

# Komplikacije postupaka izvantjelesne oplodnje

---

**Matotek, Iva**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:748743>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2021-12-03**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Iva Matotek**

**Komplikacije postupaka izvantjelesne oplodnje**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu; Zavodu za humanu reprodukciju Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Marine Šprem Goldštajn i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Mentor rada: prof. dr. sc. Marina Šprem Goldštajn

## Popis kratica:

OHSS	Sindrom hiperstimulacije jajnika (Ovarian hyperstimulation syndrome)
IVF	Izvanjska oplodnja (In vitro fertilization)
GnRH	Hormon koji oslobađa gonadotropine (Gonadotropin releasing hormone)
SET	Prijenos jednog zametka (Single embryo transfer)
DET	Prijenos dvaju zametaka (Double embryo transfer)
FSH	Folikulostimulirajući hormon (Follicle stimulating hormone)
E2	Estradiol
AMH	Anti-Müllerov hormon
AFC	Broj antralnih folikula (Antral follicle count)
MPO	Medicinski potpomognuta oplodnja
UZV	Ultrazvučna dijagnostika
ICSI	Intracitoplazmatska injekcija spermija (Intracytoplasmic sperm injection)
LH	Luteinizirajući hormon (Luteinizing hormone)
PGS	Preimplantacijski genetski probir (Preimplantation genetic screening)
PGD	Preimplantacijska genetska dijagnostika (Preimplantation genetic diagnosis)
	Metoda polimorfizma jednog nukleotida
SNP	(Single Nucleotide Polymorphism – SNP array)
	Molekularna kariotipizacija metodom komparativne genomske hibridizacije
aCGH	(Array-based comparative genomic hybridization)
	Kvantitativna polimerazna lančana reakcija
qPCR	(Quantitative polymerase chain reaction)

NGS	Sekvenciranje sljedeće generacije (Next Generation Sequencing)
HCG	Humani korionski gonadotropin (Human chorionic gonadotropin)
BMI	Indeks tjelesne mase (Body Mass Indeks) Algoritam za izračunavanje individualiziranih početnih doza r-hFSH
CONSORT	(Consistency in r-FSH Starting doses for individualized treatment)
r-hFSH	Rekombinantni humani folikulostimulirajući hormon
IU	Internacionalna jedinica (International unit) Receptor za vaskularni endotelni faktor rasta
VEGFR	(Vascular endothelial growth factor receptor)
HES	Otopina hidroksietil-škroba

## Sadržaj

### **Sažetak**

### **Summary**

<b>1.Uvod</b>	1
<b>2.Izvantjelesna oplodnja – in vitro fertilizacija</b>	2
2.1.Priprema pacijenata	3
2.2.Klinički postupci	4
2.3.Embriološki postupci	6
<b>3.Komplikacije izvantjelesne oplodnje</b>	8
3.1. Komplikacije postupaka	8
3.1.1.Aspiracija jajnih stanica	8
3.1.2.Embriotransfer	9
3.2.Komplikacije stimulacije ovulacije	11
3.2.1.Sindrom hiperstimulacije jajnika	11
3.3.Perinatalne komplikacije	15
3.4.Ektopična i heterotopična trudnoća	16
3.5.Spontani pobačaj	18
<b>4.Zaključak</b>	21
<b>5.Zahvale</b>	22
<b>6.Literatura</b>	23
<b>7.Životopis</b>	40

## Sažetak

### **Komplikacije postupaka izvantjelesne oplodnje**

Iva Matotek

Liječenje izvantjelesnom oplodnjom primjenjuje se u gotovo 70% svih uzroka bračne neplodnosti. Komplikacije su moguće prilikom aspiracije jajnih stanica, embriotransfera i stimulacije ovulacije.

Najčešća komplikacija aspiracije jajnih stanica jest manje vaginalno krvarenje, koje prestaje spontano ili uz kratkotrajnu kompresiju. Ostale komplikacije poput opsežnijeg krvarenja iz jajnika, ozljede i krvarenja iz zdjeličnih organa te upale i apscesa puno su rjeđe. Atraumatski i lagan embriotransfer važan je preduvjet uspjeha izvantjelesne oplodnje. Otežan embriotransfer često zahtjeva uporabu tvrdih katetera i dodatnih instrumenata, povećavajući time vjerojatnost ozljede endometrija i indukcije materničnih kontrakcija. Najozbiljnija posljedica stimulacije ovulacije gonadotropinima je OHSS. Koncept segmentacije ciklusa, koji obuhvaća odabir optimalnog protokola uz GnRH agonist za završno sazrijevanje jajne stanice, kriopohranu zametka ili jajne stanice i naknadni transfer u sekundarnom, nestimuliranom ciklusu smanjuje rizik za OHSS i pridonosi boljem kliničkom ishodu. U trudnoći nakon IVF-a veća je incidencija heterotopične i ektopične trudnoće te spontanih pobačaja. Smatra se da su uzroci tome s jedne strane maternalne karakteristike i subfertilitet, a s druge strane jatrogeni rizici IVF postupaka. Djeca iz IVF ciklusa, a posebice iz višeploidne trudnoće, imaju lošiji perinatalni ishod u odnosu na spontano začetu djecu. Provođenje strategije elektivnog transfera jednog zametka (eSET) pridonosi značajnom smanjenju incidencije višeploidnih trudnoća.

Ključne riječi: IVF, komplikacije, aspiracija jajnih stanica, embriotransfer, OHSS

## Summary

### **Complications of in vitro fertilization procedures**

Iva Matotek

IVF procedure accounts for almost 70 % of all couple infertility treatments. Complications are possible during oocyte retrieval, embryo transfer and controlled ovarian stimulation.

The most common complication of oocyte retrieval procedure is minor vaginal bleeding, which generally stops spontaneously or can be controlled with local compression. Severe intra-abdominal or vascular complications, as well as infection or injury of pelvic structures are possible, but rare. The performance of an atraumatic ET is essential to IVF success. Difficult transfers are time consuming, require a firmer catheter, cause discomfort, or involve additional instrumentation. They are associated with decreased pregnancy rate through the stimulation of uterine contractions, induced by cervical manipulation or fundal contact. OHSS is a serious iatrogenic complication of controlled ovarian stimulation treatment. The strategy for minimizing the risk for OHSS is closely related to the segmentation concept. It consists of optimization of the ovarian stimulation, including GnRH agonist triggering in a GnRH antagonist cycle, optimum cryopreservation methods for oocyte or embryo vitrification and embryo transfer in a natural cycle. The rate of ectopic and heterotopic pregnancy, as well as spontaneous abortion, is higher in pregnancies resulting from IVF than in spontaneous pregnancies, probably due to subfertility and specific factors related to IVF techniques. Pregnancies conceived after IVF face increased risk of many important perinatal outcomes, with a majority of them arising as a result of multiple pregnancies. The practice of eSET has reduced multiple pregnancy rates and improved perinatal outcomes.

Keywords: IVF, complications, oocyte retrieval, embryo transfer, OHSS



## 1.Uvod:

Prema nacionalnim statistikama i procjenama Svjetske zdravstvene organizacije procjenjuje se da je oko 10 do 15 % parova infertilno, a još oko 10% subfertilno. Najčešći su uzroci infertiliteta neodgovarajuća proizvodnja i /ili transport sjemena u muškaraca (40%), neodgovarajuća proizvodnja jajne stanice u žene (25%), smetnje susretu gameta te transportu i implantaciji zigote (25%) i nerazjašnjena neplodnost (10%) (1).

Medicinski potpomognuta oplodnja (MPO) obuhvaća sve metode liječenja kojima se pomaže da dođe do oplodnje, trudnoće i porođaja, uz minimalni rizik za majku. Metode medicinski potpomognute oplodnje jesu intrauterina ili intratubarna inseminacija, izvantjelesna oplodnja, intracitoplazmatska mikroinjekcija spermija i prijenos gameta ili zigota u jajovod. Odabir liječenja ovisi o trajanju i uzrocima neplodnosti, dobi partnera, prijašnjem liječenju i rezultatima, a usmjerenje na liječenje izvantjelesnom oplodnjom mora biti individualizirano i pravodobno. Izvantjelesna je oplodnja, uz intracitoplazmatsku mikroinjekciju spermija, najvažnija metoda medicinski potpomognute oplodnje, a primjenjuje se u 70% svih uzroka bračne neplodnosti (2).

Unatoč značajnom tehnološkom napretku, od davnih početaka 1978. godine pa do danas, začecje metodom izvantjelesne oplodnje i dalje prate komplikacije poput ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma, ektopičnih i heterotopičnih trudnoća (3), višeplođnih trudnoća, veće učestalosti kongenitalnih malformacija i lošijih perinatalnih ishoda (4). Sve su preporuke usmjerene na adekvatno programiranje ciklusa s obzirom na utvrđenu pričuvu jajnika, korištenje blažih protokola stimulacije ovulacije uz češću uporabu GnRH antagonista, produljenu kulturu embrija do stadija blastociste, češću uporabu preimplantacijske genetske dijagnostike, prijenos jednog zametka i zamrzavanje zametaka metodom vitrifikacije (2).

Ovaj je diplomski rad detaljan pregled mogućih rizika i komplikacija izvantjelesne oplodnje, s posebnim osvrtom na komplikacije postupaka (aspiracija jajnih stanica i embriotransfer), komplikacije stimulacije ovulacije (OHSS), perinatalne komplikacije i ishode te veću incidenciju ektopične trudnoće i spontanih pobačaja.

## 2. Izvantjelesna oplodnja – in vitro fertilizacija

Temelje postupka izvantjelesne oplodnje postavili su ginekolog Patrick Christopher Steptoe i embriolog Robert Geoffrey Edwards 1970.-ih godina. Njihov je uspjeh na tom području kulminirao 1978. godine rođenjem zdrave djevojčice Louise Brown. Trudnoća je bila ostvarena u prirodnom ciklusu, uz laparoskopsku aspiraciju i izvantjelesnu oplodnju jedne jajne stanice. Unatoč prvobitnom uspjehu, uspješnost je metode bila relativno niska ( 1-5%) (5).

Izvantjelesna se oplodnja primarno razvila kao metoda liječenja neplodnosti uzrokovane bolešću jajovoda (6). Danas su indikacije za liječenje izvantjelesnom oplodnjom proširene i obuhvaćaju uznapredovalu endometriozu, blažu do srednju mušku neplodnost, tubarnu neplodnost, smanjenu ovarijsku rezervu, idiopatsku neplodnost u trajanju >3 god i dob žene (>36). Onkofertilni postupci također se primarno usmjeruju na IVF ili ICSI. Godišnje se u svijetu obavi oko milijun IVF postupaka i rodi 250-300 tisuća djece (2). Prema posljednjem SART izvješću, kod žena mlađih od 35 godina, postotak pojedinačnih svježih ciklusa, koji su rezultirali rađanjem živog djeteta, iznosio je 35.5%, dok je kumulativan uspjeh iznosio 45.3% (7). Uspješnost se postupka znatno smanjuje s dobi žene, posebice nakon 38. godine. Ovisno o tome koriste li se spolne stanice partnera ili je jedna od gameta darovana, metoda može biti homologna ili heterologna (2).

IVF se sastoji od nekoliko etapa, a one uključuju pripremu pacijenata, kliničke i embriološke postupke.

## 2.1. Priprema pacijenata

Priprema pacijenata za IVF obuhvaća obradu neplodnog para, provođenje preventivnih mjera, kirurško i medikamentozno liječenje, programiranje IVF ciklusa i procjenu zdravstvenih rizika za aspiraciju jajnih stanica i embriotransfer (8).

Obrada neplodnog para započinje uzimanjem detaljne anamneze, općim i ginekološkim pregledom te osnovnim, a po potrebi i dodatnim laboratorijskim pretragama (npr. kod sumnje na nasljedne ili stečene trombofilije, antifosfolipidni sindrom ili hiperhomocisteninemiju). Dalje se procjenjuje funkcija ovulacije, struktura i prohodnost ženskog reproduktivnog sustava te analizira sjeme partnera. Oba je partnera potrebno testirati na hepatitis B i C, HIV te klamidiju (8,9).

Procjena ovarijske rezerve pruža nam uvid u reproduksijski potencijal, kao funkciju broja i kvalitete preostalih jajnih stanica. Obuhvaća mjerenje serumske koncentracije FSH, E2 i inhibina B treći dan menstruacijskog ciklusa, mjerenje serumske koncentracije AMH-a, provokacijski test klomifen-citratom te ultrazvučno mjerenje broja antralnih folikula (AFC) i volumena jajnika. S obzirom na vrijednosti pojedinih biokemijskih i ultrazvučnih parametara, pacijentice se svrstavaju u skupinu normalnog, visokog ili sniženog odgovora na stimulaciju ovulacije (9). Uzimajući u obzir dob žene, obilježja menstruacijskog ciklusa, eventualne prijašnje IVF-cikluse, indeks tjelesne mase, podatak o pušenju duhana i podatke dobivene analizom ovarijske rezerve, odabire se odgovarajući protokol stimulacije ovulacije.

Brojne su studije pokazale da priprema parova i liječenje koje prethodi IVF-u, značajno poboljšava rezultate MPO (i do 50%). Partnere je važno savjetovati o provođenju određenih preventivnih mjera kao što je prestanak pušenja duhana, smanjena uporaba alkohola, kave i čaja, zdrava prehrana, dodatak folne kiseline i željeza, umjerena fizička aktivnost i normalizacija tjelesne težine (2,10). Potrebno je medikamentozno liječiti eventualne spolno prenosive bolesti i cervicitis, inzulinsku rezistenciju, sindrom policističnih jajnika,

endometriozu i hipotiroidizam. Kirurško liječenje hidrosalpinksa, submukoznog mioma, endometrioma >4cm, adenomioze, septuma uterusa i polipa endometrija također pridonosi boljem uspjehu IVF-a (2).

Planiranje aspiracije jajnih stanica i embriotransfera obuhvaća utvrđivanje rizika od anestezije ili analgosedacije te UZV dijagnostiku za utvrđivanje položaja, veličine i gibljivosti jajnika kao i točnih dimenzija uterusa. U slučaju da u anamnezi postoji prethodni zahvat na cerviksu ili ranije poteškoće, provodi se probni embriotransfer. Provođenje probnog embriotransfera kod ovih pacijentica, poboljšava klinički ishod i povisuje stopu trudnoće (11).

## **2.2.Klinički postupci:**

Klinički postupci obuhvaćaju kontrolu ciklusa i predviđanje ovulacije, aspiraciju jajnih stanica, prijenos zametka, kontrolu funkcije žutog tijela i praćenje rane trudnoće (8).

Odabir odgovarajućeg protokola stimulacije ovulacije preduvjet je uspjeha IVF-a. Prirodni ciklus (čisti ili modificirani) primjenjuje se kod žena sa slabijim odgovorom jajnika, prethodno neuspjelom stimulacijom ili kod mladih žena s dobrom prognozom. Iako je uspješnost prirodnog ciklusa niska (sa svega 10-15% trudnoća po ciklusu), rizik za OHSS i višeploidnost je minimalan, a u kraćem vremenskom razdoblju moguće ga je ponoviti više puta (12). Osim prirodnog ciklusa, postupci IVF-a mogu se koristiti i stimuliranim ciklusima, koristeći blage ili standardne protokole za stimulaciju ovulacije. Takvi protokoli koriste različite kombinacije lijekova za stimulaciju ovulacije (klomifen citrat, inhibitori aromataze, gonadotropini), kontrolu prijevremenog porasta endogenog skoka LH (GnRH agonisti, GnRH antagonisti) i kontrolu završnog sazrijevanja i indukcije ovulacije (GnRH agonisti, HCG). Najčešće korišten standardni protokol u pripremi za IVF jest dugi protokol s GnRH agonistima (2). Zahtjeva intenzivan nadzor i praćenje ciklusa zbog rizika za OHSS, cijena mu je relativno visoka, a i česte su nuspojave uslijed hipoestrogenizma poput glavobolje, krvarenja i valova vrućine. Primijećena je i povećana pojavnost cista jajnika. Standardni

protokol s GnRH antagonistima traje kraće, ukupne doze potrošenih gonadotropina su niže i nema nuspojava hipoestrogenizma. Također, takav protokol omogućuje indukciju ovulacije s GnRH agonistom čime dodatno smanjuje rizik za OHSS (13). Rezultati metaanalize i pregleda podataka, koje su proveli Lambalk i suradnici, pokazali su da je dugi protokol s GnRH agonistima učinkovitiji kod pacijentica s normalnom ovarijskom rezervom, s 3.6% većom vjerojatnosti postizanja trudnoće. Međutim, oba su protokola podjednako učinkovita kod pacijentica sa sindromom policističnih jajnika i sniženom ovarijskom rezervom, uz znatnu redukciju OHSS-a uz GnRH antagoniste (14). Protokoli blage stimulacije najčešće koriste klomifen citrat, inhibitore aromataze i gonadotropine u nižoj dozi i kraćem razdoblju. U odnosu na konvencionalne postupke traju kraće, rizik za OHSS i višeploidne trudnoće je niži, psihički i fizički stres pacijentica je manji i manje je odustajanja nakon neuspjelog ciklusa (15,16). Također, studije su pokazale da primjena manjih doza gonadotropina pridonosi boljoj kvaliteti jajnih stanica i embrija kao i boljoj receptivnosti endometrija (17,18). Iako je stopa trudnoće i vjerojatnost rađanja djeteta po ciklusu manja u odnosu na standardne protokole (18% u odnosu na 29%), kumulativna je uspješnost nakon jedne godine liječenja podjednaka (16).

Aspiracija se jajnih stanica obavlja 34 do 36 sati nakon indukcije ovulacije, uz analgosedaciju pacijentice i pod kontrolom transvaginalnog ultrazvuka.

Dva, tri ili pet dana nakon aspiracije jajnih stanica, tj. oplodnje se obavlja embriotransfer. Zametci se istiskuju 2 cm ispod fundusa, uz minimalan dodatak medija. Studije su pokazale da najbolje rezultate, a time i veću vjerojatnost trudnoće, daje uporaba mekih katetera, embriotransfer pod vodstvom ultrazvuka, u što kraćem vremenskom periodu (<120s) i uz dodatak hijaluronana transportnom mediju zametka (19–23). Prema najnovijim smjernicama preporuča se provođenje eSET-a kod svih žena s povoljnom prognozom (žene mlađe od 35 godina, prethodno uspješan IVF ciklus, dostupnost jednog ili više kvalitetnih embrija za

transfer i heterologni ciklus) (24). Iako eSET 2. ili 3. dan, u odnosu na DET, ima značajno nižu vjerojatnost za trudnoću u primarnom ciklusu (28% i 43%), kumulativna uspješnost im je podjednaka (39% i 43%) (25). Također, eSET značajno smanjuje incidenciju višeplođnih trudnoća (1-2% blizanačkih trudnoća, u odnosu na 30% uz DET) i pridonosi boljem perinatalnom ishodu (26). Studije koje su uspoređivale DET i eSET u stadiju blastociste nisu pokazale značajnu razliku za vjerojatnost trudnoće, ali se incidencija višeplođne trudnoće smanjila s 47% na 0% (27). Također, kod žena s povoljnom prognozom, transfer u stadiju blastociste povezan je s većom vjerojatnošću implantacije i trudnoće (28). S druge strane, produžena kultivacija povećava rizik za odustajanje od ciklusa uslijed zastoja razvoja svih zametaka, pa odabir ovog transfera treba individualizirati, uzevši u obzir dob žene i ostale prognostičke čimbenike (29).

### **2.3. Embriološki postupci:**

Nakon procjene zrelosti jajne stanice i pripreme gameta, svaka se zrela jajna stanica inseminira sa 50 000 do 100 000 progresivno pokretnih spermija. ICSI je indiciran kod abnormalnih nalaza spermiograma ( $< 5$  milijuna spermija/mL ejakulata,  $< 4\%$  spermija normalne građe,  $< 2$  milijuna pokretnih spermija u ejakulatu) ili izostanka oplodnje u prethodnom IVF ciklusu (9). Nalaz dvaju pronukleusa i dva polarna tjelešca u jajnoj stanici, 18 sati nakon inseminacije, znak je uspješne oplodnje. Na temelju morfologije i dinamike razvoja vrši se procjena kvalitete i vitalnosti embrija. Uz optimalne uvjete kultivacije i razvoj sekvencijskih medija, sve se češće koristi produžena kultura embrija do stadija blastociste (26). Ovaj pristup ima nekoliko prednosti kao što je smanjeno izlaganje embrija hiperstimuliranom okolišu maternice i mogućnost probira najkvalitetnijih embrija za transfer, uz smanjenu stopu spontanih pobačaja te veću vjerojatnost implantacije (30,31).

Uspješna metoda zamrzavanja jajnih stanica i zametaka nužna je radi povećanja sigurnosti i djelotvornosti stimuliranih ciklusa u IVF-u, ali i radi očuvanja osobne plodnosti. Rutinski se u

embriološkom laboratoriju provode dvije metode zamrzavanja: vitrifikacija i tehnika sporog zamrzavanja (32). Pri tome je vitrifikacija superiornija metoda, s višim stupnjem preživljenja jajnih stanica, embrija i blastocista te boljim kliničkim ishodom (tj. većom vjerojatnošću postizanja trudnoće) (33). Također, uspoređujući klinički ishod nakon svježeg ciklusa i ciklusa s kriopohranom zametka, kod pacijentica s normalnim ili povišenim odgovorom na stimulaciju ovulacije, studije su pokazale da je sekundarni ciklus uspješniji (34). Primijećena je veća stopa implantacije i bolji perinatalni ishod, vjerojatno uslijed bolje receptivnosti endometrija u odnosu na stimulirani ciklus (35,36).

Osim navedenih postupaka, mogu se koristiti i druge embriološke metode koje poboljšavaju rezultate ili umanjuju rizike izvantjelesne oplodnje kao što su PGD, PGS, in vivo maturacija jajnih stanica, pomoć izlijezanju zametka iz zone pelucide - *assisted hatching* te posebne tehnologije za odabir kompetentnih gameta i embrija. Razvoj PGD-a omogućio je, kod parova koji su ili nosioci ili u riziku prijenosa pojedinih genskih bolesti, detekciju zametaka s kromosomskim anomalijama i mutacijama, dok je PGS metoda koja je razvijena s ciljem poboljšanja IVF uspjeha kod pojedinih skupina pacijentica (starija životna dob, ponavljani neuspjeli ciklusi i učestali pobačaji). Za dijagnostiku ovim metodama dostupna su tri različita razvojna stadija: polarna tjelešca, blastomere 6-8 staničnog zametka i biopsija trofoektodermskih stanica blastociste (37). Najpouzdanije rezultate daje biopsija trofoektodermskih stanica blastociste u kombinaciji sa novijim tehnikama analize kromosoma poput SNP, aCGH, qPCR i NGS. Analiza blastomere na razini osmerostaničnog zametka daje manje precizne rezultate zbog veće učestalosti kromosomskog mozaicizma, a rezultati pojedinih studija pokazali su da biopsija u tom stadiju ima potencijalno negativan utjecaj na daljnji razvoj embrija (38,39).

### 3. Komplikacije izvantjelesne oplodnje

#### 3.1. Komplikacije postupaka

##### 3.1.1. Aspiracija jajnih stanica

Metodu aspiracije jajnih stanica pomoću transvaginalnog ultrazvuka prvi su opisali Wickland i suradnici 1985. godine (40). Zbog svoje sigurnosti i jednostavnosti izvedbe ubrzo je zamijenila do tada upotrebljavanu laparoskopsku metodu te je i danas zlatni standard za aspiraciju jajnih stanica u procesu izvantjelesne oplodnje (41). Najčešće se izvodi 34 do 36 sati nakon maturacijskog HCG-a, a aspiriraju se svi folikuli veći od 10 mm u promjeru. Iako je riječ o sigurnoj i široko primjenjivanoj tehnici, komplikacije su moguće i to s učestalošću od 0.2 do 3% (2).

Najčešća je komplikacija manje vaginalno krvarenje koje uglavnom prestaje spontano ili primjenom kratkotrajne kompresije. Ozljeda vaskularnih struktura jajnika ili zdjeličnih organa aspiracijskom iglom znatno je rjeđa komplikacija, a može rezultirati krvarenjem u trbušnu šupljinu (42). Gubitak krvi od 230 mL tijekom 24 sata nakon aspiracije smatra se normalnim (43). Dijagnoza policističnog ovarijskog sindroma i BMI manji od 20 kg/m<sup>2</sup> povezuju se s većim rizikom od akutnog krvarenja iz jajnika (44), iako poremećaji koagulacijskog sustava, poput esencijalne trombocitemije (45) ili von Willebrandove bolesti (46), mogu biti predisponirajući faktor. Vrlo rijetko takvo krvarenje može rezultirati ozbiljnim hematoperitoneumom s kardiovaskularnom nestabilnošću. Simptomi poput abdominalne boli, mučnine, povraćanja i slabosti odmah nakon ili unutar 28 sati od aspiracije alarmantni su znakovi koji upućuju na intraabdominalno krvarenje (47). Kod pacijentica s endometriozom, već preboljelom zdjeličnom upalnom bolesti ili zdjeličnim adhezijama, povećan je rizik od razvoja tuboovarijskog apscesa i zdjelične upalne bolesti (42,48). Kod tih se pacijentica, prije samog postupka, preporučuje provođenje antibiotske profilakse.



Kako bi se navedene komplikacije svele na minimum i aspiracija jajnih stanica bila uspješna, osim adekvatne pripreme pacijentice, postupak je nužno provesti po svim pravilima asepse uz minimalno punkcija te adekvatnu analgosedaciju (2).

### 3.1.2.Embriotransfer

Atraumatski i lagan embriotransfer je, uz odgovarajuću receptivnost endometrija i kvalitetu embrija, važan preduvjet uspjeha izvantjelesne oplodnje. Izvodi se 2., 3., 5. ili 6. dan nakon oplodnje, bez analgosedacije pacijentice (2).

Za uspješan je embriotransfer važna priprema uz izvođenje probnog embriotransfera, odabir odgovarajućeg katetera, adekvatno pozicioniranje embrija unutar maternične šupljine kao i korištenje transabdominalne ili transvaginalne ultrasonografije. Studije su pokazale da je mogućnost uspješne implantacije najveća na udaljenosti od 1.5 do 2 cm od fundusa maternice. Visoko pozicioniranje embrija unutar maternične šupljine povećava vjerojatnost ozljede endometrija, indukcije kontrakcija i tubarne ektopične trudnoće, dok nisko pozicioniranje povećava rizik od cervikalne ektopične trudnoće i ekspanzije embrija (49–51). Embriotransfer vođen ultrazvukom omogućava bolju vizualizaciju, preciznije pozicioniranje i istiskivanje embrija, a rizik od ozljede endometrija i posljedične indukcije materničnih kontrakcija je smanjen (52). Studije su pokazale da frekvencija materničnih kontrakcija negativno korelira sa stopom implantacije i trudnoće (53). Iako je u praksi češće korišten abdominalni ultrazvuk, rezultati novije randomizirane kontrolirane studije pokazali su da je transvaginalna ultrasonografija za pacijentice manje neugodna i bezbolnija (jer ne zahtjeva puni mokraćni mjehur), a kod pretilih pacijentica ili pacijentica s retroverzijom uterusa omogućuje bolju vizualizaciju (54). Također, omogućuje precizniju analizu cervikalnog kanala i detekciju eventualne patologije koja bi mogla uzrokovati otežani transfer. Olakšavajući prolaz kroz cervikalni kanal i uz bolju vizualizaciju vrha katetera unutar maternične šupljine, olakšava otežani transfer i poboljšava klinički ishod (55).

Otežani se embriotransfer može očekivati kod nepravilnog i izduženog cervikalnog kanala, prirodene cervikalne stenoze, nakon prethodnih zahvata i ožiljaka na cerviksu te nepravilnog položaja fiksiranog uterusa (2). Često zahtjeva uporabu tvrdih katetera i dodatnih instrumenata poput tenakuluma, što može značajno utjecati na implantaciju i smanjiti uspjeh izvantjelesne oplodnje (uslijed cervikalne manipulacije ili traume endometrija) (56). Također, prisutnost krvi na vrhu katetera povezana je s lošijim kliničkim ishodom, a češća je u slučaju otežanog transfera (57,58). Probni embriotransfer omogućuje procjenu veličine i položaja maternice, detekciju abnormalnosti vrata maternice i odabir odgovarajućeg katetera te time smanjuje incidenciju teških transfera (11). Može se učiniti prije stimulacije ovulacije, za vrijeme aspiracije jajnih stanica ili neposredno prije planiranog embriotransfera. Studije su pokazale da se duljina i položaj maternice tijekom stimulacije ovulacije može promijeniti pa je vrijednost probnog embriotransfera na početku ciklusa upitna (59). Iako su rezultati prvobitnih istraživanja pokazali moguć negativan utjecaj izvođenja probnog embriotransfera nakon aspiracije jajnih stanica na receptivnost endometrija, rezultati novije studije nisu pokazali smanjenje stope implantacije (60). U slučaju detektirane cervikalne stenoze i potrebe za dilatacijom, istu je važno učiniti pravovremeno, tj. na početku stimulacije kako bi se smanjio rizik kontaminacije, infekcije ili traume endometrija prije embriotransfera (61). U slučaju teške cervikalne stenoze ili drugih anatomskih abnormalnosti cerviksa, kada je transcervikalni pristup nemoguć, može se pokušati s transmiometralnim embriotransferom (56).

Rezultati su nekoliko studija pokazali da inokulacija endocervikalnih bakterija u unutrašnjost maternice i pozitivne bakterijske kulture na vrhu katetera nakon embriotransfera, negativno utječu na implantaciju i smanjuju stopu trudnoće. Također, prisutnost veće koncentracije endocervikalnih bakterija može biti znak subkliničkog kroničnog endometritisa, koji sam po sebi negativno utječe na receptivnost endometrija (62). Antibiotiska profilaksa ceftriaksonom

ili metronidazolom (ali ne i doksiciklinom) nakon aspiracije jajnih stanica, smanjila je incidenciju pozitivnih kultura s vrha katetera i povisila stopu implantacije i trudnoće (63). Radi smanjenja bakterijske kontaminacije, rodnica i vrat maternice se mogu isprati fiziološkom otopinom, dok se uporaba antiseptika ne preporučuje zbog moguće embriotoksičnosti (58).

### **3.2. Komplikacije stimulacije ovulacije**

#### **3.2.1. Sindrom hiperstimulacije jajnika**

Sindrom hiperstimulacije jajnika jatrogena je komplikacija izvantjelesne oplodnje, a posljedica je prenaplašenog odgovora jajnika na stimulaciju gonadotropinima. Iako rijetka, ako se ne liječi pravovremeno i adekvatno, može imati letalne posljedice. S obzirom na težinu kliničke slike i prognozu, može se pojaviti u blagom, umjerenom i teškom obliku. Najveća je pojavnost blagog oblika bolesti u 20 – 33% slučajeva, nakon čega slijede umjereni (3-6%) i teški oblik (0.1-2%) (2).

Točan mehanizam nastanka sindroma nije potpuno jasan. Smatra se da humani korionski gonadotropin potiče oslobađanje vazoaktivnih supstanci i upalnih medijatora iz luteiniziranih stanica žutog tijela u krvotok, s posljedičnim povećanjem vaskularne propusnosti. Kao glavni medijator povećanja vaskularne propusnosti navodi se vaskularni endotelni čimbenik rasta (64). Tekućina prelazi iz intravaskularnog u ekstravaskularni odjeljak uz stvaranje ascitesa, pleuralnog i perikardijalnog izljeva s popratnim subjektivnim tegobama poput mučnine, povraćanja, distenzije abdomena i otežanog disanja. Smanjenje intravaskularnog prostora rezultira hemokonzentracijom i povišenjem hematokrita sa sklonošću tromboemboliji. Mogu se pojaviti i znaci hepatorenalne disfunkcije s teškom oligurijom, povišenim kreatininom i jetrenim enzimima. Ovisno o vremenu pojavljivanja simptoma razlikuju se dva oblika bolesti- rani i kasni. Rani se oblik najčešće pojavljuje od 3. do 7. dana nakon indukcije

ovulacije HCG-om. Kasni se oblik bolesti pojavljuje nakon inicijalnog desetodnevnog perioda, u ranoj trudnoći, uslijed produkcije endogenog HCG-a iz trofoblasta (2).

Definirano je nekoliko primarnih i sekundarnih faktora rizika za razvoj OHSS-a. Primarne je rizike moguće prepoznati prije početka liječenja, a uključuju mlađu dob žene, niži BMI, policistični ovarijski sindrom, raniju hiperstimulaciju i vrijednosti parametara procjene ovarijske rezerve od kojih najveću prediktivnu vrijednost imaju AMH i AFC (65). Rizik od prenaplašenog odgovora jajnika povećan je kod vrijednosti AMH većih od 3.36 ng/mL i više od 14 antralnih folikula veličine 2 do 10 mm u ranoj folikularnoj fazi (66,67). Sekundarni faktori rizika posljedica su odgovora jajnika na stimulaciju, a uključuju ukupan broj stimuliranih folikula, broj aspiriranih jajnih stanica, serumske vrijednosti estradiola te ukupnu dozu primijenjenog FSH i trajanje stimulacije (65). Studije su pokazale da s pojavnošću OHSS-a najbolje korelira ukupan broj folikula većih od 10 mm na dan injekcije HCG-a. Pri tome je više od 15 folikula prediktivno za teški OHSS, a više od 12 za umjereni oblik bolesti (68). Visoka serumska vrijednost estradiola (>3000 pg/mL) tijekom stimulacije ovulacije ili za vrijeme davanja HCG-a ima nisku prediktivnu vrijednost jer je hiperstimulacija moguća i kod niskih vrijednosti ovog hormona. Međutim, visoke razine estradiola u kombinaciji s brojem folikula, visokom senzitivnošću i specifičnošću potvrđuju rizik za razvoj OHSS-a (69).

Postoji nekoliko učinkovitih metoda za prevenciju OHSS-a. Primarna prevencija obuhvaća prepoznavanje rizičnih skupina bolesnica i primjenu individualiziranog protokola stimulacije. Iako se određivanje početne doze gonadotropina uglavnom temelji na kliničkom iskustvu i procjeni liječnika, uporaba algoritama baziranih na vrijednostima faktora prediktivnih za ovarijsku rezervu, mogla bi biti korak prema personaliziranom pristupu i boljem kliničkom ishodu. Jedan je takav algoritam i CONSORT algoritam, koji na temelju dobi pacijentice, vrijednosti BMI-a, serumske vrijednosti FSH u ranoj folikularnoj fazi i AFC-a, omogućuje

procjenu optimalne početne doze gonadotropina (u žena između 18 i 34 godine i u dugom protokolu stimulacije ovulacije). U odnosu na standardnu početnu dozu r-hFSH od 150 IU, početna doza u CONSORT algoritmu je 112.5 IU. Pacijentice na taj način primaju manju početnu, dnevnu i ukupnu dozu gonadotropina, a učestalost odustajanja od ciklusa znatno je niža nego u slučaju standardnog doziranja (70,71). Sekundarne mjere prevencije primjenjuju se tijekom stimulacije kada se uoči prenaplašen odgovor jajnika i povećani rizik za OHSS.

Stimulacija ovulacije protokolom s GnRH antagonistima ima nekoliko prednosti u odnosu na protokol s GnRH agonistima - traje kraće, potrebne doze egzogeno primjenjenih gonadotropina su manje, a rizik za OHSS je značajno smanjen (13). Također, primjena ovog protokola, kod visokorizičnih pacijentica, omogućuje uporabu GnRH agonista za indukciju ovulacije umjesto tradicionalno primjenjivanog HCG-a (72). Negativna strana primjene GnRH agonista jest insuficijencija žutog tijela i smanjena receptivnost endometrija. LH skok nakon primjene GnRH agonista traje 24 do 36 sati (u odnosu na 48 sati u prirodnom ciklusu), čime je ukupna količina oslobođenih gonadotropina značajno manja (73). S druge strane, brza i ireverzibilna luteoliza smanjuje rizik za OHSS (74). Radi poboljšanja stope implantacije i trudnoće nužna je potpora luteinske faze. Studije su pokazale da je najbolja metoda potpore progesteron (sintetički ili mikonizirani), dok je uporaba HCG-a u tu svrhu povezana s povećanim rizikom za OHSS (75). Kao moguće rješenje potpune eliminacije i ranog i kasnog oblika OHSS-a predložena je segmentacija ciklusa. Ona podrazumijeva stimulaciju ovulacije uz protokol s GnRH antagonistom, indukciju završnog sazrijevanja jajne stanice s GnRH agonistom te kriopohranu svih dobivenih zametaka i naknadni transfer u prirodnom ciklusu (76). Međutim, objavljeno je nekoliko slučajeva teškog OHSS-a nakon opisanog postupka, uz pretpostavku da segmentacija ciklusa i dalje ne eliminira rizik za teški OHSS kod visokorizičnih pacijentica. Potrebne su daljnje studije da bi se utvrdila moguća povezanost mutacija FSH, GnRH i LH receptora i predispozicije za OHSS u ovom pristupu (77). Nova,

obećavajuća metoda indukcije ovulacije u viskorizičnih pacijentica jest uporaba kisperptina-54 (78). Rezultati nedavne studije pokazuju da jednokratna doza kisperptina primijenjena supkutano, eliminira rizik za umjereni i teški OHSS. Od ukupno 53, samo su 3 pacijentice razvile blagi oblik bolesti. Postignuta je visoka stopa maturacije jajnih stanica i implantacije, bez klinički značajnog OHSS-a (79). Zbog varijabilnosti u proporciji zrelih jajnih stanica između pacijentica, provedena je još jedna studija koja je pokazala da sekundarna doza kisperptina (10 sati nakon prve) povećava proporciju zrelih jajnih stanica kod većine pacijentica, bez dodatnog rizika za OHSS (80). Istraživanja na području primjene klomifen citrata, s ili bez gonadotropina, u protokolu s GnRH agonistom, pokazala su povoljan učinak na smanjenje pojavnosti OHSS-a. Međutim, potrebne su daljnje studije prije nego se ovaj protokol uvede u kliničku praksu (81).

Najdjelotvornija i najstarija mjera sekundarne prevencije OHSS-a jest odustajanje od ciklusa uz izostanak indukcije ovulacije HCG-om. Ipak, ova metoda, zbog emocionalnih, psiholoških i financijskih razloga, nije opće prihvaćena i koristi se samo kod viskorizičnih pacijentica bez mogućnosti uspostave kontrole ciklusa (65). Kod takvih je pacijentica moguće i korištenje novije metode *in vitro* sazrijevanja jajne stanice. Prekid davanja egzogenih gonadotropina i odgađanje HCG-a (*coasting*), kod pacijentica s visokom razinom serumskog estradiola, još je jedna metoda sekundarne prevencije OHSS-a. Povezana je s lošijim kliničkim ishodom i smanjenjem stope trudnoće kada se primijenjuje dulje do 5 dana (82). Profilaktička primjena kabergolina nakon indukcije ovulacije HCG-om, također se pokazala uspješnom. Inhibirajući fosforilaciju VEGFR-2 izazvanu HCG-om, smanjuje vaskularnu propusnost, bez utjecaja na angiogenezu i receptivnost endometrija (83). Rezultati nekoliko studija pokazali su da primjena HES-a, manitola ili humanog albumina kod viskorizičnih pacijentica smanjuje incidenciju umjerenog i teškog OHSS-a, no potrebna su daljnja istraživanja prije njihove rutinske primjene (84).

Pacijentice s blagim i umjerenim oblikom OHSS-a liječe se simptomatski, uz redovite kontrole, dok je težak oblik bolesti, kao potencijalno letalna komplikacija, indikacija za hospitalizaciju. Studije su pokazale da rana paracenteza ili kuldocenteza kod pacijentica s umjerenim do teškim oblikom OHSS-a može prevenirati progresiju bolesti i smanjiti rizik za hospitalizaciju, uz značajno poboljšanje simptoma (85).

### **3.3.Perinatalne komplikacije**

Incidencija višeplođnih trudnoća veća je nakon IVF ciklusa u odnosu na spontano začeće (86). Najčešće su to dizigotni blizanci kao komplikacija DET-a, dok je veća učestalost monozigotnih blizanaca primijećena nakon transfera blastociste (87). Višeplođna je trudnoća povezana s lošijim perinatalnim ishodima, prvenstveno prijevremenim porođajem i njegovim posljedicama poput niske porođajne težine i učestalije potrebe za liječenjem na odjelima intenzivne njege. Perinatalni mortalitet, rizik od cerebralne paralize i kongenitalnih malformacija također je veći u višeplođnih u odnosu na jednoplođne trudnoće (88–90). Nekoliko je studija, uspoređujući ishod blizanačke trudnoće nakon IVF-a i one iz spontane trudnoće, pokazalo da IVF blizanci imaju bolji perinatalni ishod. Ta se spoznaja nastoji objasniti činjenicom da pacijentice koje se liječe IVF-om, imaju bolju prenatalnu skrb i nadzor nad trudnoćom te su motiviranije u odnosu na opću populaciju (91). Maternalne komplikacije, poput preeklampsije, gestacijskog dijabetesa, postpartalnog krvarenja i komplikacija carskog reza, također su češće u višeplođnih trudnoća (92). Zbog opisanih maternalnih i perinatalnih rizika, puno se truda ulaže u smanjenje incidencije višeplođnih trudnoća, kao što je naglasak na provođenju eSET-a i korištenje blažih protokola stimulacije ovulacije.

Unatoč provođenju eSET-a, primijećeno je da novorođenčad iz jednoplođne IVF trudnoće ima lošije perinatalne ishode u odnosu na spontano začetu djecu. Brojna su istraživanja dokazala veću učestalost niske porođajne težine, intrauterinog zastoja u rastu, prijevremenog

porođaja kod novorođenčadi iz jednoplodne IVF trudnoće (93). Pretpostavlja se da su uzroci tome s jedne strane parenteralne karakteristike i subfertilitet, a s druge strane jatrogeni rizici IVF liječenja (stimulacija ovulacije i kontrola ciklusa, zamrzavanje zametka, produžena kultura zametka, odabir hranidbenog medija ...) (4). Također, kod novorođenčadi iz IVF ciklusa veća je učestalost kongenitalnih malformacija koje proizlaze iz poremećaja blastogeneze (ageneza bubrega, anorektalna atrezija, defekti neuralne cijevi, holoproencefalija.) Od sporadičnih malformacija, češća je pojavnost srčanih grešaka poput atrijskog i ventrikularnog septalnog defekta. Paternalni faktori neplodnosti i uporaba ICSI-a povezani su s povećanim rizikom za hispospadiju (94). U IVF-ICSI ciklusu dokazana je i veća učestalost kromosomskih aberacija uključujući i *de novo* mikrodelecije Y-kromosoma, u odnosu na IVF bez ICSI-a (95). IVF je također povezan s većim rizikom za nastanak epigenetskih modifikacija i posljedičnih poremećaja genomskog utiska (*genomic imprinting*). Dokazana je veća učestalost Beckwith-Wiedemann, Silver-Rusell i Angelman sindroma, no njihova je pojavnost izrazito rijetka (94). Pojedine su studije pokazale moguć povećan rizik za razvoj karcinoma kod djece začete IVF-om, posljedično disregulaciji tumor supresorskih gena, no potrebna su daljna istraživanja na tom području kako bi se taj rizik potvrdio (96).

### **3.4. Ektopična i heterotopična trudnoća**

Prevalencija ektopične trudnoće uz spontano začeće je 1-2%, a češća je nakon IVF-a (2% - 8%). Najčešće sjelo ektopične trudnoće ampularna je regija jajovoda (80%), a krvarenje kao posljedica ruptur jajovoda, najčešći je uzrok maternalnog mortaliteta u prvom trimestru trudnoće (3).

Smatra se da je povećan rizik za ektopičnu trudnoću posljedica specifičnih postupaka tijekom IVF-a, ali i maternalnih faktora tj. infertiliteta (3).

Rizik za ektopičnu trudnoću povećava se s dobi žene, posebice nakon 35. godine s incidencijom od 14% kod žena s 21 godinom i 6.9% kod žena s 44 godine i više (97).



Tubarni faktor neplodnosti je, u usporedbi s ostalim uzrocima, veliki rizični čimbenik za razvoj ektopične trudnoće. Uz tubarni faktor neplodnosti prevalencija ektopične trudnoće raste i do 11% (98). Prisutnost antitijela na klamidiju i preboljela zdjelčna upalna bolest, endometrioza, prethodna ektopična trudnoća u anamnezi kao i kirurške intervencije u području jajovoda i zdjelice, također su definirani kao rizični čimbenici (99).

Stimulacija ovulacije tijekom IVF-a, pokazala se kao potencijalni rizični faktor za razvoj ektopične trudnoće. U jednoj je studiji primijećen smanjen endometralni i subendometralni protok krvi na dan HCG-a kod pacijentica koje su nakon IVF-a razvile ektopičnu trudnoću. Istražujući povezanost policističnog ovarijskog sindroma i ektopične trudnoće, Wang i suradnici potvrdili su važnu ulogu estradiola u regulaciji tubarne funkcije, poput utjecaja na frekvenciju cilijarnih kretnji i sekreciju tubarnih proteina. Suprafiziološke koncentracije estradiola tijekom ovarijske stimulacije mogle bi utjecati na ove funkcije, povećavajući rizik za ektopičnu trudnoću (100). S druge strane, rezultati jednog pregleda literature o rizičnim čimbenicima za ektopičnu trudnoću nakon IVF-a, pokazali su moguć povoljan utjecaj povišene koncentracije progesterona. Smanjenjem frekvencije materničnih kontrakcija, smanjuje se kretanje embrija prema jajovodima, a time i incidencija ektopične trudnoće (101). Treba naglasiti da su rezultati istraživanja o povezanosti stimulacije ovulacije s ektopičnom trudnoćom uglavnom kontradiktorni i najčešće proizlaze iz retrospektivnih studija ili studija slučaj-kontrola. Rezultati sistematskih analiza podataka o utjecaju različitih hormona tijekom IVF-a na ishod trudnoće, pokazali su potrebu za provođenjem nasumičnih kontroliranih studija s ektopičnom trudnoćom kao primarnim ili sekundarnim ishodom studije prije donošenja zaključaka (3).

Tehnika embriotransfera izrazito je važna za uspjeh IVF-a. Indukcija materničnih kontrakcija povezana je s lošijom stopom implantacije i većom incidencijom ektopičnih trudnoća. Jedna je nasumična kontrolirana studija pokazala da duboki fundalni transfer ima vjerojatnost od

1.5% za razvoj ektopične trudnoće po ciklusu, u usporedbi s transferom u sredinu maternične šupljine gdje je ta vjerojatnost 0.4% (102). Iako se transfer većeg broja embrija povezuje s povećanim rizikom za ektopičnu trudnoću, istraživanje koje su proveli Chai i suradnici nije pokazalo značajnu razliku u incidenciji ektopične trudnoće nakon SET-a i DET-a (103).

Osim ektopične trudnoće, nakon IVF-a je povećana i incidencija heterotopične trudnoće (istovremeno postojanje intrauterine i ektopične trudnoće). Kod heterotopične je trudnoće rizik za spontani pobačaj udvostručen i gotovo se deset puta češće inducira u odnosu na jednoplodnu intrauterinu trudnoću (104). Također, povećana je učestalost opstercikih i maternalnih komplikacija poput teškog krvarenja i hipovolemijskog šoka, ruptуре maternice u slučaju prethodnog carskog reza i prijevremenog porođaja.

Ektopična se trudnoća može liječiti medikamentozno, kirurški ili ekspektativno (1). Izbor liječenja ovisi o težini kliničkog stanja, dobi i reproduktivnim željama pacijentice. Provedeno je nekoliko studija s ciljem istraživanja utjecaja pojedinih modaliteta liječenja na sljedeći IVF ciklus i reproduktivno zdravlje žene. Iako su pojedine studije utvrdile negativan utjecaj salpingektomije na vaskularizaciju ipsilateralnog jajnika, s posljedično slabijim odgovorom na stimulaciju i manjim brojem aspiriranih folikula (105,106), rezultati novijih istraživanja nisu pokazali razliku u vrijednostima parametara ovarijske rezerve, duljini stimulacije i broja aspiriranih folikula prije i nakon salpingektomije (107). Također, medikamentozno liječenje metroteksatom nije pokazalo utjecaj na smanjenje ovarijske rezerve niti reproduktivnog potencijala žene (108).

### **3.5.Spontani pobačaj**

Incidencija spontanih pobačaja je 10 – 16 % nakon spontanog začeća, a nešto je viša nakon IVF/ICSa. Smatra se da je takva statistika posljedica ranije detekcije trudnoće (a time i više zabilježenih spontanih pobačaja) i dobi pacijentica (koja je u prosjeku 3-5 godina veća odnosu na opću populaciju) (109). Kromosomske su aberacije najčešći uzrok ranih spontanih

pobačaja (do 12. tjedna gestacije), dok je rizik za kasni spontani pobačaj (do 24. tjedna gestacije) povećan uz razvojne anomalije maternice, insuficijenciju cerviksa, insuficijenciju placente i dijagnozu antifosfolipidnog sindroma. Istraživajući rizične čimbenike i učestalost ranog i kasnog pobačaja nakon IVF-a, Hu i suradnici su primijetili veću učestalost ranijih spontanih pobačaja. U skladu s rezultatima prijašnjih studija, dob žene se pokazala kao najvažniji rizični čimbenik za spontani pobačaj (kako u općoj populaciji tako i u populaciji žena koje se liječe IVF-om). Stopa spontanih pobačaja u žena starijih od 40 godina iznosila je 37.7%, dok je u žena mlađih od 30 godina bila značajno manja. S porastom dobi žene, ovarijska se rezerva smanjuje, smanjuje se kvaliteta jajnih stanica i povećava učestalost kromosomskih aberacija (prvenstveno aneuploidija). Time se u konačnici povećava i broj aneuploidnih embrija te vjerojatnost za rani spontani pobačaj (110,111). Rezultati studije Sunkare i suradnika pokazali su da i smanjena ovarijska rezerva per se povećava rizik za spontani pobačaj. Stopa spontanog pobačaja pala je s 20 % (kod aspiracije 3 ili manje jajnih stanica) i na 13 % (kod aspiracije više od 15 jajnih stanica), bez obzira na dobnu skupinu (112). Maternalni čimbenici neplodnosti, BMI>28 i spontani pobačaj u anamnezi, također povećavaju vjerojatnost spontanog pobačaja (112,113). Nekoliko je studija istraživalo povezanost stimulacije ovulacije i smanjene receptivnosti endometrija. Haouzi i suradnici primjetili su da je ekspresija pojedinih endometralnih kemokina i faktora rasta različita između prirodnog i stimuliranog ciklusa. Te su razlike jače izražene prilikom stimulacije ovulacije s GnRH agonist protokolom, sugerirajući da protokol s GnRH antagonistom stvara endometralno okruženje sličnije onom u prirodnom ciklusu (114). Također, nekoliko je studija potvrdilo veću vjerojatnost postizanja trudnoće u sekundarnom ciklusu (nakon kriopohrane zametka), u odnosu na svježi autoloni ciklus (34,115). Međutim, taj bi povećani uspjeh mogao biti i posljedica odabira najkvalitetnijih zametaka za zamrzavanje kao i produžene kulture embrija s ciljem provjere adekvatnog razvoja prije transfera. Nadalje,

rezultati istraživanja koje su proveli Shapiro i suradnici, proučavajući stopu implantacije nakon sekundarnog ciklusa s produženom kulturom do blastociste i svježeg ciklusa s transferom u stadiju blastociste, pokazali su značajno veću stopu trudnoće (84%) i implantacije (70.8%) u sekundarnom ciklusu. Nakon podešavanja čimbenika zabune, pokazalo se da je takav ishod najvjerojatnije posljedica bolje receptivnosti endometrija u sekundarnom ciklusu (116).

Rezultati metaanalize, koju su proveli Gelbaya i suradnici, nisu pokazali utjecaj SET-a i DET-a na povećanje ili smanjenje rizika za spontani pobačaj (86).

#### 4.Zaključak

Izvantjelesna oplodnja je, uz intracitoplazmatsku mikroinjekciju spermija, najvažnija metoda medicinski potpomognute oplodnje, a primjenjuje se u 70% svih uzroka bračne neplodnosti. Unatoč tehnološkom napretku i razvoju brojnih embrioloških i kliničkih metoda koje poboljšavaju rezultate, postupak izvantjelesne oplodnje i dalje prate brojne komplikacije i rizici poput ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma, lošijih perinatalnih ishoda, veće učestalosti spontanih pobačaja te ektopične i heterotopične trudnoće. Kako je u podlozi liječenja primarni ili sekundarni infertilitet i njegovi uzroci, koji su sami po sebi povezani s većim rizikom za razvoj komplikacija i lošijim klinički ishodom, u analizama nije lako razlučiti do koje je mjere određena komplikacija posljedica postupaka izvantjelesne oplodnje. Individualizirani pristup, informiranje neplodnog para o mogućim rizicima i komplikacijama pojedinih postupaka koje IVF obuhvaća te odabir najmanje rizičnog modaliteta liječenja, nužno je da bi postupak izvantjelesne oplodnje bio siguran, a krajnji cilj, tj. rađanje zdravog djeteta, bio ispunjen.

## 5.Zahvale

Zahvaljujem se svojoj mentorici, prof. dr. sc. Marini Šprem Goldštajn, na suradnji i stručnom vodstvu tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojim dragim prijateljima koji su uvijek bili tu za mene.

Posebnu zahvalu dugujem svojim roditeljima, bez čije ljubavi, podrške i razumijevanja ništa od ovog ne bi bilo moguće.

## 6.Literatura

1. Šimunić V. i sur. Ginekologija. Zagreb: Naklada Lijevak; 2001.
2. Šimunić V. i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost-Medicinski potpomognuta oplodnja, IVF. Zagreb: Školska knjiga; 2012.
3. Refaat B, Dalton E, Ledger WL. Ectopic pregnancy secondary to in vitro fertilisation-embryo transfer: Pathogenic mechanisms and management strategies. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;13(1):1–18.
4. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Söderström-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;19(2):87–104.
5. Niederberger C, Pellicer A, Cohen J, Gardner DK, Palermo GD, O'Neill CL, et al. Forty years of IVF. *Fertil Steril.* 2018;110(2):185-324.e5.
6. Frydman R. Development of assisted reproductive medicine in Europe. *Fertil Steril.* 2018;110(1):12–3.
7. SART: 2016 National summary report. Dostupno na:  
[https://www.sartcorsonline.com/rptCSR\\_PublicMultYear.aspx?reportingYear=2016#patient-first-attempt](https://www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultYear.aspx?reportingYear=2016#patient-first-attempt)
8. Šimunić V. Kliničke smjernice za medicinski pomognutu oplodnju. *Medix.* 2019; Br. 104/105.

9. Huang J, Rosenwaks Z. Assisted Reproductive Techniques. U: Rosenwaks Z, Wassarman PM, ur. Human Fertility - Methods and Protocols. New York: Humana Press; 2014. Str. 171-231.
10. Rooney KL, Domar AD. The impact of lifestyle behaviors on infertility treatment outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26(3):181–5.
11. Mansour R, Aboulghar M, Serour G. Dummy embryo transfer: A technique that minimizes the problems of embryo transfer and improves the pregnancy rate in human in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1990;54(4):678–81.
12. Wolff M Von. The role of Natural Cycle IVF in assisted reproduction, *Best Practice&Research Clinical Endocrinology&Metabolism*, <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.10.005>.
13. Hg A, Ma Y, Ro A, Brown J, Ws L, Fj B. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD001750. doi: 10.1002/14651858.CD001750.pub4.
14. Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, Toftager M, Pinborg A, Homburg R, et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF : a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum Reprod Update.* 2017;1–20.
15. Klerk C De, Macklon NS, Heijnen EMEW, Eijkemans MJC, Fauser BCJM, Passchier J, et al. The psychological impact of IVF failure after two or more cycles of IVF with a mild versus standard treatment strategy. *Hum Reprod.* 2007;22(9):2554–8.
16. Passchier J, Velde ER Te, Macklon NS, Fauser BCJM. Articles A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation : a randomised non-inferiority trial. *The Lancet.* 2007; 369:743–9.



17. Baart EB, Martini E, Eijkemans MJ, Opstal D Van, Beckers GM, Verhoeff A, et al. Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo : a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2007;22(4):980–8.
18. Devroey P, Bourgain C, Macklon NS, Fauser BCJM. Reproductive biology and IVF : ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15(2).
19. Buckett WM. A review and meta-analysis of prospective trials comparing different catheters used for embryo transfer. *Fertil Steril.* 2006;85(3):728–34.  
  
doi:10.1016/j.fertnstert.2005.08.031
20. Matorras R, Mendoza R, Expo A. Influence of the time interval between embryo catheter loading and discharging on the success of IVF. *Hum Reprod.* 2004;19(9):2027–30.doi:10.1093/humrep/deh366
21. Coroleu B, Barri PN, Carreras O, Marti F, Hereter L, Parera N, et al. The influence of the depth of embryo replacement into the uterine cavity on implantation rates after IVF : a controlled , ultrasound-guided study. *Hum Reprod.* 2002;17(2):341–6.  
  
doi:10.1093/humrep/17.2.341
22. The ineffective loading process of the embryo transfer catheter alters implantation and pregnancy. *Fertil Steril.* 2001;76(3):630–2.
23. Urman B, Yakin K, Ata B, Isiklar A, Sc M, Balaban B, et al. Effect of hyaluronan-enriched transfer medium on implantation and pregnancy rates after day 3 and day 5 embryo transfers : a prospective randomized study. *Fertil Steril.* 2008;90(20).  
  
doi:10.1016/j.fertnstert.2007.07.1294

24. Society A, Technology AR, States U. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer : a committee opinion. *Fertil Steril*. 2017;107(4):11–3.  
doi:10.1016/j.fertnstert.2017.02.107
25. Thurin A, Hausken J, Hillensjo T, Jablanowska B, PinborgS, Strandell A, et al. Elective Single-Embryo Transfer versus Double-Embryo Transfer in in Vitro Fertilization. *N Engl J Med*. 2004;351(23):2392-402. doi:10.1056/NEJMoa041032
26. Committee P, Reproductive A, Committee P, Society A. Elective single-embryo transfer. *Fertil Steril* [Internet]. 2012;97(4):835–42. Dostupno na:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.11.050>
27. Gardner DK, Surrey E, Leitz A, Stevens J, Schoolcraft WB. Single blastocyst transfer : a prospective randomized trial. *Fertil Steril*. 2004;81(3).  
doi:10.1016/j.fertnstert.2003.07.023
28. Papanikolaou EG, Elke D, Verheyen G, Velde H Van De, Camus M, Steirteghem A Van, et al. Live birth rate is significantly higher after blastocyst transfer than after cleavage-stage embryo transfer when at least four embryos are available on day 3 of embryo culture . A randomized prospective study. *Hum Reprod*. 2005;20(11):3198–203. doi:10.1093/humrep/dei217
29. Marek D, Langley M, Gardner DK, Phil D, Confer N, Doody KM, et al. Introduction of blastocyst culture and transfer for all patients in an in vitro fertilization program.*Fertil Steril*.1999;72(6):1035–40.
30. Gardner DK, Lane M. Culture and selection of viable blastocysts : a feasible proposition for human IVF?. *Hum Reprod Update*. 1997;3(4):367–82.

31. Menezo YJ, Hamamah S, Hazout A, Dale B. Time to switch from co-culture. *Hum Reprod.* 1998;13(8):2043–4. doi:10.1093/humrep/13.8.2043
32. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, Labarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, et al. Oocyte , embryo and blastocyst cryopreservation in ART : systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitri fi cation to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod.* 2016;1–17. doi: 10.1093/humupd/dmw038
33. Abdelhafez FF, Desai N, Abou-setta AM, Falcone T, Goldfarb J. Slow freezing , vitrification and ultra-rapid freezing of human embryos : a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2010;20(2):209–22. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2009.11.013>
34. Roque M, Lattes K, Serra S, Checa MA, Geber S, Carreras R, et al. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles : a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013; 99(1):156-62. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.09.003
35. Martínez-conejero JA, Simón C, Pellicer A, Horcajadas JA. Outlook Is ovarian stimulation detrimental to the endometrium ? *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2007;15(1):45–50. Dostupno na: [http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60690-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60690-6)
36. Belva F, Bonduelle M, Roelants M, Verheyen G, Landuyt L Van. Neonatal health including congenital malformation risk of 1072 children born after vitrified embryo transfer. *Hum Reprod.* 2016;31(7):1610-20. doi: 10.1093/humrep/dew103
37. Sullivan-pyke C, Dokras A. Preimplantation Genetic Screening and Preimplantation Genetic Diagnosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(1):113-125. doi:10.1016/j.ogc.2017.10.009

38. Cohen J, Wells D, Munné S. Removal of 2 cells from cleavage stage embryos is likely to reduce the efficacy of chromosomal tests that are used to enhance implantation rates. *Fertil Steril*. 2007;87(3). doi:10.1016/j.fertnstert.2006.07.1516
39. Bielanska M, Tan SL, Ao A. Chromosomal mosaicism throughout human preimplantation development in vitro : incidence , type , and relevance to embryo outcome. *Hum Reprod*.2002;17(2):413–9. doi:10.1093/humrep/17.2.413
40. Wikland M, Enk L, Hamberger L. Transvesical and Transvaginal Approaches for the Aspiration of Follicles by Use of Ultrasound. *Ann N Y Acad Sci*. 1985;442(1):182–94.
41. Özaltın S, Kumbasar S, Savan K. Evaluation of complications developing during and after transvaginal ultrasound — guided oocyte retrieval. *Ginekol Pol*. 2018;89(1):1–6. doi:10.5603/GP.a2018.0001
42. Levi-Setti PE, Cirillo F, Scolaro V, Morengi E, Heilbron F, Girardello D, et al. Appraisal of clinical complications after 23,827 oocyte retrievals in a large assisted reproductive technology program. *Fertil Steril*. 2018;109(6):1038-1043.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.02.002
43. Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G, Miele M, Nardelli GB, Cherchi PL. Blood loss following noncomplicated transvaginal oocyte retrieval for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2001;76(1):205–6.
44. Liberty G, Hyman JH, Eldar-Geva T, Latinsky B, Gal M, Margalioth EJ. Ovarian hemorrhage after transvaginal ultrasonographically guided oocyte aspiration: a potentially catastrophic and not so rare complication among lean patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2010;93(3):874–9. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.10.028>

45. El-Shawarby SA, Margara RA, Trew GH, Laffan MA, Lavery SA. Thrombocytopenia and hemoperitoneum after transvaginal oocyte retrieval for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2004;82(3):735–7. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.01.044
46. Moayeri SE, Coutre SE, Ramirez EJ, Westphal LM. Von Willebrand disease presenting as recurrent hemorrhage after transvaginal oocyte retrieval. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(4):10–1. doi:10.1016/j.ajog.2007.01.025
47. Nouri K, Walch K, Promberger R, Kurz C, Tempfer CB, Ott J. Severe haematoperitoneum caused by ovarian bleeding after transvaginal oocyte retrieval: A retrospective analysis and systematic literature review. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2014;29(6):699–707.  
  
Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.08.008>
48. Moini A, Riazi K, Amid V, Ashrafi M, Tehraninejad E, Madani T, et al. Endometriosis may contribute to oocyte retrieval-induced pelvic inflammatory disease: Report of eight cases. *J Assist Reprod Genet*. 2005;22(7):307–9. doi:10.1007/s10815-005-6003-2
49. Nazari A, Askari HA, Check JH, O'Shaughnessy A. Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancy in in vitro fertilization *Fertil Steril*.1993;60(5):919–21.
50. Pope CS, Cook EK, Army M, Novak A, Grow DR. Influence of embryo transfer depth on in vitro fertilization and embryo transfer outcomes. *Fertil Steril*. 2004;81(1):51–8.
51. Bennet Stephen, Waterstone John, Parsons John CS. Two Cases of Cervical Pregnancy Following in Vitro Fertilization and Embryo Transfer to the Lower Uterine Cavity. *J Assist Reprod Genet*. 1993;10(1):100–3.

52. Abou-setta AM, Mansour RT, Al-inany HG, Aboulghar MM, Aboulghar MA, Serour GI. Among women undergoing embryo transfer , is the probability of pregnancy and live birth improved with ultrasound guidance over clinical touch alone ? A systemic review and meta-analysis of prospective randomized trials. *Fertil Steril.* 2007;88(2):333–41. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.11.161
53. Fanchin R, Righini C, Taylor S, Ziegler D De, Olivennes F, Frydman R. Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1998;13(7):1968–74. doi:10.1093/humrep/13.7.1968
54. Karavani G, Ben-Meir A, Shufaro Y, Hyman JH, Revel A. Transvaginal ultrasound to guide embryo transfer: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2017;107(5):1159–65. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.01.023
55. Larue L, Keromnes G, Massari A, Roche C, Moulin J, Gronier H, et al. Transvaginal ultrasound-guided embryo transfer in IVF. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017;46(5):411–6. doi:10.1016/j.jogoh.2017.02.015
56. Ferreri dos Anjos J, Portillo Osorio EG, Peñarrubia J, Vidal E, Fábregues F. Transmyometrial embryo transfer as a useful method to overcome difficult embryo transfers - a single-center retrospective study. *JBRA Assist Reprod.* 2018;22(2):134–8. doi: 10.5935/1518-0557.20180029
57. Goudas VT, Hammitt DG, Damario MA, Session DR, Singh AP, Dumesic DA. Blood on the embryo transfer catheter is associated with decreased rates of embryo implantation and clinical pregnancy with the use of in vitro fertilization – embryo transfer. *Fertil Steril.* 1998;70(5):878–82.

58. Wallach EE, Mains L, Voorhis BJ Van. Optimizing the technique of embryo transfer. *Fertil Steril* [Internet]. 2010;94(3):785–90. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.03.030>
59. Miller KL, Frattarelli JL. The pre-cycle blind mock embryo transfer is an inaccurate predictor of anticipated embryo transfer depth. *J Assist Reprod Genet.* 2007;24(2–3):77–82. doi:10.1007/s10815-006-9098-1
60. Katariya KO, Bates GW, Robinson RD, Arthur NJ, Propst AM. Does the timing of mock embryo transfer affect in vitro fertilization implantation and pregnancy rates ?. *Fertil Steril.* 2007;88(5):1462–4. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.12.057
61. Groutz A, Lessing JB, Wolf Y. Cervical dilatation during ovum pick-up in patients with cervical stenosis : effect on pregnancy outcome in an in vitro fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril.* 1997;0282(97):909–11.
62. Selman H, Mariani M, Barnocchi N, Arena S, Pizzasegale S, Brusco GF, et al. Examination of bacterial contamination at the time of embryo transfer , and its impact on the IVF / pregnancy outcome. *J Assist Reprod Genet.* 2007;395–9.  
doi: 10.1007/s10815-007-9146-5
63. Egbase PE, Udo EE, Grudzinskas JG. Prophylactic antibiotics and endocervical microbial inoculation of the endometrium at embryo transfer. *Lancet.* 1999;354:651–2.
64. Gómez R, Soares SR, Busso C, Garcia-Velasco JA, Simón C, Pellicer A. Physiology and Pathology of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Semin Reprod Med.* 2010 Nov;28(6):448-57. doi: 10.1055/s-0030-1265670

65. Fiedler K, Ezcurra D. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. *Reprod Biol Endocrinol.*2012;1–10. doi: 10.1186/1477-7827-10-32.
66. Kwee J, Elting ME, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB. Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol.*2007;10:1–10. doi:10.1186/1477-7827-5-9
67. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Chb MB. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril [Internet].* 2009;92(5):1586–93. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.08.127>
68. Tarlatzi TB, Venetis CA, Devreker F, Englert Y, Delbaere A. What is the best predictor of severe ovarian hyperstimulation syndrome in IVF? A cohort study. *J Assist Reprod Genet.* 2017 Oct; 34(10): 1341–1351. doi: 10.1007/s10815-017-0990-7
69. Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, Fatemi HM, et al. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2006;85(1). doi:10.1016/j.fertnstert.2005.07.1292
70. Pouly JL, Olivennes F, Massin N, Celle M, Caizergues N, Contard F. Usability and utility of the CONSORT calculator for FSH starting doses : a prospective observational study. *Reprod Biomed Online [Internet].* 2015;31(3):347–55. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.06.001>



71. Olivennes F, Trew G, Borini A, Broekmans F, Arriagada P. inferiority study of the CONSORT algorithm for individualized dosing of follitropin alfa. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2015;30(3):248–57. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.11.013>
72. Segal S, Casper RF. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus human chorionic gonadotropin for triggering follicular maturation in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1992;57(6):1254–8.
73. Humaidan P, Papanikolaou EG, Tarlatzis BC. GnRHa to trigger final oocyte maturation : a time to reconsider. *Hum Reprod*. 2009;00(0):1–6.  
doi: 10.1093/humrep/dep246
74. Kol S. Luteolysis induced by a gonadotropin- releasing hormone agonist is the key to prevention of ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril*. 2004;81(1):1–5.
75. Van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD009154. doi: 10.1002/14651858.CD009154.pub2
76. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment. *Hum Reprod*. 2011;26(10):2593–7. doi: 10.1093/humrep/der251
77. Fatemi HM, Ph D, Popovic-todorovic B, Ph D. Severe ovarian hyperstimulation syndrome after gonadotropin-releasing hormone ( GnRH ) agonist trigger and “ freeze-all ” approach in GnRH antagonist protocol. *Fertil Steril* [Internet]. 2014;101(4):1008–11. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.01.019>

78. Abbara A, Clarke SA, Dhillon WS. Novel Concepts for Inducing Final Oocyte Maturation in In Vitro Fertilization Treatment. *Endocr Rev.* 2018 Oct 1;39(5):593-628. doi: 10.1210/er.2017-00236.
79. 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 Sep;100(9):3322-31. doi: 10.1210/jc.2015-2332 .
80. Abbara A, Clarke S, Islam R, Prague JK, Comminos AN, Narayanaswamy S, et al. ORIGINAL ARTICLE Reproductive endocrinology A second dose of kisspeptin-54 improves oocyte maturation in women at high risk of ovarian hyperstimulation syndrome : a Phase 2 randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2017 Sep; 32(9): 1915–1924. doi: 10.1093/humrep/dex253.
81. Kamath MS, Maheshwari A, Bhattacharya S, Ky L, Gibreel A. Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 2;11:CD008528. doi: 10.1002/14651858.CD008528.pub3
82. Abdallah R, Kligman I, Davis O, Rosenwaks Z. Withholding Gonadotropins Until Human Chorionic Gonadotropin Administration. *Semin Reprod Med.* 2010 Nov;28(6):486-92. doi: 10.1055/s-0030-1265675
83. Tang H, Hunter T, Hu Y, Zhai SD, Sheng X, Hart RJ.. Cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;(2):CD008605. doi: 10.1002/14651858.CD008605.pub2

84. Youssef MA<sup>1</sup>, Mourad S. Volume expanders for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 31;(8):CD001302. doi: 10.1002/14651858.CD001302.pub3
85. Payson MD, Segars JH, D M. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome : an unrecognized compartment syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2010;94(4):1392–8. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.07.1662>
86. Gelbaya TA, Tsoumpou I, Nardo LG, D M. The likelihood of live birth and multiple birth after single versus double embryo transfer at the cleavage stage : a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet]. 2010;94(3):936–45. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.04.003>
87. Milki AA, Jun SH, Hinckley MD, Behr B, Giudice LC, Westphal LM. Incidence of monozygotic twinning with blastocyst transfer compared to cleavage-stage transfer. *Fertil Steril*. 2003;79(3):503–6.
88. Alexander GR, Wingate MS, Salihu H, Kirby RS. Fetal and Neonatal Mortality Risks of Multiple Births. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2005;32:1–16.  
  
doi:10.1016/j.ogc.2004.10.005
89. Pharoah POD. Risk of Cerebral Palsy in Multiple Pregnancies. *Clin Perinatol*. 2006;32(1):301–13. doi:10.1016/j.clp.2006.03.017
90. Salihu HM, Aliyu MH, Rouse DJ, Kirby RS, Alexander GR. Potentially Preventable Excess Mortality Among Higher-Order Multiples. *Obstet Gynecol*. 2003;102(4):679–84.

91. Srebnik N, Miron-Shatz T, Rolison JJ, Hanoch Y, Tsafirir A. Physician recommendation for invasive prenatal testing: The case of the “precious baby.” *Hum Reprod.* 2013;28(11):3007–11. doi: 10.1093/humrep/det354
92. Ombelet W, De Sutter P, Van der Elst J, Martens G. Multiple gestation and infertility treatment: Registration, reflection and reaction - The Belgian project. *Hum Reprod Update.* 2005;11(1):3–14. doi:10.1093/humupd/dmh048
93. Declercq E, Luke B, Belanoff C, Cabral H, Diop H, Gopal D, et al. Perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology: The Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (MOSART). *Fertil Steril* [Internet]. 2015;103(4):888–95. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.119>
94. Simpson JL. Birth defects and assisted reproductive technologies. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2014;19(3):177–82. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2014.01.001>
95. Bonduelle M, Van Assche E, Joris H, Keymolen K, Devroey P, Van Steirteghem A, et al. Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod.* 2002;17(10):2600–14. doi:10.1093/humrep/17.10.2600
96. Hock D, Lim K, Maher ER. Genomic Imprinting Syndromes and Cancer [Internet]. 1st ed. Vol. 70, *Epigenetics and Cancer, Part A*. Elsevier Inc.; 2010. 145–175 p. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-380866-0.60006-X>
97. Rana P, Kazmi I, Singh R, Afzal M, Al-Abbasi FA, Aseeri A, et al. Ectopic pregnancy: A review. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288(4):747–57. doi: 10.1007/s00404-013-2929-

98. Malak M, Tawfeeq T, Holzer H, Tulandi T. Risk Factors for Ectopic Pregnancy After In Vitro Fertilization Treatment. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2011;33(6):617–9.  
doi: 10.1016/S1701-2163(16)34910-6
99. Li C, Meng CX, Zhao WH, Lu HQ, Shi W, Zhang J. Risk factors for ectopic pregnancy in women with planned pregnancy: A case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2014;181:176–82. Dostupno na:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.07.049>
100. Wang J, Wei Y, Diao F, Cui Y, Mao Y, Wang W, et al. The association between polycystic ovary syndrome and ectopic pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(2):139.e1-139.e9.  
doi: 10.1016/j.ajog.2013.05.007
101. Chang HJ, Suh CS. Ectopic pregnancy after assisted reproductive technology : what are the risk factors ?. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010 Jun;22(3):202-7.  
doi:10.1097/GCO.0b013e32833848fd
102. Nazari A, Askari HA, Check JH, O’Shaughnessy A. Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancy in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2016;60(5):919–21.
103. Chai J, Yeung TW, Lee VC, Li RH, Lau EY, Yeung WS, et al. Live birth rate, multiple pregnancy rate, and obstetric outcomes of elective single and double embryo transfers : Hong Kong experience. *Hong Kong Med J*. 2014;20(2). doi: 10.12809/hkmj134065
104. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. A comparison of heterotopic and intrauterine-only pregnancy outcomes after assisted reproductive technologies in the United States from 1999 to 2002. *Fertil Steril*. 2007;87(2). doi:10.1016/j.fertnstert.2006.06.037

105. Sezik M, Ozkaya O, Demir F, Sezik HT, Kaya H. Total salpingectomy during abdominal hysterectomy : Effects on ovarian reserve and ovarian stromal blood flow. *J Obstet Gynaecol Res.*2007;33(6):863–9. doi:10.1111/j.1447-0756.2007.00669.x
106. Lass A, Ellenbogen A, Croucher C, Trew G, Margara R, Becattini C, et al. Effect of salpingectomy on ovarian response to superovulation in an in vitro fertilization – embryo transfer program. *Fertil Steril.* 1998;70(6):1035–8.
107. Ni L, Sadiq S, Mao Y, Cui Y, Wang W, Liu J. Influence of various tubal surgeries to serum antimullerian hormone level and outcome of the subsequent IVF-ET treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2013;3590(4):345–9. doi: 10.3109/09513590.2012.743004
108. Wisner A, Gilbert A, Nahum R, Orvieto R, Haas J, Hourvitz A, et al. Effects of treatment of ectopic pregnancy with methotrexate or salpingectomy in the subsequent IVF cycle. *Reprod Biomed Online [Internet].* 2013;26(5):449–53. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.01.018>
109. Wang JX, Norman RJ, Wilcox AJ. Incidence of spontaneous abortion among pregnancies produced by assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 2004;19(2). doi:10.1093/humrep/deh078
110. Hu L, Du J, Lv H, Zhao J, Chen M, Wang Y, et al. Influencing factors of pregnancy loss and survival probability of clinical pregnancies conceived through assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;1–12. doi: 10.1186/s12958-018-0390-6
111. Jia CW, Wang L, Lan YL, Song R, Zhou LY, Yu L, et al. Aneuploidy in Early Miscarriage and its Related Factors. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(20):2772–6. doi: 10.4103/0366-6999.167352

112. Sunkara SK, Khalaf Y, Maheshwari A, Seed P, Coomarasamy A. Association between response to ovarian stimulation and miscarriage following IVF : an analysis of 124 351 IVF pregnancies. *Hum Reprod.* 2014;29(6):1218–24. doi: 10.1093/humrep/deu053
113. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 1999;14(11):2868–71. doi:10.1093/humrep/14.11.2868
114. Haouzi D, Assou S, Dechanet C, Anahory T, Dechaud H, De Vos J , et al. Controlled Ovarian Hyperstimulation for In Vitro Fertilization Alters Endometrial Receptivity in Humans : Protocol Effects. *Biol Reprod.* 2010 Apr;82(4):679-86. doi: 10.1095/biolreprod.109.081299
115. Shapiro BS1, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Ross R. Contrasting patterns in in vitro fertilization pregnancy rates among fresh autologous , fresh oocyte donor , and cryopreserved cycles with the use of day 5 or day 6 blastocysts may reflect differences in embryo-endometrium synchrony. *Fertil Steril.* 2008;89(1). doi:10.1016/j.fertnstert.2006.08.092
116. Shapiro BS1, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C, Thomas S. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization : a prospective randomized trial comparing fresh and frozen – thawed embryo transfer in normal responders. *Fertil Steril [Internet].* 2011;96(2):344–8. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.050>

## 7.Životopis

Zovem se Iva Matotek. Rođena sam 18.05.1993. godine u Čakovcu gdje sam pohađala i završila osnovnu školu (III.OŠ Čakovec) te opću gimnaziju (Gimnazija Josipa Slavenskog Čakovec). 2012.godine upisala sam prvu godinu integriranog studija biologije i kemije na Prirodoslovno - matematičkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. 2013. godine prekinula sam školovanje na Prirodoslovno - matematičkom fakultetu i upisala prvu godinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu kao redovni student. Tijekom studiranja na Medicinskom fakultetu bila sam demonstrator na Katedri za pedijatriju, član i dio vodstva Studentske sekcije za kardiologiju i aktivan član CroMSIC-a. Tijekom akademske godine 2017./2018. bila sam vršnjački edukator u sklopu projekta Mentalno zdravlje mladih - Pogled u sebe. 2018. godine prisustvovala sam Simpoziju o mentalnom zdravlju, 12. kongresu Hrvatskog kardiološkog društva i Danima humane genetike – prof. dr. sc. Ljiljane Zergollern – Čupak. Također, bila sam pasivni sudionik studentskog kongresa CROSS 15 2019.godine. Aktivno se služim engleskim jezikom. Hobiji su mi plesanje, fitness, odbojka, glazba, putovanja i kuhanje za moje najmilije.