останатите процентуални разлики се несигнификантни. Еден спонтан абортус во првата испитувана група се регистрира кај 37.2% , во втората група кај 18.4%, во третата група кај 26.5% и во контролната група кај

5.6%. Два спонтани абортуси во првата испитувана група се регистрира кај 37.2%, во втората група кај 13.2%, и во третата група кај 23.5%. Три спонтани абортуси во првата испитувана група се регистрира кај 9.3% и во втората група кај 2.6%. Четири, шест и девет на број спонтани абортуси се регистрираат во првата и третата испитувана група.

Историја на **артифициелни абортуси** немаат жените во првата, третата и четвртата-контролна група. Единствено две жени од втората испитувана група со инфертилитет имале по еден односно два артифициелни абортуси.

Во нашата студија процентуалната разлика во однос на **предвременото породување** е статистички сигнификантна помеѓу прва верзус втора и прва верзус четврта контролна група за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0207$, $p = 0.0027$). Во најголем дел кај жените од сите четири групи нема предвременно породување (72.1%, 92.1%, 85.3% и 97.2%).

Анамнестички податок за **пreekлампсија** имаше само кај жените во првата (14%) и втората испитувана група (2.6%). Ниту една жена од третата и четвртата контролна група во нашата студија немаше пreekлампсија.

Просечното **време на забременување** во првата група изнесува 23.1 ± 29.8 м, во ранг од 0 до 192 месеци. Просечното време на забременување во втората група изнесува 51.9 ± 23.3 м, во ранг од 12 до 96 месеци. Просечното време на забременување во третата група изнесува 72.4 ± 53.5 м, во ранг од 0 до 240 месеци. Просечното време на забременување во четвртата- контролната група изнесува 1.3 ± 3.1 , во ранг од 0 до 15 во месеци. Според Analysis of Variance U тест разликата помеѓу просечните вредности на возраст е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.000000$). Според Post hoc Tukey HSD тест разликата се должи на статистички сигнификантната разлика помеѓу I група верзус II, III и IV група ($p = 0.000336$, $p = 0.000008$ $p = 0.014389$), и II група верзус III и IV група ($p = 0.036384$ $p = 0.000008$) и III верзус IV ($p = 0.000008$).

Испитуваните жени од сите четири групи во нашата студија дадоа податок за тоа дали и колку **инсеминации** направиле. Само една пациентка во првата група направила една инсеминација, додека 97.7% од жените во таа група немале ниту една инсеминација. Нешто повеќе од половина жени (55.3%) во втората група со инфертилитет немале ниту една инсеминација, 13.2% од жените имале една и три инсеминации, 10.5% имале две инсеминации и 7.9% имале четири инсеминации. Инсеминација не се регистрира во третата група кај 52.9%, три инсеминации кај 11.8%, кај 20.6% од пациентките четири и се регистрира само кај по една пациентка (2.9%) една, две, пет, шест и седум на број инсеминации. Ниту една жена од контролната група не направила инсеминација.

Нашата студија покажа дека ниту една жена од првата група со неповолен исход на бременост и во четвртата- контролна група не се подвргнала на процес на **ИВФ**. Во втората група на жени со инфертилитет 44.7% немале ни едно ИВФ, 26.3% од жените имале едно ИВФ, 23.7% две ИВФ и 5.3% три ИВФ. Во третата група со неуспешни најмалку три циклуси на ИВФ, 41.2% од жените имале три ИВФ, 26.5% имале четири ИВФ, 14.7% имале пет ИВФ, 2.9% имале шест ИВФ, 5.9% имале седум ИВФ, 8.8.% имале осум ИВФ.

Во однос на тоа дали жените во нашата студија примале **антикоагулантна и/или антиагрегантна терапија** добивме статистичка сигнификантна разлика помеѓу сите четири групи и тоа IV vs I $p=0.0028$; IV vs II и IV vs III $p=0.0000$; I vs III $p=0.0000$; II vs III $p=0.0062$. Немаше сигнификантна поврзаност помеѓу земањето на аспирин верзус останатите антикоагуланти во испитуваните групи за $p>0.05$. Добивме поврзаност помеѓу земањето на антикоагулантна терапија и неповолниот исход на бременост (прва испитувана група) за $p<0.05$ (Pearson Chi-square: 8.9447, $p=0.002782$), поврзаност помеѓу земањето на антикоагулантна терапија и инфертилитет (втора испитувана група) за $p<0.05$ (Pearson Chi-square: 18.5795, $p=0.000016$), поврзаност помеѓу земањето на антикоагулантна терапија и ИВФ (трета испитувана група) за $p<0.05$ (Pearson Chi-square: 41.7335, $p=0.000000$). Нашите резултати се во согласност со студијата на Makatsariya од Државниот медицински универзитет во Москва, во која биле испитани 59 пациентки со мултигени и комбинирани форми на тромбофилија кои имале повторувачки

неспецифични тромбози, губиток на бременост и повторувачки плацента-посредувани акушерски компликации. Сите пациентки примале нискомолекуларен хепарин, а дел од нив и антиагрегантна терапија. Биле родени 57 бебиња како резултат на рано започнатата терапија (60).

Во TREATS студијата за Тромбоза: Ризик и Економска Процена на Скрининг на Тромбофилија, направен е преглед на ризикот од клинички компликации при што биле опфатени 81 студија и тоа 9 за орална естрогена терапија, 72 за бременост и 8 за ортопедска хирургија. Највисок ризик во бременоста бил најден за мутацијата FVL и VTE, особено хомозиготни носители на оваа мутација се со 34 пати поголеми шанси да развијат VTE во бременост отколку оние без мутацијата. Сигнификантни ризици за индивидуални тромбофилични дефекти биле исто така воспоставени за рекурентни абортуси и абортуси во прво и второ тримесечје од бременоста; прееклампсија; абрупција на плацента и интраутерин застој во раст на плодот. Во поглед на ефективност од профилакса, базирано на расположливите податоци од 8 студии, аспирин во ниски дози и хепарин се покажале како најефективни во превенција на загуба на бременоста кај жени со тромбофилија во тек на бременоста, додека пак само аспирирот бил најефективен во превенција на минорни крвавења (50).

Fawzy и соработниците извеле проспективна, рандомизирана, single-blinded, плацебо контролирана студија со вклучени 160 жени со идиопатски рекурентни абортуси. Тие примале или само нискомолекуларен хепарин (еноксапарин), преднизон, аспирин во ниски дози и прогестерон, или плацебо откако била потврдена бременоста. Стапките на живородени биле 85% во групата со комбинирана терапија и 81% во групата со само нискомолекуларен хепарин наспроти 48% од жените што примале само плацебо ($p < 0.05$) (61).

Carр и соработниците во кохортна студија вклучиле 85 жени со рекурентни абортуси и наследна тромбофилија, од кои 37 жени примале еноксапарин 40мг, а 48 не примале. Дури 26 од 37 (70.2%) од жените што примале еноксапарин имале живи раѓања споредено со 21 од 48 (43.8%) нетретирани жени ($p < 0.02$) (62). Слични резултати биле пријавени кај жени со наследна тромбофилија и компликации во доцна бременост кои биле третирани во следната бременост со нискомолекуларен хепарин (63,64).

Минати заболувања не се регистрираат кај 90.7% од првата група, кај 94.1% од третата група и кај 91.7% од контролната група. Најголем процент на минати заболувања (34.2%) добивме кај жените од втората група со инфертилитет, со статистички сигнификантна процентуална разлика во однос на останатите три групи (II vs I $p=0.0060$; II vs III $p=0.0032$, II vs IV $p=0.0068$).

Нашата студија покажа дека **тегоби во бременоста** имале 94.1% од жените во третата група, 83.3% во контролната група, 78.9% во втората група и 69.8% во првата група, односно се регистрираат во сите четири групи.

Историја на **претходни операции** имаше кај повеќе од половина односно 58.8% од жените во третата испитувана група, потоа кај 16.3% од жените во првата група, кај 18.4% во втората група и кај 19.4% во контролната група. Процентуалната разлика помеѓу третата група верзус останатите е статистички сигнификантна за $p<0.05$ (Difference test, $p=0.0001$; $p=0.0004$; $p=0.0007$).

Во однос на **суплементација со витамински препарати** во тек на бременоста или во подготовката за бременост добивме интересни резултати, односно 83.3% од жените во контролната група консумирале витамини во бременоста наспроти 76.7% во првата група, 55.3% во втората група и 55.9% во третата група. Разликата помеѓу контролната верзус втората и третата група се покажа статистички сигнификантна за $p<0.05$ (Difference test, $p=0.0093$, $p=0.0124$), што значи дека според нашата студија инфертилитетот и неуспешните ИВФ се почести кај жените кои не примале витаминска суплементација. Се покажа и статистички сигнификантна процентуална разлика во однос на земањето на витамини помеѓу првата група верзус втората група за $p<0,05$ (Difference test, $p=0.0415$). Balogun и соработниците во систематски преглед на 40 студии со вклучени 276,820 жени и 278,413 бремености установиле дека земање на било какви витамински суплементи пред или во рана бременост не превенира појава на спонтан абортус. Сепак, доказите покажале дека жените што примаат мултивитамини плус железо и фолна киселина го намалуваат ризикот за мртвородено. Нема доволно докази да се испитаат ефектите на различни комбинации на витамини врз спонтан абортус и исход од спонтан абортус (65).

Keats, Haider и Bhutta во Cochrane систематски преглед на 20 студии што вклучила 141,849 жени пронашле дека ефектот на суплементи со мулти-микронутриенти со железо и фолна киселина подобруваат некои исходи на раѓањата. Бремените жени кои примале суплементи со мулти-микронутриенти имале помалку предвремено родени, како и помалку раѓања на бебиња со ниска родилна тежина и SGA (мали за гестациска возраст) бебиња (66).

Во нашата студија не добивме сигнификантна поврзаност помеѓу **пушењето цигари** верзус неповолниот исход на бременоста, инфертилитетот и неуспешната ИВФ, што е во согласност со студиите на Zhang и соработниците, Wilcox и соработниците кои го испитувале влијанието на пушењето врз рекурентниот губиток на бременоста (67,68). Слична поголема студија кај ран губиток на бременост после ИВФ извеле Winter и соработниците при што докажале поврзаност со пушењето (69). Препорака на ESHRE е да се информираат паровите со рекурентен губиток на бременост дека пушењето може да има негативно влијание на нивните шанси за живо раѓање и затоа се препорачува прекин на пушење.

Позитивна анамнеза за тромбоза во фамилијата имаше кај 13.9% од жените во контролната група наспроти 21.2% во втората група, 23.5% во третата група и 34.9% во првата испитувана група. Добивме статистички сигнификантна процентуалната разлика помеѓу првата испитувана група верзус контролната група за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0326$), останатите процентуални разлики се несигнификантни. Се регистрира поврзаност помеѓу наследната тромбофилија и неповолниот исход на бременост за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 4.5682, $p = 0.032571$).

Во однос на **застапеноста на тромбофилните мутации**, во најголем процент мутации **не** се регистрираат поединечно или во комбинација во контролната група кај 36.1%, потоа во третата група кај 17.6%, втората група кај 15.8% и во најмал процент од 4.7% во првата група. Со тоа добивме статистички сигнификантна разлика помеѓу првата испитувана и четвртата контролна група за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0008$), останатите процентуални разлики се несигнификантни.

Фактор V Leiden хетерозигот е најчест со 23.5% во првата група, потоа со 20.6% во третата и со 10.5% во втората група, а најредок е во четвртата контролна група со 2,8%. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна помеѓу првата верзус четвртата контролна група и третата верзус четвртата контролна група за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0084, 0.0194$), останатите процентуални разлики се несигнификантни.

МТНFR хомозигот се регистрира во најголем процент од мутациите во првата група на жени со неповолен исход на бременоста кај 48.8%, во втората група на жени со инфертилитет кај 39.5% МТНFR хомозигот и МТНFR хетерозигот, во третата група на жени со неуспешни ИВФ кај 52.9% МТНFR хетерозигот и во четвртата контролна група кај 55.6% МТНFR хетерозигот, со несигнификантни процентуални разлики за $p > 0.05$.

Фактор II хетерозигот е најзастапен со 23.5% во првата група, со 13.2% во втората група, со 5.9% во третата и со 5.5% во контролната група. Статистички сигнификантна разлика за $p < 0.05$ е помеѓу прва група верзус трета група и прва група верзус контролна група (Difference test, $p = 0.0352, p = 0.0269$), останатите процентуални разлики се несигнификантни.

Нашата студија покажа присуство на комбинирани тромбофилни мутации кај 32.6% од жените во првата група, кај 21.1% од жените во втората група, кај 17.6% од жените во третата група и кај 5.6% од жените во контролната група.

Во првата група на жени со неповолен исход на бременост најчесто се застапени комбинациите Фактор II хетерозигот + МТНFR хетерозигот и FVL хетерозигот + МТНFR хетерозигот со 9.3%, потоа со 7.0% комбинацијата Фактор V Leiden хетерозигот + МТНFR хомозигот, и најмалку комбинациите Фактор II хетерозигот + FVL хетерозигот и Фактор II хетерозигот + МТНFR хомозигот и FVL хомозигот + МТНFR хомозигот со 2.3%.

Во втората група од комбинациите најзастапена со 10.5% е комбинацијата Фактор II хетерозигот + МТНFR хетерозигот, со 4.3% застапена е комбинацијата FVL хетерозигот + МТНFR хетерозигот, со 2.6% се застапени комбинациите Фактор II хетерозигот + МТНFR хомозигот и FVL хетерозигот + МТНFR хомозигот.

Во третата група најзастапена е комбинацијата FVL хетерозигот + МТНFR хетерозигот со 8.8%, поретко со 5.9% е застапена комбинацијата FVL хетерозигот +

МТНFR хомозигот и најретко комбинацијата Фактор II хетерозигот + МТНFR хетерозигот со 2.9%.

Во контролната група застапени се комбинациите Фактор II хетерозигот + МТНFR хомозигот и FVL хетерозигот + МТНFR хетерозигот со 2.8%.

Во нашата студија се докажа поврзаност помеѓу МТНFR хомозигот и неповолниот исход на бременост за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 17.7865, $p = 0.000024$), како и поврзаност помеѓу МТНFR хомозигот и инфертилитетот за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 12.0187, $p = 0.000526$).

Се покажа поврзаност помеѓу Фактор II хетерозигот и неповолниот исход на бременост за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 4.7654, $p = 0.029036$).

Нашето истражување покажа статистички сигнификантна асоцијација помеѓу МТНFR хетерозигот во првата, втората и третата група во однос на останатите мутации за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 20.9962, $p = 0.000000$; Pearson Chi-square: 11.1815, $p = 0.000826$; Pearson Chi-square: 4.6014, $p = 0.031946$). Според вкрстениот однос МТНFR хетерозигот не преставува ризик фактор, напротив делува протективно (ја намалува шансата) за тромбофилијата $OR = 0.0872(0.0278-0.2734)$ во првата група, за $OR = 0.1500(0.0465-0.48364)$ во втората група и за $OR = 0.2813(0.0856-0.9236)$ во третата група.

Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу МТНFR хомозигот во првата и втората група во однос на останатите мутации за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 6.9387, $p = 0.008435$; Pearson Chi-square: 6.3921, $p = 0.008466$). Според вкрстениот однос МТНFR хомозигот преставува ризик и ја зголемува шансата за неповолен исход на бременоста за шест и пол пати ($OR = 6.5270(1.3979-30.4754)$) во првата група и ја зголемува шансата за инфертилитет за приближно за седум пати ($OR = 6.9000(1.4207-33.1519)$) во втората група.

Во нашето истражување добивме статистички несигнификантна асоцијација помеѓу МТНFR хомозигот во третата група во однос на останатите мутации за $p > 0.05$ (Pearson Chi-square: 1.7660, $p = 0.183879$).

Иако не беше тема на докторската дисертација, ние кај сите испитанички ги испитавме и AFA и LA, додека податоци за AT III, PC, PS ни недостасуваа од само три

пациентки во третата група. AFA и LA кај жените од сите групи беа негативни што е во согласност со инклузионите критериуми. Оние жени со позитивни AFA и LA беа исклучени од студијата. Лесно намалено ниво на AT III се регистрира кај една пациентка во првата група и кај една пациентка во третата испитувана група. Лесно намалено ниво на PC се регистрира кај една пациентка во првата група. Лесно намалено ниво на PS се регистрира кај 9.3% од пациентките во првата група, кај 10.5% од пациентките од втората испитувана група, кај 2.9% од пациентките од третата група и кај 5.6% во четвртата контролна група. Добивме статистички несигнификантна разлика за дефицитот на PS помеѓу четирите групи за $p > 0.05$.

Нашите резултати покажаа дека **просечното време на забременување** на жените со неповолен исход на бременост каде е регистрирано **MTHFR хомозигот** изнесува 18.6 ± 11.1 месец, кај жените со инфертилитет е најголем и изнесува 45.6 ± 26.6 месеци и кај жените со неуспешни ИВФ изнесува 36.0 ± 15.5 месеци, односно добивме статистички сигнификантна разлика помеѓу просечните вредности на време на забременување за $p < 0.05$ ($p = 0.000336$).

Просечното време на забременување кај жените со неповолен исход на бременост каде е регистриран **Фактор II хетерозигот** изнесува 37.2 ± 56.4 месец, кај жените со инфертилитет е најголемо и изнесува 58.8 ± 34.0 месеци и кај жените со неуспешно ИВФ изнесува 114.0 ± 42.4 месеци, но разликата е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ ($p = 0.137196$).

Просечното време на забременување кај жените со неповолен исход на бременост каде е регистриран **Фактор V Leiden хетерозигот** изнесува 18.3 ± 18.1 месеци, кај жените со инфертилитет изнесува 51.0 ± 20.65 месеци и најголемо кај жените со неуспешно ИВФ изнесува 72.0 ± 40.4 месеци, според кое нашето истражување покажа статистички сигнификантна разлика за $p < 0.05$ ($p = 0.007621$).

Просечното време на забременување кај жените со неповолен исход на бременост каде е регистриран **MTHFR хетерозигот** изнесува 30.6 ± 47.6 месеци, кај жените со инфертилитет изнесува 55.2 ± 23.9 месеци, најголем кај жените со неуспешно ИВФ изнесува 85.35 ± 58.8 месеци и во контролната група изнесува $1.3 \pm 23.92.4$ месеци, со што добивме статистички сигнификантна разлика за $p < 0.05$ ($p = 0.000000$).

Нашата студија покажа **несигнификантна корелација помеѓу времето на забременување и позитивната фамилна анамнеза за тромбоза** во сите четири групи.

Во однос на **дистрибуцијата на жените според бројот на бременостите и живородените** деца, во нашата студија кај 43 жени од првата група се регистрираат 125 бремености со 17 (13.6%) живородени деца; кај 38 жени во втората група со 39 бремености се регистрираат 4 (10.3%) живородени; кај 34 пациентки во третата група со 47 бремености се регистрираат 4 (11.8%) живородени и кај 36 пациентки во четвртата контролна група со 77 бремености се регистрираат 52 (67.5%) живородени деца. Добивме статистички сигнификантна разлика помеѓу контролната четврта група верзус I, II, III група е за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0000$).

Според **дистрибуцијата на жените во однос на бројот на инсеминации и живородени деца**, од 40 инсеминации кај 38 жени во втората група со инфертилитет се регистрираат 4 живородени (10.0%), а од 61 инсеминации кај 34 жени во третата група со неуспешни ИВФ се регистрираат 4 живородени (6.6%). Во првата група со неповолен исход на бременоста само една жена направила една инсеминација и нема живородено, наспроти четвртата контролна група каде ниту една жена нема направено инсеминација.

Во однос на **дистрибуцијата на жените според на бројот на ИВФ и живородени деца**, од вкупно 34 циклуси на ИВФ кај 38 жени во втората група со инфертилитет се регистрираат 4 живородени (11.8%), а од 147 циклуси на ИВФ кај 34 жени во третата група со неуспешни ИВФ се регистрираат 4 живородени (2.7%). Во првата група со неповолен исход на бременоста и четвртата контролна група каде ниту една жена нема направено ИВФ.

Наследна тромбофилија и неповолен исход на бременост

Иако многу студии на контрола и случај даваат податок за асоцијација помеѓу рекурентни губитоци на бременост и наследна тромбофилија, резултатите се хетерогени и природата на оваа асоцијација сеуште не е разјаснета (70).

Статистичка сигнификантна разлика за $p < 0.05$ е пронајдена помеѓу првата група на жени со неповолен исход на бременост и контролната група во однос на отсуството на тромбофилните мутации. Статистички сигнификантна разлика за Фактор II протромбин G20210A хетерозигот во нашата студија покажаа за $p < 0.05$ помеѓу прва група верзус трета група со неуспешно ИВФ и прва група верзус контролната група (Difference test, $p = 0.0352$, $p = 0.0269$); статистички сигнификантна разлика за Фактор V Leiden хетерозигот помеѓу првата испитувана верзус четвртата контролна група за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0084$) и поврзаност помеѓу MTHFR C677T хомозигот и неповолниот исход на бременост за $p < 0.05$ кои се конзистентни со податоците од литературата.

Kovac et al. во нивната студија нашол дека тромбофилијата е значително почеста кај жени со компликации поврзани со бременост во споредба со жените со нормални бремености, со 38% од жените со рекурентен фетален губиток и 54.5% од жените со fetus mortus in utero имале тромбофилија (71).

Jusic et al. ја истражил асоцијацијата на FVL, протромбин G20210A и MTHFR C677T кај жени со рекурентни губитоци на бременост. Резултатот покажал дека FVL и MTHFR C677T биле сигнификантно асоцирани со рекурентен губиток на бременост (72).

Kovacheva et al. ги испитале овие три мутации кај 156 жени со фетален губиток во различно тримесечје на бременоста и 80 жени како контролна група. Тие откриле дека FVL бил асоциран со сигнификантно зголемен ризик за рекурентен фетален губиток во второто и третото тримесечје, протромбин G20210A или MTHFR C677T бил многу почест во групата на жени со фетален губиток во прво тримесечје споредено со контролните жени (73).

Howard Carr и соработниците во студија на случај и контрола споредиле 108 жени со рекурентен абортус со 82 фертилни жени што родиле како контролна група и заклучиле дека тромбофилијата не е асоцирана со рекурентен губиток на бременост (74).

Студија на случај и контрола, спроведува и Martinelli со нејзините соработници, со вклучени жени со прв необјаснет доцен губиток на фетус споредени со жени со нормални бремености. 16% од испитуваната група имале мутација FVL или протромбин што е поврзано со приближно тројно зголемување на ризикот од доцен фетален губиток, а 13% биле хомозиготи на MTHFR (75).

Ozdemir и соработниците ја испитувале преваленцата на 12 тромбофилни генски мутации кај парови со рекурентен губиток на бременост. Тие нашле дека хомозиготност на MTHFR C677T кај жени со рекурентен губиток на бременост и хетерозиготност на FVL кај двајцата родители игра круцијална улога и би требало да се смета за ризик фактор во рекурентен губиток на бременост (76).

Наодите на студијата TREATS покажуваат дека тромбофилијата е асоцирана со зголемен ризик од ВТЕ и неповолен исход на бременост кај жени со тромбофилија во тек на бременост. Селективен скрининг базиран на претходна историја за ВТЕ е поеконмичен отколку универзален скрининг (77).

Jivraj и соработниците Rai, Underwood и Regan од Лондонскиот Империјал Колеџ ги испитале трите тромбофилни мутации (FVL, протромбин, MTHFR C677T) кај 357 парови со рекурентни спонтани абортуси и ги споредил со контролна група од 68 парови. Преваленцата на тромбофилни мутации била слична во двете групи, но нашле дека мултипли генетски тромбофилни мутации кај било кој партнер сигнификантно го зголемува ризикот од спонтани абортуси во следната бременост (78).

Sotiriadis и соработниците ја споредиле преваленцата на пет најчест тромбофилни полиморфизми и нивната комбинација кај жени со рекурентни спонтани абортуси и контролна група. Според нивните резултати сите пациенти со тромбофилија имале спонтани абортуси, но без статистичка сигнификантност поради малиот број на испитаници. Заклучиле дека комбинации на петте тромбофилни мутации се невообичаен настан со хетерогена шема и дека не го зголемува сигнификантно ризикот за спонтан абортус (79).

Не е индициран скрининг на наследна тромбофилија како иницијален пристап кај жените во Грција со рекурентен фетален губиток и негативна лична тромботична историја (80).

Направено е сумирање на 11 систематски прегледи и мета-анализи и пронајдена е асоцијација помеѓу MTHFR C677T полиморфизмот и рекурентните абортуси, посебно во азиската популација (81).

Ретроспективна кохортна студија во Копенхаген што опфатила 587 жени со необјаснети рекурентни абортуси покажала дека губиток на претходни невизуелизирани

бремености има негативно прогностичко влијание на следното живо раѓање и со тоа е клинички значајно (82).

Middeldorp прави обсервациско истражување за тоа дали тромбофилијата е причина или е асоцирана со компликациите на бременоста. Неповолниот исход на бременоста е асоциран со присуството на стекната или наследна тромбофилија и може да се смета за една од многуте причини за овие состојби (58).

Наследна тромбофилија и инфертилитет

Поврзаноста помеѓу тромбофилијата и инфертилитетот треба да се земе во обзир поради можноста од промените во хемостазата од тромбофилична природа на местото на имплантација. Оваа васкуларна промена влијае на трофобластната инвазија и плацентарна васкулатура при што ја отежнува имплантацијата на ембрионот (83). Поради тоа, врската помеѓу тромбофилијата и инфертилитетот останува контроверзна, иако има студии кои го поврзуваат ова нарушување на коагулацијата со неуспешната имплантација.

Нашето истражување покажа отсуство на тромбофилни мутации кај 15.8% од жените со инфертилитет. Кај 39.5% од жените имаат MTHFR хомозигот и MTHFR хетерозигот мутација верзус 55.6% и 5.5% во контролната група. Фактор V Leiden хетерозигот е застапен кај 10.5% во оваа група на жени со инфертилитет верзус 2.8% во контролната група. Фактор II хетерозигот е застапен кај 13.2% во втората наспроти 5.5% во контролната група. Сите овие разлики се статистички неистгнификантни. Кај 21.1% од жените со инфертилитет има комбинирани тромбофилни мутации. Постои поврзаност помеѓу MTHFR хомозигот и инфертилитетот за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 12.0187, $p = 0.000526$), се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу MTHFR хомозигот во втората група во однос на останатите мутации за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 6.3921, $p = 0.008466$), според вкрстениот однос MTHFR хомозигот преставува ризик и ја зголемува шансата за инфертилитет за приближно за седум пати ($OR = 6.9000(1.4207-33.1519)$) во втората група.

Coulam испитала девет тромбофилни генски полиморфизми и ги споредила меѓу 92 жени со необјаснет инфертилитет и 60 фертилни жени како контролна група. Оваа студија покажала повисока преваленца на MTHFR C677T хомозигот и асоцираност со инфертилитет (40).

Во 2008 година, Qublan спровел case-control студија да ја евалуира употребата на нискомолекуларниот хепарин за третман на неуспешна имплантација на ембрионот во поглед на асоцијација помеѓу тромбофилијата и неуспешна имплантација. Иако точниот механизам позади неуспешната имплантација и инфертилитетот треба целосно да се разјасни, оваа студија сугерира дека мајчината васкуларизација со адекватна инвазија на синциотиотрофобласти може да е афектирана од микротромбоза на местото на имплантација. Оттука, тромбофилијата може да афектира разни трофобластни функции вклучително инвазија, диференцијација, пролиферација и хормонска функција со последователна неуспешна имплантација (84).

Bellver и соработниците спроведуваат проспективна студија со вкупно 119 жени, 32 здрави жени како контролна група, 31 жена со инфертилитет, 26 жени со неуспешна имплантација и 30 жени со рекурентни абортуси. Биле испитани на присуство на наследна и стекната тромбофилија, тироиден хормонски статус и антитироидни антитела. Највисока преваленца на APCR и LA, како и присуство на повеќе од еден тромбофиличен фактор имало во групата со неуспешна имплантација. Авторите сугерираат поврзаност помеѓу тромбофилијата и неуспешната имплантација и не препорачуваат скрининг за сите жени со инфертилитет. Тие го покренале прашањето за поврзаност помеѓу тироидна автоимуност и инфертилитет и неуспешна имплантација (85).

Во 2010 година, Casadei и соработниците публикувале case-control студија што вклучила 300 жени, 100 со инфертилитет и 200 фертилни жени кај кои ги испитали трите тромбофилни мутации. Оваа студија не докажала разлика во фреквенциите на тромбофилните фактори помеѓу двете испитувани популации (86).

Наследна тромбофилија и неуспешна ИВФ

Податоците од студии на контрола и случај сугерираат дека жени со неуспех во асистираниот репродуктивен технологија почесто се позитивни на FV Leiden мутацијата и

некои подгрупи на антифосфолипидни антитела (кои не беа цел на овој труд и таквите жени беа исклучени од студијата) споредени со фертилни жени кои родиле.

Во нашата студија кај 17.6% од жените со неуспешно ИВФ не најдовме ниту една тромбофилна мутација. Фактор V Leiden хетерозигот е застапен кај 20.6% од жените верзус 2.8% во контролна група со што добивме статистички сигнификантна разлика за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0194$). МТНFR хомозигот е застапен кај 20.6% и МТНFR хетерозигот кај 52.9% од жените со неуспешни ИВФ. Фактор II хетерозигот е застапен со 5.9% во оваа група што е статистички сигнификантна разлика за $p < 0.05$ помеѓу прва група верзус трета група (Difference test, $p = 0.0352$). Комбинирани муатции има кај 17.6% од жените со неуспешно ИВФ. Се регистрираше статистички сигнификантна асоцијација помеѓу МТНFR хетерозигот во третата група во однос на останатите мутации за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 4.6014, $p = 0.031946$).

Во студијата на контрола и случај, Azem и соработниците прикажуваат сигнификатно повисоки стапки на наследна тромбофилија кај рекурентни неуспешни имплантации отколку кај здрави фертилни парови (47).

Слични резултати добиле и Grandone и соработниците во својата студија на случај и контрола (48). Нивните резултати сугерираат дека наследната тромбофилија може да игра улога во етиологијата на рекурентен ИВФ неуспех или фетален губиток по ИВФ.

Но, тие се во конфликт со друга поголема студија на Martinelli и соработниците, која не докажала асоцијација помеѓу матерналната тромбофилија и неуспешната ИВФ (49).

Турска група предводена од Simur и соработниците во 2009 година публикувале наод од својата case-control студија во која била евалуирана врската помеѓу тромбофилијата и неуспешната имплантација. Вклучиле 51 жена со неуспешна имплантација и 50 фертилни жени кај кои ги испитале трите тромбофилни мутации. Немало статистички сигнификантна разлика меѓу фреквенциите на тромбофилните фактори помеѓу групите. Но, присуство на најмалку еден тромбофилен фактор (62.7%) бил почест кај жените со неуспешна имплантација наспроти контролната група (53.9%).

Авторите сметаат дека таа разлика би била сигнификантна доколку примерокот бил поголем (87).

Во ревијалниот труд на Di Nisio и соработниците на тема тромбофилии и исход на ИВФ биле прегледани 694 студии, од кои само 33 (6092 пациенти) биле целосно анализирани. Во 10 студии од овој преглед бил евалуиран односот помеѓу наследната тромбофилија и асистираната репродуктивна технологија (ART). Собраните податоци за пациентите од 8 контролирани студии на случаи покажале 3 пати зголемен ризик за неуспешен ART во асоцијација со фактор V Leiden. Во 3 кохортни студии немало разлика во исходот помеѓу оние со и оние без фактор V Leiden мутацијата (88).

Qublan и соработниците во својата студија докажале дека тромбофилијата има значајна улога во неуспехот на ИВФ и жените со повторувачки неуспешни ИВФ треба да се испитаат за тромбофилија. Тие испитале 90 консекутивни жени со три или повеќе несупешни циклуси на ИВФ. Ги споредиле со две контролни групи, едната составена од 90 жени кои имале успешна бременост после првиот циклус на ИВФ и втората контролна група составена од 100 жени кои забремениле спонтано без историја на спонтан абортус. Сите жени биле испитани на присуство на наследни (мутации за FVL, протромбин, МТХФР, дефицит на АТ III, РС и PS) или стекнати тромбофилни фактори (АFA и LA). Детектирале дека 68.9% од жените со неуспешни ИВФ наспроти 25.6% и 25% во контролните групи имаат најмалку еден наследен или стекнат тромбофилен фактор. Комбинирана тромбофилија е сигнификантно почеста кај жените со неуспешни ИВФ наспроти двете контролни групи (35.6% верзус 4.4% и 3%) ($p < 0.0001$) (89).

Alan S. Penzias во својот труд го испитувал импактот на неколку причини асоцирани со животниот стил и други причини поврзани со претходно постоечки состојби кои имаат слаба или без некој очигледна врска со фертилитетот врз рекурентни неуспешни ИВФ како: обезноста, пушењето цигари, анатомијата на матката, body mass index, тироидна дисфункција, имуни фактори, наследна и стекната тромбофилија, техники на ембриотрансфер. Како заклучок изнесува дека има други фактори покрај јајце клетката, ембрионот и ендометриумот кои допринесуваат за успех или неуспех на циклусот на ИВФ (90).

Safdarian и соработниците во својата case - control студија откриле повисока преваленца на наследна тромбофилија кај жени со повторувани неуспешни ИВФ споредени со жени во контролната група. Најмалку една тромбофилија, мутација на FVL и хомозигот на MTHFR се покажале како ризик фактори за повторувачки неуспешни ИВФ (91).

Во студија која ја испитува свесноста за фертилноста, намерата и ставот да се стане родител, поголемиот дел од луѓето (~95%) искажале желба да имаат деца во одреден момент од нивните животи (92) и оттука се очекува дека повеќето луѓе би побарале медицинска грижа кога ќе се соочат со проблеми во фертилноста. Сепак, побарувањето на третман за инфертилитетот е многу ниско во поразвиените и помалку развиените земји, односно само половина од луѓето кои се соочуваат со проблеми во фертилноста ќе побараат медицинска помош (93).

Тестирањето за тромбофилија е оправдано само кај лимитиран број на пациенти кои имаат прецизни клинички карактеристики и чиј ризик за васкуларни компликации за време на бременост е значително зголемен. Систематски скрининг на сите бремени жени не е изводлив, како што е потврдено од серија на клинички евалуации на овој проблем (94-101), бидејќи јачината на асоцијацијата помеѓу тромбофилијата и губитокот на бременоста варира според типот на губитокот на бременоста и типот на тромбофилијата (102).

Дијагнозата на наследната тромбофилија не ја менува тераписката стратегија во акутната фаза на тромботичен настан, но дозволува да се одреди траењето и интензитетот на секундарната тромбопрофилактика на венскиот тромбоемболизам, стратегијата на менаџментот на следната бременост и профилаксата и третман во случај на асоцирана ситуација со висок ризик од тромбоза, како операција. Прекин и продолжување на бременоста се асоцирани со сличен ризик.

Голема рандомизирана контролирана студија ALIFE2 (registration number NTR3361) е во тек која треба да овозможи похоломна група на пациенти и дали нискомолекуларниот хепарин може позитивно да влијае на бременостите искомплицирани со спонтан абортус и губиток на доцна бременост/мртвородено. Оваа студија ги таргетира жените со наследна тромбофилија и историја на рекурентни спонтани абортуси кај кои ќе

се одреди ефектот на еноксапарин верзус плацебо врз раѓање жив плод, кога ќе се започне пред седмата гестациска недела (103). Во меѓувреме, недостатокот на јасен бенефит од третманот или импакт на прогнозата, скринингот за наследна тромбофилија во ситуација на губиток на бременост според некои автори не е оправдан (104).

Неодамнешни водичи за испитување и менаџмент на жени со рекурентен спонтан абортус беа издадени од RCOG и ACOG и го рефлектираат недостатокот на докази во однос на тестирање на тромбофилија и антикоагулантна терапија (22,105). RCOG Green top водичот бр.17 за испитување и третман на жени со рекурентен спонтан абортус во првиот и вториот триместер препорачува тестирање на АФА, а послаба препорака за скрининг на жени со спонтан абортус во втор триместер за наследни тромбофилии. ACOG не препорачува тестирање на наследни тромбофилија кај оваа популација поради нејасниот бенефит од антикоагулацијата (105). RCOG во линија со добро воспоставената пракса препорачува да се земе предвид ниска доза на аспирин и хепарин за бремени жени со АФС. Кај жени со наследна тромбофилија се смета дека нема доволно докази за да се евалуираат бенефитите на хепаринот кај рекурентни спонтани абортуси во прв триместер, но препорачуваат на база на една проспективна рандомизирана студија дека хепаринот може да има корист кај оние со спонтан абортус во втор триместер (106).

Базичниот принцип на третманот и превенцијата е раниот почеток на профилакса во преконцепцискиот период со цел да се влијае на процесот на трофобластна инвазија и да се намали прекумерната тромбинемича, инфламација, активност на комплементот и на тромбоцитите.

Постоечките контроверзи кај испитувањето на тромбофилија и антиромботичната терапија во случаите на репродуктивен неуспех остануваат предизвик за во иднина. Идеално би било, жените со репродуктивен неуспех, да се вклучат во клинички студии и доказите од овие проспективни студии ќе фрли ново светло на асоцијацијата помеѓу репродукцијата и коагулацијата.

Конечно, треба да се запамети дека клиничкиот менаџмент на пациенти со потврдена тромбофилија мора да биде соодветен и никогаш да не се импровизира. Неопходна е блиска соработка помеѓу различни медицински дисциплини и пациентите треба да бидат упатени во високо специјализирани центри, во кои стручноста и

различните медицински вештини може да обезбедат најдобри дијагностички, профилактички и терапевтски процедури.

8. ОГРАНИЧУВАЊА НА СТУДИЈАТА И ИМПЛИКАЦИИ ВО ПРАКСА

Ограничување на студијата е бројот на испитаниците. Потребни се студии во иднина кои ќе опфатат поголем број на испитаници со цел да се добијат повеќе резултати и со нивна анализа би се добиле повеќе информации за улогата на тромбофилијата во губитокот на бременост, појавата на инфертилитетот и неуспешните ИВФ.

Се наметнува потребата од изработка на сеопфатна и добро дизајнирана студија за да се комплетира и објасни оптималниот третман на бремените жени со тромбофилија, особено да се создадат детални и стандардизирани препораки во однос на интензитетот и траењето на антикоагулантната терапија доколку е потребна.

9. ЗАКЛУЧОЦИ

1. Постои статистички сигнификантна разлика помеѓу просечните вредности на возраст за $p < 0.05$ ($p = 0.000002$), градска средина на живеење, високо образование за $p < 0.05$ ($p = 0.0176$).
2. Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу втора верзус прва и трета верзус прва испитувана група според немањето на живородени деца е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0054$, $p = 0.0116$).
3. Во првата група на жени постои статистички сигнификантна разлика за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0000$) во однос на историја на мртов плод во претходна бременост.
4. Нашето истражување покажа статистички сигнификантна процентуална разлика која се регистрира во однос на нерегистрирањето на спонтани абортуси за $p < 0.05$ (IV vs I- $p = 0.0000$, IV vs III- $p = 0.0000$, IV vs II- $p = 0.0007$; II vs I - $p = 0.0000$; III vs I- $p = 0.0012$).
5. Предвремено породување сигнификантно почесто се јавува кај жени со неповолен исход на бременост верзус жени со инфертилитет и верзус контролната група.
6. Постои значајна разлика меѓу просечните вредности на време на забременување кај жените со неповолен исход на бременоста наспроти сите други групи; кај жените со инфертилитет верзус жените со неуспешни ИВФ и контролната група; кај жените со неуспешни ИВФ верзус контролната група.
7. Статистички сигнификантна разлика има во однос на непримање антикоагулантна терапија помеѓу сите четири групи за $p < 0.05$.
8. Се регистрира поврзаност помеѓу примањето на антикоагулантна терапија и неповолниот исход на бременост за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 8.9447, $p = 0.002782$), инфертилитет за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 18.5795, $p = 0.000016$) и неуспешна ИВФ за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 41.7335, $p = 0.000000$).
9. Во однос на земањето на витамини постои статистички сигнификантна процентуална разлика помеѓу контролната група верзус втората и третата група е за $p < 0,05$ (Difference test, $p = 0.0093$, $p = 0.0124$); и помеѓу првата група верзус втората група за $p < 0,05$ (Difference test, $p = 0.0415$).

10. Според присуството на фамилијарна анамнеза за тромбоза постои статистички сигнификантна разлика помеѓу првата група со неповолен исход на бременоста верзус контролната група за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0326$).
11. Постои поврзаност помеѓу фамилијарната анамнеза за тромбоза и неповолниот исход на бременост за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 4.5682, $p = 0.032571$).
12. Во однос на нерегистрирање на тромбофилните мутации постои статистички сигнификантна процентуалната разлика помеѓу првата група со неповолен исход на бременоста и контролната група за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0008$).
13. Фактор V Leiden хетерозигот е застапен кај 23.5% во првата група кај жени со неповолен исход на бременост, кај 10.5% во втората група кај жени со инфертилитет, кај 20.6% во третата група кај жени со неуспешно ИВФ и кај 2,8% во четвртата контролна група. Има статистички сигнификантна разлика помеѓу првата испитувана верзус четвртата контролна група и третата верзус четвртата контролна група за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0084, 0.0194$).
14. Фактор II хетерозиготна мутација има кај 23.5% во првата група жени со неповолен исход на бременост, кај 13.2% во втората група жени со инфертилитет, кај 5.9% во третата со неуспешно ИВФ и кај 5.5% во четвртата контролна група. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ помеѓу прва група верзус трета група и прва група верзус четврта група (Difference test, $p = 0.0352, p = 0.0269$).
15. МТНFR хомозигот се регистрира кај 48.8% жени од првата група со неповолен исход на бременост, кај 39.5% во втората група со инфертилитет, кај 20.6% во третата група со неуспешно ИВФ и кај 5.5% во четвртата контролна група.
16. МТНFR хетерозигот се регистрира кај 34.9% жени од првата група со неповолен исход на бременост, кај 39.5% во втората група со инфертилитет, кај 52.9% во третата група со неуспешно ИВФ и кај 55.6% во четвртата контролна група.
17. Постои поврзаност помеѓу МТНFR хомозигот и неповолниот исход на бременост за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 17.7865, $p = 0.000024$).
18. Се регистрира поврзаност помеѓу МТНFR хомозигот и инфертилитетот за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 12.0187, $p = 0.000526$).

19. Има поврзаност помеѓу Фактор II хетерозигот и неповолниот исход на бременост за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 4.7654, $p = 0.029036$).
20. Нашето истражување покажа сигнификантна асоцијација помеѓу МТНFR хетерозигот во првата, втората и третата група во однос на останатите мутации за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 20.9962, $p = 0.000000$; Pearson Chi-square: 11.1815, $p = 0.000826$; Pearson Chi-square: 4.6014, $p = 0.031946$).
21. Според вкрстениот однос МТНFR хетерозигот не преставува ризик фактор, напротив делува протективно (ја намалува шансата) за тромбофилијата во првата група $OR = 0.0872(0.0278-0.2734)$, во втората група $OR = 0.1500(0.0465-0.48364)$ и во третата група $OR = 0.2813(0.0856-0.9236)$.
22. Постои статистички сигнификантна асоцијација помеѓу МТНFR хомозигот во првата и втората група во однос на останатите мутации за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 6.9387, $p = 0.008435$; Pearson Chi-square: 6.3921, $p = 0.008466$).
23. Според вкрстениот однос МТНFR хомозигот преставува ризик и ја зголемува шансата за неповолен исход на бременоста за шест и пол пати ($OR = 6.5270(1.3979-30.4754)$) во првата група и ја зголемува шансата за инфертилитет за приближно за седум пати ($OR = 6.9000(1.4207-33.1519)$) во втората група.
24. Комбинирани тромбофилни мутации во најголем процент има кај жените во првата група (32.6%), помалку кај жените во втората група (21.1%) и третата група (17.6%) и најмалку кај жените во контролната група (5.6%). Процентуалната разлика е статистички сигнификантна помеѓу првата испитувана група верзус контролната група за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0030$).
25. Просечното време на забременување каде е регистрирано МТНFR хомозигот е најголемо во втората група (45.6 ± 26.6 месеци), помало во третата група (36.0 ± 15.5 месеци) и најмало во првата група (18.6 ± 11.1 месец). Analysis of Variance U тест разликата помеѓу просечните вредности на време на забременување е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.000336$).
26. Просечното време на забременување каде е регистриран Фактор V Leiden хетерозигот е најголемо во третата група (72.0 ± 40.4 месеци), па во втората група (51.0 ± 20.65 месеци) и најмало во првата група (18.3 ± 18.1 месеци). Analysis of

Variance U тест разликата помеѓу просечните вредности на време на забременување е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.007621$).

27. Просечното време на забременување каде е регистриран MTHFR хетерозигот е најголемо во третата група (85.35 ± 58.8 месеци), помало во втората група (55.2 ± 23.9 месеци) и во првата група (30.6 ± 47.6 месеци), а најмало во контролната група ($1.3 \pm 23.92.4$ месеци). Според Analysis of Variance U тест разликата помеѓу просечните вредности на време на забременување е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.000000$).
28. Според број на бремености и живородени деца процентуалната разлика помеѓу контролната четврта група верзус I, II, III група е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0000$).
29. Во втората група на жени со инфертилитет кај 38 пациентки направени се 40 инсеминации и има 4 живородени или 10.0%. Во третата група со жени со неуспешни ИВФ кај 34 пациентки со направени се 61 инсеминација се регистрираат 4 живородени или 6.6%.
30. Во втората група на жени со инфертилитет кај 38 пациентки направени се 34 ИВФ се регистрираат 4 живородени или 11.8%. Во третата група со жени со неуспешни ИВФ кај 34 пациентки направени се 147 ИВФ се регистрираат 4 живородени или 2.7%.

10. КЛИНИЧКА ПЕРСПЕКТИВА НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОД ДИСЕРТАЦИЈАТА

Според резултатите од дисертацијата на нашата популација е потврдена поврзаност помеѓу фактор II хетерозиготна мутација и неповолен исход на бременоста, како и поврзаност помеѓу МТНFR хомозиготна мутација и неповолен исход на бременоста и инфертилитетот, статистичка сигнификатна асоцијација помеѓу МТНFR хетерозигот во трите испитувани групи во однос на останатите мутации, статистичка сигнификатна асоцијација помеѓу МТНFR хомозигот во првата и втората група во однос на останатите мутации, но и се докажа дека МТНFR хомозигот ја зголемува шансата за неповолен исход на бременоста за шест ипол пати и за инфертилитет за седум пати. Имајќи ги овие сознанија предвид може да се даде предлог до стручните здруженија дека испитувањето на тромбофилијата може да биде дополнителна евалуација покрај другите тестови кај пациентите со неповолен исход на бременоста, инфертилитет и неуспешни ИВФ. Само персонализиран пристап кон дијагнозата на тромбофилија и селектирање на третманот со разбирање на механизмот на стекнатите и наследните форми на тромбофилија ќе овозможи превенција на развој на акушерски компликации, да се продолжи бременоста и да постигне некомплицирана бременост.

11. РЕФЕРЕНЦИ

1. Kutteh WH, Triplett DA. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2006;24(1):54-66.
2. Paidas MJ, Ku DW, Arkel YS. Screening and management of inherited thrombophilias in the setting of adverse pregnancy outcome. *Clin Perinatol* 2004; 783-805.
3. Heit JA. Thrombophilia: Clinical and Laboratory Assessment and Management. In: Kitchens C, Alving B, Kessler C, editors. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*. 2nd Edition. Saunders; 2012. p205-206.
4. Bremme KA. Hemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16(2): 153-168.
5. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999; 353: 1258-65.
6. Buchholz T, Thaler CJ. Inherited thrombophilia: Impact on human reproduction. *Am J Reprod Immunol.* 2003 Jul; 50(1):20-32.
7. Lanir N, Aharon A, Brenner B. Haemostatic mechanisms in human placenta. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*2003; 16(2): 183-195.
8. Lanir N, Aharon A, Brenner B. Procoagulant and anticoagulant mechanisms in human placenta. *Semin Thromb Hemost.*2003 Apr; 29(2):175-84.
9. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res.* 2004; 114(5-6):409-14.
10. Rawlings ND, Barrett AJ. Evolutionary families of peptidases. *Biochem. J.* 1993; 290(Pt 1): 205-218.
11. Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations are risk factors for implantation failure. *Reprod. Biomed. Online* 2006; 12(3): 322–327.

12. Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscarriage. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2006; 55(5): 360–368.
13. Goodman CS, Coulam CB, Jeyendran RS, Acosta VA, Roussev R. Which thrombophilic gene mutations are risk factors for recurrent pregnancy loss? *Am. J. Reprod. Immunol.* 2006; 56(4): 230–236.
14. Coulam CB, Wallis D, Weinstein J, DasGupta DS, Jeyendran RS. Comparison of thrombophilic gene mutations among patients experiencing recurrent miscarriage and deep vein thrombosis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2008; 60(5): 426–431.
15. Botto LD, Yang Q. 5,10-methyl-ene-tetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.* 2000; 151(9): 862–877.
16. Lane DA, Grant PJ. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood* 2000; 95(5): 1517–1532.
17. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191:412-24.
18. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntorp E, Conard J, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet.* 1996; 348:913-6.
19. Carp H, Salomon O, Seidman D, Dardik R, Rosenberg N, Inbal A. Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod.* 2002; 17:1633-7.
20. The Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics (4 ed.). Lippincott Williams & Wilkins. 2012. pp. 438–439.
21. McNamee K, Dawood F, Farquharson RG. Thrombophilia and early pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012 Feb; 26(1):91-102.
22. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriages (Green-top Guideline No. 17). Updated February 2017.

23. Rai R, Clifford K. and Regan L. The modern preventative treatment of recurrent miscarriage. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1996, 103, 106– 110.
24. Stirrat G.M. Recurrent miscarriage. *Lancet* 1990, 336, 673– 675.
25. Farquharson RG, Jauniaux E, Exalto N, et al. Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events. *Hum Reprod.* 2005;20:3008 –3011.
26. Kolte AM, Bernardi LA, Christiansen OB, Quenby S, Farquharson RG, Goddjin M, Stephenson MD on behalf of the ESHRE Special Interest Group, Early Pregnancy Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. *Human Reproduction*, Volume 30, Issue 3, March 2015, Pages 495–498,
27. ASRM Practice Committee. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 99:63.
28. Zegers-Hochschild F et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology and World Health Organization The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009, *Hum Reprod*, 2009, vol.24 (pg.2683-2687).
29. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006;21:2216 – 2222.
30. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet.* 2006; 368:601-611.
31. Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. *Postgraduate Medical Journal* 2015;91:151-162.
32. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000;14:839 – 854.
33. Craig M, Tata P, Regan L. Psychiatric morbidity among patients with recurrent miscarriage. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2002;23:157–164.

34. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Perinatal Mortality 2007: United Kingdom. CEMACH: London, 2009.
35. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Late intrauterine fetal death and stillbirth. (Green-top Guideline No. 55). Updated February 2017.
36. Rutstein SO, Shah IH. Infecundity, infertility, and childlessness in developing countries. DHS Comparative Reports No.9, 2004.
37. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA (2012) National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. PLoS Med 9(12): e1001356. doi:10.1371/journal.pmed.1001356
38. ART fact sheet. European Society of Human Reproduction and Embriology. Updated February 2018.
39. Thaler, C.J., Budiman, H., Ruebsamen, H., Nagel, D., and Lohse, P. Effects of the common 677C > T mutation of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene on ovarian responsiveness to recombinant follicle-stimulating hormone. Am J Reprod Immunol. 2006; 55: 251–258.
40. Coulam, C.B. and Jeyendran, R.S. Thrombophilic gene polymorphisms are risk factors for unexplained infertility. Fertil Steril. 2009; 91: 1516–1517.
41. Hecht, S., Pavlik, R., Lohse, P., Noss, U., Friese, K., and Thaler, C.J. Common 677C > T mutation of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene affects follicular estradiol synthesis. Fertil Steril. 2009; 91: 56–61.
42. Bianca, S., Barrano, B., Cutuli, N., Indaco, L., Cataliotti, A., Milana, G. et al. Unexplained infertility and inherited thrombophilia. Fertil Steril. 2009; : 92.e4.
43. Cousineau TM, et al. Psychological Impact of Infertility, Best Practice & Research: Clinical Obstetrics and Gynecology 2007; 21 (2): 293-308.
44. Dyer S.J., Patel M. The economic impact of infertility on women in developing countries-a systematic review. FVV in ObGyn, 2012, 4 (2): 102-109.

45. Tan BK, Vandekerckhove P, Kennedy R and Keay SD. Investigation and current management of recurrent IVF treatment failure in the UK. *BJOG* 2005; 112(6):773-780.
46. Scott L. Embryological strategies for overcoming recurrent assisted reproductive technology treatment failure. *Hum Fertil* 2002; 5: 206-214.
47. Azem F, Many A, Ben Ami I, *et al.* Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Hum Reprod* 2004; 19: 368-370.
48. Grandone E, Colaizzo D, Lo Bue A, Checola MG, Cittadini E, Margaglione M. Inherited thrombophilia and in vitro fertilization implantation failure. *Fertil Steril* 2001;76: 201–202.
49. Martinelli I, Taiolo E, Ragni G, *et al.* Embryo implantation after assisted reproductive procedures and maternal thrombophilia. *Haematologica* 2003; 88: 789–793.
50. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA; Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006; 132(2): 171-96.
51. Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol.* 2002; 99(2):333-41.
52. Vucić N, Frleta M, Petrović D, Ostojić V. Thrombophilia, preeclampsia and other pregnancy complications. *Acta Med Croatica.* 2009; 63(4): 297-305.
53. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, *et al.* Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994; 369:64-67.
54. Greengard JS, Sun X, Xu X, Fernandez JA, Griffin JH, *et al.* Activated protein c resistance caused by Arg506GLN mutation in factor Va. *Lancet.* 1994; 343:1361-1362.
55. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. *Genetics in medicine.* 2011; 13: 1-16.
56. Alonso A, Soto I, Urgellés MF, Corte JR, Rodríguez MJ, Pinto CR. Acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187(5):1337-42.

57. Di Prima FA, Valenti O, Hyseni E, et al. Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art. *J Prenat Med*. 2011; 5(2):41-53.
58. Middeldorp S. Thrombophilia and pregnancy complications: cause or association? *J Thromb and Haemost*. 2007; Special Issue: State of the Art, Volume 5, Issue Supplement s1, 276–282.
59. Arkel YS, Ku DH. Thrombophilia and pregnancy: review of the literature and some original data. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2001; 7(4):259-68.
60. Makatsariya AD, Khizroeva DK, Bitsadze VO, Akinishina SV. Pregnancy and homozygotic and combined forms of thrombophilia at patients with thrombotic and obstetric burdened anamnesis. *Tromboz, Gemostaz i Reologia*. 2016 Oct; 3(67):270-271.
61. Fawzy M, Shokeir T, El-Tatongy M, et al. Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: A randomized placebo-controlled study. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;278:33-8.
62. Carp H, Dolitzky M, Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Thromb Haemost*. 2003;1:433-8.
63. Kupferminc MJ, Fait G, Many A, Lessing JB, Yair D, Bar-Am A, Eidor A. Low molecular weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilia. *Hypertension Pregnancy*. 2001; 2:35-44.
64. Grandone E, Bracacciaio V, Colaizzo BS, Sciannone N, Pavone G, Di Minno G, Margaglione M. Preventing adverse obstetric outcomes in women with genetic thrombophilia. *Fertil Steril*. 2002; 78:371-5.
65. Balogun OO, da Silva Lopes K, Ota E, et al. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No. : CD004073. DOI: 10.1002/14651858.CD004073.pub4.
66. Keats EC, Haider BA, Tam E, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 3. Art. No.: CD004905. DOI: 10.1002/14651858.CD004905.pub6.

67. Zhang BY, Wei YS, Niu JM, Li Y, Miao ZL, Wang ZN. Risk factors for unexplained recurrent spontaneous abortion in a population from southern China. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;108: 135-138.
68. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Risk factors for early pregnancy loss. *Epidemiology* 1990;1: 382-385.
69. Winter E, Wang J, Davies MJ, Norman R. Early pregnancy loss following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* 2002;17: 3220-3223.
70. El Hachem H, Crepaux V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet Pe. Recurrent pregnancy loss. *Int J Womens Health* 2017; 9:331-45.
71. Kovac M, Mitic G, Mikovic Z. et al. Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism. *Gynecol Obstet Invest.* 2010; 69(4):233-8.
72. Jusic A, Balic D, Avdic A et al. The association of factor V G1961A (factor V Leiden), prothrombin G20210A, MTHFR C677T and PAI-1 4G/5G polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Bosnian women. *Med Glas (Zenica)* 2018; 15(2):158-163.
73. Kovaceva K, Ivanov P, Konova E et al. Genetic thrombophilic defects (Factor V Leiden, prothrombin G20210A, MTHFR C677T) in women with recurrent fetal loss. *Akush Ginekol (Sofija)*. 2007;46(7):10-6.
74. Carp H, Salomon O, Seidman D, Dardik R, Rosenberg N, Inbal A. Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Human Reproduction* 2002; 17(6): 1633-1637.
75. Martinelli I, Taioli E, Cetin I et al. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med.* 2000 Oct 5;343(14):1015-8.
76. Ozdemir O, Yenicesu GI, Silan F et al. Recurrent pregnancy loss and its relation to combined parental thrombophilic gene mutations. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012 Apr;16(4):279-86.
77. Wu O, Robertson L, Twaddle S et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. *The Thrombosis: Risk and Economic*

Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess.* 2006 Apr;10(11):1-110.

78. Jivraj S, Rai r, Underwood J, Regan L. Genetic thrombophilic mutations among couples with recurrent miscarriage. *Human Reproduction* 2006. Vol.21, No5 pp. 1161-1165.

79. Sotiriadis A. et al. Combined thrombophilic mutations in women with unexplained recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol.* 2007 Feb; 57(2):133-41.

80. Mougou A, Androutsopoulos G, Karakantza M, Theodori E, Decavalas G, Zoumbos N. Inherited thrombophilia screening in Greek women with recurrent fetal loss. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2008;35(3):172-4.

81. Du B, Shi X, Yin C, et al. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase in recurrent pregnancy loss: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *J Assist Reprod Genet.* 2019;1315-1328.

82. Kolte AM, van Oppenraaij RH, Quenby S, Farquharson RG, Stephenson M, Goddijn M, Christiansen OB on behalf of the ESHRE Special Interest Group Early Pregnancy. Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. *Human Reproduction.* 2014; 29:931–937.

83. Sarto A, Rocha M, Geller M, et al. Treatment with enoxaparin adapted to the fertility programs in women with recurrent abortion and thrombophilia. *Medicina (B Aires).* 2001;61(4):406-12.

84. Qublan HS, Amarin ZO, Dabbas M, et al. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Hum Fertility.* 2008;11(4):246-253.

85. Bellver J, Soares RS, Alvarez C, et al. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion. *Human Reproduction.* 2008;23(2):278-284.

86. Casadei L, Puca F, Privitera L, Zamaro V, Emidi E. Inherited thrombophilia in infertile women: implication in unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2010;94(2):755-7.

87. Simur A, Ozdemir S, Acar H, et al. Repetated in vitro fertilization failure and its relation with thrombophilia. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;67(2):109-12.

88. Di Nisio M, Rutjes AWS, Ferrante N, Tiboni GM, Cucurullo F, Porreca E. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2011; 18:2670-8.
89. Qublan HS, Eid SS, Ababneh HA, Amarin ZO, Smadi AZ, Al-Khafaji FF, Khader YS. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum Reprod.* 2006 Oct;21(10):2694-8.
90. Penzias AS. Recurrent IVF failure: other factors. *Fertility and Sterility.* 2012; 97 (5):1033-1038.
91. Safdarian L, Najmi Z, Aleyasin A, et al. Recurrent IVF failure and hereditary thrombophilia. *Iran J Reprod Med.* 2014 Jul; 12(7): 467-470.
92. Lampic C, Svanberg AS, Karlstrom P, et al. Fertility awareness, intentions concerning childbearing, and attitudes towards parenthood among female and male academics. *Hum Reprod.* 2006;21:558-64.
93. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod.* 2007;22(6):1506-1512.
94. Sibai BM. Thrombophilia and severe preeclampsia: time to screen and treat in future pregnancies? *Hypertension* 2005; 46: 1252-3.
95. Brenner B. Thrombophilia and pregnancy loss in first intended pregnancy. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2176-7.
96. Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. Screening for thrombophilia in highrisk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Br J Haematol* 2005; 131: 80-90.
97. Paidas MJ, Ku DH, Langhoff-Roos J, et al. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcome: screening and management. *Semin Perinatol* 2005; 29: 150-63.
98. Pabinger I, Vormittag R. Thrombophilia and pregnancy outcomes. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1603-10.

99. Dargaud Y, Rugeri L, Ninet J, et al. Management of pregnant women with increased risk of venous thrombosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 90: 203-7.
100. Jordaan DJ, Schoon MG, Badenhorst PN. Thrombophilia screening in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 394-404.
101. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;101(1):6-14.
102. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.* 2003; 361(9361): 901- 908.
103. de Jong PG, Quenby S, Bloemenkamp KW, et al. ALIFE2 study: low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia—study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16: 208–208.
104. Ormsher L, Simcox LE, Tower C, Greer IA. 'To test or not to test', the arguments for and against thrombophilia testing in obstetrics. *Obstet Med.* 2017 Jun;10(2):61-66.
105. Lockwood C, Wendel G. Practice bulletin no. 124: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2011;118, 730– 740.
106. Gris JC, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood.* 2004;103, 3695– 3699.