

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Aleksandar Z. Dobrosavljević

**UTICAJ OVARIJALNOG
HIPERSTIMULACIONOG SINDROMA
NA PERINATOLOŠKE ISHODE
TRUDNOĆA OSTVARENIH
ARTEFICIJALNIM REPRODUKTIVNIM
TEHNOLOGIJAMA**

doktorska disertacija

Beograd, 2020

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Aleksandar Z. Dobrosavljević

**INFLUENCE OF HYPERSTIMULATION
SYNDROME ON PERINATAL
OUTCOMES OF PREGNANCIES
ACHIEVED BY ARTIFICIAL
REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2020

PODACI O MENTORU I ČLANOVIMA KOMISIJE:

Mentor: Prof. dr Snežana Rakić, Redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Ginekološko-akušerska klinika „Narodni front”

Članovi komisije:

Prof. dr Mladenko Vasiljević, Redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Ginekološko-akušerska klinika „Narodni front”

Prof. dr Ljiljana Mirković, Redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Klinički centar Srbije, Klinika za ginekologiju i akušerstvo

Prof. dr Slaviša Stanišić, Redovni profesor, Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Klinika za ginekologiju i akušerstvo

Datum odbrane: _____

ZAHVALNOST

Želim da se zahvalim mom mentoru, kolegama, porodici, roditeljima, onima koji su me podržali da ostvarim svoj cilj.

Mojoj porodici

Rezime

Naslov: Uticaj ovarijalnog hiperstimulacionog sindroma na perinatološke ishode trudnoća ostvarenih arteficialnim reproduktivnim tehnologijama

Cilj: Brojne studije su pokazale povezanost arteficialnih reproduktivnih tehnologija (ART) sa većom učestalošću perinatoloških komplikacija. Relativno mali broj radova se bavio vezom između teškog oblika ovarijalnog hiperstimulacionog sindroma (OHSS) kao komplikacijom indukcije ovulacije i perinatoloških ishoda trudnoća, ali je većina autora došla do rezultata da je ovaj sindrom faktor koji može dodatno ugroziti ostvarene trudnoće. Ipak dobijeni rezultati su često bili kontradiktorni, te su potrebna dalja istraživanja da bi se potencijalne komplikacije jasnije definisale i na taj način omogućile bolju perinatalnu zaštitu i pravovremenu terapiju. Ciljevi studije su bili: da se ispita: uticaj maternalnih karakteristika (demografskih i kliničkih) na pojavu OHSS kao i uticaj OHSS na perinatološke ishode trudnoća ostvarenih ART-om.

Metod: U ginekološko-akušerskoj klinici „Narodni Front” sprovedena je case control studija koja je uključila 50 pacijentkinja hospitalizovanih zbog teškog oblika OHSS u period između januara 2008. i marta 2015. godine. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta ove institucije kao i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Kontrolna grupa pacijentkinja se sastojala od 59 pacijentkinja kod kojih je trudnoća ostvarena ART –om u istom periodu a koje nisu razvile OHSS. Kontrolna grupa je formirana prema godinama pacijentkinja. Težak oblik OHSS je definisan prema kriterijumima Golana i sar. (1989) i Navota i sar. (1992). Kriterijumi za težak oblik OHSS su podrazumevali: abdominalni bol, ovarijume >5cm i ascites (ultrazvučno dijagnostikovano) ili hidrotoraks. Uz pomenute kriterijume za dijagnozu teškog oblika bilo je neophodno i prisustvo jednog od narednih kriterijuma: hematokrit $\geq 45\%$, leukocitoza $>15\ 000/\text{ml}$, oligurija $< 500\text{ml}/24\text{h}$, povišeni enzimi jetre (iznad referentnih vrednosti za datu laboratoriju), dispneja, anasarka ili akutna bubrežna insuficijencija. Sve pacijentkinje sa OHSS su tretirane: odmorom u postelji, primenom kristaloidnih i koloidnih rastvora, antikoagulantnom terapijom prema indikacijama kao i drenažom ascitesa u slučaju dispneje ili oligurije. Prikupljeni su sledeći podaci u obe grupe

pacijentkinja, demografske i kliničke karakteristike pacijentkinja koje su uključivale: godine, uzrok infertiliteta (PCOS, anovulaciju druge etiologije osim PCOS, tubarni faktor, endometrijoza, muški faktor, i idiopatski uzrok), BMI, vreme nastanka OHSS (rani i kasni), primenjenu dozu gonadotropina, vrstu protokola, vrednosti E2 na dan davanja stop injekcije i broj aspiriranih oocita. Posmatrane perinatološke varijable u obe grupe su obuhvatale: broj plodova jednoplodne ili blizanačke, gestacijsku starost u vreme porođaja, telesnu težinu plodova, prisustvo hipertenzivne bolesti u trudnoći, intrauterini zastoj u rastu ploda (IUGR), gestacijski dijabetes melitus (DMG), preterminsko prevremeno prsnuće plodovih ovojaka (PPROM) i abrupciju placente. Gestacijska starost u vreme porođaja je podeljena u sledeće četiri kategorije: (terminske trudnoće ≥ 37 nedelja gestacije, druga grupa od 34 do 37 nedelje gestacije, treća pre 34 nedelje. Gestacijska starost koja je uzeta za definiciju porođaja je 24 nedelje trudnoće. Telesna težina je podeljena u tri kategorije: novorođenčad telesne težine od 2500 g i više, male telesne mase od 1500 g do 2500 g kao i veoma male telesne mase odnosno <1500 g. Hipertenzija u trudnoći je definisana vrednostima krvnog pritiska većim od 140/90mm Hg izmerenim nakon 20 nedelje gestacije dok je preeklampsija podrazumevala i proteinuriju ≥ 300 mg/24h. Gestacijski dijabetes je dijagnostikovao oralnim testom na toleranciju glukoze (OGTT) sa 100 gr glukoze u periodu od 24 do 28 nedelje trudnoće, a kao kriterijum za postavljanje dijagnoze dijabetesa su bile potrebne dve patološke vrednosti.

Rezultati: Pacijentkinje kod kojih je trudnoća komplikovana teškim oblikom OHSS, imale su: značajno veću stopu prevremenog porođaja, bilo da se radi o porođaju pre 34. nedelje (34.0% vs. 6.8%) ili pre 37. nedelje gestacije (56.0% vs. 30.5%); značajno manju telesnu masu na rođenju, kako u grupi novorođenčadi male telesne mase <2500 gr (45.6% vs. 25.0%) a posebno novorođenčadi veoma male telesne mase <1500 gr (19.1% vs. 3.8%), kao i značajno češću preterminsku prevremenu rupturu plodovih ovojaka (PPROM), (11.76% vs. 1.59%). Hipertenzivna bolest u trudnoći je takođe bila značajno češća u OHSS grupi nego u kontrolnoj (14% vs. 3.2 %, $p=0.046$).

Statistička obrada podataka je urađena u programu IBM SPSS Statistics v21. Kvantitativne promenljive su opisane pomoću najmanje i najveće vrednosti, srednje vrednosti i standardnog odstupanja. Kategorijske promenljive su opisane pomoću apsolutne i relativne učestalosti. Za proveru normalnosti raspodele podataka korišćen je

Kolmogorov- Smirnov test. Za poređenje vrednosti između ispitivane i kontrolne grupe, primenjivali smo Independent Samples t test ukoliko podaci prate normalnu raspodelu, odnosno Mann-Whitney U test ukoliko podaci ne prate normalnu raspodelu. Za traženje povezanosti između kategorijskih promenljivih, koristili smo hi-kvadrat test. Ukoliko bi neka od učestalosti po kategorijama bila manja od predviđene, koristili smo Fišerov test tačne verovatnoće. Svi testovi su urađeni za sve tri grupe: za sve pacijentkinje, za grupu pacijentkinja sa jednoplodnom trudnoćom i za grupu pacijentkinja sa blizanačkom trudnoćom. Rezultati su smatrani statistički značajnim ukoliko je p vrednost bila manja od 0.05.

Zaključak: Težak oblik ovarijalnog hiperstimulacionog sindroma mogao bi biti udružen sa većom stopom prevremenog porođaja, manjom telesnom masom novorođenčadi kao i hipertenzijom u trudnoći.

Ključne reči: IVF/ICSI, ovarijalni hiperstimulacioni sindrom, perinataloški ishodi, prevremeni porođaj, hipertenzija u trudnoći.

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Humana reprodukcija, perinatologija i neonatologija.

Abstract

Title: Influence of hyperstimulation syndrome on perinatal outcomes of pregnancies achieved by Assisted Reproductive Technologies (ART)

Objective: Numerous studies has demonstrated correlation between the Assisted Reproductive Technology (ART) and higher frequency of perinatal complications. Relatively few papers dealt with a connection between a severe form of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), being a complication of ovulation stimulation and perinatal outcomes of pregnancies, but most authors obtained the results which showed that this syndrome is a factor which may additionally jeopardize achieved pregnancies. However, the obtained results were often contradictory and therefore further investigations are necessary to more clearly define possible complications and enable better perinatal protection and timely treatment. The objectives of this study were to investigate influence of maternal characteristics (demographic and clinical) on development of OHSS and influence of OHSS on perinatal outcomes of pregnancies achieved by ART.

Methods: A case-control study that included 50 female patients admitted to hospital due to severe forms of OHSS was conducted in the Obstetrics and Gynecology Clinic Narodni Front, in a period between January 2008 and March 2015. The study was approved by the Institutional Research Ethics Board and the Ethics Board of the Medical School in Belgrade. A control group included 59 patients with pregnancy achieved by ART in the same period but in whom OHSS did not develop. The control group was created based on patients' age. Severe form of OHSS was defined as per criteria set by Golan et al. (1989) and Navot et al. (1992). Criteria for severe form of OHSS included the following: abdominal pain, ovary >5cm and ascites (diagnosed with ultrasonography) or hydrothorax. In addition to the above mentioned criteria for diagnosis of the severe form, it was required to have some of the following criteria as well: hematocrit $\geq 45\%$, leukocytosis $> 15\ 000/\text{ml}$, oliguria $< 500\text{ml}/24\text{h}$, increased levels of liver enzymes (values above the reference values for the laboratory), dyspnea, anasarca or acute renal insufficiency. All patients with OHSS were treated by bed rest,

administration of crystalloid and colloid solutions, anticoagulation treatment as per indication, ascites drainage in case of dyspnea or oliguria. In both groups of patients, the data on demographic and clinical characteristics including age, a cause of infertility (PCOS, anovulation with etiology other than PCOS, tubal factor, endometriosis, male factor and idiopathic cause), BMI, time when OHSS developed (early or late), dose of gonadotropin administered, protocol type, E2 values taken on a day when a stop injection was administered and a number of aspirated oocytes, were collected. The observed perinatal variables in both groups included a number of embryos (singleton or twin), gestational age at the time of labor, weight of a newborn, hypertension during pregnancy, intrauterine growth restriction (IUGR), gestational diabetes mellitus (GDM), preterm premature rupture of membranes (PPROM), and placental abruption. The gestational age at the time of labor was divided into the three groups: full term pregnancies \geq gestation week 37, the second was between gestation week 34 and 37, and the third was before gestation week 34. Gestational age taken for a definition of labor is gestational week 24. Weights were divided into three categories: newborns with body weight \geq 2500 g and more, newborns with low body weight from 1500 g to 2500 g, and with very low body weight $<$ 1500 g. Hypertension in pregnancy was defined by blood pressure values being higher than 140/90 mm Hg taken after gestation week 20 while preeclampsia also included proteinuria being \geq 300mg/24h. Gestational diabetes was diagnosed by using oral glucose tolerance test (OGTT) with 100 g of glucose from gestation week 24 to gestation week 28, and two pathological values were required as a criterion for making diagnosis of diabetes.

Results: The patients with pregnancies complicated by severe form of OHSS presented significantly higher rate of preterm labor, either this labor was before week 34 (34.0% vs. 6.8%) or before week 37 (56.0% vs. 30.5%); significantly less body weight at birth, both in group of newborns with low body weight $<$ 2500 g (45.6% vs. 25.0%) and particularly in group of newborns with very low body weight $<$ 1500 g (19.1% vs. 3.8%), and significantly more frequent preterm premature rupture of membranes (PPROM) (11.76% vs. 1.59%). Hypertension in pregnancy was also significantly more frequent in OHSS group than in the control group (14% vs. 3.2 %, $p=0.046$).

Statistical data processing was done by IBM SPSS Statistics v21 software. Quantitative variables were described by the minimum and maximum values, mean value and

standard deviation. Category variables were described by absolute and relative frequency. For checking normal distribution of data, Kolmogorov-Smirnov test was used. For comparing values between the studied and control group, Independent Samples *t*-test was used when data followed normal distribution, and Mann-Whitney *U*-test when data did not follow normal distribution. For finding connection between categories variables, χ^2 test was used. When some frequency per category was less than anticipated, Fishers Exact test was used. All tests were done for all three groups - for all patients, for the group of patients with singleton pregnancy and for the group of patients with twin pregnancy. The results were considered as statistically significant when *p* value was less than 0.05.

Conclusion: Severe form of ovarian hyperstimulation syndrome might be associated with higher rate of preterm labor, newborn's less body weight and hypertension in pregnancy.

Keywords: IVF/ICSI, ovarian hyperstimulation syndrome, perinatal outcomes, preterm labor, hypertension in pregnancy.

Scientific area: Medicine

Specific scientific area: Human reproduction, perinatology and neonatology

SADRŽAJ

1. U V O D	1
1.1. Infertilitet	1
1.1.1. Definicija i epidemiologija infertiliteta	1
1.1.2. Uzroci infertiliteta	3
1.1.2.1. Ženski infertilitet.....	4
<i>1.1.2.1.1 Anovulacija.....</i>	4
<i>1.1.2.1.2. Tubarni factor.....</i>	5
<i>1.1.2.1.3. Endometrijoza.....</i>	6
<i>1.1.2.1.4. Uterini factor.....</i>	6
1.1.2.2. Muški infertilitet.....	6
1.1.2.3. Idiopatski infertilitet.....	7
1.2. Asistirane reproduktivne tehnologije	8
1.2.1. Prognostički faktori uspeha IVF	9
<i>1.2.1.1. Godine majke.....</i>	9
<i>1.2.1.2. Ovarijalna rezerva.....</i>	10
<i>1.2.1.3. Uticaj rezultata prethodnih IVF postupaka.....</i>	13
<i>1.2.1.4. Ostali prognostički faktori.....</i>	13
1.2.2. Ispitivanja pre IVF.....	13
<i>1.2.2.1. Ovarijalna rezerva.....</i>	14
<i>1.2.2.2 Spermogram.....</i>	14
<i>1.2.2.3. Infektivne bolesti.....</i>	14
<i>1.2.2.4. Ispitivanje kavuma uterusa.....</i>	14

1.2.3. Protokoli stimulacije ovulacije.....	15
1.2.3.1. Prirodan ciklus.....	16
1.2.3.2. Modifikovan prirodan ciklus.....	17
1.2.3.3. Lekovi koji se koriste u stimulaciji-indukciji ovulacije.....	17
1.2.3.4. Standardni protokoli stimulacije ovulacije.....	25
1.2.3.5. Blagi protokoli stimulacije ovulacije.....	30
1.2.3.6. Monitoring stimulacije ovulacije.....	32
1.2.4. ICSI.....	34
1.2.5. Embriokultura.....	35
1.2.6. Embriotransfer.....	35
1.2.7. Podrška lutealne faze.....	36
1.3. Ovarijalni Hiperstimulacioni sindrom	37
1.3.1. Etiopatogeneza	37
1.3.2. Faktori rizika	39
1.3.3. Klasifikacija	40
1.3.3.1. Prema vremenu javljanja.....	40
1.3.3.2. Prema težini kliničke slike.....	40
1.3.4. Prevencija.....	45
1.3.4.1. Primarna prevencija.....	46
1.3.4.2. Sekundarna prevencija.....	48
1.3.5. Terapija.....	49
1.4. Uticaj IVF/ICSI na trudnoću.....	53
1.4.1. Pretermijski porođaj i mala telesna masa na rođenju.....	53

1.4.2. Kongenitalne anomalije.....	54
1.4.3. Hromozomske anomalije.....	54
1.5. Uticaj OHSS na trudnoću.....	55
1.5.1. Hipertenzivna bolest u trudnoći.....	55
1.5.1.1. Hronična hipertenzija.....	56
1.5.1.2. Gestacijska hipertenzija.....	56
1.5.1.3. Preeklampsija.....	56
1.5.1.4. Eklampsija.....	63
1.5.1.5. HELLP.....	63
1.5.2. Intrauterini zastoj u rastu ploda.....	64
1.5.2.1. Definicija i klasifikacija.....	64
1.5.2.2. Etiopatogeneza.....	65
1.5.3. Pretermijski porođaj.....	67
1.5.3.1. Epidemiološke karakteristike i faktori rizika za prevremeni porođaj.....	68
1.5.3.2. Prevencija prevremenog porođaja.....	68
1.5.3.3. Asistirane reproduktivne tehnologije i prevremeni porođaj.....	69
1.5.4. Gestacijski dijabetes melitus.....	69
2. CILJEVI RADA.....	72
3. METOD RADA.....	73
3.1. Vreme i mesto istraživanja.....	73
3.2. Ispitanici – jedinice posmatranja.....	73
3.3. . Dizajn studije.....	73
3.4. Klinička metodologija.....	74

3.5. Podaci uključni u analizu	75
3.6. Statistička metodologija	76
4. REZULTATI.....	77
5. DISKUSIJA	91
6. ZAKLJUČAK	98
7. LITERATURA	99

1. UVOD

Ovarijalni hiperstimulacioni sindrom (OHSS) je najčešća jatrogena komplikacija u postupcima stimulacije ovulacije. Istovremeno to je i jedna od najozbiljnijih komplikacija a nekada i životno ugrožavajuće stanje u postupcima arteficialnih reproduktivnih tehnologija (ART), posebno postupcima vantelesne oplodnje (VTO). Težak oblik OHSS se javlja sa incidencom od 0.5 do 5% (1). Smatra se da je najvažniji faktor u razvoju OHSS humani horionski gonadotropin (hCG). U zavisnosti od vremena javljanja, odnosno da li je stanje uzrokovano egzogenim ili endogenim hCG-om, OHSS se deli na rani i kasni. Povećana sekrecija vazoaktivnog endotelijalnog faktora rasta (VEGF) od strane granulosa ćelija kao posledice delovanja hCG dovodi do niza patofizioloških promena koje se klinički manifestuju u nekoj od formi OHSS. Osnovnim mehanizmom delovanja VEGF smatra se povećana permeabilnost kapilara i time gubitak tečnosti u treći prostor sa posledičnom hemokonzentracijom i hipovaskularizacijom (2). U skladu sa činjenicom da patofiziološki process nije dovoljno poznat, nema specifičnog tretmana a terapija je simptomatska. Rezultati studija koje su proučavale uticaj OHSS na perinatološke ishode trudnoća su različiti a studije malobrojne. Iz tog razloga bi dalja istraživanja bila od koristi kako bi se ovo stanje jasnije definisalo i odredio njegov značaj u smislu uticaja na kasniju trudnoću.

1.1. Infertilitet

1.1.1. Definicija i epidemiologija infertiliteta

Infertilitet se definiše kao izostanak koncepcije nakon jedne godine nezaštićenih odnosa (3). Aproksimativno 85-90% parova ostvari trudnoću u periodu od jedne godine, a najčešće u periodu od šest meseci. Infertilitet se stoga javlja sa učestalošću od 10-15% u zavisnosti od populacije (4). Fekundibilitet je verovatnoća da u jednom ciklusu dođe do trudnoće dok je fekunditet verovatnoća da se trudnoća

ostvari u jednom ciklusu i uspešno završi rađanjem živog deteta. Subfertilitetom se smatra smanjena reproduktivna sposobnost u odnosu na opštu populaciju iste starosne dobi (**Tabela 1.**) (5). Incidenca infertiliteta nasuprot opštem utisku prema relevantnim pokazateljima deluje da ne raste u poslednje 3 decenije (6).

Evaluacija i tretman infertiliteta se dramatično promenio tokom vremena. Glavni razlog je upotreba arteficialnih reproduktivnih tehnologija. Stopa rađanja se smanjila u prethodnom periodu, kako u svetu tako i kod nas. Glavnim razlozima za ovaj negativan trend se smatraju: posvećenost karijeri i odlaganje rađanja, kasnije stupanje u brak, veća stopa razvoda i dr. Odgađanje trudnoće povećava mogućnost da će neki od faktora delovati na reproduktivni sistem žene i dovesti do promena koje za posledicu mogu imati neplodnost (7).

Prema podacima vitalne statistike u Republici Srbiji u 2014. godini, stopa prirodnog priraštaja iznosi -4,9%. Stopa nataliteta je 9,3%, a stopa mortaliteta 14,2%. Od 2004 do 2014. godine broj stanovnika se smanjio za 331.370, dok je prosečna godišnja stopa rasta iznosila -4,5 na 1000 stanovnika (8).

Tabela 1. Bazične definicije (9).

Infertilitet	Jedna godina nezaštićenih odnosa bez ostvarene trudnoće
Subfertilitet	Smanjena reproduktivna sposobnost u odnosu na opštu populaciju iste starosne dobi
Fekundabilnost	Verovatnoća da će događaji u toku jednog menstrualnog ciklusa rezultovati trudnoćom
Fekunditet	Verovatnoća da će događaji u toku jednog menstrualnog ciklusa rezultovati živim rođenjem
Primarni infertilitet	Žena koja nikada nije bila trudna
Sekundarni infertilitet	Pacijent sa prethodnom istorijom trudnoće bez obzira na njen ishod – spontani abortus, ektopična trudnoća, mrtvorodenost ili živo rođenje.
Biohemijska trudnoća	Trudnoća dijagnostikovana pozitivnim titrom β -hCG koja je završena spontanom pobačajem pre kliničke verifikacije kao što je transvaginalni ultrazvuk
Klinička trudnoća	Trudnoća dijagnostikovana pozitivnim titrom β -hCG i klinički potvrđena najčešće transvaginalnim ultrazvukom ili u slučaju pobačaja patohistološkim pregledom pobačenog materijala.

1.1.2. Uzroci infertiliteta

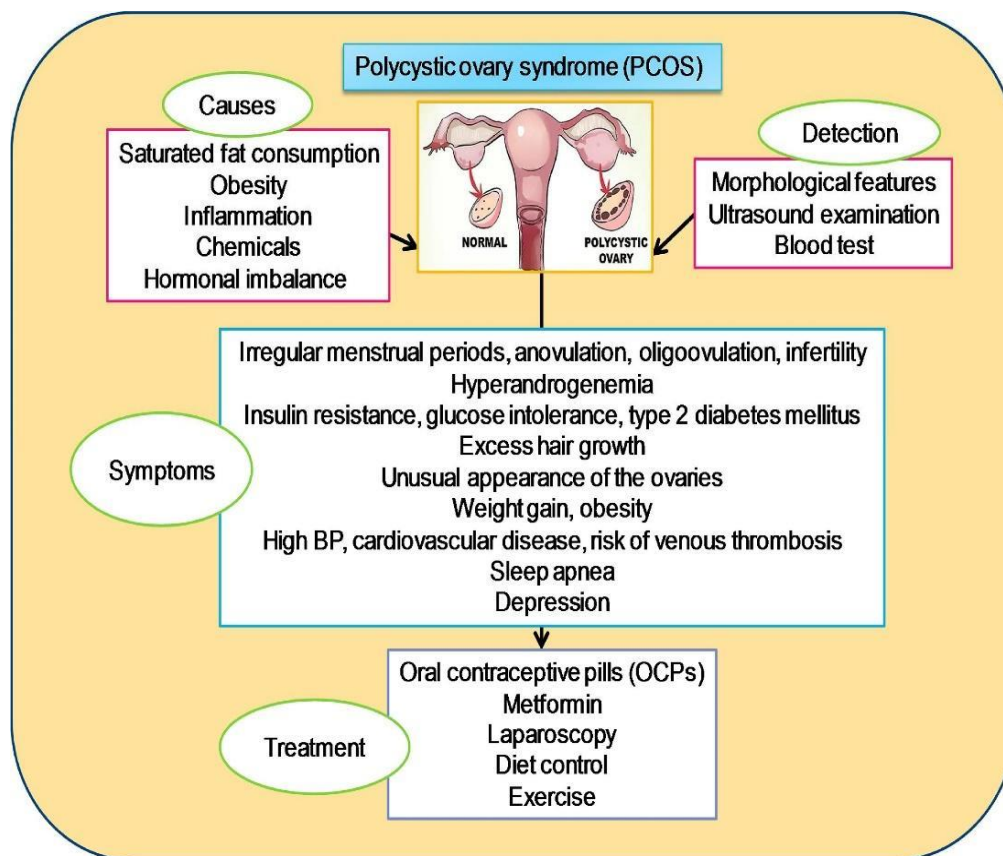
Glavni uzroci infertiliteta uključuju ovulatornu disfunkciju (20-40%), tubarno peritonealni faktor (30-40%) i muški faktor (30-40%), dok je uterina patologija relativno retka. Ostali veliki deo pripada neobjašnjenom infertilitetu. Prevalenca svakog od ovih faktora se menja sa godinama. Ovulatorna disfunkcija je češća kod mlađih nego kod

starijih parova, tubarno peritonelni faktor je relativno konstantan, dok je muški i neobjašnjen infertilitet češći kod starijih parova.

1.1.2.1. Ženski infertilitet

1.1.2.1.1. Anovulacija

Ovulatorna disfunkcija je najčešći uzrok infertiliteta kod žena sa učešćem od oko 20-25%. Ovulacije mogu biti potpuno odsutne ili povremene zbog endokrinih poremećaja na nivou hipotalamusa, hipofize, nadbubrežnih žlezda ili oboljenja jajnika kao što je smanjena ovarijalna rezerva ili prevremena ovarijalna insuficijencija. Ovulatorna disfunkcija može nastati kao rezultat hipogonadotropnog hipogonadizma, sindroma policističnih jajnika, tiroidnih oboljenja i hiperprolaktinemije (10). Sindrom policističnih jajnika (PCOS), koji se karakteriše hiperandrogenizmom i hroničnom anovulacijom, je najčešći uzrok ovulatorne disfunkcije i čini 70% slučajeva anovulacije (**Slika 1.**) (11, 12).



Slika 1. Uzročni faktori, dijagnoza, simptomi i terapija PCOS (12).

1.1.2.1.2. Tubarni faktor

Tubarni faktor učestvuje sa oko 15% infertiliteta. Najčešće je posledica seksualno prenosivih bolesti (STD) koje najčešće podrazumevaju Chlamydiu ili druge tubarne abnormalnosti koje dovode do blokade prohodnosti tuba i na taj način onemogućavaju fertilizaciju oocita ili transport nakon fertilizacija do mesta implantacije (13). Rekonstruktivna hirurgija ostaje razumna opcija za mlade pacijentkinje sa blagom formom distalne tubarne obstrukcije dok je IVF metoda izbora za pacijentkinje sa teškim oblikom. U 2007 sveukupni uspeh IVF po ciklusu u SAD iznosio je 30,7% kod pacijentkinja sa ovim oblikom infertiliteta. Hidrosalpingi sa distalnom okluzijom i proksimalnom komunikacijom smanjuje mogućnost za uspeh IVF za oko 50%. Moguće intervencije koje poboljšavaju uspeh IVF su salpingektomija ili proksimalna okluzija. Iako serološki testovi na Chlamydiu i histerosalpingografija predstavljaju skrining

testove tubarno peritonealni razlozi mogu pouzdano biti detektovani samo laparoskopski (14, 15).

1.1.2.1.3. Endometrioza

Endometrioza se pojavljuje kao uzrok infertiliteta u 5-10% slučajeva. Etiologija endometrioze i pored brojnih teorija nije dovoljno razjašnjena. Žarišta endometrioze mogu biti prisutna najčešće na ovarijumima, jajovodima ili drugim mestima, kako u maloj karlici tako i dalje. Endometrioza može dovesti do poremećaj normalne anatomije adneksa, zatim razvoja oocita ili rane embriogeneze kao i receptivnosti endometrijuma. Terapeutske opcije kod pacijentkinja sa endometriozom su konzervativni i hirurški tretman i IVF. Neophodna je pažljiva hirurška tehnika sa ciljem očuvanja tkiva jajnika i na taj način sprečavanja smanjenja ovarijalne funkcije koja u slučajevima bilateralne endometrioze sa ekscesivnim oštećenjem ovarijalnog tkiva može dovesti do popuštanja funkcije jajnika u oko 2,5% pacijentkinja (16).

1.1.2.1.4. Uterini faktor

Uterine abnormalnosti, mogu dovesti do smanjene fertiliteti bilo zbog otežane implantacije embriona ili nemogućnosti abnormalnog uterusa da omogući iznošenje trudnoće. Druge, češće abnormalnosti koje mogu biti povezane sa infertilitetom uključuju miome, polipe i uterine adhezije (Ashermanov sindrom) (17).

1.1.2.2. Muški infertilitet

Ranije se smatralo da je ženski infertilitet glavni razlog zbog kog se ne može ostvariti trudnoća dok se muški infertilitet smatrao relativno retkim uzrokom. Danas je jasno da je muški infertilitet kao izolovani faktor prisutan u oko 20% slučajeva dok je u

oko 20-40% slučajeva udružen sa ženskim infertilitetom (18). Ponovljeni nalaz spermograma koji podrazumeva koncentraciju manju od 15 000 000/ml, manje od 32% progresivno pokretnih ili manje od 4% morfološki normalnih spermatozoida (striktni kriterijumi, WHO III standard) se smatra patološkim spermogramom. Ukoliko je više od jednog parametra van pomenutog okvira verovatnoća začeća se smanjuje. Blage ali važne abnormalnosti spermograma mogu se rešiti intrauterinom inseminacijom (IUI). Ukoliko je koncentracija spermatozoida između 10 000 i 15 000 000/ml sa više od 15% morfološki normalnih formi u obzir dolazi IUI (striktni WHO kriterijum). Uspeh IUI je intermedijaran ukoliko je procenat morfološki normalnih formi između 4 i 14% dok je veoma slab ukoliko ih je manje od 4%. Dodatna genetska ispitivanja su neophodna za muškarce sa teškom oligospermijom odnosno koncentracijom spermatozoida koja je manja od 5 000 000/ml ali čija sperma se može koristiti za ICSI (19).

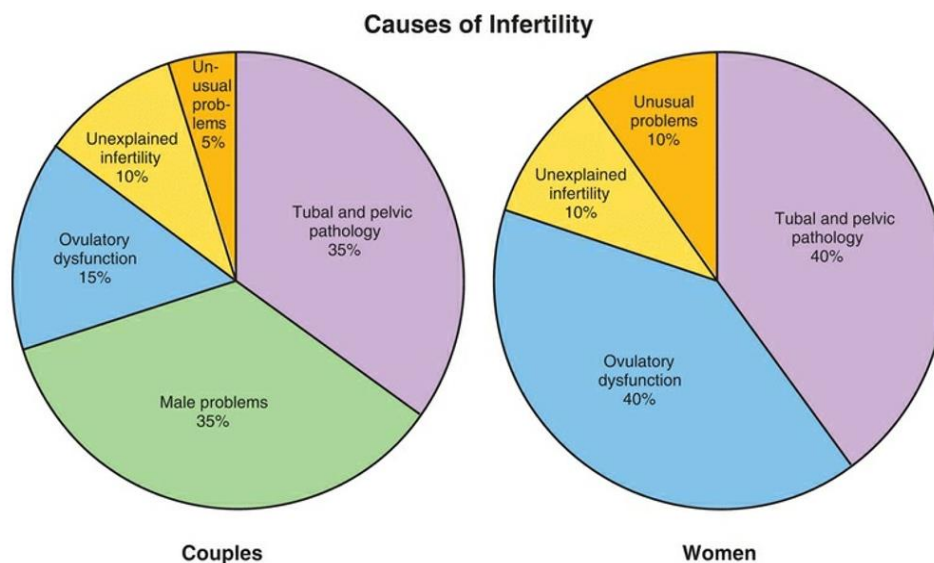
In vitro fertilizacija (IVF), pre svega intracytoplasmic sperm injection (ICSI), podrazumeva ubacivanje jednog spermatozoida direktno u maturisani oocit i na taj način omogućava da muškarci za koje se ranije smatralo da su sterilni imaju realnu šansu da imaju potomstvo (20).

1.1.2.3. Idiopatski infertilitet

Pojavljuje se u oko 20% slučajeva. Do sada dostupni testovi ne mogu identifikovati uzrok ovog tipa infertiliteta, odnosno ne može se detektovati jasan patološki substrat (21, 22).

Na Grafikonu 1. su prikazani uzroci infertiliteta bračnog para kao i udeo etioloških faktora kada je reč samo o ženskom infertilitetu.

Grafikon 1. Uzroci infertiliteta (7).



1.2. Asistirane reproduktivne tehnologije

Asistirane reproduktivne tehnologije (ART) podrazumevaju sve tehnike koje uključuju manipulaciju oocitima izvan tela (7).

Prva i još uvek najčešća je in vitro fertilizacija (IVF). Sastoji se od precizno koordinisanih koraka, počevši od ovarijalne stimulacije egzogenim gonadotropinima, praćenim aspiracijom oocita pod kontrolom transvaginalne ultrasonografije, fertilizacije, kulture embriona i embriotransfera. Smatra se da se u SAD i Evropi rodi oko 1-4,5% dece iz postupaka IVF (23, 24). U svetu je rođeno više od 7 miliona dece nekim od postupaka ART-a (25).

ART uključuje i postupke ICSI metode. Najčešća indikacija za ovu metodu jeste muški infertilitet. U ovim postupcima koriste se i spermatozoidi dobijeni mikrohiruskom aspiracijom iz epididimisa (MESA) ili testikularne ekstrakcije spermatozoida (TESE).

Pored navedenih postupaka treba pomenuti i asistirani embrio hećing i preimplataciono genetsko testiranje (PGT) na aneuploidije. PGT-A, prethodno nazvan preimplataciono genetski skrining PGS i/ili PGT-M za monogenske bolesti, prethodno poznata kao preimplataciono genetska dijagnostika (PGD).

U najvećem broju slučajeva IVF se koristi da pomogne infertilnim parovima da ostvare trudnoću i dobiju svoje biološko potomstvo. Međutim donacija sperme, donacija oocita i surogatstvo takođe predstavljaju deo modernih ART. Prezervacija fertiliteta u slučajevima onkoloških pacijenata ili iz drugih medicinskih indikacija takođe predstavljaju deo ART-a (7).

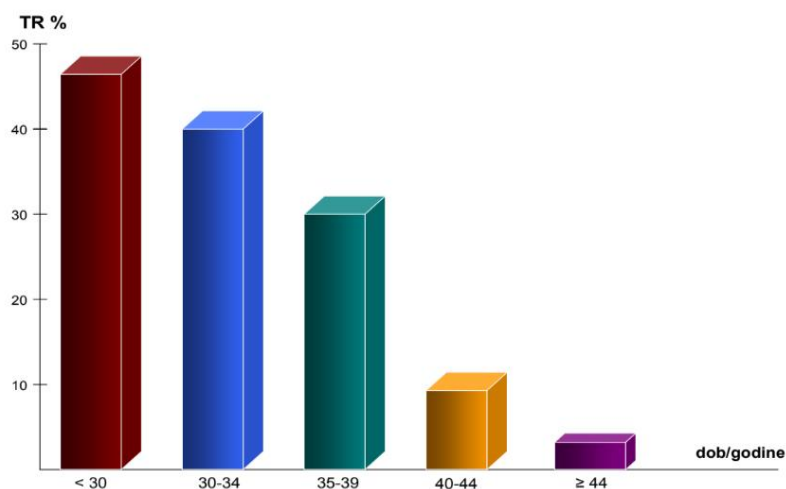
1.2.1. Prognostički faktori uspeha IVF

Pre samog početka IVF u predikciji uspeha se se koriste sledeći parametri: godine majke, ovarijalna rezerva, dijagnoza infertiliteta i podaci vezani za prethodne postupke ART-a ukoliko ih je bilo.

1.2.1.1. Godine majke

Prosečna starost pacijentkinja koje se podvragavaju postupku IVF u SAD iznosi 36 godina. Godine majke su pojedinačno najznačajniji faktor u predikciji uspeha IVF. Uspeh se značajno smanjuje kod pacijentkinja koje su starije od 40 godina. Postoji linearan obrnuto proporcionalan odnos uspeha IVF i godina majke (26). Najbitniji parametar koji utiče na uspeh jeste progresivno smanjivanje ovarijalne rezerve što vodi lošijem odgovoru na stimulaciju sa manje dobijenih oocita a time i embriona, međutim osim ovih parametara manja je i stopa implantacije koja je opet povezana sa embrionima koji su lošijeg kvaliteta (27). Ako posmatramo broj živorođene dece on je obrnuto proporcionalan godinama majke, pa tako u populaciji mlađoj od 35 godina procenat živorođenih iznosi 39,6%, 35-37 godina iznosi 30,5%, 38-40 godina 20,9%, 41-42 iznosi 11,2% i 5,4% za pacijentkinje stare 43-44 godine (28)

Grafikon 2. Uticaj godina žene na uspeh IVF (29).



1.2.1.2. Ovarijalna rezerva

Ovarijalna rezerva se uopšteno definiše kao broj i kvalitet preostalih folikula. Broj oocita je najveći oko dvadesete nedelje gestacije i iznosi oko 6-7 miliona. Ovi oociti su zaustavljeni u profazi prve mejotičke deobe (30). Broj jajnih ćelija je genetski determinisan ali se grubo može reći da taj broj progresivno opada sa 1-2 miliona na rođenju na preko 300 000 u vreme puberteta, 25 000 sa 40 godina i manje od 1000 u periodu menopauze. U reproduktivnom dobi žene, što podrazumeva period od puberteta do menopauze, ovuliraće negde oko 400 oocita, dok će ostatak nestati, odnosno doći će do njihove atrezije (31). Sa smanjivanjem broja preostalih oocita smanjuje se i lučenje inhibina B i njegova negativna povratna sprega na lučenje FSH čije vrednosti proporcionalno rastu pre svega u ranoj folikularnoj fazi. Ta pojava dovodi do ranijeg povećanja estradiola i sazrevanja folikula sa postepenim skraćivanjem folikularne faze kako se bliži menopauza. U kliničkoj praksi pored nivoa FSH u ranoj folikularnoj fazi, u upotrebi predikcije odgovora na stimulaciju koriste se i AMH kao i broj antralnih folikula (2-9mm) (AFC).

Postojeće metode detekcije vrednosti FSH veće od 10 IU imaju veliku specifičnost 80-100% u predikciji lošeg odgovora na stimulaciju ali je senzitivnost ovog

testa prilično niska i iznosi 10-30%. Ipak korist od ovog testa je evidentna s obzirom da će većina pacijentkinja sa abnormalnim nalazom imati slab odgovor. Ipak zbog niske senzitivnosti u grupi pacijentkinja sa normalnim vrednostima FSH postojaće veliki broj pacijentkinja sa smanjenom ovarijalnom rezervom (DOR). U studiji iz 2008. godine pacijentkinje sa koncentracijom FSH većom od 18 IU u 100 slučajeva nisu uspele da ostvare trudnoću, odnosno u toj grupi pacijentkinja nije bilo živorođene dece (7).

Određivanje koncentracije estradiola nije pokazalo veliku prediktivnu vrednost u smislu odgovora na stimulaciju posebno ako se posmatra kao pojedinačan parametar ali je ta vrednost u svakom slučaju značajna u interpretaciji bazalnih vrednosti FSH. Rani porast estradiola ukazuje na ranu aktivaciju kohorte folikula i smanjenu ovarijalnu rezervu uprkos normalnim vrednostima FSH i pomaže u detekciji one grupe pacijentkinja koje neće biti otkrivene zbog niske senzitivnosti testa FSH. Kada su bazalne vrednosti FSH normalne a vrednosti estradiola povišene (60-80 pg/ml) verovatnoća lošeg odgovora na stimulaciju se povećava a šansa za trudnoću smanjuje. Kada su oba hormona visoka i FSH i estradiol rezultati su izrazito loši (32).

Antimilerijan hormon (AMH) se proizvodi u granuloznim ćelijama u preantralnim i ranim antralnim folikulima. Vrednosti su nezavisne od vrednosti gonadotropina, odnosno faze ciklusa i veoma malo variraju između ciklusa. AMH dobro korelira sa preostalim ovarijalnim folikulima, progresivno opada sa godinama da bi vrednosti postale neregularne u periodu menopauze. AMH dobro korelira sa odgovorom na stimulaciju, uspehom IVF, brojem dobijenih oocita, kvalitetom embriona i sveukupnom stopom trudnoća, mada granične vrednosti još uvek nisu definisane. Generalno posmatrano niske vrednosti AMH se smatraju (< 0.2–0.7 ng/mL) (33).

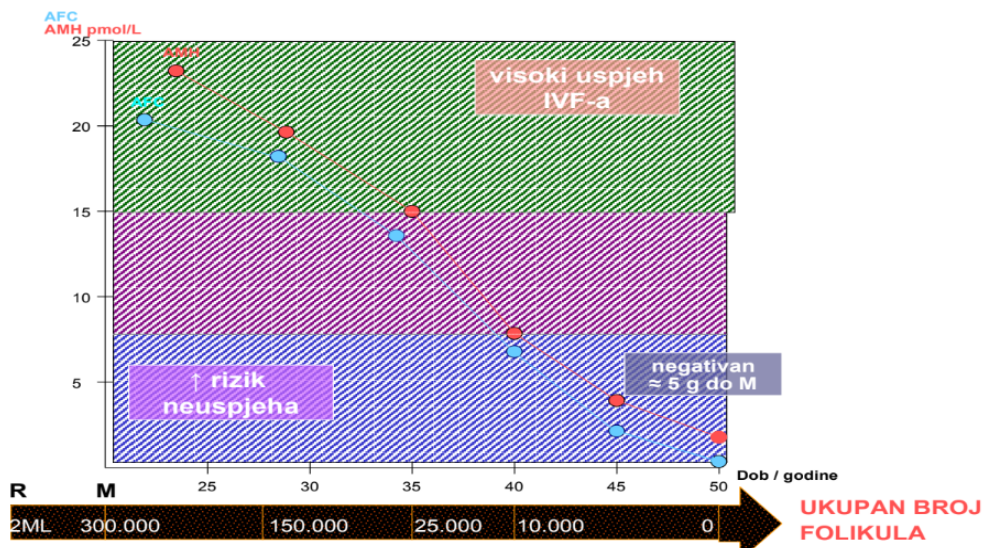
Broj antralnih folikula (AFC) je ukupan broj folikula 2-10mm u oba ovarijuma za vreme rane folikularne faze i predstavlja broj folikula koji potencijalno mogu odgovoriti na gonadotropinsku stimulaciju. Broj od 3-4 folikula kao granica ispod koje se očekuje loš odgovor na stimulaciju ovulacije, takođe ima veliku specifičnost ali malu senzitivnost u smislu ovarijalnog odgovora na stimulaciju. Može se zaključiti da trenutno ne postoji nijedan pojedinačan test. Nezadovoljavajući testovi ovarijalne rezerve, osim ako se radi o ekstremno abnormalnim vrednostima, ne bi trebalo da budu

razlog odlaganja tretmana već samo orijentacija u smislu određivanja protokola i doze gonadotropina odnosno vrste primjenjene terapije (34).

Tabela 2. Rezerva jajnika i očekivani odgovor na stimulaciju ovulacije (20).

Rezerva jajnika i očekivani odgovor na stimulaciju ovulacije			
očekivani odgovor jajnika	AMH ng/ml	FSH IUI/ml	AFC fol 2-10 mm
normalan (8-12 oocita)	1.12 – 2.8	3-9	10-15
slab, PR (4 oocita)	0.56-0.98	10-13	5-8
vrlo slab ili izostaje (1 ili 0)	< 0.56	≥14	<4
prenaglašen HR (>20)	<3.5	2-5	≥ 20

Grafikon 3. Uticaj starenja na funkciju jajnika i uspeh IVF-a (29).



1.2.1.3. Uticaj rezultata prethodnih postupaka IVF-a

Pacijentkinje koje imaju dete iz prethodnog IVF-a imaju veću verovatnoću za nastanak trudnoće nego nulipare (24).

1.2.1.4. Ostali prognostički faktori

U većini slučajeva tube ispunjene tečnošću se lako razlikuju od ostalih adneksalnih masa na ultrazvučnom pregledu. Laparaskopska salpingektomija ili proksimalna okluzija tube se savetuje u cilju povećanja uspeha IVF. Studije nedvosmisleno pokazuje da se stopa uspeha povećava, prema većini autora dvostruko u odnosu na grupu u kojoj nije rađena operacija (32).

Sumbukozni miomi takođe predstavljaju faktor koji značajno smanjuje uspeh IVF kao i intramuralni miomi koji deformišu kavum, mada uticaj intramuralnih mioma nije u potpunosti definisan. Subserozni miomi nemaju negativan efekat na uspeh IVF. Submukozni miomi smanjuju stopu uspeha IVF i do 70% dok je stopa spontanih pobačaja i do tri puta veća (35).

Pušenje takođe smanjuje stopu uspeha IVF za dva puta (36).

1.2.2. Ispitivanje pre IVF

Minimum evaluacije uključuje: ispitivanje ovarijane rezerve, spermogram, skrining na infektivne bolesti, probni transfer i ultrazvučni pregled.

1.2.2.1. Ovarijalna rezerva

Ovarijalna rezerva podrazumeva ispitivanje FSH, AMH i AFC.

1.2.2.2. Spermogram

Tabela 3. Donje granice za analizu spermograma (37).

VOLUMEN	1,5 (1.4-1-7)
KONCENTRACIJA SPERMATOZOIDA	15 (12-16) miliona/ml
UKUPAN BROJ SPERMATOZOIDA	39 (33-46) miliona /ejakulatu
POKRETLJIVOST	40 (38-42) %
PROGRESIVNA POKRETLJIVOST	32 (31-34)%
NORMALNA MORFOLOGIJA	4 (3-4)%
VITALNOST	58 (56-63) %

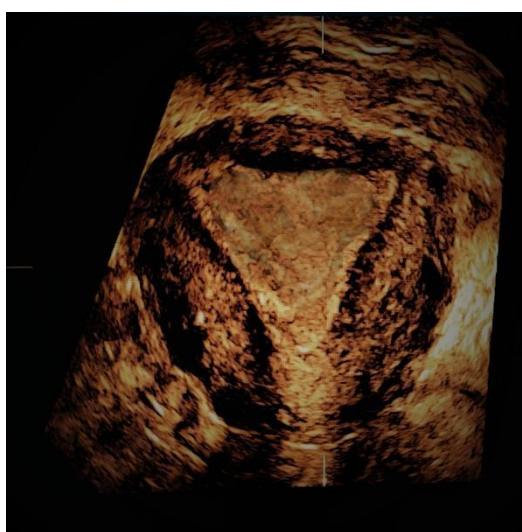
1.2.2.3. Infektivne bolesti

Skrining na *infektivne bolesti* se preporučuje za oba partnera i to na HIV, hepatitis B i C i sifilis.

1.2.2.4. Ispitivanje kavuma uterusa

Na taj način se mogu identifikovati polipi, submukozni miomi ili eventualne kongenitalne anomalije uterusa. Načini ispitivanja mogu biti HSG kao najstarija

metoda, ultrazvuk, SIS ili histeroskopija koje su senzitivnije metode. Histeroskopija je suverena metoda u eksploraciji kavuma uterusa dok je ultrazvučni pregled takođe visoke senzitivnosti, posebno kada se radi o 3D ultrazvučnom pregledu koji je jeftinija i jednostavnija metoda za izvođenje u poređenju sa histeroskopijom (38). SIS koji podrazumeva ubacivanje fiziološkog rastvora u šupljinu materice putem katetera prilikom čega se distendiraju zidovi materice vrlo je pouzdana metoda u detekciji intrauterine patologije (39).



Slika 2. 3D transvagnalni koronalni prikaz normalnog uterusa

1.2.3. Protokoli stimulacije ovulacije

Indukcija ovulacije, ili stimulacija razvoja folikula jajnika, se koriste u različitim kliničkim situacijama u svrhu lečenja neplodnosti. One podrazumevaju uspostavljanje ovulacije kod anovulatornih žena ili ovarijalnu superovulaciju tj. kontrolisanu ovarijalnu hiperstimulaciju (KOH-stimulisanje razvoja većeg broja zrelih folikula) za postupke biomedicinski potpomognutog oplodjenja tj. ART-a.

Cilj lečenja neplodnosti, čiji je razlog anovulacija, je izazvati procese koji imitiraju normalni menstrualni ciklus, da bi došlo do koncepcija in vivo. U te svrhe koristimo indukciju ovulacije. Kada se govori o biomedicinski potpomognutom

oplođenju cilj multiplog folikularnog razvoja je potpuno drugačiji, i podrazumeva uplitanje u proces selekcije dominantnog folikula sa ciljem razvoja većeg broja oocita. Većina ART pacijenata i jesu žene koje imaju ovulatorne cikluse.

S toga za podsticanje rasta i sazrevanja folikula razlikujemo:

- indukciju ovulacije – kod amenoreja i anovulacija (SZO grupa I i II anovulatornih poremećaja)
- stimulaciju ovulacije – priprema za IUI, IVF, ICSI

Idealni protokoli za stimulaciju ovulacije trebali bi da imaju nisku stopu prekida stimulacije, da budu jeftini, sa malo neželjenih efekata, jednostavni za monitoring i sa dobrom stopom jednoplodnih trudnoća (20).



Slika 3. Klasifikacija protokola za IVF (20)

1.2.3.1. Prirodan ciklus

Čist prirodni ciklus se odnosi na ciklus u kojem se oociti dobijaju u spontanom ciklusu, a vreme njihove aspiracije se planira na osnovu određivanja spontanog skoka luteinizirajućeg hormona. Prvi postupak IVF urađen je u prirodnom ciklusu aspiracijom jedne jajne ćelije. On podrazumeva samo monitoring prirodnog ciklusa i aspiraciju folikula pre LH skoka. Na taj način se izbegava upotreba lekova, smanjuje se cena tretmana i rizik od OHSS (40). Međutim u prirodnom ciklusu je veća stopa odustajanja zbog prevremenog LH skoka kao i manja stopa uspeha koja iznosi oko 7% (41).

1.2.3.2. Modifikovan prirodan ciklus

Pored čistog prirodnog ciklusa postoji i modifikovani prirodni ciklus. U IVF postupcima on podrazumeva prirodni ciklus u kome se koristi hCG za završno sazrevanje jajne ćelije i određivanje vremena aspiracije oocita, a antagonisti GnRH za prevenciju prevremene ovulacije. Za potpurnu terapiju mogu se koristiti niske doze gonadotropina u kasnoj folikularnoj fazi. Ako se primeni bilo koja vrsta lekova za stimulaciju ovulacije rano u ciklusu onda se govori o stimulisanom ciklusu. Dok je karakteristika prirodnog ciklusa odabir, rast i sazrevanje jednog folikula, u stimulisanom primenom lekova dobijamo veći broj folikula i veći broj oocita (20).

1.2.3.3. Lekovi koji se koriste u stimulaciji-indukciji ovulacije

Iako danas predstavlja rutinsku proceduru, indukcija ovulacije je jedno od najvećih dostignuća u reproduktivnoj endokrinologiji. U početku limitirana na Clomifen citrat danas podrazumeva veliki broj lekova koji se koriste u te svrhe. Anovulacija kao uzrok infertiliteta obuhvata do jedne četvrtine pacijentkinja. Kada se javi kao izolovani faktor, prognoza lečenja infertilnih pacijentkinja je najčešće dobra.

Klomifen citrat

Klomifen citrat je nesteroidni triphenylethylene derivat koji deluje kao selektivni modulator estrogenskih receptora (SERM). Zahvaljući antagonističkom dejstvu vezuje se za estrogenske receptore hipotalamusa i na taj način sprečava negativnu povratnu spregu kojom estrogen dovodi do lučenja gonadotropin realizing hormona (GnRH). Na taj način povećava koncentraciju gonadotropina koji dovode do razvoja i rasta folikula. Kada se daje pacijentkinjama u cilju stimulacije ovulacije odnosno onim koje već imaju ovulatorne cikluse povećava frekvencu pulseva GnRH (42). U slučaju pacijentkinja sa sindromom policističnih jajnika kod kojih je frekvencija pulseva već povećana dovodi prevashodno do povećanja amplitude lučenja GnRH. Serumske vrednosti oba gonadotropina rastu u toku petodnevne stimulacija ovulacije

klomifenom i padaju nakon prestanka terapije. Paralelno sa rastom folikula u serumu rastu vrednosti estradiola koje nakon prestanka delovanja klomifena dovode do naglog skoka LH i samim tim ovulacije (43). Pored veoma poželjnih centralnih efekata klomifena selektivni inhibitor estrogenskih receptora periferno ostvaruje nepoželjne efekte. U prvom redu misli se na smanjeno delovanje estrogena na nivou endometrijuma i cervikalnu sluz. Kvantitet ali i gustina cervikalne sluzi mogu biti promenjene u negativnom smislu kada je reč o koncepciji, otežavajući na taj način prolazak spermatozoida kroz cervikalni kanal. S obzirom da se stimulacija klomifenom najčešće kombinuje sa intrauterinom inseminacijom (IUI) ovaj faktor se najčešće tim putem prevazilazi. Drugi periferni negativni efekat klomifena se ogleda u smanjenju porasta endometrijuma (44). Nije uočeno da klomifen ima bilo kakvih negativnih efekata na ovarijum ili embrion. Tipična administracija klomifena podrazumeva dozu od 50-150 mg počevši od trećeg do petog dana ciklusa u trajanju od 5 dana. Klomifen uspešno dovodi do ovulacije kod oko 70-80% pravilno selektovanih pacijentkinja. Ukoliko ne dođe do trudnoće u toku 3-6 ciklusa stimulisanih klomifenom dalji tretman se ne preporučuje, posebno ukoliko se radi o pacijentkinjama starijim od 35 godina. Mogućnost nastanka ovarijalnog hiperstimulacionog sindroma (OHSS) prilikom terapije klomifenom je niska. Ukoliko dođe do OHSS-a obično se radi o blažim oblicima dok je težak oblik hiperstimulacije veoma redak. Mogućnost nastanka ovarijalnog kancera kao i endometrijalnog kancera se povezuje sa većim brojem ovulacija i produženim dejstvom višeg nivoa estrogena pa na taj način i sa lekovima koji se koriste za stimulaciju ovulacije u koje spada i klomifen. Pojedine studije su pokazale da je rizik od karcinoma ovarijuma povećan kod pacijentkinja koje su u dužem vremenskom periodu koristile klomifen citrat, dok su druge studije došle do zaključka da je stopa karcinoma generalno nešto viša kod infertilnih pacijentkinja te da se ne može direktno povezati sa stimulacijom klomifenom (45, 46, 47).

U slučaju neuspeha indukcije ovulacije sa klomifen citratom u obzir pre terapije gonadotropinima dolaze i druge varijante. One uglavnom predstavljaju pomoć, odnosno dodatak klomifenskoj indukciji u slučaju njenog neuspeha.

Prva opcija je upotreba glukokortikoidne terapije i to prednizona u dozi od 5 mg ili deksametazona u dozi od 0,5-2 mg dnevno od 5 do 14 dana. Ovaj vid adjuvantne terapije se pokazao posebno efikasnim kod pacijentkinja sa povišenim vrednostima

DHEA-S (48, 49). Nije dokazano da pomoćna terapija kortikosteroidima ima bilo kakvih negativnih efekata. Kao dodatna terapija može se smatrati i upotreba hCG kao pomoć u okidanju ovulacije odnosno skoku LH posebno u slučajevima kada se radi IUI. Ukoliko se hCG doda pre dovoljnog porasta folikula veća je verovatnoća da će doći do atrezije nego do ovulacije. Stoga se hCG dodaje najčešće pri veličini folikula 18-20 mm mada su pojedine studije pokazale da je do ovulacije dolazilo pri veličini folikula od 18 do 30 mm. Ukoliko se se uz stimulaciju klomifenom radi i IUI najbolja varijanta je detekcija prirodnog LH skoka nekim od komercijalnih testova jer se ovulacija dešava 12-26 h nakon detekcije skoka urinarnog LH (50).

Insulinska rezistencija i hiperinsulinemija nisu retke u slučaju PCO Sy. Ovakve okolnosti dovode do hiperandrogenizma i posledične anovulacije. Metformin je biguanid, oralni insulin senzitivirajući agens koji pre svega smanjuje hepaticnu glukoneogenezu ali istovremeno smanjuje intestinalnu apsorpciju glukoze i povećava perifernu iskoristljivost delujući na insulinske receptore odnosno povećavajući njihovu osetljivost na insulin. Više studija je poredilo uspeh u uspostavljanju ovulacije metforminom ili klomifenom međutim nije dokazana prednost metformina u odnosu na klomifen. Naprotiv procenat živorođene dece je bio nešto veći u grupi kod koje je stimulirana ovulacija klomifenom ali te razlike nisu bile statistički visoko značajne. Tretman metforminom takođe nije smanjio dozu klomifena neophodnu za uspostavljanje ovulacije (51, 52).

Inhibitori aromataze

Inhibitori aromataze su se prevažno upotrebljavali kao agensi u terapiji karcinoma dojke. Anastrozol i letrozol su derivati triazola (antifungalni agens) koji deluju kao potentni nesteroidni inhibitori aromataze. Prvi put su uvedeni u upotrebu u cilju indukcije ovulacije 2001. godine. Letrozol se danas smatra prvom linijom terapije za indukciju ovulacije kod pacijentkinja sa PCOS jer omogućava značajno veću stopu živo rođene dece u poređenju sa klomifenom (53, 54). Oni blokiraju sintezu estrogena kako periferno, tako i centralno, povećavajući na taj način frekvencu pulseva GnRH i posledično povećanje serumskih gonadotropina. Razlika u odnosu na klomifen je u tome što klomifen blokira estrogenske receptore i to pre svega centralno dok inhibitori aromataze smanjuju proizvodnju estrogena. Prolazna akumulacija androgena

intrafolikularno može dovesti do povećanja FSH receptora i omogućiti bolji rast dominantnog folikula. Osim toga zahvaljujući tome što ne blokiraju estrogenske receptore na periferiji manja je vjerojatnost da će dovesti do smanjenja količine i povećanja viskoznosti cervikalnog mukusa kao i da će negativno uticati na proliferaciju endometrijuma u poređenju sa klomifenom. Letrozol se koristi u dozi od 2,5-7,5 mg dnevno a anastrozol u dozi od 1 mg dnevno najčešće od 3 do 7 dana ciklusa. Različite studije koje su poredile doze letrozola pokazale su da doze veće od 5 mg ne dovode do razvoja značajno većeg broja folikula, odnosno veće stope trudnoća, s tim što se sa smanjivanjem estrogenske produkcije povećava vjerojatnost negativnog efekta na cervikalnu sluz i endometrijum (54).

Laparoskopski ovarijalni driling

Hirurški tretman u cilju indukcije ovulacije datira još iz perioda Stheina i Leventhala 1935. godine. Napredak u laparoskopskoj hirurgiji vratio je interesovanje za hirurško rešavanje hiperandrogene klomifen rezistentne anovulacije. Umesto klinaste resekcije ovarijuma koja je bila prvobitna tehnika danas je najčešće korišćena elektrovaporizacija unipolarom na 4-6 mesta na svakom ovarijumu. Koncentracija androstenediona i testosterona je i do četiri puta manja nakon drilinga. Takođe dolazi i do pada inhibina i posledičnog povećanja FSH. Neželjeni efekti drilinga su moguće stvaranje adhezija kao i smanjivanje ovarijalne rezerve koja bi teoretski mogla dovesti do menopauze. Brojne opservacione studije su pokazale da se kod 40-90% žena nakon operacije uspostave ovulatorni ciklusi dok se kod pacijentkinja koje su bile rezistentne na klomifen njegov efekat značajno povećava (55, 56). Idealne pacijentkinje za ovarijalni driling su one koje nemaju koegzistirajuće uzroke infertiliteta i koje nisu gojazne. Stopa efikasnosti je značajno niža kod pacijentkinja sa BMI>30. Laparaskopski ovarijalni driling je korisna procedura kod pacijentkinja kod kojih terapija klomifenom nije dovela do ovulacije. Ipak rizik od adhezija i smanjivanja ovarijalne rezerve zahteva detaljno razmatranje pre odluke o ovoj proceduri. Ona je najčešće rezervisana za pacijentkinje kojima je opcija stimulacije gonadotropinima skupa ili neprihvatljiva iz drugih razloga (56).

Egzogeni gonadotropini u indukciji ovulacije

Gonadotropini su u upotrebi oko 50 godina. Njihova upotreba i sinteza je postepeno evoluirala tokom godina od grubo izolovanih urinarnih gonadotropina preko visoko prečišćenih urinarnih do rekombinantnih. Dugo vremena je jedini dostupan gonadotropin bio humani menopauzalni gonadotropin (HMG, menotropin), ekstrakt urina postmenopauzalnih žena sa ekvivalentnom količinom FSH i LH odnosno po 75 IU koji se aplikovao intramuskularno. Relativno grubom preradom dobijeni ekstrakt gonadotropina sadržao je i određenu količinu proteina iz urina koji su imali antigene karakteristike. Tokom vremena je način ekstrakcije postajao selektivniji, te su na taj način dobijeni visoko prečišćeni urinarni gonadotropini čija administracija je subkutana. Pre oko 25 godina dobijen je prečišćeni urofolitropin, FSH u dozi od 75 i.j. koji je sadržao samo oko 1 i.j. LH ali značajnu količinu urinarnih proteina i on je i dalje zahtevao intramuskularnu primenu. Dalja purifikacija primenom monoklonalnih FSH antitela dovela je do stvaranja visoko prečišćenog FSH koji je sadržao manje od 0,1 i.j. LH i oko 5% urinarnih proteina. Današnji oblik visoko prečišćenih FSH sadrži manje od 0,001 i.j. LH i veoma nizak nivo proteina. Pre oko 20 godina napravljen je prvi rekombinantni FSH genetskim inženjeringom. Dva rekombinantna gonadotropina koji se danas koriste su folitropin alfa i folitropin beta. Uprkos minimalnoj strukturalnoj razlici biološka aktivnost im je ista (57). Relativno skoro je tehnološki proces dostigao nivo gde se upotrebom jednog himeričnog gena proizvodi FSH koji sadrži FSH beta subjedinicu i C terminalni peptid beta subjedinice hCG. Istovremeno postojanje alfa subjedinice FSH i himerične beta subjedinice FSH formiran je novi molekul nazvan corifolitropin alfa sa produženim delovanjem. Studije sa GnRH agonističkom supresijom i upotrebom corifolitropina alfa su pokazale da on može dovesti do multifolikularnog razvoja u periodu od jedne nedelje nakon administracije. Na taj način se omogućava efikasan i daleko komforniji način stimulacije ovulacije u odnosu na potrebu za svakodnevnom primenom gonadotropina (58).

Rekombinantni oblik LH u dozi od 75 i.j. je danas takođe razvijen. Njegova upotreba je udružena sa rekombinantnim FSH u istoj dozi i predstavlja oblik HMG koji se pre svega koristi kod pacijentkinja sa hipogonadotropnim hipogonadizmom dok se u ostalim slučajevima smatra nepotrebnim. Tradicionalno se hCG smatra podjednako efikasnim kao i LH skok u cilju aktivacije oocita i prelaska iz profaze i prve mejotičke

deobe do metafaze II druge mejotičke deobe koja zahteva oko 36 h i ovulacija se dešava oko 4 h kasnije (59). Iako je i dalje u regularnoj upotrebi urinarni hCG trudnih pacijentkinja rekombinantne forme su takođe dostupne. Način sintetisanja je isti kao i u slučajevima rekombinantnih gonadotropina. Smatra se da je 250 i.j. rekombinantnog hCG podjednako efikasan kao i 5000-10 000 urinarnog hCG (60). Doza i dužina terapije gonadotropinima koja je neophodna za stimulaciju ovulacije široko varira među ženama. Dok su pojedine pacijentkinje ekstremno senzitivne i deluju na niske doze gonadotropina od 75-150 i.j. druge su osetljive tek pri dozama od 350-450 i.j. Očigledna je povezanost doze sa telesnom težinom ali i ovaj faktor nije od odlučujućeg značaja. Kada veličina vodećeg folikula dostigne veličinu od 16-18 mm daje se stop injekcija. Nakon 36-48 h dolazi do ovulacije (61).

Gonadotropni hormoni – rekombinantni ili urinarni visoko prečišćeni, svi se daju parenteralno.

-Folotropin alfa –FSH (Gonal F)

-Folotropin beta – FSH (Puregon)

-Folotropin prečišćeni- HP FSH (Menopur)

-Lutropin alfa – LH (Luveris)

-Folotropin alfa i lutropin alfa – FSH, LH (Pergoveris)

-Corifolotropin alfa – depo FSH (Elonva)

Lekovi za supresiju skoka endogenog LH

1. Agonisti GnRH

-triptorelin (Diphereline amp. 0,1 mg)

-buserelin (Suprefact nazalni sprej)

-leuprolid (Lupron amp. 0,1 mg)

2. Antagonisti GnRH

-cetrotrelis (Cetrotide 0,25 mg/depo 3 mg)

-ganirelix (Orgalutran 0,25 mg)

Postoje dokazi da produženo davanje clomiphen citrata (klomid) koči LH pred ovulaciju. Navedeni lekovi primenjuju se svakodnevno ili kao depo preparati.

Dodatni, adjuvantni lekovi

-metformin

- kortikosteroidi

-acetilsalicilna kiselina

-heparin

-hormon rasta

- dehidroepiandrosteron (DHEA)

Za korist adjuvantnih lekova u VTO ne postoje čvrsti naučni dokazi niti jedinstveno mišljenje. Preporuka je da ih treba koristiti uz indikaciju i oprez.

Lekovi za konačno sazrevanje oocita – ovulacijski okidač

1. Humani horionski gonadotropin: humani horionski gonadotropin alfa – HCG (Ovitrelle), horionski gonadotropin – urinarni hCG (Pregnyl (5000-10000 i.j.))

2. Agonisti GnRH – npr. Diphereline 0,2mg/subcut.

-samo u ciklusima sa antagonistima GnRH

-neophodan dodatak hCG-a 1500 i.j. (za 1-2 dana) tj. na dan aspiracije oocita

3. Rekombinantni LH

Lekovi za podršku žutog tela

1. Progesteron

-per os:

›mikronizirani (Utrogestan 3x200 mg/dn)

›diprogesteron (Duphaston 2-3x 10 mg/dn)

-vaginalno:

›8% gel (Crinone) - 1 put dnevno

›mikronizirani (Utrogestan 3x200 mg/dn)

-i.m. (50 mg/dn ili depo 250 mg na 3. dan)

2. Humani chorionski gonadotropin (hCG) – i.m./s.c., 3-5 puta tokom faze žutog tela (po 1500 i.j.)

Ne postoje dokazi o prednosti bilo kog od navedenih preparata, a mogu se i kombinovati. Uz hCG je povišen rizik za OHSS. Ti lekovi se počinju davati na dan ovulacije (aspiracije oocita) i daju se 5-10 nedelja. U posebnim indikacijama navedenim lekovima dodaje se i višednevno estradiol (2-6 mg/dn).

Pacijentkinje sa PCO koje imaju veliki broj antralnih folikula su u riziku da razviju OHSS zbog aktivacije velikog broja folikula. Pacijentkinje sa insulinskom rezistencijom mogu biti manje osetljive na stimulaciju gonadotropinima. U ovakvim slučajevima tretman metforminom pre ili u toku stimulacije gonadotropinima može biti od koristi smanjujući broj manjih folikula (62, 63). Kod ovih pacijentkinja najčešće ukoliko se radi o prvoj stimulaciji kada ne znamo kako će pacijentkinja reagovati počinje se sa **step up** protokolom odnosno nižom dozom koja se postepeno povećava u skladu sa odgovorom pacijentkinje koji se prati nivoom porasta estradiola i ultrasonografski. Druga opcija je **step down** protokol koji je sličniji prirodnom ciklusu i najčešće se počinje sa dozom od 150-225 i.j. a potom se u zavisnosti od odgovora najčešće smanjuje. Međutim ova dva protokola se takođe mogu i kombinovati u zavisnosti od odgovora.

Stimulacija ovulacije treba da bude:

-pravilno indikovana

-individualno odabrana

-kontrolisana

Priprema i planiranje *individualne stimulacije* ovulacije sastoji se od:

- anamnestički podaci o ciklusu, prethodnom lečenju, starosti pacijenta
- fizikalni pregled, BMI
- nalazi hormona –selektivno i racionalno:
FSH, LH, PRL, E2 (bazalne vrednosti)
fT4, TSH, antitireoidna At
androgeni, insulin, insulinska rezistencija
- određivanje ovarijalna rezerve:
AMH, AFC – broj antralnih folikula 2-10 mm u oba jajnika

Predtretman za stimulaciju ovulacije

Koristi se radi programiranja ciklusa, izbegavanja rada vikendom ili poboljšanja rezultata. Zbog mogućeg porasta FSH u kasnoj sekretornoj fazi ciklusa često dolazi do asinhronog rasta folikula u folikularnoj fazi stimulisano ciklusa. Ovo dovodi do manjeg uspeha IVF-a i mogućnosti stvaranja cista. Lekovi koji se daju u ciklusu pred stimulaciju ovulacije za IVF ciklus su: oralna hormonska kontracepcija (1 do 2 ciklusa), E2 (4 mg/dan - 6-10 dana, progesteron (20).

1.2.3.4. Standardni protokoli

Standardni ili konvencionalni protokoli stimulacije ovulacije podrazumevaju upotrebu visokih doza hMG ili FSH najčešće od 2. dana ciklusa sa svrhom stvaranja više od 8 jajnih ćelija. U takvim protokolima za prevenciju prevremenog porasta endogenog LH primenjuju se agonisti ili antagonisti GnRH, a za završno sazrevanje oocita hCG ili GnRH–agonisti. Gonadotropini se mogu primenjivati po step up protokolu kada se kreće sa nižom dozom koja se postepeno povećava kao što je prethodno pomenuto kao opcija kontrole stimulacije kod pacijentkinja sa PCO ili prema step down protokolu koji oponaša prirodni ciklus. U step down protokolu se kreće sa visokim dozama gonadotropina, najčešće dozom od 150-225 I.J. a zatim se doza u zavisnosti od odgovora pacijentkinje smanjuje (64).

Protokoli sa agonistima GnRH

Agonisti GnRH primjenjuju se do zrelosti folikula (okidača ovulacije).

Dugi protokol

Dugi protokol je ostao zlatni standard u postupcima IVF. Tipično se agonisti upotrebljavaju 7 dana nakon ovulacije i to nakon potvrde da se ovulacija desila ultrazvučnim pregledom ili određivanjem vrednosti progesterona. Međutim u upotrebi je i takozvani fiksni protokol gde se sa antagonistima kreće 21og dana ciklusa podrazumevajući da ciklus traje 28 dana što naravno nije slučaj kod svih pacijentkinja. Osim toga moguća je i prethodna upotreba kontraceptiva koji se daju kako bi se programirao početak menstruacije a uključivanje agonista se vrši 7 dana pre prekida terapije oralnim kontraceptivima (OC).

Gonadotropinska stimulacija se započinje kada se postigne odgovarajuća down regulacija (nivo estradiola ispod 30-40 pg/ml , nepostojanje folikula koji je veći od 10 mm). Neke pacijentkinje zahtevaju dužu primenu agonista dok se ne uspostavi down regulacija dok se kod drugih može razviti cista. Značaj ciste nije jasan ali sveukupno posmatrano pacijentkinje koje zahtevaju prolongirani tretman agonistima ili one koje razviju cistu imaju veću šansu da lošije odgovore na stimulaciju kao i manju stopu uspeha IVF. Ukupna doza gonadotropina se kreće od 150-300 IU i prilagođena je individualnim karakteristikama pacijentkinje. Podjednako su zastupljena oba režima doziranja, kako step up tako i step down s tim što je poslednji preporučljiviji. Svi preparati koji su danas u upotrebi mogu se dati subkutano.

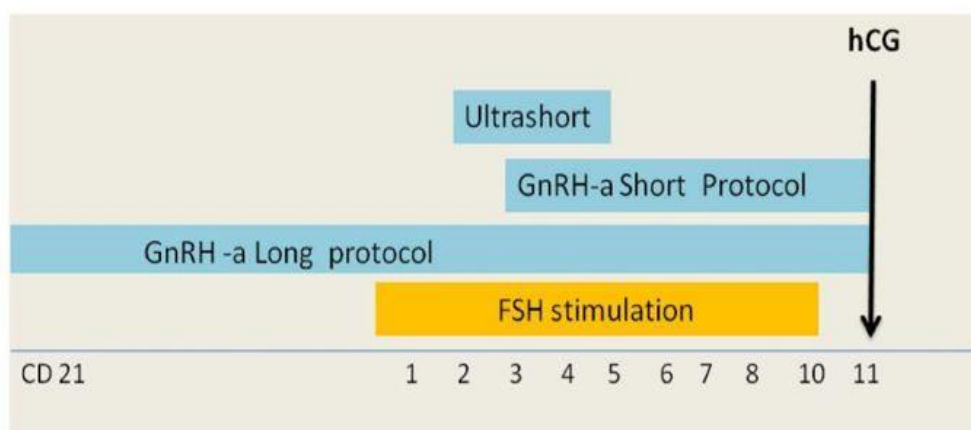
Rekombinantna tehnologija DNK je omogućila dugodelujuće forme rFSH. Kolifolitropin alfa je proizvod himeričnog gena koji sadrži elemente B subjedinice FSH i C terminalnog peptida B subjedinice β -hCG i ima poluvreme eliminacije tri puta duže nego standardni FSH. Količina LH je dovoljna da omogući normalan rast folikula bilo da se primenjuje uFSH ili rFSH s obzirom da je dovoljno da samo 1% receptora LH bude aktivirano kako bi se omogućila normalna steroidogeneza. Ipak kod pojedinih pacijentkinja nivo LH može biti značajno manji ($< 1\text{IU/L}$). Ekstremno niske vrednosti LH mogu negativno uticati na fertilizaciju, implantaciju, stopu trudnoća i povezane sa većom stopom ranih pobačaja. Pojedine studije su u slučaju ``poor responder`` pokazale

značajno veću stopu trudnoća ukoliko se pored rFSH primenjuje i rLH (65). Stoga se smatra da određena podgrupa pacijentkinja može imati koristi od primene rLH ili HMG. Merenje estradiola se obično vrši trećeg do petog dana od početka stimulacije da bi se početna doza prilagodila odgovoru na stimulaciju. Stimulacija se nastavlja dok bar dva folikula ne dostignu veličinu 16-17 mm kada su ostali obično 14-16 mm a vrednost estradiola odgovara broju folikula. Većina pacijentkinja zahteva 7-12 dana stimulacije.

Kada kohorta stimulisanih folikula dostigne zadovoljavajuću veličinu pacijentkinja dobija 5000 do 10 000 β -hCG ili 250 μ g r β -hCG što je ekvivalentna doza. Prediktivna vrednost serumskog progesterona na dan davanja B-hCG ukazuje da vrednosti veće od 1,5 ng/ml dovode do smanjene receptivnosti endometrijuma i na taj način manje stope implantacije (66). Oko 7-18% stimulisanih ciklusa se otkazuje pre aspiracije ili zbog slabog ili zbog prejakog odgovora i mogućnosti razvoja OHSS.

Kratki i ultrakratki protokol sa agonistima

Kratki i ultrakratki protokol sa agonistima podrazumeva primenu GnRH agonista od početka stimulacije gonadotropinima ili dan do tri kasnije u zavisnosti od tipa protokola. U slučaju kratkog protokola GnRH agonisti se primenjuju sve do administracije hCG ili prisustva tri vodeća folikula promera 17-18 mm. Ukoliko primenu GnRH agonista prekinemo već nakon 3 do 4 dana od početka njihove primene govorimo o ultrakratkom protokolu. Kratki protokoli sa GnRH agonistima koriste početni flare up efekat stimulacije hipofize na lučenje gonadotropina pre nego što dođe do *down regulacije*. Iz tog razloga mogu biti korisni u slučaju pacijentkinja koje su *poor responderi*, zatim kod starijih pacijentkinja i onih koje su imale prethodno slab odgovor na stimulaciju ovulacije (20, 67).



Slika 4. Protokol sa GnRH agonistima. Dugi protokol: GnRH agonisti 0.1 mg počevši od sredine lutealne faze prethodnog ciklusa (21. dana) do trenutka administracije hCG-a. Kratki protokol: GnRH agonisti u dozi od 0.1 mg počevši od 1 do 3 dana ili čak paralelno sa stimulacijom gonadotropinima sve do momenta hCG administracije. Ultrakratki protokol: GnRH agonisti u dozi od 0.1 mg od 1. do 3. dana od momenta stimulacije gonadotropinima ili čak paralelno sa stimulacijom gonadotropinima i naredna 3-4 dana (67).

Protokol stimulacije sa GnRH antagonistima

U poređenju sa GnRH agonistima koji prvobitno dovode do povećanja nivoa gonadotropina (flare up) efekat nakon kojeg dolazi do down regulacije odnosno desenzitizacije GnRH receptora mehanizam antagonista se karakteriše momentalnom inhibicijom. GnRH antagonisti imaju više potencijalnih benefita u odnosu na GnRH agoniste. Kao prvo, vreme trajanja terapije antagonistima je kraće. S obzirom da je jedini efekat koji želimo da postignemo antagonistima supresija prevremenog LH skoka a da sa druge strane oni svoj efekat ostvaruju odmah nakon primene, terapija se uvodi nesto kasnije, najčešće u ranoj folikularnoj fazi odnosno 5-6 dan nakon stimulacije gonadotropinima nakon što su vrednosti estradiola već povišene te se na taj način sprečava taj negativni efekat. Takođe iskustvo sugerise manju mogućnost javljanja OHSS kod pacijentkinja koje su koristile antagoniste u odnosu na agoniste.

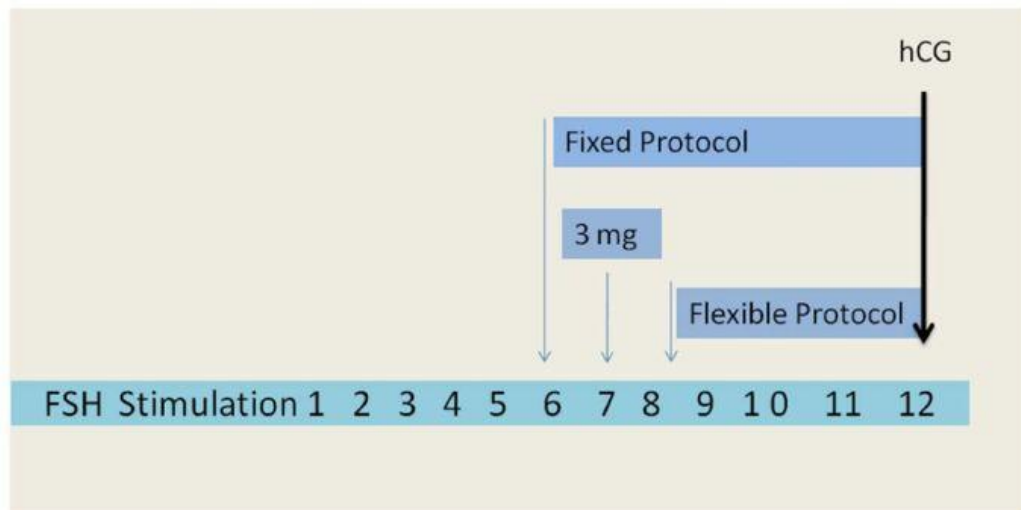
GnRH antagonisti imaju i nekoliko potencijalnih nedostataka. Antagonisti suprimiraju endogeno lučenje gonadotropina efikasnije nego agonisti. Stoga dok stimulacija samo sa uFSH i rFSH može omogućiti dovoljnu koncentraciju LH, kod

antagonista te vrednosti mogu biti preniske. Iz tog razloga mnogi preferiraju kombinaciju HMG 75 i.j. ukoliko stimulacija već nije vršena s tim oblikom gonadotropina. Dva leka koja su trenutno dostupna na tržištu cetorelix i ganirelix su podjednako efikasna. U oba slučaja preporučena doza iznosi 0,25 mg/24 subkutano.

Način primene može biti fiksna počevši od 5-6 dana ciklusa gonadotropinske stimulacije ili prilagođena individualnom odgovoru pacijentkinje odnosno kada vodeći folikul dostigne veličinu od 13-14 mm.

Česta varijacija primene terapije antagonistima je prethodna primena oralnih kontraceptiva (OC) u cilju kontrole početka menstrualnog krvarenja. Terapija OC se obično završava 5 dana pre početka primene antagonista koja pomaže sinhronizaciji rasta kohorte folikula pre početka protokola stimulacije. Istraživanja koja su pratila rezultate dugog protokola s agonistima i protokola sa antagonistima pokazala su sličnu stopu ostvarivanja trudnoća. Druga istraživanja su pokazala nešto nižu stopu trudnoća. Nešto niža stopa trudnoća u protokolu sa antagonistima koja je pokazana u pojedinim studijama nije u potpunosti jasna. Žene sa PCOS imaju tonično visoke vrednosti LH ili prevremeni LH skok. Takođe ove pacijentkinje imaju veću verovatnoću razvoja OHSS. Iako i agonisti i antagonisti dovode do supresije lučenja LH manja folikularna kohorta koja se aktivira prilikom primene antagonista može smanjiti rizik za nastanak OHSS. Osim toga upotreba antagonista omogućava primenu agonista umesto HCG u cilju finalne maturacije oocita čime se dodatno smanjuje verovatnoća razvoja OHSS. Dok primena agonista ostvaruje efekat u periodu od 24 h i imitira fiziološki skok LH, vrednosti hCG su duže vremena povišene i značajnije stimulišu lučenje estradiola i progesterona. Protokol sa antagonistima može biti fiksni ili fleksibilni. Fiksni protokol može biti primenjen u višestrukim dozama od 0,25 mg počevši od 6. dana ciklusa do dana administracije hCG ili u jednoj dozi od 3 mg koja se daje 8. dana stimulacije ovulacije (68, 69). Fleksibilni protokol se primenjuje u višestrukim dozama od 0,25 mg od momenta kada vodeći folikul dostigne dimenziju > 14 mm (70).

Antagonisti su se takođe pokazali kao efikasniji i korisni kod poor respondera primarno zbog toga što smanjuju supresivni efekat agonista koji oni imaju na gonadotropinsku stimulaciju.



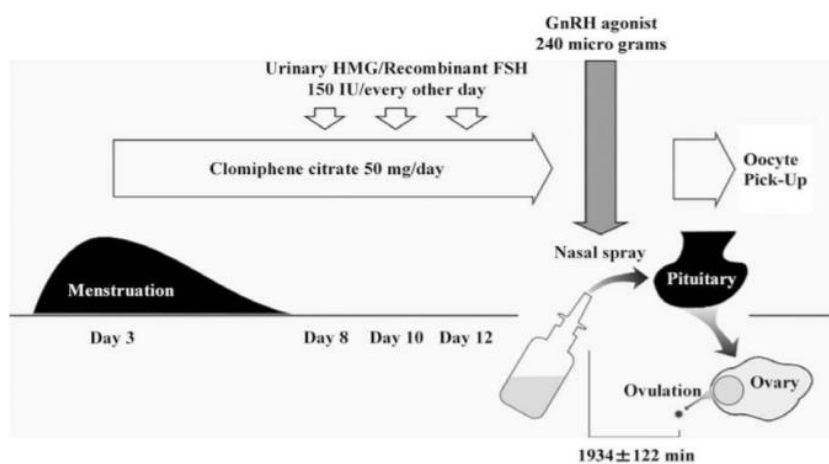
Slika 5. Protokol sa GnRH antagonistima. Fiksni protokol sa antagonistima počevši od 6 dana: 0.25 mg GnRH antagonist/daily until hCG administration. Protokol sa jednom dozom; 3 mg GnRH antagonista 7. dana stimulacije. Fleksibilni protokol: 0.25 mg GnRH antagonista kada veličina folikula dostigne dimenziju >14 mm (68, 69, 70).

Aspiracija oocita se vrši najčešće 34-36 h nakon administracije hCG. Transvaginalni pristup i sedacija se danas smatra zlatnim standardom aspiracije oocita. Primena antiseptika kao što je povidon jod može negativno uticati na aspirirane oocite i njegova upotreba u svrhe antiseptice se ne preporučuje. Savetuje sa vaginalno ispiranje u više navrata čistim fiziološkim rastvorom. Najčešće komplikacije koje prate aspiraciju folikula obuhvataju: krvarenje iz uboda na vagini koje se javlja u oko 8% slučajeva i koje se uglavnom zaustavlja kompresijom na mestu krvarenja, sutura je retko potrebna. Krvarenje iz ovarijuma, a. ovaricae, a. uterinae ili ilijačnih krvnih sudova je vrlo retko (0,04-0,07%). Mogućnost pelvične infekcije je vrlo niska čak i bez antibiotske profilakse (0,3-0,6%).

1.2.3.5. Blagi protokoli

Termin blaga stimulacija se odnosi na pristup u kojem se primenjuju niže doze lekova kraće vreme. Kao takav je prilično dvosmislen i neodređen i podrazumeva veći broj protokola kojima je svrha dobijanje 3-7 oocita po ciklusu. Zbog toga se u kliničkoj

praksi termin blaga stimulacija koristi za cikluse u kojima se primenjuju klomifen citrat ili letrozol zajedno sa gonadotropinima, ali i samo niske doze gonadotropina sa početkom uzimanja od 5.-7. dana ciklusa u maksimalnoj dnevnoj dozi od 150 i.j. FSH. U takvim ciklusima za prevenciju porasta endogenog LH koriste se GnRH antagonisti ili produženo davanje klomifen citrata. Tipična primena blage stimulacije podrazumeva indukciju klomifenom na koju se nastavlja gonadotropinska terapija niskim dozama FSH ili HMG od 75 I.J. Ovaj protokol se pokazao kao odgovarajuća zamena dostižući stopu trudnoća sličnu kao klasična gonadotropinska terapija. Prednost ovog protokola je i daleko manja cena zbog manje doze i dužine trajanja gonadotropinske terapije. Ovakav tretman naravno podrazumeva da pacijentkinja reaguje na terapiju klomifenom (71). Visoke doze LH koje postoje kod pacijentkinja sa PCO dovode do prevremene lutenizacije folikula a istovremeno su povezane sa većom stopom spontanih pobačaja. Prethodna terapija sa dugodelujućim GnRH agonistima pre gonadotropinske terapije i u toku njene primene dovode do pada LH i na taj način sprečavaju prevremenu luteinizaciju folikula. Teoretski prilikom GnRH agonista zbog pada nivoa LH može doći do supresije lutealne funkcije (72).



Slika 6. Blagi protokol sa klomifen citratom: administracija klomifen citrata počinje drugog dana do finalne maturacije ili veličine folikula od 18mm kada se kao okidač ovulacije daje GnRH agonista. Od 8. dana ciklusa svaki drugi dan uključuje se gonadotropinska stimulacija u dozi od 150 i.j. (73).

1.2.3.6. Monitoring gonadotropinske terapije

Svi protokoli SO zahtevaju propisanu kontrolu ciklusa koja može ili mora sadržati:

-bazalno određivanje hormona – E2, P4

-serijsko merenje folikula UZV koje određuje

›broj folikula koji sazrevaju

›prosečan dijametar

›debljina, i izgled endometrijuma

-serijsko ili preovulacijsko određivanje E2, P4, LH (P4 povišen ($>3,2$ nmol/L) – nepovoljan znak luteinizacije)

Da bi se postigla odgovarajuća kontrolisana hiperstimulacija a izbegao OHSS prilikom gonadotropinske terapije neophodan je odgovarajući monitoring koji se sastoji pre svega od serijskog merenja nivoa estradiola i ultrazvučnih pregleda (20).

Vrednosti serumskog estradiola

Radi boljeg i lakšeg praćenja odgovora na gonadotropinsku stimulaciju gonadotropini se aplikuju najčešće u periodu između 5 i 8 časova popodne a vrednosti serumskog estradiola se mere ujutru. Na taj način je u zavisnosti od dobijenih rezultata moguće korigovati sledeću dozu. Folikuli koji su manji od 10 mm luče zanemarljivo malu količinu estradiola dok se vrednost progresivno povećava sa rastom folikula. Obično se vrednosti estradiola dupliraju u toku 2-3 dana dok se u slučaju slabijeg porasta doza gonadotropina povećava. U prirodnom nestimulisanom ciklusu vrednosti estradiola iznose 200-400 pg/ml neposredno pre LH skoka. Komparativne vrednosti bi se mogle očekivati i u ciklusu stimulisanom gonadotropinima po svakom zrelom folikulu. Ipak u obzir se moraju uzeti i manji folikuli koji pojedinačno luče malo estradiola ali kumulativno ta vrednost često nije beznačajna. Sa porastom vrednosti estradiola mogućnost da dođe do trudnoće u ciklusu raste ali nažalost raste i rizik od nastanka višeplođnih trudnoća kao i OHSS-a. Sa postojećim režimima stimulacije ovulacije najbolji rezultati se postižu kad je pik serumskog estradiola između 500 i 1500

pg/ml dok vrednosti koje su manje od 200 pg/ml predstavljaju loš prognostički faktor u smislu ostvarivanja trudnoće (74).

Uloga ultrazvuka u monitoringu

U prirodnom ciklusu dominantni folikul se izdvaja 8. do 12. dana sa dnevnim porastom od 1 do 3 mm i dostiže veličinu od 20 do 24 mm u vreme LH skoka. U toku gonadotropinske stimulacije rast folikula se odvija sličnim intenzitetom, međutim folikuli ranije dostižu zrelost i u većem rasponu kada govorimo o veličini folikula. Sudeći prema ultrasonografskim nalazima folikuli koji su manji od 14 mm retko ovuliraju, veličine 15-16 mm u 40% slučajeva, 17-18 mm u 70%, 19-20 80% dok veći folikuli bi teoretski trebali svi da rupturiraju (74,75).

Merenje debljine endometrijuma i posmatranje njegovih karakteristika takođe ima bitnu ulogu u ultrazvučnom monitoringu. Monitoring podrazumeva i merenje debljine i karakteristika endometrijuma. Endometrijum treba da bude trilaminaran a debljina 8-9 mm. Debljina endometrijuma korelira sa stopom ostvarenih trudnoća i sa koncentracijom estradiola. Mogućnost da dođe do trudnoće je mala ukoliko je endometrijum manji od 7mm (76). Pojedini autori smatraju i da je debljina endometrijuma veća od 14 mm takođe loš prognostički faktor za implantaciju.

Rizici gonadotropinske stimulacije su višeploidne trudnoće i ovarijalni hiperstimulacioni sindrom (OHSS). Rizik od nastanka multiplih trudnoća raste sa visinom koncentracije serumskog estradiola i sa brojem zrelih folikula kao i sa mlađom životnom dobi (74).

Poor responderi

Postupak kod "poor respondera" daleko je složeniji. Poor responder podrazumevaju pacijente koji razvijaju malo (< 3-5 folikula) uprkos visokim dozama gonadotropina iako ne postoji jasan konsenzus kojim je precizno definišu poor responderi. Opcije su sledeće:

- dugi protokol sa većim početnim dozama gonadotropina

- smanjivanje ili prestanak administracije GnRH agonista odmah nakon administracije gonadotropina

-kratki protokol sa agonistima ili flare up protokol

-upotreba protokola sa antagonistima

-Povećanje doze gonadotropina može imati efekat ali vrednosti gonadotropina veće od 450 IU nisu pokazale bolji odgovor.

U standardnom kratkom protokolu administracija GnRH agonista se vrši od 2-4 dana s tim što se od trećeg dana započinje sa stimulacijom gonadotropinima. Na taj način se koristi početni flare up efekat GnRH agonista.

Mikrodozažni oralni kontraceptivi (OC) u flare up protokolu podrazumevaju primenu kontraceptiva 14.-21. dan a potom upotrebu GnRH agonista trećeg dana po prekidu OC i uključivanje gonadotropina u visokim dozama trećeg dana primene agonista. Primarna korist ovog protokola je manja koncentracija androgena i progesterona jednim delom zbog niže doze agonista a drugim zbog supresivnog delovanja OC. Primena ovog protokola može dovesti do veće stope uspeha kod pacijentkinja koje su poor responderi (77).

1.2.4. ICSI

U ICSI metodi prvo stabilizujemo spermatozoid fiksirajući mu rep pipetom a potom ga ubacujemo u pipetu. Oocit se stabilizuje držeći pipetu na poziciji 9 h a spermatozoid se ubacuje na poziciji 3 h. Pipetom se probija zona pelucida i oolema i spermatozoid se direktno ubacuje u ooplazmu. Stoga ova procedura ne zahteva akrozomsku reakciju, već se mehaničkim putem spermatozoid direktno ubacuje u citoplazmu (78). U većini slučajeva stopa trudnoća koja se postiže ovom metodom dostiže stopu koja se ostvari konvencionalnom IVF tehnikom. Glavna indikacija za ICSI je muški faktor infertiliteta. Parametri koji su indikacija za ICSI su sledeći: koncentracija spermatozoida < 5 miliona/ml, astenospermia (< 5% progresivno pokretnih) ili < 4% normalnih formi (striktan kriterijum WHO) (79).

1.2.5. Embriokultura

Iako je prvi IVF ciklus urađen sa embrionom na nivou blastociste danas se češće embriotransfer vrši i ranijem stadijumu (2.-3. dana fertilizacije) primarno zbog nedostatka pouzadnog medijuma u kojem se embrion može sa sigurnošću razviti do stadijuma blastociste. Embriotransfer u stadijumu blastociste ima nekoliko potencijalnih prednosti:

- bolju procenu vijabilnost embriona s obzirom na aktivaciju genoma (stadijum blastociste omogućava bolji uvid u vijabilnost i razvojni potencijal embriona jer se veoma mali broj gena aktivira pre stadijuma embriona od 8 ćelija)
- bolju sinhronizaciju razvoja embriona i endometrijuma
- mogućnost preimplantacione genetske dijagnoze (PGD)
- veća stopa implantacije koja omogućava implantaciju manjeg broja embriona i istovremeno manju stopu višeplođnih trudnoća.

Najjači argument za ubacivanje embriona u stadijumu blastociste je stopa implantacije koja je u tom slučaju 30-60% dok je u stadijumu klivaža 12-20%. Embriotransfer u stadijumu blastociste najverovatnije nije rezultat bolje stope implantacije u tom stadijumu već je rezultat mogućnosti da se u tom periodu izabere embrion boljeg kvaliteta (80, 81).

1.2.6. Embriotransfer

Mada je embriotransfer uspešno obavljen u stadijumima od zigota do blastociste najčešće se u praksi vrši trećeg dana nakon fertilizacije. Osnovne karakteristike embriotransfera se nisu menjale tokom vremena još od 1984. godine. Iako nema dovoljno pouzdanih parametara o uticaju tehnike embriotransfera na uspeh implantacije, mnogi kliničari veruju da je ona podjednako važna koliko i embriokultura odnosno

vijabilnost embriona. Osim toga većina studija je pokazala veću stopu trudnoća nakon "laganog" transfera nego u slučaju "teškog" transfera (82).

Postoji više potencijalno ometajućih faktora. Prisustvo cervikalnog mukusa može zapušiti vrh katetera dok prisustvo krvi na vrhu katetera govori u prilog povrede endometrijuma i povezano je sa manjom stopom trudnoća. Dizajn katetera takođe može imati uticaja. Rigidniji kateteri su lakši za manipulaciju dok su mekši kateteri sigurniji u smislu da neće doći do povrede endocerviksa a posebno endometrijuma. Kontrakcije uterusa koje se mogu javiti spontano ili kod otežanog transfera takođe mogu kompromitovati stopu uspeha. Prisustvo veće količine medijuma ili vazduha u kateteru može dovesti do retrogradne ekspulzije embriona. Idealno je da se embrion nakon transfera nalazi 0,5-1 cm od fundusa. U slučaju kada se nalazi bliže može doći do formiranja ektopične trudnoće dok je niže plasiran embrion rizik za cervikalnu trudnoću. U slučaju stenozе grlića ukoliko je neophodna dilatacija najbolje je dilataciju uraditi što ranije odnosno da vreme između dilatacije i embriotransfera bude što duže jer se na taj način omogućava oporavak traumatizovanog endometrijuma. Probni embriotransfer omogućava identifikaciju ove grupe pacijentkinja.

Embriotransfer pod kontrolom abdominalne sonde ima niz prednosti od kojih je mogućnost upotrebe mekšeg katetera zbog boljeg uvida u poziciju katetera kao i izbegavanja kontakta sa endometrijumom fundusa uterusa (83).

1.2.7. Podrška lutealne faze

Multipli razvoj folikula bi na prvi pogled sugerisao veći broj žutih tela i na taj način suprafiziološke vrednosti progesterona i estradiola. Ipak supresija endogenog LH gonadotropinima se nastavlja i nakon njihove obustave, te se na taj način onemogućava fiziološki značaj LH u održavanju funkcije žutog tela. Nivo LH najčešće ostaje ispod fizioloških vrednosti oko 10 dana nakon prestanka tretmana sa GnRH agonistima i antagonistima. Vrednosti estradiola i progesterona ostaju niske i lutelana faza je posebno skraćena u slučaju primene antagonista a potom agonista umesto hCG za finalnu maturaciju oocita (84). Suplementacija progesteronom se generalno daje od dana

aspiracije oocita ili dana embriotransfera. Primena i način doziranja nisu definitivno utvrđeni u smislu efikasnosti, ali način upotrebe u kliničkoj praksi su sledeći (300-800 mg progesterona dnevno oralno), 8% vaginalni bioadhezivni gel (90 mg dnevno), 17-alfa hidroksiprogesteron 341 mg na svaka tri dana, suplementacija hCG na treći dan u dozi od 1500-2500 I.J. Dužina davanja progesterona takođe nije precizno utvrđena i ona se kreće do momenta kada se klinički potvrdi trudnoća, do kraja prvog trimestra ili duže. Iako pojedini autori savetuju i suplementaciju estradiolom, nema podataka koji ukazuju da terapija estradiolom poboljšava ishod IVF (85, 86).

Ishodi IVF

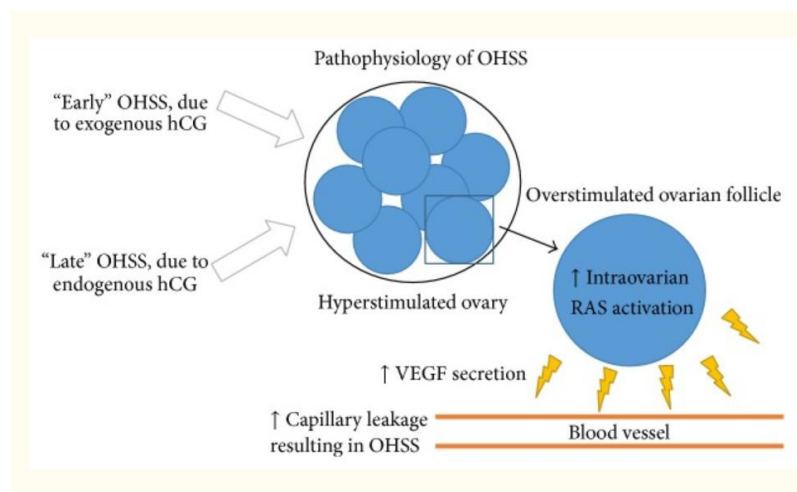
Ishodi IVF se mogu meriti na više načina. Pokazalo se da stopa trudnoća i živorođene dece predstavlja najpouzdaniji parametar. Aproksimativno 18% trudnoća se završi spontanim pobačajem, indukovani pobačaj 1%, mrtvorodenih 0,6%, i ektopičnih trudnoća 0,7%. Prema podacima u 2007. godini u SAD procenat živorođenih nakon IVF iznosio je 29% (87).

1.3 OVARIJALNI HIPERSTIMULACIONI SINDROM

1.3.1. Etiopatogeneza

Ovarijalni hiperstimulacioni sindrom predstavlja životno ugrožavajuću jatrogenu komplikaciju nakon stimulacije ovulacije, po pravilu gonadotropinima, u postupcima ART. Incidenca teškog oblika OHSS se kreće u rasponu od 0.5 to 5% (1). Uprkos mnogo godina kliničkog iskustva, nema dovoljno pouzdanih parametara na osnovu kojih se sa sigurnošću može predvideti OHSS. Patofiziologija ovog sindroma nije dovoljno razjašnjena a nema ni specifičnog tretmana. Humani horionski gonadotropin se smatra najznačajnijim faktorom u etiopatogenezi ovog sindroma (2). U patofiziološkom smislu predstavlja stanje u kojem dolazi do povećane permeabilnosti kapilara sa prelaskom tečnosti iz intravaskularnog u ekstravaskularni prostor. Glavnim uzročnicima ovih procesa se smatraju VEGF, renin angiotenzin sistem i drugi citokini.

hCG povećava oslobađanje VEGF-a iz granulosa ćelija sa posledičnim povećanjem koncentracije VEGF u krvi pacijentkinja sa OHSS-om. Pored VEGF kao dominantnog medijatora, solubilni receptor sFlt-1 i interleukini takođe igraju značajnu ulogu. Drugi medijatori koji su deo patogenetskog mehanizma OHSS uključuju angiotenzin II, insulin-like growth factor 1 i interleukin-6 (88). U patofiziološkom mehanizmu koji dovodi do razvoja OHSS posebno je pored VEGF-a značajan intraovarijalni renin angiotenzin sistem (RAS). Ovarijski RAS je uključen u proces vaskularne permeabilnosti, proces angiogeneze, endotelijalne proliferacije i oslobađanja prostaglandina. hCG dovodi i do snažne aktivacije intraovarijalnog RAS koji je dokazan prisustvom visokih koncentracija renina u folikularnoj tečnosti (89, 90). Prekomerna stimulacija RAS zajedno sa povišenim vrednostima VEGF kao i drugih medijatora sinergistički dovodi do razvoja OHSS. Gubitak tečnosti iz vaskularnog prostora rezultuje hemokonzentracijom, smanjenom renalnom perfuzijom sa posledičnom oligurijom i konačno bubrežnom insuficijencijom. Pored toga hemokonzentracija može dovesti i do tromboze. Ovaj sled događaja dovodi pacijenta u životno ugrožavajuće stanje (91).



Slika 7. Patofiziologija OHSS (92).

Poredeći dugi protokol sa GnRH agonistima, rizik od teškog oblika OHSS se smanjuje za 50% ukoliko koristimo GnRH antagoniste bilo da se radi o OS u okviru klasičnog IVF tretmana ili ICSI metode. Ipak blag ili umeren oblik OHSS je moguć i ukoliko se koristi protokol antagonistima, posebno kad se za finalnu maturaciju oocita

primeni hCG kod pacijenata koji su tzv "high responders". Indukcija ovulacije kломifenom je retko udružena sa OHSS-om ali je moguća (93,94). Retki slučajevi hiperstimulacije u spontanom ciklusu su najčešće povezani sa visokim vrednostima β -hCG, višeplođnim trudnoćama kao i molarnim trudnoćama (95). Slučajevi rekurentnog OHSS su prikazani u pojedinim porodicama i povezuju se sa mutacijom na nivou FSH receptora sa manjom specifičnošću za ligand te povećanom osetljivošću na B-hCG (97). Mutacije na genu za FSH receptor dovode do pojačane osetljivosti ne samo na FSH nego i do ukrštene reakcije, odnosno pojačane osetljivosti FSH receptora na hormone slične strukture hCG i TSH. Osim toga mutacije na hCG/LH receptoru povećavaju osetljivost na normalne vrednosti hCG (98, 99). Visoku osetljivost na normalne vrednosti hormona pokazali su nosioci asparagina umesto serina na oba alela na poziciji N680S (97).

Odluka o inicijaciji coastinga zavisi od nivoa E2, veličine i broja folikula. Različiti protokoli i kriterijumi su korišćeni. Najčešća granica nivoa E2 je preko >3000 pg/ml sa brojnim nezrelim folikulima <16 mm. Mnogi radovi ukazuju da coasting koji traje duže od tri dana može negativno uticati na ishod IVF, posebno imajući u vidu negativan efekat na endometrijum. Otkazivanje ciklusa dolazi u obzir ukoliko coasting traje duže od 4 dana ili ukoliko nivo E2 opada za više od 30% u odnosu na dan aplikacije hCG (100, 101).

1.3.2 Faktori rizika

Faktori rizika uključuju mlađe životno doba (<30 godina), niži BMI, PCOS, visoke doze gonadotropina, veliki broj antralnih folikula i prethodni OHSS. Rizik raste sa porastom pika estradiola kao i broja maturnih folikula, odnosno aspiracijom dobijenih oocita (>20), visokih bazalnih vrednosti AMH, suplementacija h-CG u cilju podrške lutealne faze. Konačno i etnička pripadnost ima ulogu, odnosno uočeno je da Afro-Amerikanke imaju veću učestalost OHSS-a nego belkinje (1, 102).

1.3.3. Klasifikacija

OHSS ima široki dijapazon kliničke manifestacije u kombinaciji sa laboratorijskim promenama. U blagim slučajevima spontano prolazi uz minimalnu potpornu terapiju ili bez nje dok u ozbiljnim situacijama predstavlja životno ugrožavajuće stanje. Deli se prema *vremenskom periodu* u kome se javlja, kao i prema *težini kliničke slike*.

1.3.3.1. Preme vremenu javljanja

RANI OBLIK

Rani i kasni oblik OHSS su dva različita entiteta sa različitim predisponirajućim faktorima i različitom težinom u patofiziološkom i kliničkom smislu. Rani OHSS se javlja neposredno nakon administracije egzogenog hCG primenjenog radi finalne maturacije oocita a na podlozi prekomernog ovarijalnog odgovora na stimulaciju FSH. Predisponirajući faktor za razvoj ranog oblika je: mlađe životno doba, PCOS, tubarni i muški infertilitet.

KASNI OBLIK

Kasni oblik se dešava deset ili više dana nakon administracije egzogenog h-CG, odnosno kao posledica h-CG koji luči trofoblast. Kasni oblik je ozbiljniji, teži u svojoj manifestaciji a takođe i teže predvidiv. Kasni oblik može biti duži i teži od ranog (103, 104).

1.3.3.2. Prema težini kliničke slike

Tradicionalna podela deli ovaj sindrom na blag, umeren i težak mada zapravo on predstavlja jedan kontinuirani proces koji je didaktički podeljen radi adekvatnijeg

kliničkog i terapijskog pristupa. Postoji više različitih klasifikacija stepena težine od kojih ni jedna nije u potpunosti zadovoljavajuća upravo iz razlog što predstavlja samo didaktičku podelu jednog kontinuuma. Prva klasifikacija OHSS je publikovana od strane Rabau et al., koja je kasnije prepoznata od strane Schenker and Weinstein (1978), bazirana na kliničkoj prezentaciji i laboratorijskim nalazima (105, 106). Ova rana klasifikacija delila je sindrom na (blag, umeren i težak). 1989. revidirana je od strane Golan i sar., koji uključuju četiri glavne modifikacije ranije podele:

1. Izbacivanje urinarnih analiza hormona.
2. Detekciju uvećanih ovarijuma i prisustva ascitesa ultrazvukom.
3. Mučninu, gađenje, povraćanje i abdominalnu distenziju pomeraju iz umerenog u blagi oblik
4. Detekciju ascitesa transvaginalnom ultrasonografijom kao znak umerenog oblika OHSS.

Dodatno redefinisane je učinjeno 1992. godine od strane Navot-a et al. kada je uvedena i kritična kategorija. Rizk and Aboulghar 1999. uvode subkategorije teškog oblika OHSS (A, B i C). Obe prethodne klasifikacije Navot 1992. i Rizk and Aboulghar 1999. uvode i pojam životno ugrožavajuće kategorije OHSS, koje obuhvataju komplikacije kao što su otkazivanje funkcije bubrega, tromboemboliju i adultni respiratorni distress sindrom (ARDS). Prijem u bolnicu podrazumeva jedan od sledećih kriterijuma: pacijenti kod koji nije moguće ostvariti određenu kontrolu bola, nije moguće obezbediti unošenje adekvatne količine vode zbog povraćanja, kod kojih dolazi do pogoršanja kliničke slike uprkos svim preduzetim merama u okviru vanbolničkih uslova ili imaju posebno težak (kritičan oblik) OHSS (107, 108, 109).

BLAGI OBLIK

Blagi oblik se karakteriše uvećanim ovarijumima, osećajem nelagodnosti u donjim partijama abdomena, povremenom mučninom i povraćanjem, dijarejom i abdominalnom distenzijom i javlja se kod oko jedne polovine pacijenata. Perzistentni ili pogoršavajući simptomi koji podrazumevaju pojavu ascitesa zahtevaju tretman antiemeticima i potentnijim analgeticima, pri tome izbegavajući nesteroidne antinflatatorne lekove zbog njihovog negativnog uticaja na perfuziju bubrega kao i lekove koji su kontraindikovani u trudnoći. Ambulantni tretman je moguć i ovakvim

slučajevima ali zahteva svakodnevni monitoring i hospitalizaciju u slučaju pogoršanja. On podrazumeva svakodnevno merenje telesne težine, diurezu u smislu učestalosti mokrenja, serijske ambulantne ultrazvučne preglede u cilju nadzora ascitesa i laboratorijske analize uključujući leukocite, transaminaze, ureu i kreatinin, elektrolite. Fizičku aktivnost je najbolje redukovati na minimalni nivo radi prevencije torzije uvećanih ovarijuma, zatim odmaranje u krevetu ali ne apsolutno ležanje koje može povećati rizik od tromboembolije. Pacijentkinje koje su ostale trudne i razvile OHSS zahtevaju posebno detaljan monitoring zbog značajnog porasta B-hCG i mogućeg pogoršanja bolesti. U skladu sa činjenicom da patofiziološki process nije jasno definisan, nema ni specifičnog tretmana, tako da je terapija primarno simptomatska(110, 111).

TEŽAK OBLIK

Težak oblik nije tako čest i dešava se u oko 1% pacijentkinja. Glavne karakteristike su bol u trbuhu, prisustvo tenzionog ascitesa, skok telesne težine i obima trbuha, hemodinamska nestabilnost sa mogućim respiratornim problemima, oligurijom i promenama u laboratorijskim nalazima. Hemokoncentracija i periferna hipoperfuzija dovode do sklonosti ka tromboembolizmu. Akutna bubrežna insuficijencija (ABI), respiratorni distress sindrom, hemoragija iz ruptiranog ovarijuma i tromboembolija su potencijalne životno ugrožavajuće komplikacije. Takođe dolazi do elektrolitnog poremećaja u smislu hiponatremije ($\text{Na} < 135 \text{ mEq/l}$) i hiperkalijemije ($\text{K} > 5 \text{ mEq/l}$), hemokoncentraciju odnosno hematokrit ($\text{Hct} > 45\%$), abnormalna bubrežna funkcija (kreatinin $> 1,2 \text{ mg/dl}$), klirens kreatinina $< 50 \text{ ml/min}$ ili poremećaj funkcije jetre (povišene transaminaze). U slučaju teškog oblika indikovana je hospitalizacija koja uključuje merenje vitalnih parametara, telesne težine, obima struka, unos tečnosti i diurezu, snimak pluća i ehokardiogram kada se sumnja na pleuralni ili perikardni izliv kao i serijske laboratorijske analize. Nakon inicijalne rehidracije unos tečnosti mora biti veoma pažljiv s obzirom na mogućnost ekstrasvazacije tečnosti u ekstravaskularni prostor, već postojećeg ascitesa ili sa njim udruženog pleuralnog odnosno perikardnog izliva. S obzirom na moguću hiponatremiju preporučuje se upotreba NaCl pre nego Ringer laktata. Prevremena ili preterana upotreba diuretika je kontraindikovana. Hiperkalijemija može zahtevati specifičan tretman u smislu stimulacije prelaska K u intracelularni prostor (insulin/glukoza, natrijum bikarbonat) ili prevencije srčanih

aritmija (Ca glukonat). Posebna opreznost je neophodna ukoliko se javi značajan abdominalni bol, kratak dah i oligurija. Ovi simptomi ukazuju na težak oblik OHSS i njihovo prisustvo ukazuje na moguće respiratorne, renalne ili ovarijalne komplikacije (112, 113, 114). Ultrazvučno vođena paracenteza može biti od velike koristi u slučaju bolova izazvanih tenzionim ascitesom. Neophodno je da tečnost bude postepeno evakuisana kako se ne bi javio rebound efekat, odnosno kako reaktivno ne bi doslo do oslobađanja veće količine tečnosti u treći prostor. U retkim slučajevima sa perzistentnom i ozbiljnom bilateralnom pleuralnom efuzijom potrebna je i torakocenteza. U slučaju značajnije hemokracije potrebne su profilaktičke doze heparina u dozi od 5000 i.j. na 12 h. Poznavanje karakteristika OHSS i brzo prepoznavanje ovog sindroma je od najvećeg značaja za prevenciju OHSS a pre svega njegovog teškog oblika.

KRITIČAN OBLIK

Generalizovani edem odnosno anasarka se smatra karakteristikom teškog oblika dok su adultni respiratorni distress sindrom (ARDS), tenzioni ascites, teška hemokracija koja podrazumeva hematokrit $> 55\%$, leukocitozu $>25,000$ su znakovi najozbiljnijeg, životno ugrožavajućeg oblika. Karakteristike teškog i životno ugrožavajućeg oblika su prikazane na **tabeli 4**. Veličina jajnika nije od esencijalne važnosti s obzirom da može biti promenljiva i da se veličina jajnika smanjuje nakon aspiracije folikula. Klasifikacija OHSS kod pacijentkinja podvrgnutih kontrolisanoj ovarijalnoj hiperstimulaciji bi trebalo da se zasniva prevashodno na težini kliničke slike kao i laboratorijskim parametrima (108).

Tabela 4. Podela OHSS prema težini kliničke slike (105, 106, 108)

	Kontrolisana ovarijalna hiperstimulacija	
	Težak OHSS	Kritičan OHSS
Indukcija ovulacije *		
Veličina ovarijuma ≥ 12 cm	Varijabilno uvećani ovarijumi	Varijabilno uvećani ovarijumi
Ascites, hidrotoraks	Masivan ascites \pm hidrotoraks	Tenzioni ascites \pm hidrotoraks
Hemokoncentracija	Hct $> 45\%$	Hct $> 55\%$
	Le $> 15\ 000$	Le $\geq 25\ 000$
Oligurija	Oligurija	Oligurija
	Kreatinin 1.0 do 1.5	Kreatinin ≥ 16
	Klirens kreatinina ≥ 50 ml/min	Klirens kreatinina < 50 ml/min
	Disfunkcija jetre	Bubrežno popuštanje
	Anasarka	Tromboembolija
		ARDS

Prema novoj klasifikacija kliničkog oblika OHSS veličina ovarijuma ne mora uvek proporcionalno korelirati sa kliničkom slikom (115).

Blag oblik OHSS:

- Nadimanje trbuha
- Blag abdominalni bol
- Veličina ovarijuma najčešće < 8 cm

Umeren oblik OHSS:

- Umeren abdominalni bol
- Mučnina \pm povraćanje
- Ultrazvučna potvrda ascitesa
- Veličina ovarijuma 8-12 cm

Težak oblik OHSS:

- Klinički ascites ± hidrotoraks
- Oligurija (< 300 ml/dan ili 30 ml/h)
- Hematokrit > 0.45
- Hiponatremija < 135 mmol/l
- Hipoosmolarnost < 282 mOsm/kg
- Hiperkalijemija > 5 mmol/l
- Hipoproteinemija (serumski albumini < 32g/l)
- Veličina ovarijuma najčešće >12 cm

Kritičan OHSS:

- Tenzioni ascites ili izražen hidrotoraks
- Hematokrit \geq 0.55
- Broj leukocita > 25 000/ml
- Oligurija ili anurija
- Tromboembolija
- ARDS

1.1.1. Prevencija OHSS

Iako nije moguće u potpunosti eliminisati OHSS, značajno smanjenje incidence može biti postignuto ranom identifikacijom faktora rizika i odgovarajućim kliničkim pristupom, odnosno terapijom. Prevencija OHSS se može podeliti na primarnu i sekundarnu.

1.1.1.1. Primarna prevencija

Primarna prevencija se odnosi na pacijentkinje koje imaju visok rizik za nastanak OHSS. Ona podrazumeva individualni pristup pacijentu uzimajući u obzir faktore rizika za svakog pojedinačnog pacijenta prilikom ovarijalne stimulacije i na taj način mogući ovarijalni odgovor. Mere primarne prevencije podrazumevaju sprečavanje očekivanog prejakog ovarijalnog odgovora na stimulaciju ovulacije.

1. *Primena najmanje efektivne doze gonadotropina*

Primarna prevencija podrazumeva primenu najmanje efektivne doze gonadotropina sa striktnijim monitoringom koji se odnosi na češće ultrasonografske kontrole kao i češću proveru vrednosti estradiola. Različiti protokoli stimulacije se primenjuju kako bi se ostvario ovaj cilj uključujući step-up protokol sa niskim dozama gonadotropina, blage protokole stimulacije.

2. *Primena blagih protokola*

Klomifen citrat je u početku korišćen kao lek u protokolima IVF ali je danas zamenjen efikasnijom terapijom koja daje veću stopu uspeha a podrazumeva primenu gonadotropina. Sekvencijalni tretman sa klomifenom (100 mg dnevno u toku 5 dana) a potom umerenom dozom gonadotropina (150-225 IU) počevši na dan poslednje doze klomifena ili dan kasnije stimuliše multifolikularni razvoj mnogo efikasnije nego samo terapija klomifenom. Dodavanje GnRH antagonista ovakvom tretmanu može prevenirati prevremeni LH skok ali istovremeno povećava cenu. Ukupna cena je kod sekvencijalnog protokola manja, monitoring manje zahtevan. Kada je reč o stopi uspeha većina studija je pokazala da nema statistički značajne razlike u odnosu na standardne protokole dok su pojedine studije pokazale nešto manju stopu uspeha. Osim navedenih prednosti ovaj protokol je i jeftiniji u odnosu na protokol kada se samo koriste gonadotropini (71).

3. *Upotreba protokola sa antagonistima*

Trenutni podaci ukazuju da tretman sa GnRH antagonistima rezultuje značajno manjom incidencom OHSS.

4. Egzogeno pulsatilna primena gonadotropin releasing hormona (GnRH)

Egzogeno pulsatilna primena GnRH je u upotrebi od 1980. god. Aplikuje se preko pumpe koja mora konstantno da se nosi. Ona teoretski predstavlja arteficialni hipotalamus. Kod pacijentkinja sa hipogonadotropnim hipogonadizmom ova terapija ima dobar efekat. Tretman pulsatilnom terapijom GnRH je najbliža fiziološkim dešavanjima u organizmu rezultujući fiziološkim odgovorom u smislu lučenja gonadotropina kao i povratne sprege od strane ovarijuma. Posledično angažovanje, selekcija, rast i razvoj folikula je najbliži dešavanjima u prirodnom ciklusu. Primena egzogenog GnRH je najefikasnija ukoliko se primenjuje intravenski u niskim dozama (2,5-5 µg/puls) pulsno u intervalima od 60-90 min. U slučaju primene ove terapije kod pacijentkinja sa PCO odgovor je značajno slabiji. Prethodna terapija sa GnRH agonistima se pokazala efikasna kao pretretman u periodu od 6-8 nedelja u smislu pituitarne supresije gonadotropina. Bez prethodne terapije agonistima vrednosti FSH, LH i estradiola su visoke tako da pretretman te vrednosti približava fiziološkom ciklusu (116). Još jedna od prednosti pulsatilne primene GnRH u odnosu na primenu gonadotropina je najčešće razvoj jednog folikula. Na taj način se smanjuje mogućnost nastanka višeplođnih trudnoća kao i pojava OHSS. Pulsatilna terapija trenutno nije u široj upotrebi.

5. *In vitro* maturacija oocita (IVM)

Rezultati *in vitro* maturacije oocita (IVM) su obećavajući. Ipak, postoje mnogobrojne nedoumice koje treba rešiti pre nego što se ova metoda uvede u rutinsku upotrebu. Posebna korist se očekuje kod pacijentkinja koje su tzv. "High responders" kao što su pacijentkinje sa PCOS. One po pravilu imaju veliki broj antralnih folikula i nalaze se u velikom riziku za razvoj OHSS. Pacijentkinje sa kancerom predstavljaju drugu važnu grupu koja bi imala korist od ovog postupka. One često nemaju dovoljno vremena za klasičan postupak IVF, odnosno stimulaciju ovulacije, aspiraciju oocita ili prezervaciju maturnih oocita ili embriona (117).

1.1.1.2. Sekundarna prevencija

Strategije sekundarne prevencije se odnose na izbegavanje OHSS kod pacijenata koji su već odgovorili kao hiperresponderi na ovarijalnu stimulaciju.

1. *Upotreba GnRH agonista ili nižih doza hCG kao okidača ovulacije*

U cilju sekundarne prevencije se koriste GnRH agonisti (leuprolid 0,5-1 mg) ili rekombinantni LH u cilju okidanja ovulacije, odnosno finalne maturacije oocita. Upotreba GnRH agonista značajno redukuje i u najvećem broju slučajeva eliminiše rizik od OHSS. Međutim, GnRH agonisti mogu jedino biti primenjeni u ciklusima sa GnRH antagonistima, koji predstavljaju relativno mali broj ciklusa s obzirom da je dugi step-down protokol sa agonistima i dalje najčešće korišćeni protokol u svetu. Skorija istraživanja su koristila kisspeptin kao okidač finalne maturacije oocita kod pacijentkinja sa visokim rizikom za OHSS (118). Sledeća modifikacija je upotreba niskih doza hCG kao okidača, u dozi od 5000 i.j. odnosno primena 250 i.j. rekombinantnog oblika mada ovaj način ne redukuje rizik od pojave kasnog oblika OHSS-a.

2. *Coasting*

Coasting odnosno prekid stimulacije gonadotropinima i odlaganje primene hCG u slučaju visokih vrednosti estradiola predstavlja jedan od vidova sekundarne prevencije. Odlaganje primene hCG se ne savetuje u periodu dužem od 3 dana (1, 119). Coasting je najčešće prva linija sekundarne prevencije kod većine kliničara (120). Pojedine studije su pokazale da Coasting može smanjiti rizik od nastanka OHSS ali ga ne može u potpunosti isključiti. Coasting nema uticaja na stopu uspeha IVF, bilo da se meri procentom živo rođene dece ili kliničkih trudnoća (121).

3. *Kriprezervacija embriona*

Kriprezervacija embriona je verovatno najefekasnija prevencija OHSS. Kriprezervacija ima za cilj da zaštiti zdravlje pacijenta. Rezultati pojedinih studija uzevši u obzir stopu živorođenih jasno ukazuju da je primena ove metode u svakodnevnoj IVF praksi efikasan metod u prevenciji OHSS (122). Na taj način se povećava stopa živorođene dece kod pacijentkinja sa preteranim ovarijalnim

odgovorom na stimulaciju ovulacije u odnosu na transfer svežih embriona (123, 124). Krioprezervacija je sastavni deo modernih ART. Proces se sastoji od dva dela koja mogu uticati na kvalitet zamrznutih embriona i to su zamrzavanje i odmrzavanje. Proces zamrzavanja se može vršiti na dva načina i to kao tehnika postepenog zamrzavanja i vitrifikacija. Tehnika postepenog zamrzavanja se sastoji od prve brze faze kojom se sprečava kristalizacija ćelija i druge spore faze. Kada je reč o vitrifikaciji embrioni se brzo zamrzavaju. Embrioni se mogu zamrznuti u bilo kojoj fazi od zigota do blastociste. Rani rezultati sa vitrifikacijom ukazuju na veću stopu vijabilnih odmrznutih embriona i veću stopu implantacije. Sveukupan uspeh, kada poredimo krioprezervaciju, odnosno vitrifikaciju, u odnosu na sveže embrione je sličan u smislu živorođene dece (125, 126). Elektivna krioprezervacija svih embriona kod pacijentkinja koje imaju potencijal da razviju OHSS sa povišenim vrednostima E2 na dan administracije hCG i kasniji embriotransfer kada se uspostavi fiziološki hormonalni milje redukuju SGA i preeklamsiju u jednoplodnim trudnoćama (127).

4. Profilaktička primena makromolekula, odnosno kristaloida (HEAS)

Profilaktička primena makromolekula, odnosno kristaloida, kao što je hydroxyethyl starch solution (HEAS), može smanjiti rizik od razvoja OHSS povećavajući osmotski pritisak plazme i neutrališući medijatore ovarijalnog porekla (128).

5. Primena agonista dopamine i kalcijum glukonata

Infuzija kalcijum glukonata na dan aspiracije oocita u dozi od 0,5 mg je efikasnija od primene carbegolina u redukciji OHSS, kako ukupne učestalosti tako i težine oblika u kom se OHSS javlja (129).

1.1.2. Terapija OHSS

Terapija OHSS se bazira na multidisciplinarnom i individualnom pristupu u zavisnosti od težine i progresije simptoma. Pre svega je neophodno odrediti stepen težine stanja, odnosno definisati kliničku sliku pacijenta. U zavisnosti od težine kliničke slike pacijenti mogu biti tretirani ambulantno ili mogu zahtevati hospitalizaciju. Ambulantno lečenje podrazumeva: balans unosa tečnosti na dnevnom nivou,

svakodnevno merenje telesne težine, praćenje obima trbuha u nivou umbilikusa, testove iz krvi, ultrazvučni pregled svakih 48–72 sata, ali i instrukcije kada da kontaktiraju kliniku u slučaju pogoršanja simptoma (130).

Kriterijumi za hospitalizaciju su:

- nemogućnost kontrole abdominalnog ili pelvičnog bola
- nemogućnost održavanja adekvatnog unosa tečnosti zbog izražene mučnine
- pogoršanje OHSS prilikom pokušaja ambulantnog lečenja
- kritičan oblik OHSS

Bolnički pacijenti zahtevaju česte vizite i kontrole jer se stanje može rapidno menjati iz časa u čas (115).

Balans unosa tečnosti, odnosno diureze je jedna od prvih mera u uslovima hospitalnog lečenja. Nije utvrđen optimalni pristup kada je u pitanju kontrola unosa tečnosti, odnosno diureze. Agresivan intravenski unos tečnosti sa kristaloidima može pogoršati ascites uzevši u obzir povećanu permeabilnost kapilara kao osnovni mehanizam. Iz tog razloga se preporučuje da se hidratacija održava oralnim unosom tečnosti prema osećaju žeđi pacijenta sve dok je to moguće, odnosno dok ne dođe do promene u laboratorijskim analizama u smislu hemokoncentracije ili neadekvatne diureze (131). Rastvor 25% humanih albumina se može koristiti kao plazma ekspander u dozi od 50-100g, u infuziji u toku 4 sata i to na svakih 4 do 12 sati (132). Indikacija za primenu albumina je hipoalbuminemija (<28 mg/dl).

Pacijentkinje sa izraženom hemokoncentracijom i poremećajem koagulacije u smislu sklonosti ka trombozi zahtevaju primenu niskomolekularnog heparina (LMWH) u cilju profilakse tromboze. Dužina trajanja terapije se individualno određuje u zavisnosti od stepena rizika (115). Pacijentkinje sa simptomima i znacima venske tromboze (VTE) ili neurološkom simptomatologijom registrovane su čak i nedeljama nakon prestanka akutne simptomatologije i očiglednog poboljšanja. Težak oblik OHSS je protrombogeno stanje zbog izrazite hemokoncentracije ali i endotelne disfunkcije koja se nalazi u osnovi patofiziološkog mehanizma OHSS-a. Incidenca tromboze se procenjuje na oko 0,7% do čak 10% slučajeva teškog oblika OHSS (133). Profilaksa

venskog tromboembolizma se smatra prihvatljivom do kraja prvog trimestra iako su potrebna dodatna ispitivanja kako bi potvrdila ovaj stav. Osim toga multidisciplinarni pristup koji podrazumeva i učešće hematologa mogao bi svakako biti od koristi (134). Tromboprofilaksu bi trebalo razmotriti kod svih pacijentkinja sa teškim oblikom OHSS i onih sa faktorima rizika kao što su smanjena pokretljivost, gojaznost ili dokazana trombofilija (135). Tromboza pacijentkinja sa OHSS-om najčešće zahvata gornje delove tela i arterijski sistem. Stoga ginekolozi i svi oni koji su uključeni u lečenje pacijentkinja sa infertilitetom a posebno teškim oblikom OHSS-a treba da budu upoznati da se tromboza kod ovakvih pacijentkinja najčešće ispoljava u neuobičajenom obliku sa poremećajem vida, bolovima u vratu, i često nekoliko nedelja nakon dijagnostikovanog OHSS-a (134).

Analgetici i antiemetici se po potrebi mogu koristiti u slučaju teškog OHSS. U slučaju potrebe za analgeticima savetuje se izbegavanje nesteroidnih antinflatornih lekova i lekova koji su kontraindikovani u trudnoći.

Hirurgija je indikovana kod pacijentkinja sa OHSS u slučaju ovarijalne torzije, rupture ektopične trudnoće i podrazumeva učešće iskusnog hirurga.

Paracentezu treba izvoditi pod kontrolom ultrazvuka a može se izvesti bilo transabdominalno ili transvaginalno. Kontrola ultrazvukom je potrebna kako ne bi došlo do povrede jako uvećanih jajnika. Intravenska terapija koloidnim rastvorima najčešće je potrebna kod pacijenata kod kojih se radi paracenteza (115). Malo je podataka koji bi sugerisali koliko tečnosti se može ispustiti jednom paracentezom a da se pritom dodatno ne ugrozi zdravlje pacijenta zbog potencijalnog sindroma dekompresije. Prikazano je aspiriranje 2155 ml (u rasponu od 500–4500 ml) bez komplikacija (136). Pacijentkinje sa OHSS su uglavnom mlađe životne dobi, i stoga je verovatnoća tolerancije drenaže veće količine tečnosti veća u poređenju sa starijim pacijentkinjama (137). Određena istraživanja su pokazala da rana drenaža smanjivanjem intraabdominalnog pritiska i na taj način povećanjem renalne perfuzije kod umerenog oblika OHSS-a može sprečiti ili bar usporiti progresiju bolesti, odnosno prevenirati komplikacije povezane sa ovim stanjem (138). Dreniranje 2000 ml tečnosti kod pacijentkinja sa teškom formom OHSS-a dovodi do značajnog smanjenja intraabdominalnog pritiska i smanjenja vaskularne rezistencije (139).

Indikacije za paracentezu su:

-jak abdominalni bol ili veoma izražen osećaj napetosti trbuha uz prisustvo ascitesa

-kratak dah uz kompromitujuću respiratornu funkciju

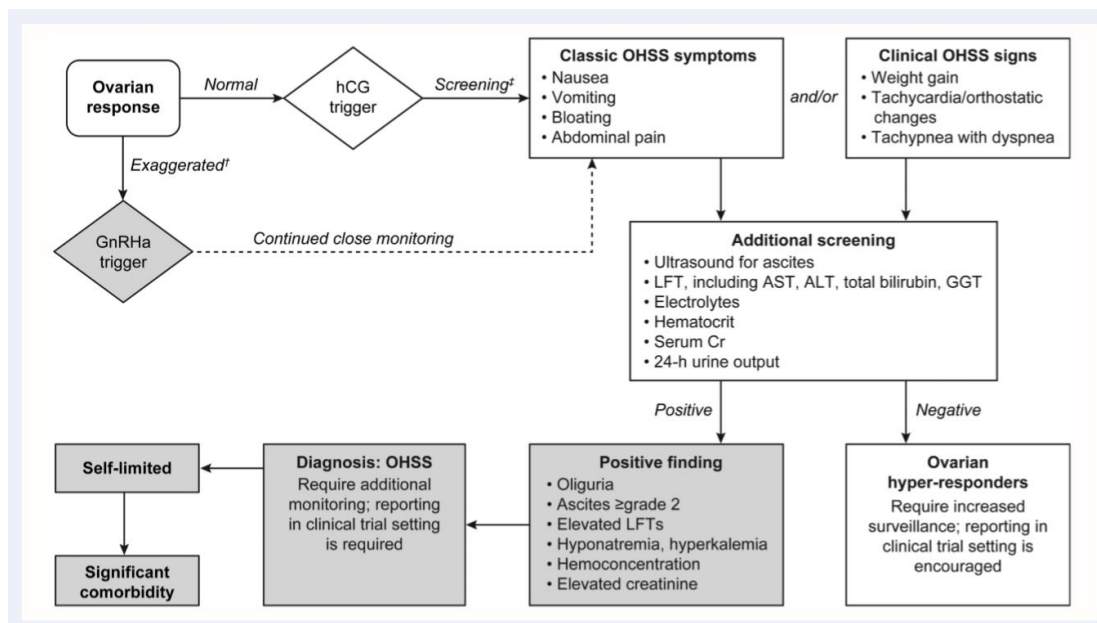
-oligurija uprkos adekvatnoj nadoknadi tečnosti, kao posledica kompresivnog ascitesa koji rezultuje smanjenjem bubrežne perfuzije.

U slučaju kritičnog ili teškog oblika potreban je multidisciplinarni pristup kod pacijentkinja koje imaju izraženu dehidraciju i hemokoncentraciju. Kritičan oblik zahteva prijem u jedinicu intenzivne nege. Pacijenti sa teškom formom OHSS kada dehidracija i hemokoncentracija perzistiraju uprkos adekvatnim merama nadoknade tečnosti zahtevaju invazivni hemodinamski monitoring. Takvi pacijenti su najčešće već smešteni u jedinicu intenzivne nege i leče se multidisciplinarnim pristupom u koji je najčešće uključen anesteziolog ali i lekari drugih specijalnosti u zavisnosti od dominantnih simptoma odnosno poremećaja kao što je već pomenuti tromboembolizam, zatim akutni respiratorni distress sindrom i popuštanje bubrežne funkcije (132).

Diuretici se generalno smatraju kontraindиковanim s obzirom da mogu smanjiti intravaskularni volumen i na taj način pogoršati sve navedene poremećaje ako uzmemo u obzir da je patofiziološki mehanizam upravo gubitak tečnosti iz intravaskularnog prostora u tzv. treći prostor, međutim pri multidisciplinarnom pristupu u slučaju perzistentne oligurije, uprkos svim primenjenim merama nadoknade volumena i drenaže ascitesa dolazi u obzir i njihova primena u smislu stimulisanja diureze (115).

U slučaju i kada je već došlo do razvoja OHSS moguće je primena Carbegolina u dozi od 0,5 mg koja može smanjiti vaskularnu permeabilnost kompetitivno se vezujući za VEGF receptore (140).

Postojeći sistemi klasifikacije su nedovoljno precizni za kliničku primenu jer su često subjektivni i ne uzimaju u obzir velike varijacije u prezentaciji OHSS.



Slika 8. Prikazani dijagram je predložen kako bi omogućio konzistentan pristup dijagnozi, klasifikaciji i postupku sa pacijentima (130).

1.4 Uticaj IVF/ICSI na trudnoću

Pojedine studije su pokazale da deca rođena nakon ART-a mogu imati veći rizik od anomalija, genetskih abnormalnosti, prematuriteta, male telesne težine, usporenog neurološkog razvoja i kancera (141).

1.4.1. Pretermijski porođaj i mala telesna masa na rođenju

Jednoplodne trudnoće ostvarene IVF mogu imati povećan rizik za prevremeni porođaj i malu telesnu težinu (≤ 2500 g) u poređenju sa decom spontano začetom. Velika populaciona studija koja je poredila 42000 novorođenčadi začetih ART-om u periodu od 1996-1997. godine sa 3 miliona novorođenčadi koja su spontano začeta ukazala je na statistički značajno veću stopu prevremenog porođaja (6,6% vs 4,7%), novorođenčadi male telesne težine (6,5% vs 2,5%) među jednoplodnim trudnoćama ali

ne i blizanačkim nakon korekcije prema godinama majke, paritetu, gestacijskoj starosti u vreme porođaja, embrioredukciji i uzroku infertiliteta (142). Nedostatak uticaja IVF na pomenute komplikacije i stanja u trudnoći kada je reč o blizancima su najverovatnije odraz činjenice da su blizanačke trudnoće same po sebi češće komplikovane ovim stanjima, te se na taj način maskira efekat IVF. Podaci sugerišu da rizik od prevremenog porođaja kao i male telesne težine novorođenčadi može biti i rezultat medikamanata, manipulacija u toku samog ART-a ili uzrokom infertiliteta pacijentkinja (143).

1.4.2. Kongenitalne anomalije

Većina studija nije pokazala vezu između ART-a (bilo da se radi o IVF ili ICSI) i kongenitalnih anomalija dok su pojedine studije ukazivale na anomalije genitourinarnog trakta (hipospadia), defekte neuralne cevi, rascepe usne i nepca, gastrointestinalnog trakta, muskuloskeletnog sistema kao i hromozomske abnormalnosti. Kohortna studija iz 2006. godine je poredila pacijentkinje koje su imale problem infertiliteta u odnosu na opštu populaciju. Dužina trajanja infertiliteta je bila proporcionalna sa stopom anomalija nezavisno od toga da li su deca začeta spontano ili ART-om. Ista studija koja je samo posmatrala jednoplodne trudnoće ukazala je da je procenat anomalija genitalnog trakta veći u grupi pacijentkinja koje su trudnoću ostvarile ART-om u odnosu na spontano nastale trudnoće. Ovom studijom je sugerisano da bi tretman hormonima mogao uticati na anomalije genitourinarnog trakta ali isto tako da se iza nešto veće stope anomalija u pojedinim studijama u grupi pacijentkinja koje su trudnoću ostvarile ART-om u odnosu na opštu populaciju može kao uzrok kriti infertilitet sam po sebi (144).

1.4.3. Hromozomske anomalije

Ispitivanja ograničena na relativno mali broj pacijenata ukazuju da stopa hromozomskih anomalija nije povećana kod pacijentkinja sa ART-om. Pojedine studije

međutim sugerišu da su hromozomske anomalije nešto češće u slučaju korišćenja ICSI metode. Ova pojava se objašnjavala činjenicom da se kod takvih pacijentkinja radi uglavnom o težem obliku infertiliteta, muškom infertilitetu, odnosno udruženom infertilitetu i da je verovatnoća da su roditelji takve dece nosioci neke od hromozomopatija veća, pa je na taj način veća i mogućnost nasleđivanja (143).

1.5. Uticaj OHSS na trudnoću

Lekari bi trebali da budu svesni, a žene informisane, da trudnoće komplikovane OHSS-om mogu biti u povećanom riziku od hipertenzivne bolesti u trudnoći i prevremenog porođaja. Kao potencijalne perinatološke komplikacije teške forme OHSS-a najčešće se pominju prevremeni porođaj i/ili hipertenzivna bolest dok su pojedini autori uočili i veću stopu gestacijskog dijabetesa (112). Courbierre i saradnici su pronašli veću incidencu preeklampsije (21.2% versus 9.2%) i prevremenog porođaja (36% versus 10.7%) u 40 OHSS trudnoća u poređenju sa kontrolnom grupom od 80 IVF trudnoća bez OHSS-a (145). Veća studija koju su napravili Haas i saradnici je poredila ishode trudnoća 125 pacijentkinja komplikovanih teškim OHSS-om sa 157 IVF trudnoća ostvarenih IVF-om bez prisustva OHSS-a i pronašli povećan rizik prevremenog porođaja kod jednoplodnih trudnoća, ali ne i kod višeplodnih u poređenju sa kontrolnom grupom kod kojih je trudnoća ostvarena IVF-om ali bez komplikacija OHSS-om (91).

1.5.1. Hipertenzivna bolest u trudnoći

Klasifikacija hipertenzivne bolesti:

1. Hronična hipertenzija
2. Gestaciona hipertenzija
3. Preeklampsija, eklampsija i HELLP

4. Preeklampsija superponirana na hroničnu hipertenziju

1.5.1.1. Hronična hipertenzija

Hronična hipertenzija se definiše kao arterijski krvni pritisak koji je veći od 140/90 i koji je kao takav postojao pre trudnoće, dijagnostikovana do 20. nedelje gestacije ili hipertenzija koja je dijagnostikovana nakon 20. nedelje gestacije ali koja perzistira duže od 12 nedelja nakon porođaja.

1.5.1.2. Gestacijska hipertenzija

Gestacijska hipertenzija se definiše kao novi skok krvnog pritiska nakon dvadesete nedelje gestacije i to sistolnog ≥ 140 a dijastolnog ≥ 90 mm Hg bez proteinurije.

1.5.1.3. Preeklampsija

Preeklampsija se definiše kao skok krvnog pritiska nakon 20. nedelje trudnoće u najmanje dva merenja i to više ili jednako od 140 mm Hg kada je reč o sistolnom, odnosno više ili jednako od 90 mm Hg kada je reč o dijastolnom pritisku. Za definiciju preeklampsije je neophodno prisustvo najčešće **proteinurije** ili udruženost sa nekim od **drugih znakova** preeklampsije. Potrebno je da proteinurija bude ≥ 300 mg/24h urinu. U odsustvu proteinurije, dijagnoza preeklampsije mora da ispuni sledeće kriterijume:

- trombocitopenija ($< 100,000/\mu\text{L}$)
- povećani enzimi jetre (transaminaze duplo veće od normalnih vrednosti)

- nagli početak bubrežne insuficijencije (serumski kreatinin >1.1 mg/dL u odsustvu drugih razloga koji bi mogli dovesti do povećanja serumskog kreatinina)
- edem pluća
- iznenadni početak cerebralnih ili vizualnih poremećaja (146).

Edemi se nalaze kod velikog broja pacijentkinja bez hipertenzivne bolesti i stoga se više ne smatraju dijagnostičkim kriterijumom za preeklampsiju. Edemi ruku i lica se nalaze kod oko 15% pacijenata sa preeklampsijom ali su oni u tom slučaju veoma izraženi (147).

Preeklampsija suštinski predstavlja spektar, kontinuum poremećaja koji se arbitrarno, grubo deli na blagu i ozbiljnu formu. Da bi se govorilo o *teškoj formi* preeklampsije mora se zadovoljiti neki od sledećih kriterijuma:

1. Sistolni krvni pritisak ≥ 160 mm Hg i dijastolni krvni pritisak ≥ 110 mm Hg izmeren dva puta u razmaku od najmanje 6 h dok je pacijent u krevetu.
2. Cerebralne ili vizuelne senzacije
3. Edem pluća ili cijanoza
4. Uporan bol u epigastrijumu ili ispod desnog rebarnog luka
5. Oštećena funkcija jetre (transaminaze koje su veće od duplo u odnosu na normalne vrednosti)
6. Trombocitopenija ($< 100\ 000/\mu\text{l}$)
7. Progresivna renalna insuficijencija koja podrazumeva koncentraciju serumskog kreatinina $> 1,1$ mg/dl u odsustvu drugih bubrežnih oboljenja

Ovo stanje je karakteristično isključivo za trudnoću i karakteriše se poremećajem perfuzije vitalnih organa, uključujući fetoplacentarnu jedinicu, koja je kompletno reverzibilna nakon terminacije trudnoće (148).

Epidemiologija preeklampsije

Preeklampsija se javlja u oko 4% trudnoća nakon prvog trimestra. Najvažniji faktor rizika je nuliparitet (dve trećine svih preeklampsija se javlja kod nulipara). Brojna medicinska stanja ili oboljenja predstavljaju predispoziciju za preeklampsiju. U njih pre svega spadaju hronična hipertenzija, renalna insuficijencija i pregestacijski dijabetes. Kod 25% pacijentkinja sa pregestacijskom hipertenzijom doći će do razvoja

preeklampsije. Kada je reč o pregestacijskom dijabetesu glavni predisponirajući faktor je prisustvo mikrovaskularnih promena. Bolesti vezivnog tkiva kao što su sistemski lupus erythematosus i antifosfolipidni sindrom su takođe prepoznati kao predisponirajući faktori (149). Gojaznost povećava rizik od preeklampsije za oko tri puta. BMI ima direktan uticaj na verovatnoću pojave preeklampsije čak i kod pacijentkinja sa normalnom telesnom težinom. Ova veza je najverovatnije zasnovana na postojanju insulinske rezistencije kao i u slučaju gestacijskog dijabetesa kod koga je takođe češća pojava preeklampsije. Pored navedenih oboljenja preeklampsija se može javiti i usled molarne trudnoće. Takođe preeklampsija je češća kod pacijentkinja sa višeplođnim trudnoćama a verovatnoća raste sa brojem fetusa. Dodatni faktori rizika uključuju prethodnu preeklampsiju, antifosfolipidni sindrom, IVF i anamnestički podatak o preeklampsiji majke (150).

Mirror syndrom je oblik preeklampsije u kom periferni edemi majke odražavaju hidrops fetusa. Teorija mirror sindroma je da hidropična placenta ispoljava antiangiogene faktore (vaskularni endotelijalni faktor rasta (VEGF), solubilni FMS-like tyrosine kinase-1 (sFLT1) (151).

Tabela 5. Faktori rizika za za preeklampsiju (150).

Faktori rizika (vs. Kontrolna grupa)	Unadjusted Relative Risk (95% CI)
Nuliparitet (vs. multiparitet)	2.91 (1.28–6.61)
Godine majke ≥ 40 (vs. < 40), nulipara	1.68 (1.23–2.29)
Godine majke ≥ 40 (vs. < 40), multipara	1.96 (1.34–2.87)
Prethodna preeklampsija (vs. bez preeklampsije)	7.19 (5.85–8.83)
Blizanačka trudnoća (vs. jednoplođna trudnoća)	2.93 (2.04–4.21)
Preegzistirajući dijabetes (vs. bez dijabetesa)	3.56 (2.54–4.99)
Antifosfolipidna antitela	9.72 (4.34–21.75)

Patofiziologija preeklampsije

Primarni događaj u preeklampsiji smatra se da je neadekvatna placentacija. Nedovoljna invazija trofoblasta u endometrijum ili neuspešna invazija spiralnih arteriola i njihovo neadekvatno remodelovanje dovode do oslobađanje određenih supstanci iz posteljice. Ovi placentarni faktori koji dovode do endotelijalne disfunkcije dalje rezultuju promenama i manifestacijom simptoma i znakova preeklampsije (152). Spiralne arteriole mogu postati nekrotične, a normalne ćelije biti zamenjene sa tzv. penastim ćelijama i amorfnim materijalom, procesom poznatim kao akutna ateroza. Ove promene su najizraženije u bazalnim arterijama ali se javljaju i u decidualnim i miometrijalnim. Akutna ateroza može progredirati do ozbiljne obliteracije krvnih sudova dovodeći do infarkta posteljice (153). Smatra se da je patofiziološka osnova preeklampsija povećana vaskularna rezistencija koja nastaje pri normalnim vrednostima vazokonstriktora odnosno kao posledica hipersenzitivnosti. Vazopresori na koje je povećana senzitivnost su sledeći: vazopresin, epinefrin, norepinefrin i angiotenzin II od kojih je najznačajniji angiotenzin II. Dolazi i do promena u sistemu koagulacije (154, 155).

Endotelijalna disfunkcija

Nekoliko produkata koji nastaju kao rezultat povrede endotela kao što su fibronektin, faktori rasta i dr. su povećani kod žena sa preeklampsijom pre pojave kliničkih znakova. Endotelijum je tkivo sa mnogo važnih funkcija (156). Dve od njih su od posebnog značaja kada je reč o preeklampsiji. To su prevencija koagulacije s obzirom da je intaktan endotelijum rezistentan na formiranje tromba a druga bitna osobina je modulacija vaskularnog tonusa. Endotelijum ima veliki značaj u reakciji glatke muskulature krvnih sudova na vazokonstriktore. U preeklampsiji vaskularni endotelijum generiše manje prostaciklina, visokopotentnih vazodilatatora nego u normalnoj trudnoći (157). Produkcija NO je takođe smanjena u slučaju povrede endotela (158). Faktor poznat kao solubilna FMS-like tyrosine kinase (sFLT1) čini se da takođe ima ulogu u nastanku preeklampsije. On deluje kao antagonista VEGF. Koncentracija ovog faktora je veća kod pacijentkinja sa preeklampsijom još pre pojave

prvih kliničkih znakova (159). Dosadašnji podaci sugerišu da bi povreda endotela mogla imati ključnu ulogu u patogenezi preeklampsije.

Promene na nivou bubrega

Renalne promene uključuju smanjenje glomerularne filtracije, proteinuriju, smanjenje ekskrecije soli i promene u sistemu renin/angiotenzin/aldosteron.

1. Promene na nivou glomerula

Smanjenje glomerularne filtracije je čest nalaz kod preeklampsije koji se samo delimično može objasniti smanjenim protokom krvi kroz bubrege. Smatra se da je verovatnije da je glomerularna endotelioza koja pravi okluziju glomerularnih kapilara uzrok nefunkcionalnosti brojnih glomerula (160). Proteinurija je primarno uzrokovana promenama na nivou glomerula u preeklampsiji. Normalno proteini nisu prisutni u urinu s obzirom na veličinu molekula, odnosno tubularnu reapsorpciju proteina male molekulske mase. U slučaju oštećenja glomerula povećava se permeabilnost za proteine. Ukoliko je oštećenje veće, veća je i propustljivost za proteine odnosno raste i veličina proteina koji mogu proći kroz glomerul. Chesley je primetio da postoji varijacija u odnosu urinarni kreatinin/proteini u toku nekoliko časova (161). S obzirom da strukturalne glomerularne promene ostaju relativno konstantne u tom periodu, proteinurija je bar delimično rezultat funkcionalnih a ne samo morfoloških promena, odnosno ovaj fenomen je objašnjen varijacijama u renalnom vaskularnom spazmu. Elektronskom mikroskopijom je pokazano da su primarne patološke promene na endotelijalnim ćelijama koje su značajno veće i dovode do okluzije lumena kapilara, fenomen poznat pod nazivom glomerularna kapilarna endotelioza (162).

2. Tubularne promene

Urati nisu vezani za proteine, odnosno slobodno cirkulišu u krvi i kompletno se filtriraju kroz glomerule. Većina urata se nakon filtracije reabsorbuje i to pre svega u proksimalnom tubulu. Postoje dokazi da smanjenje u klirensu mokraćne kiseline prethodi smanjenju glomerularne filtracije i objašnjava se promenama na nivou tubula pre nego na nivou glomerula. Mada se stvarni mehanizam klirensa urata ne zna verovatno je da se radi o smanjenoj renalnoj perfuziji mada se ni povećana proizvodnja kao posledica loše perfuzije organa ne može isključiti. Ekskrecija

phenolsulphanophtaleina (PHP) se vrši preko tubularnih ćelija. Stoga se njegova sekrecija može koristiti kao indikator tubularne funkcije. Smanjenje PHP ekskrecija prethodi smanjenju GFR i klinički evidentne bolesti kod pacijentkinja sa preeklampsijom.

3. Renin-Angiotensin-Aldosterone System

Dramatične promene u sistemu renin-angiotenzin-aldosteron (RASS) sistemu za vreme trudnoće uključuju povećanje plazma reninske aktivnosti, smanjenje senzitivnosti na angiotenzin II i povećanje koncentracije angiotenzinogena, renina, angiotenzinogena II i aldosterona. RASS abnormalnosti su istaknute kao uzročni faktor u preeklampsiji. Koncentracija u sistemskoj cirkulaciji renina, angiotenzinogena, angiotenzina II i aldosterona se smanjuju u preeklampsiji u poređenju sa normotenzivnim pacijentkinjama ali je senzitivnost na angiotenzin II značajno povećana (163).

4. Smanjeno izlučivanje soli

Zadržavanje soli je takođe patofiziološki proces koji nije dovoljno jasan u preeklampsiji ali je njegovo postojanje evidentno i značajno. Prospektivne studije renalne funkcije indiciraju da promene na nivou bubrega prethode klinički manifestnoj bolesti ali ne i ostalim patofiziološkim mehanizmima u preeklampsiji kao što je promena u koagulacionom sistemu. Malo je verovatno da su ove promene uzročni faktor daljih patofizioloških zbivanja, odnosno preeklampsije (164).

Imunološke promene kao etiološki faktor preeklampsije

Epidemiološke i laboratorijske opservacije sugerišu da fetomaternalna imunološka interakcija može biti etiološki značajna u patogenezi preeklampsije. Povećana incidenca preeklampsije u prvoj trudnoći i protektivni efekat pobačaja sugerišu da ekspozicija majke fetalnim antigenima može biti protektivna, ali se ovaj efekat gubi ukoliko je u drugoj trudnoći drugi otac (165).

Laboratorijske promene kod pacijentkinja sa preeklampsijom

Laboratorijski nalazi mogu biti drastično promenjeni u slučaju teške preeklampsije ili eklampsije ali takođe odsutni u slučaju blagog oblika bolesti.

Renalna funkcija

Serumske vrednosti *mokraćne kiseline* su najsenzitivniji pojedinačni parametar prisustva preeklampsije. Čak i ukoliko je jedna vrednost kreatinina značajno povišena, *serumsku koncentraciju kreatinina* je najbolje interpretirati nakon više uzastopnih merenja. Male promene u glomerularnoj filtraciji je najbolje interpretirati preko *klirensa kreatinina*. Iako je klirens kreatinina najčešće normalan kod pacijentkinja sa blagim oblikom bolesti on je uvek smanjen kod teške preeklampsije (156).

Funkcija jetre

Testovi funkcije jetre ukoliko pokazuju patološke vrednosti u smislu porasta transaminaza su loš prognostički znak po majku i po fetus.

Koagulacioni status

Iako je DIK relativno redak kod većine žena sa preeklampsijom postoji aktivacija koagulacionog sistema. Prosečne vrednosti trombocita su slične kao i u normalnoj trudnoći ali sekvencijalno merenje može otkriti postepeno smanjenje broja trombocita. Veoma senzitivnan indikator aktivacije koagulacionog sistema je smanjenje antitrombina III kao i smanjen odnos aktivnosti faktora VIII u odnosu na faktor VIII antigen (166).

Metaboličke promene u preeklampsiji

Povećana insulinska rezistencija koja se normalno javlja u trudnoći je u slučaju preeklampsije dodatno naglašena. Dokaz povećanja insulinske rezistencije je povećanje cirkulišućih lipida, triglicerida, masnih kiselina, LDL a smanjenje HDL holesterola. Ove promene mogu takođe prethoditi klinički evidentnoj bolesti a povlače se nakon porođaja. Postoje dokazi na miševima da tretman pravastatinom može smanjiti nivo lipida i poboljšati vaskularizaciju (167).

1.5.1.4. Eklampsija

Eklampsija podrazumeva toničko kloničke grčeve koji se ne mogu na drugi način objasniti kod pacijentkinja sa preeklampsijom. U jednoj velikoj prospektivnoj studiji, 77% od 383 pacijentkinje sa potvrđenom eklampsijom hospitalizovane pre eklamptičkog napada, kod 38% nije dokumentovana proteinurija ili hipertenzija pre hospitalizacije (168).

1.5.1.5. HELLP sindrom

HELLP sindrom se smatra varijantom hipertenzivne bolesti odnosno preeklampsijom. Hipertenzija i proteinurija međutim ne moraju biti udruženi sa ovim stanjem. Simptomi se mogu objasniti smanjenom perfuzijom organa. Mada je pristup lečenju HELLP sindroma sličan kao pristup lečenju preeklampsije, neke razlike idu u prilog tome da se ovde radi ipak o dva nezavisna entiteta. Pacijentkinje sa HELLP sindromom su najčešće starije životne dobi, belkinje, multipare u poređenju sa ženama koje imaju preeklampsiju. Promene koje se dešavaju u sistemu renin-angiotenzin kod pacijentkinja se preeklampsijom ne dešavaju se kod pacijentkinja se HELLP sindromom (169).

Tabela 6. Kriterijumi za dijagnozu HELLP sindroma (171)

Hemoliza

LDH > 600 i.j.

Bilirubin > 1.2 mg/dl

Povećane vrednosti enzima jetre za duplo

Serumski AST > 70 i.j.

Trombocitopenija < 100.000/mm³

1.5.2. Intrauterini zastoje u rastu ploda

Normalan fetalni rast odvija se kroz tri faze. U prvoj polovini trudnoće dolazi do hiperplazije odnosno deobe ćelija. Druga faza se karakteriše kombinacijom ćelijske hiperplazije i hipertrofije dok se u poslednjih 6 do 8 nedelja trudnoće dešava isključivo hipertrofija.

1.5.2.1. Definicija i klasifikacija

Intrauterini zastoje u rastu (IUGR) se definiše kao nemogućnost dostizanja genetskog potencijala rasta ploda (171). Međutim definicija intrauterinog zastoja u rastu ploda još uvek nije opšte prihvaćena i jedinstvena. Gruba podela fetalnog rasta bazirana je na telesnoj masi novorođenčadi. Na ovaj način razlikujemo:

1. Novorođenčad male telesne mase za gestacijsku starost (SGA). Grupa novorođenčadi telesne mase ispod 10th percentile za gestacijsku starost.
2. Novorođenčad telesne mase koja odgovara starosnoj dobi ili odgovarajuće mase za starosnu dob (AGA). Ovoj grupi pripadaju novorođenčad od 10th do 90th percentile.
3. Novorođenčad čija je telesna masa iznad 90th percentile za starosnu dob (LGA).

Ova podela međutim ne uzima u obzir etničke razlike, stil života koji se menja sa godinama i druge faktore koji su specifični za određene populacije ili podneblje (172, 173). Velika PORTO studija u Irskoj koja je obuhvatila fetuse ispod 10th percentile za gestacijsku starost u periodu od 24. do 36. nedelje trudnoće je pokazala da su se loši ishodi trudnoće posebno javljali u grupi novorođenčadi telesne mase ispod 3th percentile za gestacijsku starost, procenjene ultrazvučnim pregledom. Plodovi ispod 3th percentile imali su neadekvatan protok kroz umbilikalnu arteriju kao i češću pojavu oligohidramniona. Stoga se došlo do zaključka da je za dijagnozu intrauterinog zastoja u rastu, odnosno ploda koji nije dostigao svoj genetski potencijal rasta potrebno pored telesne težine ispod 3th percentile uključiti i neadekvatan protok kroz umbilikalnu

arteriju kao i nedekvatnu dinamiku rasta (174). Incidenca plodova sa zastojem u rastu se razlikuje prema pojedinim studijama. Ona varira između 4 - 8% u razvijenim zemljama pa do čak 30% u zemljama u razvoju (175).

Intrauterini zastoj u rastu deli se na:

- Asimetričan zastoj u rastu ploda
- Simetričan zastoj u rastu ploda

Plodovi sa asimetričnim zastojem u rastu imaju odgovarajuću dužinu kostiju i obim glave ali malo subkutanog masnog tkiva i stoga manju abdominalnu cirkumferencu. Plodovi sa simetričnim zastojem u rastu su kao što im ime kaže simetrično mali. Etiološki faktori koji dovode do asimetričnog odnosno simetričnog zastoja u rastu se razlikuju. Osim ove podele IUGR se deli i na rani i kasni. Rani intrauterini zastoj u rastu ploda obuhvata oko 20 - 30% fetusa sa zastojem u rastu. Povezan je sa ranom preeklampsijom u oko 50% slučajeva (176). Rani početak zastoja u rastu je rezultat teške placentalne insuficijencije sa hroničnom fetalnom hipoksijom a protok kroz umbilikalnu arteriju je abnormalan u najvećem broju slučajeva (177). Kasni intrauterini zastoj u rastu ploda obuhvata preostalih 70 - 80% fetusa. Udruženost sa preeklampsijom je relativno niska i iznosi oko 10% (176). Step en placentalne insuficijencije je blag pa je Dopler a.uterinae najčešće normalan. Uprkos normalnom protoku kroz umbilikalnu arteriju često postoji abnormalan cerebro-umbilikalni odnos (CPR) (178). Granica koja se najčešće uzima za razdvajanje ranog od kasnog je između 32 - 34. nedelje gestacije (179).

1.5.2.2. Etiopatogeneza

Etiološki faktori koji dovode do poremećaja rasta ploda mogu se grubo podeliti na fetalne i maternalne faktore.

U fetalne faktore spadaju:

- Genetska predispozicija
- Virusne infekcije

- Višeploidne trudnoće
- Poremećaj placentacije

Kada govorimo o genetskoj predispoziciji ploda ona je dominantno određena maternalnim genima, odnosno težina ploda na rođenju korelira više sa telesnom težinom majke nego oca na rođenju. Majke koje su rođene sa zastojem u rastu češće rađaju novorođenčad sa zastojem u rastu (180). Muški plodovi rastu brže od ženskih i na rođenju u proseku imaju oko 200g više (181). Osim genetske predispozicije koja određuje telesnu masu novorođenčadi hromozomske aberacije u smislu aneuploidija i strukturnih hromozomskih anomalija takođe mogu uticati na rast ploda. Aneuploidije su odgovorne za zastoj u rastu kod 2 - 5% novorođenčadi. Ovaj procenat se penje na 20% kada se zastoj u rastu manifestuje do 20. nedelje trudnoće. Zastoj u rastu je prisutan kod trizomija 13 i 18 ali i kod trizomije 21 kod koje je to najčešće manjeg stepena. Svi plodovi sa zastojem u rastu pre 24. nedelje trudnoće su potencijalno plodovi sa aneuploidijom. Standardna kariotipizacija dijagnostikuje duplo manje aneuploidija kod plodova sa zastojem u rastu u odnosu na microarray metodu (182). Kada govorimo o aneuploidijama tipično je da se zastoj u rastu kao što je već rečeno javlja ranije, u fazi hiperplastičnog rasta ploda, pa su plodovi tipično simetrično mali. Ovaj procenat simetrično malih plodova je oko 20 - 30% dok je ostatak sa asimetričnim zastojem rasta.

Fetalne infekcije se odnose pre svega na viruse. Nije utvrđeno da bakterijske infekcije mogu dovesti do zastoja u rastu ploda. Od virusnih infekcija danas je najznačajnija infekcija citomegalovirusom ali je još uvek od značaja i infekcija rubelom a u nekim slučajevima i varičelom, toksoplazmozom kao i HIV infekcija (183).

Placentni faktori se prevashodno tiču neadekvatne invazije trofoblasta u materične krvne sudove gde dolazi do zamene endotela i glatkih mišića u zidovima krvnih sudova trofoblastom koja za posledicu ima povećanu vaskularnu rezistenciju. Ipak mehanizam invazije trofoblasta nije u potpunosti razjašnjen. Kod plodova sa intrauterinim zastojem u rastu i abnormalnim protokom kroz umbilikalnu arteriju poremećene su i vrednosti angiogenih faktora kao što su VEGF i faktor rasta posteljice (PGF) koji su smanjeni, dok su antagonistički faktori povećani (184). Proteinski hormoni koje stvara posteljica imaju uticaja na rast ploda. Poznato je da insulinu slični faktori rasta (IGF-I i IGF-II) imaju uticaj i da su njihove vrednosti smanjene kada je reč o IUGR. Posebno se

značajnim smatraju solubilni fms-like tyrosine kinase (s-Flt 1), PGF i endoglin. Povećane vrednosti s-Flt 1 i endoglina kao i smanjene vrednosti PGF su pronađene u slučajevima IUGR i preeklampsije (185, 186).

Maternalni faktori obuhvataju:

- hronična oboljenja majke (hipertenziju, urođene i stečene trombofilije, hroničnu bubrežnu insuficijenciju, sistemski lupus eritematosus)
- neadekvatnu ishranu majke
- lekove (antikonvulzive)
- pušenje, alkohol, kokain, heroin i sl.

Osim pomenutih faktora od strane majke bitna je telesna težina majke pre trudnoće kao i etnička pripadnost (173).

1.5.3. Pretermijski porođaj

Pretermijski porođaj je generalno nerešen problem u perinatalnoj medicini. Porođaj pre 245 dana nakon koncepcije odnosno u periodu između 20. nedelje i 37. nedelje gestacije (259 dana) se definiše kao prevremeni porođaj. Porođaj nakon 37. nedelje trudnoće se smatra termijskim. Novorođenčad telesne težine manje od 2500 g nezavisno od gestacijske starosti se smatraju kao novorođenčad male telesne mase (LBW), ona koja teže manje od 1500 g kao veoma male telesne mase (VLBW). Pretermijski porođaj kao i porođaj novorođenčadi male telesne mase su u prošlosti razmatrani kao zajednički entitet. Napredak u preciznom određivanju gestacijske starosti je omogućio da se ishodi trudnoća u zavisnosti od gestacijske starosti nezavisno porede u odnosu na ishode vezane za telesnu težinu (187). Teži morbiditet je karakterističan za novorođenčad rođenu pre 32. nedelje gestacije, često nazvan veoma rani pretermijski porođaj. Najniža granica za porođaj od 20. nedelja gestacije je prihvaćena u većem delu SAD ali varira od 20. do 24. nedelje u izveštajima ostalih zemalja. Pretermijski porođaj se smatra multifaktorijalnim zbog brojnih obstetričkih i

medicinskih stanja koja su povezana sa njim (188). Faktori rizika koji su povezani sa spontanim pretermijskim porođajem uključuju genitalnu infekciju, višeploidnu trudnoću, krvarenje u drugom trimestru, nisku telesnu težinu majke i istoriju prevremenog spontanog porođaja.

1.5.3.1. Epidemiološke karakteristike i faktori rizika za prevremeni porođaj

Kao što je ranije napomenuto klinička prezentacija prevremenog porođaja, PPRM i cervikalna insuficijencija su nerazdvojni i preklapajući faktori. Genetske studije su otkrile polimorfizam nekoliko gena majke i fetusa povezanih sa spontanim pretermijskim porođajem i niskom telesnom težinom na rođenju. Međusobna interakcija gena i uticaja spoljašnje sredine je u osnovi patogeneze prevremenog porođaja. Bakterijska vaginoza (BV) u kombinaciji sa odgovarajućim alelom na genu za TNF-alfa je povezana sa spontanim pretermijskim porođajem (189). Druga studija je pokazala vezu između polimorfizma IL-6 i bakterijske vaginoze (190).

1.5.3.2. Prevencija prevremenog porođaja

Randomizirane studije su pokazale smanjenje stope pretermijskog porođaja kod pacijentkinja koje su tretirane progesteronskim preparatima ili hirurškom intervencijom-serklažom. Slično kao i kod primene progesterona, cervikalni serklaž smanjuje rizik od ponovljenih prevremenih porođaja kod kojih je cerviks kratak (< 25 mm) i posebno je efikasan u pacijentkinja sa veoma kratkim cerviksom (≤ 15 mm) (191). Nasuprot tome ni progesteronska terapija, niti aplikacija serklaža nije se pokazala efikasnom kod pacijentkinja sa višeploidnim trudnoćama sugerišući drugačiji mehanizam nastanka prevremenog porođaja. U drugoj velikoj studiji jedna grupa pacijentkinja je primala placebo a druga Progesteron depo 250 mg i.m. U ovoj studiji postojala je statistički visoko značajna razlika između dve grupe pacijentkinja, odnosno pacijentkinje koje su primale progesteron intramuskularno statistički značajno manje su se porađale pre 37.,

35. i 32. nedelje gestacije. Trenutni dokazi sugerišu primenu 17 OH progesterona kod pacijentkinja sa prethodnim pretermijskim porođajem. Meta analiza sprovedena od strane Romera i sar. je pokazala da vaginalna aplikacija progesterona u dozi od 90 do 200 mg smanjuje rizik od prevremenog porođaja i poboljšava perinatalne ishode u jednoplodnim trudnoćama sa kratkim cerviksom (≤ 25 mm) ultrazvučno merenim u drugom trimestru bez negativnog uticaja na kasniji neurološki razvoj (192, 193, 194).

1.5.3.3. Asistirane reproduktivne tehnologije i prevremeni porođaj

Pretermijski porođaj je znatno češći u trudnoćama koje su ostvarene nakon stimulacije ovulacije i ART-a, uključujući IVF (195). Povećan rizik za prevremeni porođaj nakon IVF-a je uočen kako kod jednoplodnih tako i kod višeplođnih trudnoća. Takođe je povećana stopa dece veoma male telesne mase (< 1500 g) i kongenitalnih malformacija kod pacijentkinja sa jednoplođnim trudnoćama. Mala telesna težina na rođenju je takođe uočena češće kod pacijentkinja koje su imale embriotransfer svežih embriona u odnosu na odmrznute (196).

1.5.4. Gestacijski dijabetes melitus

Prema klasifikaciji Američke Asocijacije za Dijabetes (ADA) postoje sledeći tipovi dijabetesa:

1. Tip 1 (nastaje kao rezultat autoimune destrukcije β ćelija pankreasa i najčešće vodi ka apsolutnoj insulinskoj deficijenciji)
2. Tip 2 (nastaje kao posledica progresivnog gubitka produkcije insulina od strane β -ćelija pankreasa a najčešće na temelju prethodne insulinske rezistencije)
3. Gestacijski dijabetes
4. Specifični tipovi dijabetesa uzrokovani drugim faktorima.

Specifični uzroci podrazumevaju: genetske defekte u produkciji insulina, oboljenja egzokrinog pankreasa kao što je cistična fibroza i lekove. Jedan od poznatih genetskih uzroka koji je najčešće razlog dijabetesa kod mladih u periodu puberteta je mutacija gena za glukokinazu. Nedostatak ovog enzima sprečava pretvaranje glukoze u glukozu-6-fosfat i prelazak glukoze u pankreas (197). U slučaju heterozigotne mutacije dolazi do hiperglikemije sa blago povišenim vrednostima glukoze našte. Procenjuje se da je to uzrok gestacijskog dijabetesa u 5% slučajeva. Ukoliko je mutacija prisutna i kod ploda moguće je da zbog smanjene sekrecije insulina uprkos hiperglikemiji fetusa plod zaostaje u rastu (IUGR) (198, 199).

Dijabetes je najčešće oboljenje u trudnoći. Može se podeliti u dve grupe. Pacijentkinje koje znaju da imaju dijabetes pre trudnoće - pregestacijski dijabetes i one kod kojih je dijabetes prvi put dijagnostikovano u trudnoći. Reč gestacijski sugerise da je dijabetes indukovano trudnoćom, odnosno fiziološkim promenama koje se dešavaju u trudnoći kod predisponiranih pacijentkinja. Gestacijski dijabetes se definiše kao intolerancija glukoze dijagnostikovana u toku trudnoće. U patofiziološkom smislu najbliži je DM tip 2, odnosno nemogućnošću da se održi adekvatan odgovor zbog smanjene senzitivnosti na insulin (insulinske rezistencije) koja se povećava sa napredovanjem trudnoće (173). Više od polovine žena sa gestacijskim dijabetesom će razviti dijabetes u narednih 20 godina. Još uvek ne postoji saglasnost vezana za skrining dijabetesa u trudnoći. Internacionalna Asocijacija za Dijabetes i Trudnoću (IADPSG) je 2010. godine utvrdila nove kriterijume za dijagnozu dijabetesa u trudnoći (**Tabela 7.**). Prilikom prvog pregleda u trudnoći potrebno je odrediti: glikemiju našte, Hb A_{1c} ili glikemiju nezavisno od prethodnog unosa hrane. Ukoliko vrednosti glikemije našte iznose ≥ 7 mmol/l, vrednosti Hb A_{1c} $\geq 6,5\%$ ili glikemiju nezavisno od uslova u kojima je uzeta ≥ 11.1 mmol/l pacijentkinja se tretira kao da ima preegzistirajući dijabetes. Ovi kriterijumi koje je postavila IADPSG su zasnovani na HAPO studiji koja je ispitivala vezu između hiperglikemije i nepovoljnih ishoda trudnoće (200). Iako je Američka asocijacija za dijabetes (ADA) usvojila novi one step protokol skrininga dijabetesa u trudnoći sa 75 g glukoze, on nije prihvaćen od strane ACOG-a. Umesto toga ACOG je nastavio da primenjuje oralni test tolerancije glukoze (OGTT) sa 100 g. Skrining bi trebalo uraditi u periodu između 24. i 28. nedelje gestacije. SZO i ADA preporučuju skrining sa 75 g glukoze nakon prvog i drugog sata. U SAD se međutim i dalje

primenjuje tročasovni test sa 100 g glukoze (**Tabela 8.**). OGTT sa 75 g glukoze, najčešće se koristi van Amerike. Procena je da implementacija ovog testa detektuje 17,8% pacijentkinja sa dijagnozom gestacijskog dijabetesa ali ACOG nije utvrdio benefite kod ovih pacijentkinja koje najčešće imaju blagu formu dijabetesa (201, 202).

Tabela 7. OGTT sa 75 g glukoze. Preporuka Američke asocijacije za dijabetes za dijagnozu gestacijskog dijabetesa (200, 201)

Našte	5.1 mmol/L	92 mg/dL
1 sat	10.0 mmol/L	180 mg/dL
2 sata	8.5 mmol/L	153 mg/dL

Tabela 8. OGTT sa 100 g glukoze. Preporuka ACOG-a za dijagnozu gestacijskog dijabetesa (202)

Našte	5.3 mmol/L	95 mg/dL
1 sat	10.0 mmol/L	180 mg/dL
2 sata	8.6 mmol/L	155 mg/dL
3 sata	7.8 mmol/L	140 mg/dL

Pojedine studije čiji cilj je bio validacija modela za ranu predikciju gestacijskog dijabetesa u periodu od 11. do 13. + 6 n.g. su ukazale da brojni faktori mogu imati uticaja na kasniji razvoj dijabetesa. Između ostalih indukcija ovulacije se kao faktor rizika je bila češće zastupljena kod pacijentkinja koje su razvile dijabetes nego kod grupe kod koje on nije potvrđen u periodu od 24. do 28. n.g. (203).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Uticaj maternalnih karakteristika (demografskih i kliničkih) na pojavu OHSS.
2. Ispitivanje uticaja OHSS na perinatološke ishode trudnoća ostvarenih ART-om.

3. METOD RADA

U okviru ove case control studije posmatran je uticaj teškog oblika OHSS na perinatološke ishode trudnoća koje su ostvarene IVF/ICSI metodom.

3.1. Vreme i mesto istraživanja

Studija je sprovedena u ginekološko-akušerskoj klinici "Narodni Front" u periodu između januara 2008. i marta 2015. godine. Studija je odobrena je od strane Etičkog komiteta institucije u kojoj je sprovedena (identifikacioni broj 24/13-3) kao i od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Studija je izvedena u skladu sa propisima deklaracije iz Helsinkija i drugim validnim regulativama.

3.2. Ispitanici – jedinice posmatranja

U studiju je uključeno ukupno 109 pacijentkinja. Ispitivanu grupu je činilo 50 pacijentkinja kod kojih je došlo do razvoja OHSS dok je kontrolna grupa sastavljena od 59 pacijentkinja kod kojih je trudnoća ostvarena IVF/ICSI metodom ali koje nisu razvile OHSS.

3.3. Dizajn studije

Studija je dizajnirana kao case control studija. Sve pacijentkinje koje su bile uključene u studiju su bile nulipare. Kontrolna grupa je formirana prema godinama pacijentkinja u ispitivanoj grupi.

3.4. Klinička metodologija

Težak oblik OHSS je definisan prema kriterijumima Golan i sar. (1989) and Navot i sar. (1992). Kriterijumi za težak oblik OHSS uključivali su sledeće: abdominalni bol, ovarijume koju su veći od 5 cm i ascites (dijagnostikovano ultrazvučno) ili hidrotoraks. Kao dodatak prethodno pomenutim kriterijumima za dijagnozu teškog oblika OHSS takođe je potrebno prisustvo i jednog od sledećih laboratorijskih kriterijuma: hematokrit $\geq 45\%$, leukocitoza $> 15\ 000/\text{ml}$, oliguria $< 500\ \text{ml}/24\text{h}$, povećane vrednosti enzima jetre (dovoljno je da vrednosti budu iznad referentnih za laboratoriju), dispneja, anasarka ili akutna renalna insuficijencija (106, 107, 108). Tretman OHSS je uključivao: odmor u krevetu, administraciju kristaloidnih i koloidnih rastvora, primenu antikoagulantne terapije prema indikacijama, drenažu ascitesa u slučaju dispneje ili oligurije. PCOS je definisan prema Roterdamskom konsenzusu koji uključuje dva od tri kriterijuma: oligo ili anovulaciju, kliničke ili biohemijske znake hiperandrogenizma i policističnu strukturu jajnika (204).

Pacijentkinje sa prevremenim porođajem su inicijalno posmatrane kao celina. Ovu grupu su predstavljale pacijentkinje koje su se porodile pre 37. nedelje gestacije a potom su nezavisno posmatrane pacijentkinje kod kojih je došlo do prevremnog porođaja pre 34. nedelje trudnoće. Telesna masa na rođenju je podeljena u tri kategorije: normalna telesna masa $\geq 2500\ \text{g}$; novorođenčad male telesne mase $< 2500\ \text{g}$ (između 1500 i 2500 g); kao i novorođenčad veoma male telesne mase ($< 1500\ \text{g}$).

Hipertenzija u trudnoći je definisana vrednostima krvnog pritiska koje su $\geq 140/90\ \text{mm Hg}$ a koje su se javile posle dvadesete nedelje gestacije dok je preeklampsija podrazumevala i proteinuriju $\geq 300\ \text{mg}/24\text{h}$ (146). Kao kriterijumi za definisanje intrauterinog zastoja u rastu (IUGR) smatrana je telesna masa ispod 10% . Kao što je inače poznato, ova grupa uključuje brojne konstitucionalno male plodove pa je zbog toga radi preciznije dijagnostike praćena kako dinamika rasta ploda tako i Doplerski parametri (174).

Gestacijski dijabetes je dijagnostikovao oralnim testom na toleranciju glukoze (OGTT) sa 100 g glukoze u periodu od 24. do 28. nedelje gestacije koji je podrazumevao dve vrednosti iznad referentnih za postavljanje dijagnoze (202).

Prevremena abrupcija posteljice je definisana kao rana separacija normalno usađene posteljice pre rođenja, ali nakon dvadesete nedelje gestacije. Za dijagnozu su korišćeni prevashodno klinički kriterijumi: krvarenje, abdominalni bol i hipertonus. Verifikacija retroplacentarnog hematoma ultrasonografski je bila evidentna u pojedinim slučajevima, ali nije korišćena kao obavezan dijagnostički kriterijum (205).

3.5. Podaci uključeni u analizu

Analizirani su podaci iz obe grupe koji su uključivali demografske i kliničke karakteristike pacijenata i perinatološke ishode trudnoća. Ispitivane demografske i kliničke karakteristike pacijenata su uključivale: godine pacijentkinje, uzrok infertiliteta (PCOS, anovulaciju uzrokovanu drugim razlozima osim PCOS, tubarni faktor, endometriozu, muški faktor i idiopatski uzrok), BMI, ukupnu dozu gonadotropina, vrstu protokola (protokol sa agonistima ili antagonistima), vrednosti estradiola na dan administracije hCG i broj aspiriranih oocita. Kao poor respondere smo definisali pacijentkinje sa manje od 4 dobijena oocita nakon aspiracije koje su isključene iz studije. Takođe su isključene pacijentkinje sa spontanom pobačajem u prvom ili drugom trimestru, kao i pacijentkinja kod koje je došlo do razvoja OHSS ali je trudnoća ostvarena intrauterinom inseminacijom (IUI).

Ispitivane perinatološke varijable su uključivale: prevremeni porođaj, telesnu masu novorođenčeta, preterminsku rupturu plodovih ovojaka, hipertenzivnu bolest u trudnoći (gestacijska hipertenzija i preeklampsija), intrauterini zastoje u rastu ploda (IUGR) i abrupciju posteljice i dijabetes u trudnoći.

3.6. Statistička analiza

Studijom su definisane dve grupe ispitanika. Eksperimentalnu grupu su činile pacijentkinje kod kojih su trudnoće ostvarena ART-om (IVF/ICSI) i kod kojih je došlo do razvoja teškog oblika OHSS dok se kontrolna grupa sastojala od pacijentkinja kod kojih su trudnoće ostvarene ART-om ali nisu komplikovane OHSS. Za analizu povezanosti kategorijskih promenljivih (gestacijska hipertenzija, preeklampsia, IUGR, abrupcija placente, uzok infertiliteta) u odnosu na ove dve grupe primenjuje se hi-kvadrat test. Za primenu hi-kvadrat testa uz broj stepeni slobode $df=1$, nivo značajnosti $\alpha=0,05$, snagu studije od minimalno 0,8 (80%), veličinu efekta za srednji uticaj od 0,3, dobijamo da ukupan broj ispitanika treba da bude minimalno 88. S obzirom na to da za primenu testa nezavisnih uzoraka veličina uzorka treba da bude minimalno 90 ispitanika a za primenu hi-kvadrat testa veličina uzorka treba da bude minimalno 88 ispitanika, biramo veću od ove dve vrednosti koja će zadovoljiti uslov za primenu oba testa potrebna za dokazivanje hipoteza postavljenih u okviru istraživanja. S obzirom na naše mogućnosti, usvajamo veličinu uzorka od 100 ispitanika, odnosno 50 po grupi. U radu, u eksperimentalnoj grupi imamo 50 ispitanika a u kontrolnoj grupi 59 ispitanika čime smo zadovoljili uslov o veličini uzorka postavljen pre početka istraživanja. Proračun je urađen u programu G*Power 3,0,10. Kontinuirane varijable su opisane korišćenjem najnižih i najviših vrednosti, srednjih vrednosti i standardnih devijacija. Kategorijske varijable su opisane koristeći apsolutne i relativne frekvencije. Kolmogorov-Smirnov test korišćen je za proveru normalne distribucije podataka. Za poređenje vrednosti između ispitivane i kontrolne grupe, primenjuje se t test nezavisnih uzoraka ako podaci prate normalnu distribuciju ili Mann-Whitney U test ako podaci ne prate normalnu distribuciju. Za traženje veze između kategorijskih varijabli korišćen je χ^2 test. Ako je bilo koja od frekvencija po kategorijama niža od očekivane, korišćen je se Fisherov tačan test verovatnoće. Rezultati su smatrani statistički značajnim ako je p-vrednost bila manja od 0,05. Statistička analiza podataka urađena je u programu IBM SPSS v21.

4. REZULTATI

U studiju je uključeno ukupno 109 pacijentkinja. Ispitivana grupa se sastojala od 50 pacijenatkinja hospitalizovanih u ranoj trudnoći zbog teške forme OHSS. U kontrolnoj grupi bilo je 59 pacijentkinja. Tabelarno i grafički prikazana je raspodela svih pacijentkinja prema grupama. (**Tabela 9.** i **Grafikon 4.**) Od ukupno 50 pacijentkinja koliko je bilo u ispitivanoj grupi 31 pacijentkinja je bila sa jednoplodnom trudnoćom (62%) dok je 19 pacijentkinja imalo blizanačku trudnoću (38%). (**Tabela 10.** i **Grafikon 5.**) Sve trudnoće su osvarene IVF/ICSI metodom.

Tabela 9. Raspodela pacijentkinja prema grupama (ispitivana u odnosu na kontrolnu grupu)

	N	%
OHSS	50	45.9
KONTROLNA	59	54.1
UKUPNO	109	100.0

Grafikon 4. Raspodela pacijentkinja prema grupama (ispitivana u odnosu na kontrolnu grupu)

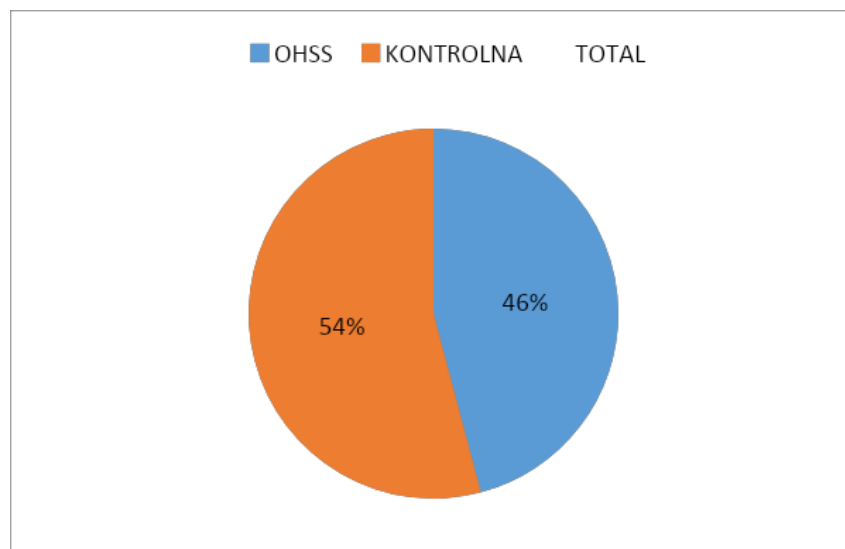
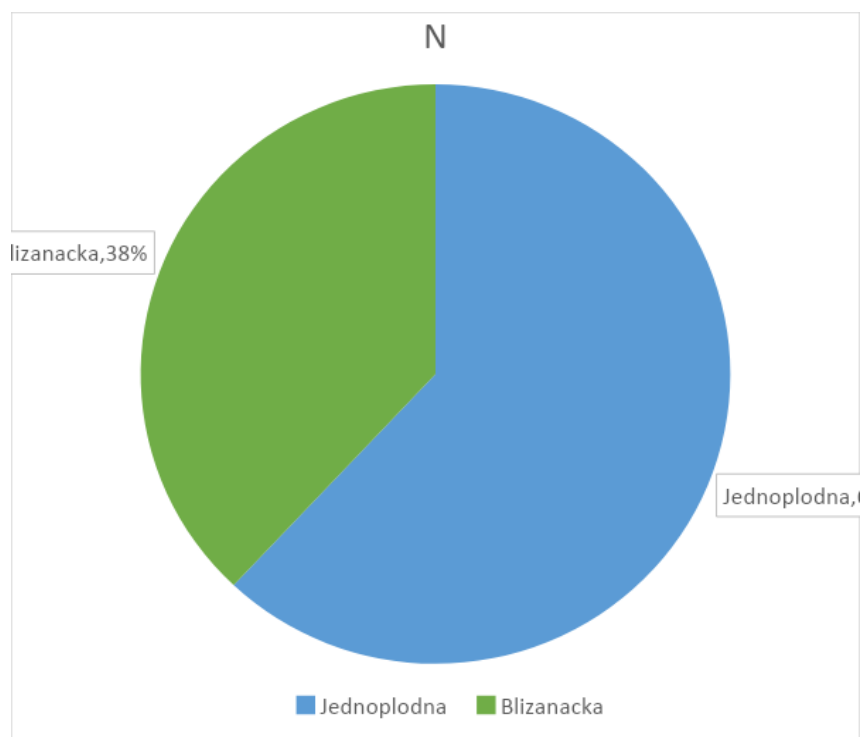


Tabela 10. Ispitivana grupa: broj (%) jedноплодних odnosno blizanačkih trudnoća

	N	%
Jedноплодна	31	62
Blizanačka	19	38
Ukupno	50	100.0

Grafikon 5. Ispitivana grupa: broj (%) jedноплодних odnosno blizanačkih trudnoća



Rani OHSS se razvio kod 10 (20%) pacijentkinja, dok se kasni oblik OHSS razvio kod 40 (80%) pacijentkinja. Paracenteza je učinjena kod 12 pacijentkinja (24%). Nije bilo statistički značajne razlike kako između jedноплодних, tako i između blizanačkih trudnoća kada je u pitanju rani ali i kasni oblik OHSS kao i paracenteza što je prikazano u **Tabeli 11.**

Tabela 11. Rani, kasni OHSS i paracenteza u ispitivanoj i kontrolnoj grupi (broj (%))

Varijable	Odgovor	Trudnoća		Chi-square	Df	P
		Jednoplodna	Blizanačka			
Rani OHSS	Da	7 (14%)	3 (6%)	0,177	1	0,674
	Ne	24 (48%)	16 (32%)			
Kasni OHSS	Da	24 (48%)	16 (32%)	0,177	1	0,674
	Ne	7 (14%)	3 (6%)			
Paracenteza	Da	10 (20%)	2 (4%)	1,810	1	0,178
	Ne	21 (42%)	17 (34%)			

Ne postoji statistički značajna razlika između jednoplodnih i blizanačkih trudnoća po pitanju ranog i kasnog tipa OHSS kao i paracenteze.

Karakteristike ispitivane grupe (demografske i kliničke varijable) su prikazane u (Tabeli 12, 13, 14). Značajna razlika se uočava između ispitivane i kontrolne grupe kada je u pitanju broj aspiracijom dobijenih oocita (11.93 vs. 8.17; $p=0.000$), vrednosti estradiola (E2) (2678.82 pg/ml vs. 1702.90 pg/ml; $p=0.000$), ukupna doza primenjenih gonadotropina (1759.78 vs. 2325; $p=0.000$), kao i vrsta protokola ($p=0.014$) dok su BMI (22.47 vs. 21.92) i uzroci steriliteta slični u obe grupe PCOS (28.0% vs. 18.6%); tubarni (14.0% vs. 6.7%); endometrioza (10.0% vs. 10.1%); anovulacija (2.0% vs. 0%); muški infertilitet (16.0% vs. 32.2%); neobjašnjen infertilitet (30.0% vs. 32.2%).

Tabela 12. Karakteristike pacijentkinja kao celine (srednja vrednost \pm standardna devijacija (%))

	OHSS (50)	KONTROLNA (59)
GODINE	32.47 \pm 3.92	33.60 \pm 3.54
BMI	22.47 \pm 3.14	21.92 \pm 2.44
Uzrok infertiliteta		
PCOS	14(28%)	11(18,6%)
TUBARNI	7 (14%)	4 (6,7%)
ENDOMETRIOZA	5 (10%)	6 (10,1%)
ANOVULACIJA	1 (2%)	0
MUŠKI INFERTILITET	8 (16%)	19 (32,2%)
NEOBAŠNJENI	15 (30%)	19 (32,2)
BROJ DOBIJENIH OOCITA	11.93 \pm 3.48	8.17 \pm 2.45
VREDNOSTI E2 na dan administracije β -hCG (pg/ml)	2678.82 \pm 719.70 pg/ml	1702.90 \pm 700
Protokol		
Antagonisti	15 (30%)	34 (57.6%)
Dugi protokol sa agonistima	35 (70%)	25 (42.37%)
UKUPNA DOZA GONADOTROPINA	1759.78 \pm 395.09	2325.13 \pm 767.87

Statistički značajna razlika se uočava između dve kategorije u broju dobijenih oocita, vrednosti E2, ukupnoj dozi gonadotropina ($p < 0.000$), kao i u vrsti protokola ($p = 0.014$).

Tabela 13. Karakteristike pacijentkinja sa blizanačkom trudnoćom (srednja vrednost ± standardna devijacija (%)).

	OHSS (n=19)	KONTROLNA (n=21)
GODINE	34.21±4.10	32.52±4.04
BMI (kg/m ²)	23.13	21.51±2.11
Uzrok infertiliteta		
PCOS	6 (31,6%)	3 (14,3%)
TUBARNI	3(15,8%)	0
ENDOMETRIOZA	3(15,8%)	3 (14,3%)
ANOVULACIJA	0	0
MUŠKI INFERTILITET	5 (26,3%)	6 (28,6%)
NEOBLAŠNJENI	2 (10,5%)	9 (42,9%)
BROJ DOBIJENIH OOCITA	11.84±3.54	7.90±2.20
VREDNOSTI E2 na dan administracije β-hCG (pg/ml)	2655.43±606.50 pg/ml	1771.19±504.34
Protokol		
Antagonisti	5 (26,3%)	10 (47.6%)
Dugi protokol sa agonistima	14 (73.7%)	11 (52.4%)
UKUPNA DOZA GONADOTROPINA	1817.50±406.37	2532.47±756.94

Statistički značajna razlika dobijena je u broj aspiriranih oocita ($p=0.02$), vrednostima estradiola, ukupnoj dozi gonadotropina ($p\leq 0,001$).

Tabela 14. Karakteristike pacijentkinja sa jednoplodnim trudnoćama (srednja vrednost±standardna devijacija ili broj (%)).

	OHSS (n=31)	KONTROLNA (n=38)
GODINE	31.44±3.46	34.14±3.17
BMI (kg/m ²)	22.08±2.95	22.12±2.59
Uzrok infertiliteta		
PCOS	8(25.8%)	8 (21,0%)
TUBARNI	4(12,9%)	4(10,5%)
ENDOMETRIOZA	2(6,5%)	3 (7,9%)
ANOVULACIJA	1 (3.2%)	0
MUŠKI INFERTILITET	3 (9,7%)	13 (34,2%)
NEOBAŠNJENI	13 (41,9%)	10 (26,3%)
BROJ DOBIJENIH OOCITA	12.31±3.83	8.3±2.71
VREDNOSTI E2 na dan administracije β-hCG (pg/ml)	2692.70±788.23	1815.49±794.97
Protokol		
Antagonisti	10 (32,2%)	25 (59.5%)
Dugi protokol sa agonistima	21 (67.7%)	17 (40.5%)
UKUPNA DOZA GONADOTROPINA	1869±420.63	2442.95±765.95

Značajna razlika postoji u broju dobijenih oocita, vrednostima estradiola, ukupnoj dozi gonadotropina ($p < 0.001$) i vrsti protokola ($p = 0.033$).

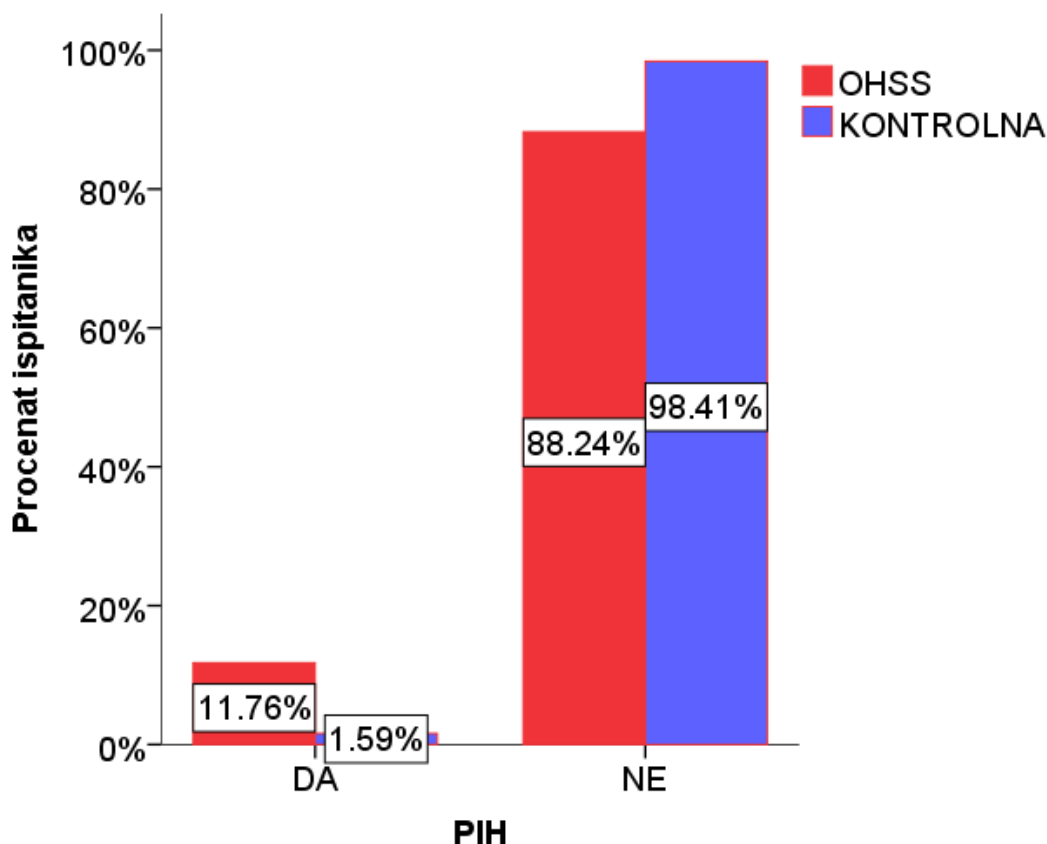
Kada je u pitanju hipertenzivna bolest u trudnoći, ona se značajno češće javljala u ispitivanoj grupi (14.0%) nego u kontrolnoj grupi (3.2%); $p = 0.044$). (**Tabela 15.;** **Grafikon 6.**) Nije postojala statistički značajna razlika između grupe sa teškim OHSS i kontrolne grupe kada je u pitanju abrupcija placente (3% vs. 0.0%, $p = 0.208$) i IUGR (12% vs 3%, $p = 0.139$).

Tabela 15. Perinatološki ishodi trudnoća (brojčano (%))

	OHSS (n=50)	Kontrolna grupa (n=59)	p
Gestacijska hipertenzija	6 (12%)	1 (1.6%)	0.046
Preeklampsija	1 (2%)	1 (1.6%)	1.000
IUGR	6 (12%)	2 (3.2%)	0.139
Abrupcija placente	2 (3.7%)	0 (0.0%)	0.208

Gestacijska hipertenzija se češće javlja u grupi sa teškim oblikom OHSS nego u kontrolnoj grupi, $p=0.046$. Kada je reč o preeklampsiji, IUGR i abrupciji placente nema statistički značajne razlike između grupa.

Grafikon 6. Procenat ispitanika sa gestacijskom hipertenzijom OHSS vs kontrolna grupa



Kada je u pitanju prevremeni porođaj on se značajno češće javljao u studijskoj grupi, odnosno postoji statistički značajna razlika u stopi prevremenog porođaja između ispitivane i kontrolne grupe (56% u OHSS vs. 30.5% u kontrolnoj grupi, $p=0.011$). U grupi pacijentkinja koje su se porodile pre 34. nedelje gestacije razlika je još veća (34% u OHSS vs. 6,8% u kontrolnoj, $p=0.000$), (**Tabela 16.;** **Grafikon 7.**).

Osim toga značajna razlika u stopi prevremenog porođaja između grupa se uočava i kada se posmatraju samo jednoplodne trudnoće (40% vs. 10.5%, $p=0.013$), ali ne i kada su u pitanju blizanačke trudnoće (84,2% vs. 66.7%, $p=0,454$), (**Tabela 17.;** **Grafikon 8.**).

Preterminska ruptura plodovih ovojaka (PPROM) se statistički značajno češće javlja u studijskoj grupi (11.8% u OHSS vs. 1.6% u kontrolnoj grupi, $p=0.044$).

Tabela 16. Prevremeni porođaj (broj (%))

Prevremeni porođaj	OHSS (n=50)	Kontrolna grupa (n=59)
<34	17 (34%)	4(6,8%)
<37	28 (56%)	18(30.5%)
≥37	22 (44%)	41 (69.5%)

Uočava se statistički značajna razlika kada je u pitanju prevremeni porođaj u OHSS i kontrolnoj grupi (<34 n.g; p=0.000); (<37 n.g.; p=0.011). U OHSS grupi imamo 34% dece koja su rođena pre 34. nedelje trudnoće dok ih u kontrolnoj grupi ima svega 6.8%.

Grafikon 7. Prevremeni porođaj ako poredimo grupe kao celine.

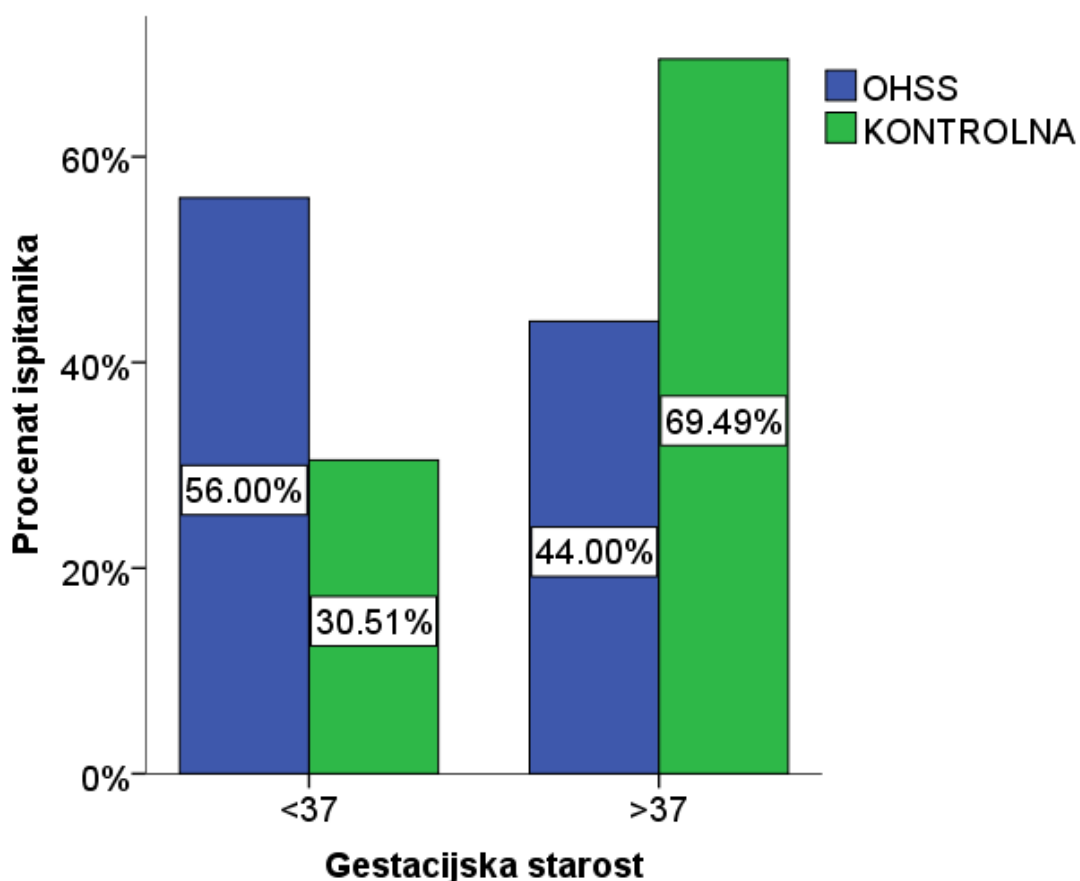
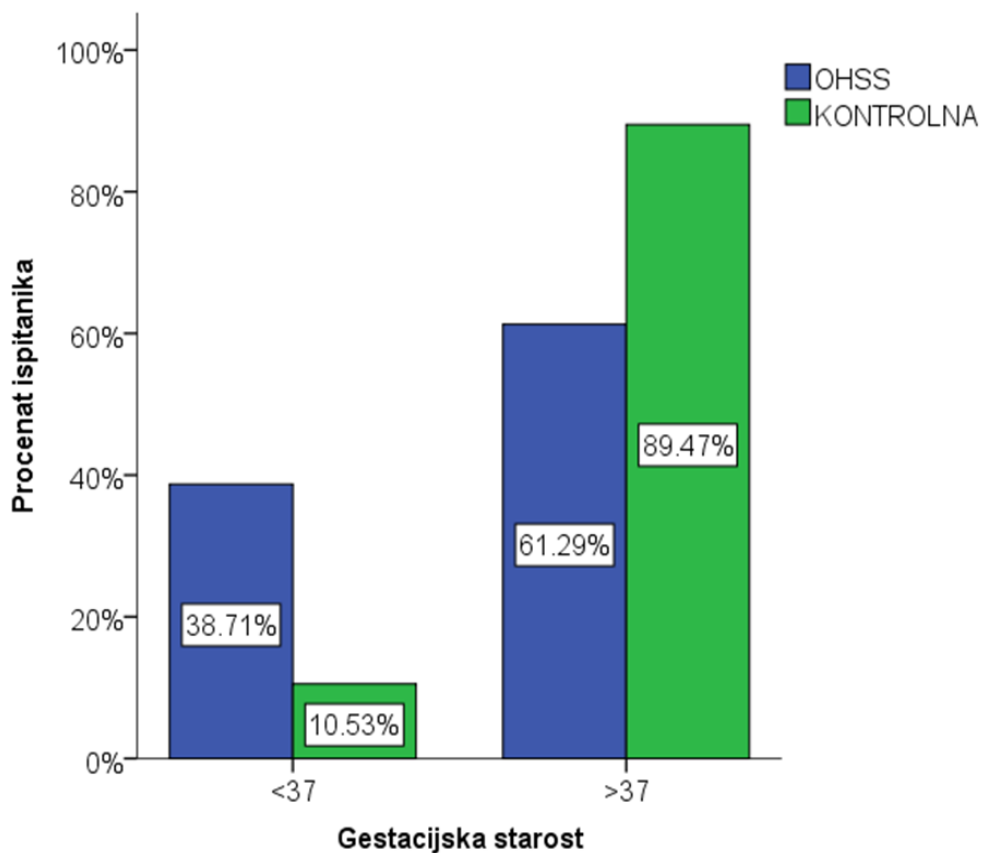


Tabela 17. Prevremeni porođaj (broj (%))- u zavisnosti od broja plodova

PREVREMENI POROĐAJ	JEDNOPLODNE TRUDNOĆE		BLIZANAČKE TRUDNOĆE	
	OHSS (n=31)	Kontrolna grupa (n=38)	OHSS (n=19)	Kontrolna grupa (n=21)
DA	12 (38,7 %)	4 (10,5 %)	16 (84,2%)	14 (66,7%)
NE	19 (61,3 %)	34 (89,5%)	3 (15,8 %)	7 (33,3%)

Uočava se statistički značajna razlika kada je u pitanju prevremeni porođaj između OHSS i kontrolne grupe u slučaju jedноплодних trudnoća ($p=0,013$), ali ne i u grupi blizanačkih trudnoća ($p=0.454$).

Grafikon 8. Prevremeni porođaj u grupi jedноплодних trudnoća



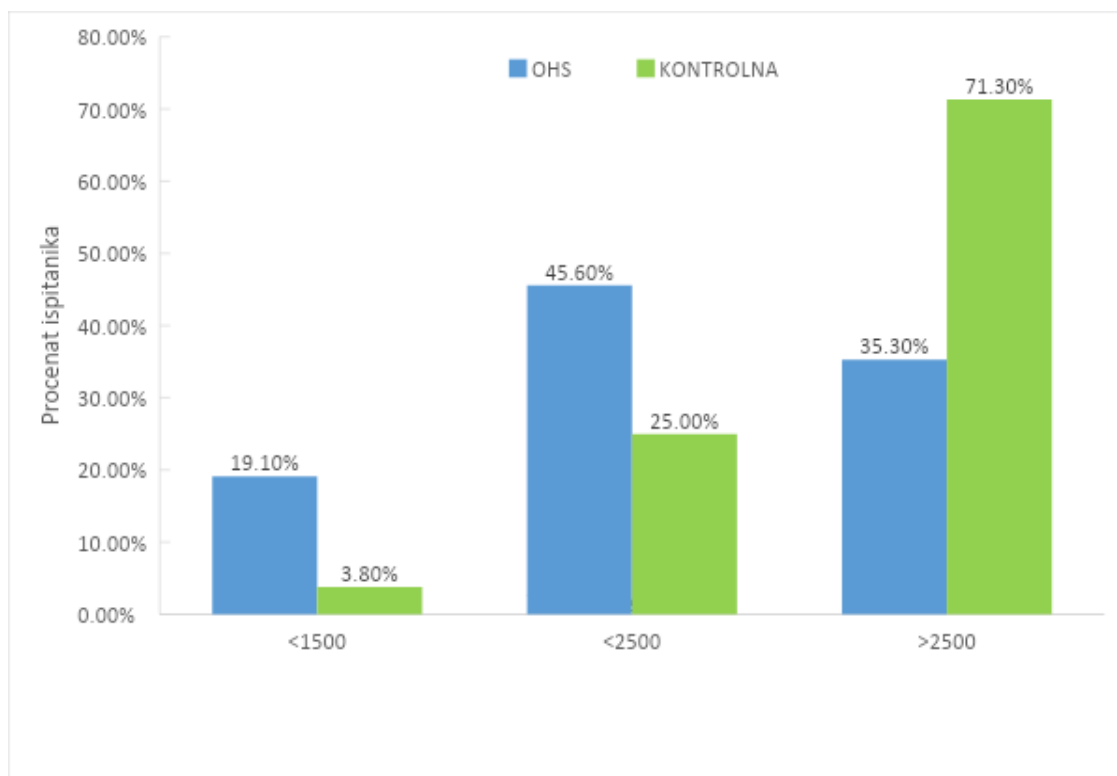
Telesna težina novorođenčadi bila je značajno manja u OHSS u poređenju sa kontrolnom grupom, posebno kada je reč o novorođenčadima veoma male telesne težine, manje od 1500 g (19.1% u OHSS vs. 3.8% u kontrolnoj grupi, $p=0.000$), (**Tabela 18.; Grafikon 9.**) Ukoliko u ovom smislu posmatramo odvojeno jednoplodne od blizanačkih trudnoća takođe dobijamo značajnu razliku i kod jednoplodnih trudnoća (20% vs. 0.0, $p=0.003$) i kod blizanačkih trudnoća (18.4% vs. 7.1%, $p=0.002$). (**Tabela 18.; Grafikon 10. i Grafikon 11.**)

Tabela 18. Težina novorođenčadi (srednja vrednost \pm standardna devijacija ili broj (%))

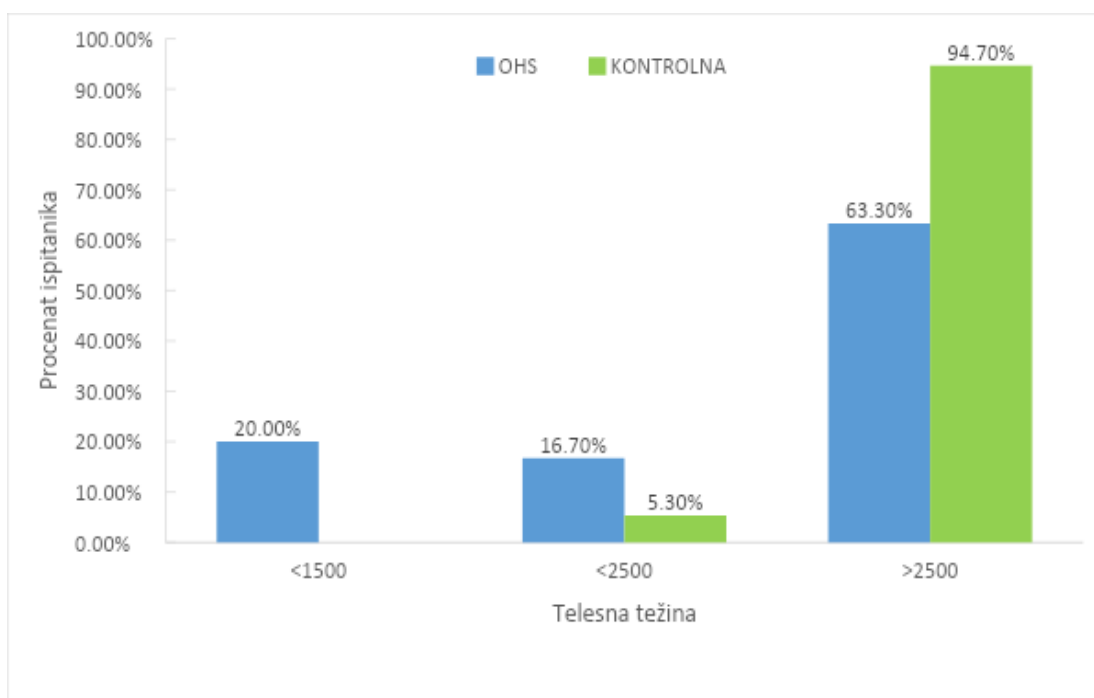
		< 1500	1500-2500	≥ 2500	P
UKUPNO	OHSS	13 (19,1)	31(45,6)	24(35,3%)	0,000
	KONTROLNA	3 (3,8)	20 (25)	57(71,3%)	
JEDNOPLODNE	OHSSS	6 (20)	5 (16,7)	19 (63,3)	0,003
	KONTROLNA	0 (0)	2 (5,3)	36 (94,7)	
BLIZANAČKE	OHSS	7 (18,4)	26 (68,4)	5 (13,2)	0,002
	KONTROLNA	3 (7,1)	18 (42,9)	21 (50)	

Uočava se statistički značajna razlika između OHSS i kontrolne grupe u telesnoj težini ($p=0.000$). U OHSS grupi imamo 19.1% novorođenčadi telesne mase ispod 1500 g dok u kontrolnoj grupi samo 3.8%.

Grafikon 9. Težina novorođenčadi (srednja vrednost ± standardna devijacija ili broj (%))



Grafikon 10. Težina novorođenčadi (srednja vrednost ± standardna devijacija ili broj (%)-jednoplodne trudnoće



Grafikon 11. Težina novorođenčadi (srednja vrednost ± standardna devijacija ili broj (%)-blizanačke trudnoće

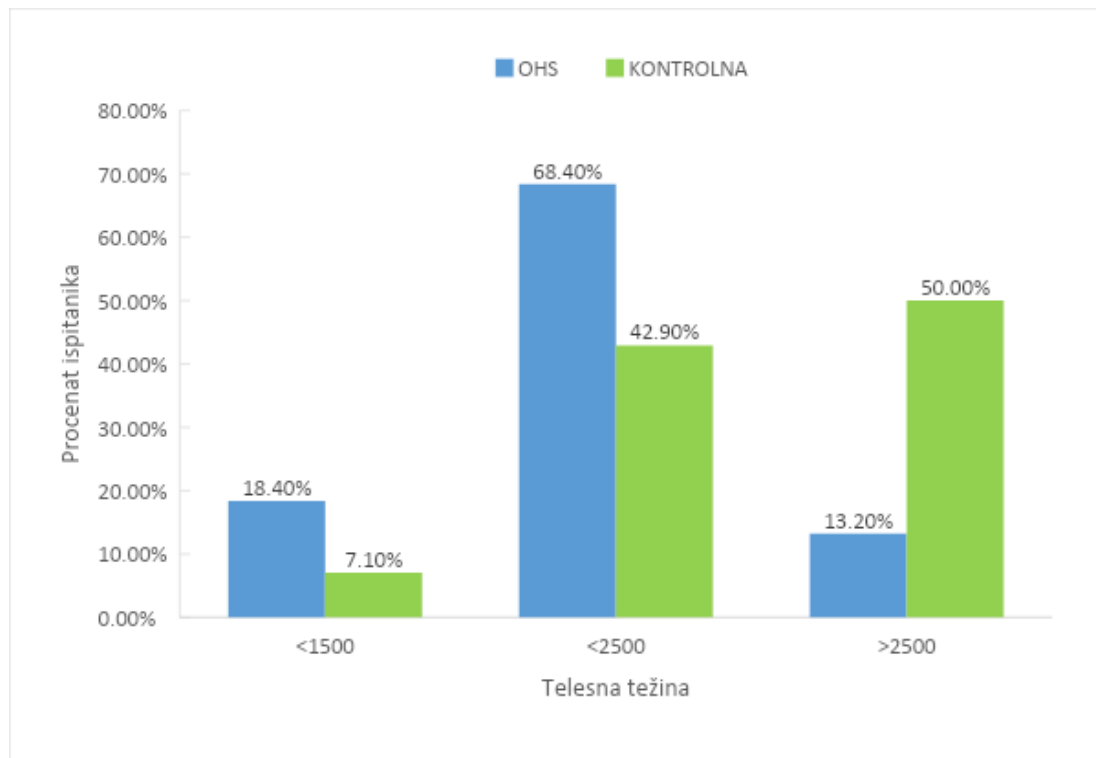


Tabela 19. Gestacijski dijabetes melitus (broj (%))

DMG	OHSS	Kontrolna grupa
Da	12 (24%)	8 (14%)
Ne	38 (76%)	51 (86%)
Ukupno	50	59

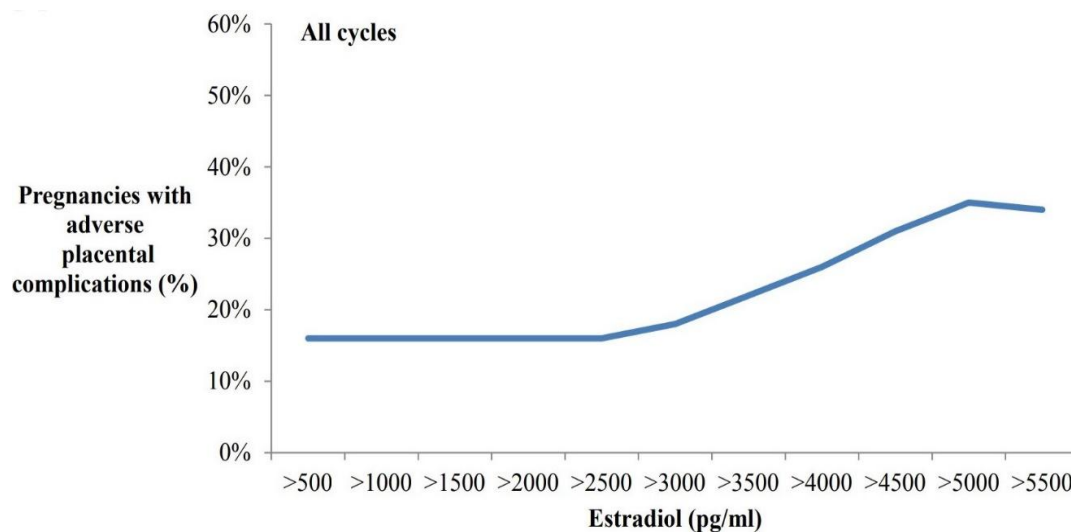
Ne uočava se statistički značajna razlika između ispitivane i kontrolne grupe kada je u pitanju DMG (P=0,215).

5. DISKUSIJA

Uticaj OHSS na tok trudnoće je još uvek predmet diskusije, sa relativno malim brojem case control studija prema našem saznanju (206, 207, 208). Brojni faktori kao što su stopa višeplođnih trudnoća, procena težine OHSS, demografske i kliničke karakteristike pacijenata, uzroci steriliteta ali i arteficialne reproduktivne tehnologije same po sebi dodatno otežavaju i povećavaju kompleksnost interpretacije rezultata.

U našem istraživanju kada posmatramo demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa teškim oblikom OHSS, uočavamo da značajna razlika postoji u vrednostima estradiola na dan administracije β -hCG, broju aspiriranih oocita i dozi gonadotropina. Vrednosti E2 su bile značajno veće u OHSS grupi, kao i broj aspiriranih oocita, dok je doza primenjenih gonadotropina bila manja. Visoke vrednosti E2 uz niže doze gonadotropina mogle bi biti objašnjene predispozicijom pacijenata za razvoj OHSS. U našoj studiji, nivo E2 se pokazao kao dobar prediktivni faktor za razvoj OHSS. Chen et al. su takođe ukazali na ovu povezanost, dok je studija koju su sproveli Wiser et al. i Courbiere et al. dala suprotne rezultate odnosno doze E2 se nisu značajno razlikovale u odnosu na kontrolnu grupu (145, 206, 209). Podaci drugih autora jasno demonstriraju višu stopu oboljenja koja su posledica abnormalne placentacije kod pacijentkinja sa visokim vrednostima E2 koje su rezultat indukcije ovulacije, odnosno ART-a (127, 210). Lošiji perinataloški ishodi trudnoća koji su posledica neadekvatne placentacije prema rezultatima nekih studija povezuju se sa povećanjem serumskog E2. Povećanje serumskog estradiola za svakih 1,000 pg/mL povećava verovatnoću pomenutih komplikacija za 36% (SGA, gestacijska hipertenzija, i/ili preeklampsija). Granična vrednost E2 za lošije ishode iznosi $E2 \geq 3,000$ pg/mL.

Grafikon 12. Vrednosti E2 i perinataloški ishodi (210).



U našoj studiji ispitivana grupa je imala značajno veći broj aspiriranih oocita. Broj dobijenih oocita se takođe pokazao kao dobar prediktivni faktor kada je u pitanju razvoj ranog OHSS i u drugim studijama (209).

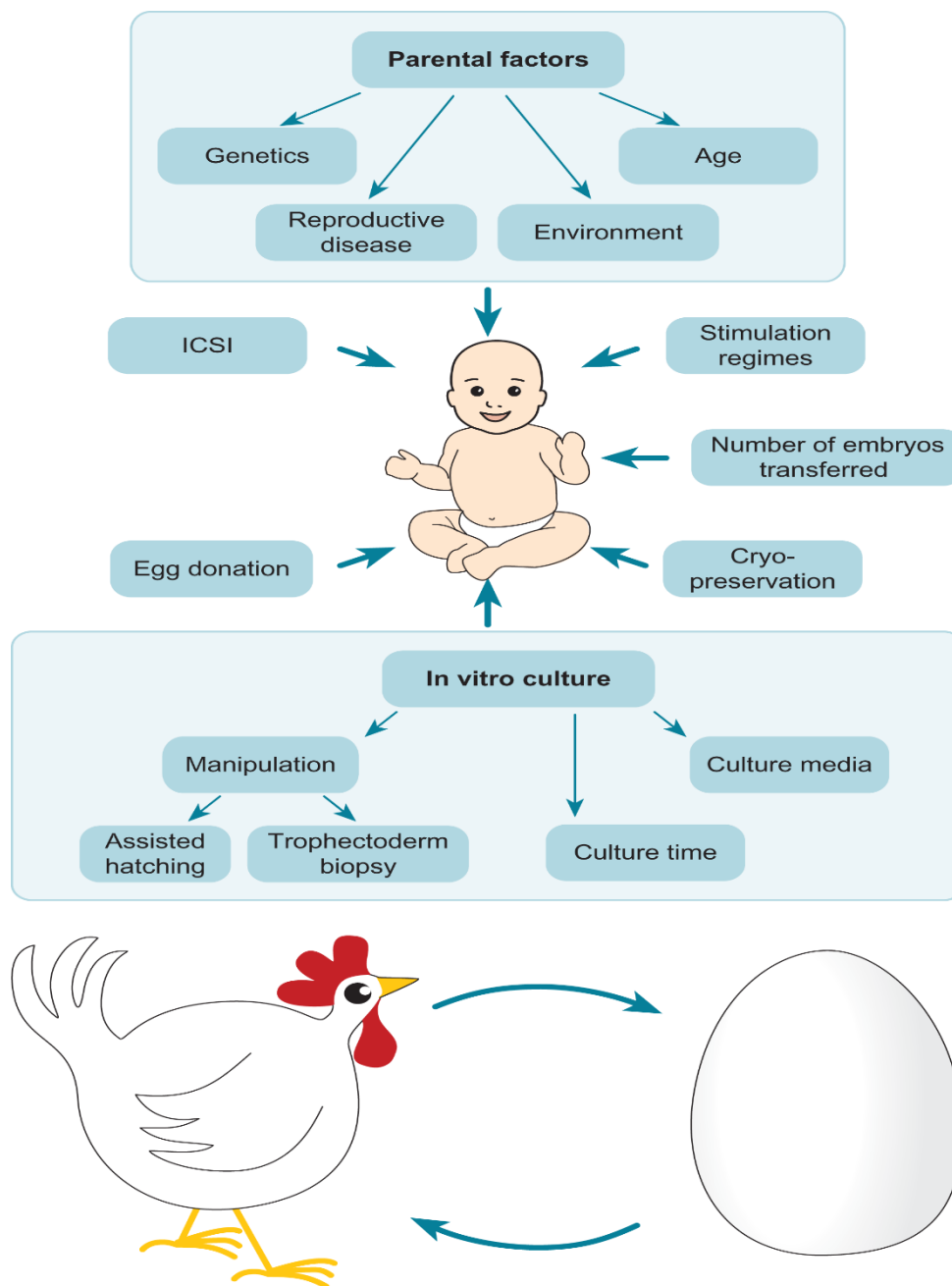
Protokol sa antagonistima je značajno češće korišćen u kontrolnoj grupi, dok je dugi protokol sa agonistima bio češći u OHSS grupi. Ovakvi rezultati se mogu tumačiti potencijalno značajnim uticajem antagonista na smanjenje stope OHSS. Upotreba GnRH antagonista u nekim prospektivnim kliničkim studijama ukazuje da je frekvencija teške forme OHSS niža nego kada se koristi protokol sa agonistima. Ovakav protokol omogućava upotrebu agonista umesto hCG kao okidača ovulacije. Osim toga protokol kontrolisane ovarijalne stimulacije je dodatni faktor koji bi mogao imati uticaj na perinatalne ishode trudnoća. Poznato je da se protokoli sa GnRH agonistima i GnRH antagonistima razlikuju u broju dobijenih oocita, vrednosti E2 na dan administracije β -hCG i riziku od OHSS (211, 212). Perinatalni ishodi su slični nezavisno od toga da li je korišćen protokol sa GnRH antagonistima ili GnRH agonistima u postupku IVF. Izbor GnRH analogue za ART treba da bude baziran individualno na osnovu karakteristika pacijenata s obzirom da su perinatalni ishodi oba protokola slični. Osim toga istraživanja nisu pokazala statistički značajnu razliku kada se porede GnRH antagonisti i agonisti bilo da se radi o svežim ili smrznutim embrionima (213).

Brojne studije su pokazale da su predisponirajući faktori za razvoj OHSS: nizak BMI i mlađe životno doba (107). Međutim, neki autori nisu pronašli značajnu razliku u BMI između ispitivane i kontrolne grupe kao što je i u našem slučaju (1). Kontrolna grupa u ovoj case control studiji je formirana prema godinama pacijentkinja ispitivane grupe što objašnjava nepostojanje značajne razlike u godinama između grupa.

Rezultati našeg ispitivanja nisu pokazali značajnu razliku kada se porede uzroci infertiliteta između ispitivane i kontrolne grupe. Iako je poznato da prema pojedinim istraživanjima uzroci infertiliteta mogu delovati kao nezavistan faktor na lošije perinatološke ishode trudnoća, to bi se u ovom slučaju moglo isključiti. Osim uzroka infertiliteta nezavistan faktor mogu biti i ART procedure same po sebi, posebno ICSI. Ova pojava lošijih ishoda u ICSI grupi je objašnjena mehaničkom disrupcijom zone pelucide (ZP) za vreme insercije spermatozoida, alteracijama u ekspresiji paternalnih gena prilikom imobilizacije spermatozoida u poređenju sa spermatozoidima koji su spontano oplodili jajnu ćeliju (210). Takođe meta analiza Pandey i sar. je pokazala da je ICSI metoda povezana sa većim rizikom od antepartalne hemoragije, kongenitalnih anomalija, hipertenzivne bolesti u trudnoći, prevremene ruptуре plodovih ovojaka, porođajem završenim carskim rezom, malom telesnom masom na rođenju, prevremenim porođajem i sveukupno lošijim perinatološkim ishodima (214).

Ipak malo je podataka koji bi objasnili i jasno odvojili uzroke infertiliteta od ART procedura kao dva nezavisna faktora koja bi mogla imati značaj na komplikacije u trudnoći. Osim toga različiti uzroci infertiliteta bi mogli imati različite ishode trudnoća, možda specifične za sam uzrok. Fujii i sar. su uočili češći prevremeni porođaj i placentu previju kod pacijentkinja sa endometriozom (215). Kuivasaari-Pirinen i sar. su posmatrali grupu od 255 ART -om ostvarenih jednoplodnih trudnoća kod pacijentkinja sa idiopatskim infertilitetom. Neobjašnjeni ili idiopatski infertilitet je definisan kao infertilitet koji traje najmanje godinu dana a gde nisu nađeni jasni razlozi infertiliteta nakon ultrazvučnog pregleda, laparoskopije, laboratorijskih analiza i spermograma. Povećan broj SGA novorođenčadi i abrupcije placente je uočen nakon trudnoća ostvarenih ART-om a kod pacijentkinja sa neobjašnjenim sterilitetom. Radilo se o prospektivnoj studiji koja je uključivala karakteristike majke, precizne i brojne podatke o trudnoći i porođaju (216). Druga studija Pandian i sar. obuhvatila je 369 ART ostvarenih jednoplodnih trudnoća pacijentkinja sa neobjašnjenim infertilitetom gde je

primećena značajno veća incidenca prevremenog porođaja, preeklampsije i abrupcije placente u poređenju sa spontano nastalim trudnoćama (217). Nasuprot prethodno navedenim ispitivanjima drugi autori nisu našli vezu između neobjašnjelog infertiliteta i loših perinatoloških ishoda u poređenju sa pacijentkinjama sa infertilitetom druge etiologije (218, 219). Rezultati ispitivanja na subfertilnim ženama koje su ostvarile trudnoću bez ART-a ali su u toku trudnoće imale veću stopu prevremenog porođaja, novorođenčad male telesne mase, veću stopu smrtnosti novorođenčadi, kongenitalne defekte, gestacijsku hipertenziju i/ili preeklampsiju, gestacijski dijabetes i veću stopu porođaja carskim rezom otvaraju druga moguća objašnjenja lošijih perinatoloških ishoda (220, 221, 222, 223). Jedno od mogućih objašnjenja ovakvih lošijih ishoda trudnoća je uticaj maternalnih karakteristika koje se tiču etiologije infertiliteta. Osim toga rezultati studija na jednoplodnim trudnoćama ostvarenim različitim ART procedurama su pokazali povećan rizik od lošijih perinatoloških ishoda. Kao što je rečeno ovi ishodi nisu zavisili od tipa tretmana, što bi moglo sugerisati da određene maternalne karakteristike imaju uticaja na ishode trudnoća nezavisno od ART-a. Infertilitet kao izdvojen faktor kod pacijentkinja podvrgnutih nekoj od ART procedura može imati negativan uticaj na obstetričke i perinatološke ishode (224). Potencijalni uticaj uzroka infertiliteta (muški faktor, endometrioza, ovulatorna disfunkcija, tubarni faktor, infekcija) na perinatološke ishode trudnoća ispitivan je u više studija. Žene sa dijagnozom infertiliteta koje su ostvarile trudnoću sa ili bez ART-a imale su veći rizik od lošijih perinatoloških ishoda u poređenju sa ženama koje nisu imale problem infertiliteta. Ovo sugeriše mogući primarni uticaj etiologije infertiliteta na lošije ishode trudnoća u odnosu na ART procedure same po sebi (110). U meta-analizi, u kojoj je poređen prevremeni porođaj kod jednoplodnih trudnoća nakon blage indukcije ovulacije i/ili IUI rezultati su pokazali veću stopu prevremenog porođaja u grupama sa blažim protokolima i/ili IUI, sugerišući da je infertilitet sam po sebi značajan faktor u ishodima trudnoća nezavisno od ART-a (225, 226).



Slika 9. Faktori koji potencijalno mogu uticati na ishod trudnoće ostvarene ART-om-uticaj infertiliteta kao nezavisnog faktora u odnosu na ART (226).

U ovom istraživanju, prevremeni porođaj je bio značajno češći kod pacijenata sa teškim oblikom OHSS nego u kontrolnoj grupi. Telesna masa na rođenju je takođe bila značajno manja u poređenju sa kontrolnom grupom. Hipertenzija u trudnoći se značajno češće javljala kod pacijenata sa OHSS u poređenju sa kontrolnom grupom, dok stopa preeklampsije, abrupcije posteljice i IUGR nije bila značajno različita. Rezultati drugih

autora po ovim pitanjima su kontraverzni. Najčešće se pominju povećan rizik od prevremenog porođaja i/ili hipertenzija u trudnoći, iako pojedine studije pokazuju i veći rizik od dijabetesa u trudnoći (165, 208, 227). U našoj studiji gestacijski dijabetes melitus se nije značajno češće javljao u poređenju sa kontrolnom grupom. Dve prethodne studije ukazuju na povećan rizik od hipertenzije u trudnoći, kao i povećan rizik od prevremenog porođaja kod pacijentkinja sa teškim oblikom OHSS (112, 145). Wiser et al. međutim, u svojoj studiji nisu pronašli bilo kakvu povezanost između hipertenzije u trudnoći bez obzira da li se radilo o jednoplodnim ili višeplođnim trudnoćama, mada je stopa hipertenzije bila relativno visoka u obe grupe (OHSS grupa, kao i grupa pacijentkinja koja je ostvarila trudnoću IVF-om ali kod koje nije došlo do razvoja teške forme OHSS-a). Hipertenzija u trudnoći je dijagnostikovana kod 6.9% jednoplođnih i 10.9% blizanačkih trudnoća, dok je u kontrolnoj grupi ovaj procenat bio 8.2% odnosno 7.0%. Hipertenzija u trudnoći u opštoj populaciji se javlja sa stopom između 5% i 7% (206).

Poznavajući patofiziološke mehanizme prevremenog porođaja koji podrazumevaju brojne citokine a koji se takođe produkuju i kao deo patofiziološkog mehanizma prilikom razvoja OHSS-a postoji, mogućnost da su ova dva procesa na ovaj način međusobno povezana. U patogenezi OHSS kao i u inflamatornoj kaskadi koja vodi prevremenom porođaju, proinflamatorni citokini kao što su interleukin 2, 6 i 8 i VEGF mogli bi biti od važnosti (227, 228). Neki autori sugerišu da suprafiziološke vrednosti hormona (estrogen, progesteron, insulinu sličan faktor rasta I) za vreme indukcije ovulacije, implantacije i rane trudnoće mogu biti deo mehanizma prevremenog porođaja (229, 230). Ovaj abnormalni hormonski milje je posebno izražen kada je indukcija ovulacije komplikovana OHSS. Visoke vrednosti β -hCG su takođe primećene u toku prve polovine trudnoća ostvarenih ART-om (231). Visoke vrednosti β -hCG je poznato da su udružene sa većom incidencom komplikacija u trudnoći, kao što su abnormalnosti vezane za posteljicu i spontani prevremeni porođaj (232). Stoga, posmatrajući stvari na ovaj način, a OHSS kao kontinuum kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije koja se može nastaviti u formi blagog, teškog ili kritičnog oblika OHSS moglo bi se zaključiti da je OHSS samo nastavak i potencirajući faktor svih onih komplikacija koje se u literature navode i za IVF/ICSI metode, odnosno da su povezane sa indukcijom ovulacije, s tim što su sva patofiziološka zbivanja koja se dešavaju u toku

kontrolisane ovarijalne stimulacije, u slučaju OHSS, posebno njegove teške forme, dodatno naglašena.

Proces placentacije bi takođe mogao imati uticaj na potencijalni intrauterini zastoj u rastu ploda, neadekvatnoj placentaciji, odnosno invaziji trofoblasta i na kraju kao rezultat svega toga hipertenzivnoj bolesti, nižoj telesnoj masi na rođenju i sl (207). Međutim, u našoj studiji, nije bilo statistički značajne razlike između grupa u smislu intrauterinog zastoja u rastu ploda, ali je postojala razlika u telesnoj težini novorođenčadi koja je bila značajno manja u ispitivanoj grupi. Prevremeni porođaj je bio mnogo češći u ispitivanoj grupi, što je u skladu i sa nalazima studije koju su sproveli Courbiere i sar. dok su Bastek i sar. sugerisali vezu između inflamacije, placentne disfunkcije i prevremenog porođaja (145, 233). U studiji koju su sproveli Haas i sar. pored ispitivane grupe kao celine sa teškom formom OHSS, takođe su odvojeno posmatrane pacijentkinje kod kojih je učinjena paracenteza, odnosno drenaža ascitesa ili pleuralna punkcija zbog efuzije pleure. Naime u ovoj grupi su pacijentkinje sa najtežim oblikom, odnosno životno ugrožavajućim OHSS i pacijentkinje kod kojih je dobijen najveći broj oocita. Ova grupa pacijentkinja nije imala veći rizik za ostale perinatalne komplikacije u poređenju sa kontrolnom grupom izuzev veće učestalosti prevremenog porođaja što se poklapa sa našim nalazima (234).

Međutim, nedostatak većih prospektivnih studija ukazuje na potrebu za daljim istraživanjem u cilju dobijanja preciznijih ili konačnih zaključaka, da li je OHSS nezavistan faktor uzroka lošijih perinatoloških ishoda ili su postojali i drugi prethodno postojeći faktori kao što su uzroci postojanja infertiliteta, ART procedure same po sebi ili pojedine udružene bolesti. Međutim, visoka stopa prevremenog porođaja mogla bi biti i rezultat brojnih dodatnih faktora koji nisu uzeti u razmatranje u ovoj studiji ali su opšte poznati kao faktori rizika za prevremeni porođaj. U njih spadaju prethodne intervencije na grliću, malformacije uterusa i sl. Stopa gestacijskog dijabetesa nije bila značajno različita između studijske i kontrolne grupe, mada je bila u obe grupe veće učestalosti nego u opštoj populaciji.

ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata studije možemo da donesemo sledeće zaključke:

1. Trudnoće komplikovane teškim oblikom OHSS prema našoj studiji se mogu smatrati visoko rizičnim trudnoćama sa lošijim perinatološkim ishodima, ne samo u poređenju sa spontano nastalim trudnoćama, već pre svega trudnoćama koje su ostvarene ART-om. Poznato je da ART procedure same po sebi imaju uticaj na trudnoću u smislu češćeg javljanja pojedinih komplikacija. Prema našem istraživanju ove komplikacije su dodatno potencirane ukoliko dođe do razvoja teškog oblika OHSS.
2. Gestacijska hipertenzija se značajno češće javlja u trudnoćama komplikovanim teškim OHSS u poređenju sa pacijentkinjama kod kojih je trudnoća ostvarena ART-om ali nije došlo do razvoja teške forme OHSS.
3. Prevremani porođaj se značajno češće javlja u trudnoćama sa teškim OHSS nego u trudnoćama ostvarenim ART-om u kojima nije došlo do razvoja teškog oblika OHSS. Ova razlika između grupa je još izraženija ako posmatramo porođaje pre 34. nedelje trudnoće.
4. Prevremani porođaj se češće javlja kod jednoplodnih trudnoća u OHSS grupi u odnosu na kontrolnu, dok kod blizanačkih nema značajne razlike.
5. Mala telesna masa na rođenju je češća u OHSS grupi. Razlika između grupa je posebno izražena kada je reč o novorođenčadima veoma male telesne mase, manje od 1500 g. Značajna razlika između grupa postoji i kada se posebno posmatraju jednoplodne i blizanačke trudnoće.
6. Gestacijski dijabetes melitus se ne javlja značajno češće kod pacijentkinja sa teškim OHSS u poređenju sa trudnoćama ostvarenim ART-om koje nisu komplikovane OHSS, iako je u obe grupe dijagnostikovano u većem procentu nego u opštoj populaciji.

LITERATURA

1. Delvigne A and Rozenberg S. A qualitative systematic review of coasting, a procedure to avoid ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients. *Hum Reprod Update*. 2002;8 (3):291–296.
2. Di Carlo C, Savoia F, Gargano V, Sparice S, Bifulco G, Nappi C. Successful pregnancy complicated by spontaneous, familial, recurrent ovarian hyperstimulation syndrome: report of two cases. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(10):897-900.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2013;99(1):63.
4. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod* 2003;18:1959.
5. Kim S, Sundaram R, Buck Louis GM. Joint modeling of intercourse behavior and human fecundability using structural equation models. *Biostatistics*. 2010 Jul 1;11(3):559–71.
6. Centers for Disease Control and Prevention. National Survey of Family Growth. 2018 Jan 16.
7. Hugh T, Lubna P, Emre S, Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2020.
8. StatGod2015.pdf [Internet]. Statistical Office of the Republic of Serbia. 2015 Oct 28.
9. Falcone T, Hurd W. Clinical and reproductive medicine and surgery. 2007.
10. Adamson GD, Baker VL. Subfertility: causes, treatment and outcome. *Best Practice & Research in Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2003 Apr;17(2):169–85.
11. Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecology Endocrinology*. 1987;1:235–45.

12. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2018 Sep; 182:27-36.
13. Mardh PA. Tubal factor infertility, with special regard to chlamydial salpingitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2004;17(1):49-52.
14. Tsevat DG, Wiesenfeld HC, Parks C, Peipert JF. Sexually transmitted diseases and infertility. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(1):1-9.
15. Land JA, Evers JLH. Chlamydia infection and subfertility. *Best Practice & Research in Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2002 Dec;16(6):901–12.
16. Brosens I, Puttemans P, Campo R, Gordts S. Endometriosis: A uterine disease with extrauterine lesions? *Reviews in Gynaecological Practice*. 2003;3 (3):115–9.
17. Klatsky P, Tran N, Caughey A, Fujimoto V. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;198(4):357–66.
18. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988– 1989), *Hum Reprod* 1991;6:81.
19. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ et al. Best practice policies for male infertility, *Fertil Steril* 2002;77:873.
20. Šimunić V. *Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost*. 2012.
21. Collins JA. How to diagnose unexplained infertility. *Hum Reprod*. 2000;15:175.
22. ESHRE Capri Workshop Group, Baird DT, Bhattacharya S, Devroey P, Diedrich K, Evers JLH, et al. Failures (with some successes) of assisted reproduction and gamete donation programs. *Hum Reprod Update*. 2013 Jun 14;19(4):354–65.
23. Pinter B, da Silva MO, Bloemenkamp K, Fronteira I, Karro H. *Assisted Reproductive Technologies in European Union: Findings of the Reproductive Health Report*, 2018.
24. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology 2015.

25. Adamson G, Zegers-Hochschild F, Dyer S, Chambers G, Ishihara O, Mansour R et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) World Report on ART, 2014 and The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. ICMART World Report 2014. 2017.
26. Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2009;360:236.
27. Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and infertility. *Science*. 1986;233(4771):1389–94.
28. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2015;12(6):685–718.
29. Šimunić V, Kliničke smjernice za medicinski potpomognutu oplodnju. *Medix*. 2013;104/105:132-146.
30. Baker TG. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1963;158:417.
31. Faddy MJ, Gosden RG, A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women, *Hum Reprod* 1996;11:1484.
32. McIlveen M, Skull JD, Ledger WL. Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population, *Hum Reprod* 2007;22:778.
33. Gnoth C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E, Relevance of anti-Mullerian hormone measurement in a routine IVF program, *Hum Reprod* 2008;23:1359.
34. Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Impact of repeated antral follicle counts on the prediction of poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004;81:35.
35. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril* 2008;90(Suppl 5):125.
36. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility. *Fertil Steril* 2008;90(Suppl 5):S254.

37. Wang C, Mbizvo MT, Vogelsong KM. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010;16:231.
38. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001; 7:161.
39. Panchal S, Nagori C. Imaging techniques for assessment of tubal status. *J Hum Reprod Sci.* 2014;7(1):2–12.
40. Steptoe PC, Edwards RG, Birth after the reimplantation of a human embryo, *Lancet* 2:366, 1978.
41. Pelinck MJ, Hoek A, Simons AH, Heineman MJ. Efficacy of natural cycle IVF: a review of the literature. *Hum Reprod Update* 2002;8:129.
42. Clark JH, Markaverich BM. The agonistic-antagonistic properties of clomiphene: a review. *Pharmacol Ther* 1981;15:467.
43. Hsueh AJ, Erickson GF, Yen SS. Sensitisation of pituitary cells to luteinising hormone releasing hormone by clomiphene citrate in vitro. *Nature* 1978;273:57.
44. Thompson LA, Barratt CL, Thornton SJ, Bolton AE, Cooke ID. The effects of clomiphene citrate and cyclofenil on cervical mucus volume and receptivity over the periovulatory period. *Fertil Steril* 1993;59:125.
45. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019;Issue 6.
46. Tung KH, Wilkens LR, Wu AH, McDuffie K, Nomura AM, Kolonel LN et al. Effect of anovulation factors on pre- and postmenopausal ovarian cancer risk: revisiting the incessant ovulation hypothesis, *Am J Epidemiol* 2005;161:321.
47. Skalkidou A, Serghianis TN, Gialamas SP, Georgakis MK, Psaltopoulou T, Trivella M et al. Risk of endometrial cancer in women treated with ovary-stimulating drugs for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(3):CD010931.
48. Vital Reyes VS, Tellez VS, Hinojosa Cruz JC, Reyes FA. Clomiphene acetate and prednisone: alternative approach for the management of patients with chronic anovulation and clomiphene treatment failure. *Ginecol Obstet Mex.* 2000; 68:266.

49. Parsanezhad ME, Alborzi S, Motazedian S, Omrani G. Use of dexamethasone and clomiphene citrate in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal dehydroepiandrosterone sulfate levels: a prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2002;78:1001.
50. Asante A, Coddington CC, Schenck L, Stewart EA, Thin endometrial stripe does not affect likelihood of achieving pregnancy in clomiphene citrate/intrauterine insemination cycles, *Fertil Steril* 100:1610.e1, 2013.
51. Johnson NP. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome. *Ann Transl Med.* 2014;2(6):56.
52. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(11):CD003053.
53. Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;(5):CD010287.
54. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P et al. NICHD Reproductive Medicine Network. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:119.
55. Zahiri Sorouri Z, Sharami SH, Tahersima Z, Salamat F, Comparison between unilateral and bilateral ovarian drilling in clomiphene citrate resistance polycystic ovary syndrome patients: a randomized clinical trial of efficacy, *Int J Fertil Steril* 9:9, 2015.
56. Farquhar CM, Williamson K, Gudex G, Johnson NP, Garland J, Sadler L. A randomized controlled trial of laparoscopic ovarian diathermy versus gonadotropin therapy for women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;78:404.
57. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama, Gonadotropin preparations: past, present, and future perspectives, *Fertil Steril* 90:S13, 2008.

58. Fauser BC, Mannaerts BM, Devroey P, Leader A, Boime I, Baird DT. Advances in recombinant DNA technology: corifollitropin alfa, a hybrid molecule with sustained follicle-stimulating activity and reduced injection frequency. *Hum Reprod Update* 2009;5:309.
59. Mochtar MH, Van der Veen F, Ziech M, van Wely M. Recombinant Luteinizing Hormone (rLH) for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD005070.
60. Youssef MA, Abou-Setta AM, Lam WS. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(4):CD003719.
61. Calaf AJ, Ruiz Balda JA, Romeu SA, Caballero FV, Cano TI, Gomez Parga JL et al. Ovulation induction with a starting dose of 50 IU of recombinant follicle stimulating hormone in WHO group II anovulatory women: the IO-50 study, a prospective, observational, multicentre, open trial. 2003;*BJOG* 110:1072.
62. De Leo V, la Marca A, Ditto A, Morgante G, Cianci A. Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;72:282.
63. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Freitas V. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD006105.
64. Casadei L, Puca F, Emidi E, Manicuti C, Madrigale A, Piccione E. Sequential low-dose step-up and step-down protocols with recombinant follicle-stimulating hormone in polycystic ovary syndrome: prospective comparison with step-down protocol. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286(5):1291-1297.
65. Ferraretti AP, Gianaroli L, Motrenko T, Feliciani E, Tabanelli C, Magli MC. LH pretreatment as a novel strategy for poor responders. *Biomed Res Int.* 2014;2014:926172.
66. Ashmita J, Vikas S, Swati G. The Impact of Progesterone Level on Day Of hCG Injection in IVF Cycles on Clinical Pregnancy Rate. *J Hum Reprod Sci.* 2017;10(4):265-270.

67. Depalo R, Jayakrishan K, Garruti G, Totaro I, Panzarino M, Giorgino F et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Reprod Biol Endocrinol*. 2012 Apr 13;10:26.
68. Albano C, Smitz J, Camus M, Riethmüller-Winzen H, Van Steirteghem A, Devroey P. Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril*. 1997;67 (5): 917-922.
69. Olivennes F, Alvarez S, Bouchard P, Fanchin R, Salat-Baroux J, Frydman R. The use of a GnRH antagonist (Cetrorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2 mg. *Hum Reprod*. 1998;13 (9): 2411-2424.
70. Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Zoll C, al-Hasani S, Reissmann T et al. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod*. 1994;9 (5): 788-791.
71. Altay M, Geliflen O, Koçak M et al. Comparison of A Novel Minimal Stimulation Protocol with Clomiphene Citrate plus Recombinant Follicle-stimulating Hormone to Recombinant Follicle-stimulating Hormone Alone for Ovulation Induction: A Prospective Study. *J Turkish-German Gynecol Assoc*. 2007;8(4):397-401.
72. Yding AC, Vilbour AK. *Reprod Biomed Online*. Improving the luteal phase after ovarian stimulation: reviewing new options. 2014 May;28(5):552-9.
73. Teramoto S, Kato O. Minimal ovarian stimulation with clomiphene citrate: a large-scale retrospective study. *Reprod Biomed Online*. 2007 Aug;15(2):134-48.
74. Kwan I, Bhattacharya S, Kang A, Woolner A. Monitoring of stimulated cycles in assisted reproduction (IVF and ICSI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 24;2014(8):CD005289.
75. Ecochard R, Marret H, Rabilloud M, Bradai R, Boehringer H, Giroto S et al. Sensitivity and specificity of ultrasound indices of ovulation in spontaneous cycles, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;91:59.
76. Weiss NS, van Vliet MN, Limpens J, Hompes PGA, Lambalk CB, Mochtar MH et al. Endometrial thickness in women undergoing IUI with ovarian stimulation.

- How thick is too thin? A systematic review and meta-analysis, *Hum Reprod* 2017;32:1009.
77. Jeve YB, Bhandari HM. Effective treatment protocol for poor ovarian response: A systematic review and meta-analysis. *J Hum Reprod Sci.* 2016;9(2):70-81.
 78. Tesarik J, Sousa M. Key elements of a highly efficient intracytoplasmic sperm injection technique: Ca²⁺ fluxes and oocyte cytoplasmic dislocation. *Fertil Steril* 1995;64:770.
 79. Jaroudi K, Al-Hassan S, Al-Sufayan H, Al-Mayman H, Qeba M, Coskun S. Intracytoplasmic sperm injection and conventional in vitro fertilization are complementary techniques in management of unexplained infertility. *J Assist Reprod Genet* 2003;20:377.
 80. Blake DA, Farquhar CM, Johnson N, Proctor M. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002118
 81. Gardner DK, Lane M. Embryo culture systems. In *Vitro Fertilization: A Practical Approach*. New York: InformaHealthcare. 2007;221–82.
 82. Angelini A, Brusco GF, Barnocchi N, El-Danasouri I, Pacchiarotti A, Selman HA. Impact of physician performing embryo transfer on pregnancy rates in an assisted reproductive program. *J Assist Reprod Genet* 2006;23:329.
 83. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Performing the embryo transfer: a guideline. *Fertil Steril* 2017;107:882.
 84. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002;17:2287.
 85. Van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(7):CD009154.
 86. Suthaporn S, Jayaprakasan K, Maalouf W, Thornton JG, Walker KF. The strength of evidence supporting luteal phase progestogen after assisted reproduction: A systematic review with reference to trial registration and pre-specified endpoints. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2020;245:149-161.

87. Pinter B, da Silva MO, Bloemenkamp K, Fronteira I, Karro H. Assisted Reproductive Technologies in European Union: Findings of the Reproductive Health Report;2018.
88. Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohi J, Simon C. The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: in vivo studies investigating the role of interleukin-1, interleukin-6, and vascular endothelial growth factor. *Fertil Steril* 1999;71:482–489.
89. Herr D, Bekes I, Wulff C. Local Renin-Angiotensin system in the reproductive system. *Frontiers in Endocrinology*. 2013;4(150)
90. Schwentner L, Wöckel A, Herr D, Wulff C. Is there a role of the local tissue RAS in the regulation of physiologic and pathophysiologic conditions in the reproductive tract? *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2011;12(4):385–393.
91. Haas J, Baum M, Meridor K, Anat Hershko-Klement A, Elizur S, Hourvitz A, et al. Is severe OHSS associated with adverse pregnancy outcomes? Evidence from a case– control study *Reprod Biomed Online*. 2014;29:216-221.
92. Vinayak Smith, Tiki Osianlis, Beverley Vollenhoven. Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Review *Obstet Gynecol Int*. 2015; 2015: 514159.
93. Prakash A, Mathur R. Ovarian hyperstimulation syndrome. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2013;15:31–5.
94. Tarlatzis BC, Griesinger G, Leader A, Rombauts L, Ijzerman-Boon PC, Mannaerts BM. Comparative incidence of ovarian hyperstimulation syndrome following ovarian stimulation with corifollitropin alfa or recombinantFSH. *Reprod Biomed Online* 2012;24:410–419
95. Cabar FR. Ovarian hyperstimulation syndrome in a spontaneous singleton pregnancy. *Einstein (Sao Paulo)*. 2016;14(2):231–234.
96. Hannah A. Nenonena, Ida A. Lindgren, Alexandra S. Prahla, Dorota Trzybulskaa, Isabella Kharrazihaa, Mathilda Hulténa, Yvonne L. Giwercmana and Emir Henica,b

97. Hannah A, Nenonen, Ida A, Lindgren, Alexandra S, Prahla, Dorota Trzybulska, Isabella Kharrazih, Mathilda Hultén et al. The N680S variant in the follicle-stimulating hormone receptor gene identifies hyperresponders to controlled ovarian stimulation. *Pharmacogenetics and Genomics* 2019;29:114–120.
98. De Leener A, Montanelli L, Van Durme J, Chae H, Smits G, Vassart G et al. Presence and absence of follicle-stimulating hormone receptor mutations provide some insights into spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):555-62.
99. Fabio Roberto Cabar. Ovarian hyperstimulation syndrome in a spontaneous singleton pregnancy 2016;14(2):231-4.
100. Chen CD, Chen SU, Yang YS. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26:817–827.
101. Leitao VM, Moroni RM, Seko LM, Nastro CO, Martins WP. Cabergoline for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2014;101:664–675.
102. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril* 2010;94:389–400.
103. Lyons CA, Wheeler CA, Frishman GN, Hackett RJ, Seifer DB, Haning RV Jr. Early and late presentation of the ovarian hyperstimulation syndrome: two distinct entities with different risk factors. *Hum Reprod* 1994;9:792–9.
104. Mathur RS, Akande AV, Key SD, Hunt LP, Jenkins JM. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73:901–7
105. Rabau E, David A, Serr DM, Mashiach S, Lunenfeld B. Human menopausal gonadotropins for anovulation and sterility, results of 7 years of treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1967;98:92–98
106. Schenker JG, Weinstein D. Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. *Fertil Steril* 1978;30:255–268.

107. Golan A, Ron-El R, Hermann A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1989; 44: 430–440
108. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992; 58: 249–261
109. Rizk B, Aboulghar MA. Classification, pathophysiology and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *In-Vitro Fertilization and Assisted Reproduction*. New York/London: The Parthenon Publishing Group. 1999; 131–155.
110. Luke B, Brown MB, Morbeck DE, Hudson SB, Coddington CC, Stern JE. Factors associated with ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and its effect on assisted reproductive technology (ART) treatment and outcome. *Fertil Steril* 2009; 94: 1399–1404
111. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86(Suppl. 4): S178–S183.
112. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Pulmonary manifestations of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertil Steril* 1999; 71: 645–51.
113. Al Omari W, Ghazal-Aswad S, Sidky IH, Al Bassam MK. Ovarian salvage in bilaterally complicated severe ovarian hyper stimulation syndrome. *Fertil Steril* 2011; 96: e77–9.
114. Balasch J, Carmona F, Llach J, Arroyo V, Jove I, Vanrell JA. Acute prerenal failure and liver dysfunction in a patient with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1990; 5: 348–51.
115. Mathur RS, Drakeley AJ, Raine-Fenning NJ, Evbuomwan IO, Hamoda H. The Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *RCOG Green-top Guideline No. 5*; 2016 Feb.
116. Timmerman-van Kessel EC, Cikot RJ, Dargel-Donkers EJ, Zwertbroek W, van Dop PA, Schoot DC. A randomized controlled study comparing the endocrine effects of pulsatile intravenous gonadotropin-releasing hormone after

- gonadotropin-releasing hormone agonist pretreatment versus clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73:1145.
117. Son WY, Tan SL. Laboratory and embryological aspects of hCG-primed in vitro maturation cycles for patients with polycystic ovaries, *Hum Reprod Update* 2010;16:675.
118. Abbara A, Jayasena CN, Christopoulos G, Narayanaswamy S, Izzi-Engbeaya C, Nijher GM et al. Efficacy of Kisspeptin-54 to Trigger Oocyte Maturation in Women at High Risk of Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) During In Vitro Fertilization (IVF) Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3322–3331.
119. Mathur RS, Tan BK. British fertility society policy and practice committee: prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Human Fertility*. 2014; 17(4):257–268.
120. Delvigne A, Rozenberg S. Preventive attitude of physicians to avoid OHSS in IVF patients. *Hum Reprod*. 2001;16 (12):2491–2495.
121. Mansour R, Aboulghar M, Serour G, Amin Y, Abou-Setta AM. Criteria of a successful coasting protocol for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod*. 2005; 20 (11) 3167–3172.
122. Zecha J, Brandao A, Zecha M, Luggera K, Neururerb S, Ulmerb H et al. Elective frozen-thawed embryo transfer (FET) in women at risk for ovarian hyperstimulation syndrome *Reproductive Biology* 2018;18:46–52
123. Ata B, Seli E. A universal freeze all strategy: why it is not warranted. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017;29:136.
124. Chen ZJ, Shi Y, Sun Y, Zhang B, Liang X, Cao Y et al. Fresh versus frozen embryos for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2016;375:523.
125. D'Angelo A, Amso N. Embryo freezing for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002806.
126. Kuwayama M. Highly efficient vitrification for cryopreservation of human oocytes and embryos: the Cryotop method. *Theriogenology* 2007;67:73.
127. Imudia AN, Awonuga AO, Kaimal AJ, Wright DL, Styer AK, Toth TL. Elective cryopreservation of all embryos with subsequent cryothaw embryo transfer in

- patients at risk for ovarian hyperstimulation syndrome reduces the risk of adverse obstetric outcomes: a preliminary study. *Fertil Steril*. 2013;99(1):168–173.
128. Delvigne A, Rozenber S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod Update* 2003;9:77–96.
 129. Elnory MA, Elmantwe ANM. Comparison of cabergoline versus calcium infusion in ovarian hyperstimulation syndrome prevention: A randomized clinical trial. 2018 Dec;23(4):357-362
 130. Humaidan P, Nelson SM, Devroey P, Coddington CC, Schwartz LB, Gordon K et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: review and new classification criteria for reporting in clinical trials *Hum Reprod*. 2016; 31:9 1997–2004.
 131. Evbuomwan I. The role of osmoregulation in the pathophysiology and management of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Fertil (Camb)* 2013; 16:162–7.
 132. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2008;90 Suppl 5:S188–93.
 133. Rova K, Passmark H, Lindqvist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril* 2012;97:95–100.
 134. ESHRE Capri Workshop Group. Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk. *Hum Reprod Update* 2013;19:471–82.
 135. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a;2015.
 136. Smith LP , Hacker MR, Alper MM. Patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome can be managed safely with aggressive outpatient transvaginal paracentesis. *Fertil Steril* 2009;92:1953–9.
 137. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Ascites in Ovarian Cancer Patients. Scientific Impact Paper No. 45;2014.
 138. Grossman LC, Michalakis KG, Browne H, Payson MD, Segars JH. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome: an unrecognized compartment syndrome. *Fertil Steril* 2010;94:1392–8.

139. Maslovitz S, Jaffa A, Eytan O, Wolman I, Many A, Lessing JB et al. Renal blood flow alteration after paracentesis in women with ovarian hyperstimulation. *Obstet Gynecol* 2004;104:321–6.
140. Gaafar SS, El-Gezary DA, El-Maghraby HA. Early onset of cabergoline therapy for prophylaxis against ovarian hyperstimulation syndrome; a potentially safer and more effective protocol. *Fertil Steril* 2014;102:e308.
141. Allen VM, Wilson RD, Cheung A; Genetics Committee; Reproductive Endocrinology and Infertility Committee. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006;28(3):220–233.
142. Schieve L, Meikle S, Ferre C, Petersen H, Jeng G, Wilcox L. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med.* 2002; 346: 731–737.
143. Talaulikar VS, Arulkumaran S. Maternal, perinatal and long-term outcomes after assisted reproductive techniques (ART): implications for clinical practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Sep; 170(1):13-19.
144. Fritz MA, Speroff L. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility* 8th ed.;2011
145. Courbiere B, Oborski V , Braunstein D, Desparoir A, Noizet A, Gamberre M. Obstetric outcome of women with in vitro fertilization pregnancies hospitalized for ovarian hyperstimulation syndrome: a case-control study. *Fertil Steril* 2011;95:1629–32
146. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy: Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1–S22.
147. Newman MG, Robichaux AG, Stedman CM, Jaekle RK, Fontenot MT, Dotson T et al. Perinatal outcomes in preeclampsia that is complicated by massive proteinuria. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188 (1):264-268.
148. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Task Force on Hypertension in Pregnancy: *Hypertension in Pregnancy*; 2013.
149. DA Lawlor, SM Morton, D Nitsch, et al.: Association between childhood and adulthood socioeconomic position and pregnancy induced hypertension: results

- from the Aberdeen children of the 1950s cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2005; 59:49.
150. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330:7491.
151. N Graham, A Garrod, P Bullen, et al.: Placental expression of anti-angiogenic proteins in mirror syndrome: a case report. *Placenta*. 2012;33 (6):528-531.
152. Roberts JM, Bodnar LM, Lin KY et al. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension*. 2005;46:1263-1269.
153. PM Zeek, NS Assali: Vascular changes in the decidua associated with eclamptogenic toxemia of pregnancy. *Am J Clin Pathol*. 1950;20:1099-1109.
154. W Dieckman, H Michel. Vascular-renal effects of posterior pituitary extracts in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 1937;33:131.
155. O Talledo, L Chesley, F Zuspan. Renin-angiotensin system in normal and toxemic pregnancies: III. Differential sensitivity to angiotensin II and norepinephrine in toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1968;100:218-221.
156. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet*. 1993;341:1447-1451.
157. Ramos LS, O'Sullivan MJ, Calderon JG. Effect of low-dose aspirin on angiotensin II pressor response in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156:193-194.
158. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991;43:109-142.
159. Chaiworapongsa T, Romero R, Kim YM, Kim GJ, Kim MR, Espinoza J et al. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005;17 (1):3-18.
160. Spargo B, McCartney CP, Winemiller R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy. *Arch Pathol*. 1959;68:593-599.
161. L Chesley: Renal function tests in the differentiation of Bright's disease from so-called specific toxemia of pregnancy. *Surg Gynecol Obstet*. 1938;67:481.

162. Spargo B, McCartney CP, Winemiller R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy. *Arch Pathol.* 1959;68:593-599.
163. Schwarz R, Retzke U. Cardiovascular response to infusions of angiotensin II in pregnant women. *Obstet Gynecol.* 1971;38:714-718.
164. L Chesley: Sodium retention and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1966;95:127-132.
165. Xiong S, Sharkey AM, Kennedy PR, Gardner L, Farrell LE, Chazara O et al. Maternal uterine NK cell-activating receptor KIR2DS1 enhances placentation. *J Clin Invest.* 2013;123 (10):4264-4272.
166. Lok CA, Nieuwland R, A Sturk A, Chi M Hau, Kees Boer, Ed Vanbavel et al. Microparticle-associated P-selectin reflects platelet activation in preeclampsia. *Platelets.* 2007;18:68-72.
167. Girardi G. Pravastatin to treat and prevent preeclampsia. Preclinical and clinical studies. *Journal of Reproductive Immunology.* 2017;124:15-20.
168. Agudelo AC, Goeta ACK. Epidemiology of eclampsia in Colombia. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998;61:1-8.
169. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;142:159-167.
170. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much do about nothing? *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:311–316
171. Figueras F, Gratacos E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36:86-98.
172. J Yerushalmy: Relation of birth weight, gestational age, and the rate of intrauterine growth to perinatal mortality. *Clin Obstet Gynecol.* 1970;13:107.
173. Resnik R, Lockwood C, Moore T, Greene M, Copel J. Creasy and Resnik's *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*, 8th Ed.; 2019.
174. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208 (4):290.

175. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull WHO*. 1987;65:663.
176. Crovetto F, Crispi F, Scazzocchio E, Mercade I, Meler E, Figueras F et al. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014 Jan;43(1), 34–40.
177. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(2):160–167.
178. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(2):191–195.
179. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F et al. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):99-105.
180. Wilcox MA, Smith SJ, Johnson IR, Maynard PV, Chilvers CE. The effect of social deprivation on birthweight, excluding physiological and pathological effects. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995 Nov;102(11):918-24.
181. Klebanoff MA, Mednick BR, Schulsinger C, Secher NJ, Shiono PH. Father's effect on infant birth weight. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(5):1022-1026.
182. Zhu H, Lin S, Huang L, He Z, Huang X, Zhou Y et al. Application of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis of fetal growth restriction. *Prenat Diagn*. 2016 Jul;36(7):686-92.
183. Cailhol J, Jourdain G, Coeur SL, Traisathit P, Boonrod K, Prommas S et al. Perinatal HIV Prevention Trial Group. Association of low CD4 cell count and intrauterine growth retardation in Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Apr 1;50(4):409-13.
184. Dewerchin M, Carmeliet P. PlGF: a multitasking cytokine with disease-restricted activity. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Aug 1;2(8):a011056.
185. Burton GJ, Charnock-Jones DS, Jauniaux E: Regulation of vascular growth and function in the human placenta. *Reproduction*. 2009;138:895.

186. Cetin I, Mazzocco MI, Giardini V, Cardellicchio M, Calabrese S, Algeri P et al. PIGF in a clinical setting of pregnancies at risk of preeclampsia and/or intrauterine growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Jan;30(2):144-149.
187. Zhang X, Kramer MS: Variations in mortality and morbidity by gestational age among infants born at term. *J Pediatr* 2009;62(154):358–362.
188. MacDorman MF, Kirmeyer SE, Wilson EC. Fetal and perinatal mortality. United States 2006. *Natl Vital Stat Rep.* 2012;60(8):1–11.
189. Macones GA, Parry S, Elkousy M, Clothier B, Ural SH, Strauss JF 3rd. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(6):1504-3A.
190. Menon R, Velez DR, Simhan H, Ryckman K, Jiang L, Thorsen P et al. Multilocus interactions at maternal tumor necrosis factor-alpha, tumor necrosis factor receptors, interleukin-6 and interleukin-6 receptor genes predict spontaneous preterm labor in European-American women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Jun;194(6):1616-24
191. Owen J, Hankins G, Iams JD, Berghella V, Sheffield JS, Perez-Delboy A et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Oct;201(4):375.e1-8.
192. Romero R, Nicolaidis K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Feb;206(2):124.e1-1
193. Grobman WA, Thom EA, Spong CY, Iams JD, Saade GR, Mercer BM et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in nulliparas with cervical length less than 30 mm. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Nov;207(5):390.e1-8.

194. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW et al. Vaginal Progesterone for Preventing Preterm Birth and Adverse Perinatal Outcomes in Singleton Gestations with a Short Cervix: A Meta-Analysis of Individual Patient Data, *Am J Obstet Gynecol*;2017.
195. Grady R, Alavi N, Vale R, Khandwala M, McDonald SD. Elective single embryo transfer and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2012;97(2):324-331.
196. Cavoretto P, Candiani M, Giorgione V, Inversetti A, Abu-Saba M, Tiberio F et al. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 43–53.
197. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):S14–S3
198. Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, Appleton M, Harvey R, Ellard S. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet*. 1998;19(3):268-270.
199. Konig M, Shuldiner AR. The genetic interface between gestational diabetes and type 2 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(1):36-40.
200. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*.2010;33:676-682.
201. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2017. *Diabetes Care*. 2017; 40 (suppl 1):S1-S135
202. American College of Obstetricians and Gynecologists: Gestational diabetes mellitus. *Practice Bulletin No. 180*. *Obstet Gynecol*. 2017;130:e17-e31.
203. Syngelaki A, Pastides A, Kotecha R, Wright A, Akolekar R, Nicolaides K. First-Trimester Screening for Gestational Diabetes Mellitus Based on Maternal Characteristics and History. *Fetal Diagn Ther* 2015;38:14-21.

204. Rotterdam ESHRE/ASRM– Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long–term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19–25.
205. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011; 90:140-149
206. Wisner A, Levron J, Kreizer D, Achiron R, Shrim A, Schiff A et al. Outcome of pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a follow-up beyond the second trimester *Human Reproduction* 2005; 20:910–914.
207. Banker M, Mehta V, Sorathiya D, Dave M, Shah S. Pregnancy outcomes and maternal and perinatal complications of pregnancies following in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection using own oocytes, donor oocytes, and vitrified embryos: A prospective follow-up study *J Hum Reprod Sc* 2016; 9: 241-248.
208. Bordi G, D’Ambrosio A, Gallotta I, Di Benedetto L, Frega A, Torcia F et al. The influence of ovulation induction and assisted conception on maternal and perinatal outcomes of twin pregnancies. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2017; 21: 3998-4006.
209. Chen CD, Wu MY, Chao KH, Ho HN, Yang YS. Serum estradiol level and oocyte number in predicting severe ovarian hyperstimulation syndrome. *J Formos Med Assoc* 1997; 96: 829–834
210. Royster GD, Krishnamoorthy K, Csokmay JM, Yauger BJ, Chason RJ, DeCherney AH et al. Are intracytoplasmic sperm injection and high serum estradiol compounding risk factors for adverse obstetric outcomes in assisted reproductive technology?, *Fertility and Sterility.* 2016;106 (2):363-370.
211. Toftager M, Bogstad J, Bryndorf T, Løssl K, Roskær J, Holland T et al. Risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol: RCT including 1050 first IVF/ICSI cycles, *Hum Reprod.* 2016 Jun; 31(6):1253–1264.
212. Xiao J-s, Su C-m, Zeng X-t. Comparisons of GnRH Antagonist versus GnRH Agonist Protocol in Supposed Normal Ovarian Responders Undergoing IVF: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2014;9(9): e106854.

213. Tomas C, Toftager M, Lossl K, Bogstad J, Prætorius L, Zedeler A et al. Perinatal outcomes in 521 gestations after fresh and frozen cycles: a secondary outcome of a randomized controlled trial comparing GnRH antagonist versus GnRH agonist protocols. *Reprod. Biomed. Online*. 2019; 39 (4):659-664.
214. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:485–503.
215. Fujii T, Wada-Hiraike O, Nagamatsu T, Harada M, Hirata T, Koga K, et al. Assisted reproductive technology pregnancy complications are significantly associated with endometriosis severity before conception: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol* 2016;14 Nov (1):73
216. Kuivasaari-Pirinen P, Raatikainen K, Hippeläinen M, Heinonen S. Adverse outcomes of IVF/ICSI pregnancies vary depending on aetiology of infertility. *ISRN Obstet Gynecol* 2012;2012:451915.
217. Pandian Z, Bhattacharya S, Templeton A. Review of unexplained infertility and obstetric outcome: a 10 year review. *Hum Reprod* 2001 Dec 16;(12):2593–7.
218. Isaksson R, Gissler M, Tiitinen A. Obstetric outcome among women with unexplained infertility after IVF: a matched case-control study. *Hum Reprod* 2002; July 17 (7):1755–61.
219. Amouyal M, Boucekine M, Paulmyer-Lacroix O, Agostini A, Bretelle F, Courbiere B. No specific adverse pregnancy outcome in singleton pregnancies after assisted reproductive technology (ART) for unexplained infertility. *J Gynecol Obstet Hum*. 2020; 49 (1) 2468-7847.
220. O’Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline. *Br J Gen Pract* 2014 Jan; 618:50–1.
221. Vannuccini S, Clifton VL, Fraser IS, Taylor HS, Critchley H, Giudice LC et al. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. *Hum Reprod Update* 2016 Feb; (1):104–15.
222. Esteves SC, Roque M, Bradley CK, Garrido N. Reproductive outcomes of testicular versus ejaculated sperm for intracytoplasmic sperm injection among men with high levels of DNA fragmentation in semen: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;108(3)456–67.

223. Gasparri ML, Nirgianakis K, Taghavi K, Papadia A, Mueller MD. Placenta previa and placental abruption after assisted reproductive technology in patients with endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2018 Jul; 298(1):27–34.
224. Hayashi M, Nakai A, Satoh S, Matsuda Y. Adverse obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies may be related to maternal factors associated with infertility rather than the type of assisted reproductive technology procedure used. *Fertil Steril*. 2012;98(4):922-928.
225. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Soderström-Anttila V et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013 Mar-Apr;19(2):87-104.
226. Berntsen S, Anttila VS, Wennerholm UB, Laivuori H, Loft A, Oldereid NB et al. The health of children conceived by ART: ‘the chicken or the egg? *Hum Reprod Update*. March-April 2019; 25(2):137–158.
227. Ombelet W, Martens G, Bruckers L. Pregnant after assisted reproduction: a risk pregnancy is born! 18-years perinatal outcome results from a population-based registry in Flanders, Belgium. *Facts Views Vis Obgyn*, 2016; 8: 193-204.
228. Rizk B, Aboulghar M, Smits J, Ron-El R. The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulationsyndrome. *Hum Reprod Update* 1997;3:255–266.
229. McFaul PB, Patel N, Mills J: An audit of the obstetric outcome of 148 consecutive pregnancies from assisted conception: Implications for neonatal services. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:820–825.
230. Maman E, Lunenfeld E, Levy A, Vardi H, Potashnik G: Obstetric outcome of singleton pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *Fertil Steril* 1998;70:240–245.
231. Wald NJ, White N, Morris JK, Huttly WJ, Canick JA: Serum markers for Down’s syndrome in women who have had in vitro fertilisation: Implications for antenatal screening. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1304–1306.

232. Walton DL, Norem CT, Schoen EJ, Ray GT, Colby CJ: Secondtrimester serum chorionic gonadotropin concentrations and complications and outcome of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;341:2033–2038
233. Bastek JA, Brown AG, Anton L, Srinivas SK, D’Addio A, Elovitz MA. Biomarkers of inflammation and placental dysfunction are associated with subsequent preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24:600-605.
234. Haas J, Yinon Y, Meridor K, Orvieto R. Pregnancy outcome in severe OHSS patients following ascitic/ pleural fluid drainage. *J Ovarian Res.* 2014;7:56

Biografija autora

Aleksandar Dobrosavljević je rođen 06.05.1978. godine u Loznici. Upisao je Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu školske 1997/98 godine a završio 25.04.2005. godine sa prosečnom ocenom 9.51. U periodu od 2000. do 2004. godine radio je kao demonstrator na katedri iz Medicinske biohemije. U toku 2006. i 2007. godine bio je stipendista Ministarstva nauke i zaštite životne sredine angažovan projektu Psihoneuroendokrinologija hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine (vođa projekta Prof. dr Miloš Žarković). Porediplomske specijalističke akademske studije iz Humane reprodukcije završio je 22.07.2010. godine sa prosečnom ocenom 9.25 i odbranio završni akademski specijalistički rad pod nazivom „ Kriterijumi procene prirode promene u dojci detektovane ultrazvučnim pregledom u skladu sa BI-RADS nomenklaturom“ pod mentorstvom Prof. dr Zorice Milošević. Doktorske akademske studije iz Humane reprodukcije, perinatologije i neonatologije upisao je 2011. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Diplomom Nacionalne škole za patologiju grlića, vagine i vulve kao i diplomu škole ultrazvuka u ginekologiji i perinatologiji stekao je 2011. godine. Specijalistički ispit iz Ginekologije i akušerstva položio je 30.10.2012. godine sa ocenom odličan (5). Od 20.05.2013. radio je KBC Zemun u Bolnici za ginekologiju i akušerstvo, a od 06.01.2014. zaposlen je na GAK „ Narodni Front“. Autor je brojnih naučnih i stručnih radova iz oblasti ginekologije i akušerstva kao i učesnik seminara i kongresa.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Aleksandar Dobrosavljević

Број индекса HPN-02/11

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

UTICAJ OVARIJALNOG HIPERSTIMULACIONOG SINDROMA NA PERINATOLOŠKE ISHODE TRUDNOĆA
OSTVARENIH ARTEFICIJALNIM REPRODUKTIVNIM TEHNOLOGIJAMA

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 15.07.2020.

Aleksandar Dobrosavljević

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског
рада

Име и презиме аутора Aleksandar Dobrosavljević

Број индекса HPN-02/11

Студијски програм Humana reprodukcija, perinatologija i neonatologija

Наслов рада Uticaj ovarijalnog hiperstimulacionog sindroma na perinatološke ishode trudnoća ostvarenih arteficialnim reproduktivnim tehnologijama

Ментор Prof. dr Snežana Rakić

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

у Београду, 15.07.2020.

Aleksandar Dobrosavljević

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

UTICAJ OVARIJALNOG HIPERSTIMULACIONOG SINDROMA NA PERINATOLOŠKE ISHODE TRUDNOĆA OSTVARENIH ARTEFICIJALNIM REPRODUKTIVNIM TEHNOLOGIJAMA

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 15.07.2020.

Добрица Ђековић Александар