

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Nebojša Zečević

**MATERNALNI I PERINATALNI ISHODI TRUDNOĆA NASTALIH VANTELESNOM
OPLODNJOM KOD ŽENA STARIJEG ŽIVOTNOG DOBA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2016. godine

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Nebojša Zečević

**MATERNAL AND PERINATAL OUTCOMES OF PREGNANCIES OF PATIENTS WITH
ADVANCED MATERNAL AGE RESULTED FROM IVF PROCEDURES**

DOCTORAL DISERTATION

Belgrade, 2016

MENTOR: Prof. dr Snežana Rakić, specijalista ginekologije i akušerstva, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. **Prof. dr Mladenko Vasiljević**, specijalista ginekologije i akušerstva, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

2. **Doc. dr Aleksandar Jurišić**, specijalista ginekologije i akušerstva, docent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

3. **Prof. dr Slaviša Stanišić**, specijalista ginekologije i akušerstva, redovni profesor na Medicinskom fakultetu u Kosovskoj Mitrovici

Želim, od srca, da se zahvalim:

Mentoru, prof. dr Snežani Rakić na podršci i saradnji prilikom izbora kao i tokom izrade doktorske teze

Prof. dr Goranu Trajkoviću , na dragocenoj pomoći prilikom statističke obrade podataka

Koleginici dr Ani Mijailović i Snežani Svetožarević, koje su mi pomagale prilikom pisanja teze

Porodici i prijateljima, na nesebičnoj podršci.

MATERNALNI I PERINATALNI ISHODI TRUDNOĆA NASTALIH VANTELESNOM OPLODNJOM KOD ŽENA STARIJEG ŽIVOTNOG DOBA

Sažetak

Uvod

U životu modernih žena primećen je rastući trend ka odlaganju rađanja, tako da je evidentan sve veći broj žena u odmakloj životnoj dobi koje pokušavaju da ostvare trudnoću (1). Usled navedenog, metode vantelesne oplodnje (VTO), doživele su ekspanziju (8). koje nude priliku velikom broju parova da se ostvare u ulozi roditelja. Mogućnosti koje nudi savremena medicina povezane su i sa potencijalnim rizicima kako po majku, tako i po plod odnosno dete (10). Kada su u pitanju majke, rizici proističu iz interakcije stresogenih činilaca koje trudnoća uopšteno nosi i osobenosti pozne životne dobi majki po sebi. Iako je proučavanje povezanosti asistiranih reproduktivnih tehnologija sa zdravljem majke i njenog potomstva predmet retrospektivnih studija još od prve bebe nastale ovom metodom 1978. godine (34) dobijeni rezultati se odlikuju izvesnim stepenom nekonzistentnosti, pa i protivurečnosti. Najveća razlikovanja su dobijena prilikom poređenja različitih zajednica i etniciteta, što čini veoma značajnim pokretanje studije ovog tipa na nacionalnom nivou.

Materijal i metode

Sprovedena je kohortna studija u koju su uključene sve trudnice starije od 40 godina koje su u toku trudnoće bile hospitalizovane na Ginekološko-akušerskoj klinici „Narodni front“ u Beogradu, u periodu od 01. januara 2007. godine do 31. decembra 2015. godine. Jednu kohortu činile su trudnice kod kojih je uradjena IVF procedura, a drugu, kontrolnu kohortu one kod kojih je trudnoća ostvarena prirodnim putem.

Rezultati

U studiju je uključeno ukupno 672 pacijentkinje, od čega su ispitivanu grupu činile 372 pacijentkinje, a kontrolnu 300 pacijentkinja koje su ostvarile trudnoću prirodnim putem. Pokazano je da su hronična oboljenja pre trudnoće (hipitireoza, dijabetes mellitus tip II), kao poremećaji zdravlja tokom trudnoće (gestacijska hipertenzija, GDM, placenta previa) značajno češći kod pacijentkinja koje su trudnoću ostvarile vantelesnom oplodnjom. Takođe, višeploidne trudnoće češće su u ispitivanoj grupi, kao i operativno završavanje trudnoće (94,4% pacijentkinja), za razliku od kontrolne grupe gde je carskim rezom porođeno 52% pacijentkinja. Deca rođena iz trudnoća koje su nastale vantelesnom oplodnjom imaju lošiji ishod na rođenju, odnosno manju APGAR ocenu težinu. Takođe, u ispitivanoj grupi zabeleženo je više slučajeva urođenih anomalija novorđenčadi, kao i veći broj prevremeno rođenih beba.

Zaključak

Trudnoće ostvarene procesom vantelesne oplodnje kod žena uznapredovale životne dobi nose znatno veću stopu rizika za maternalni i fetalni mortalitet i morbiditet.

Ključne reči: maternalni morbiditeti, perinatalni ishod, carski rez, vantelesna oplodnja

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Ginekologija i akušerstvo, Perinatologija

MATERNAL AND PERINATAL OUTCOMES OF PREGNANCIES OF PATIENTS WITH ADVANCED MATERNAL AGE RESULTED FROM IVF PROCEDURES

Abstract

Introduction

In the life of modern women it is noticed a growing trend of postponing childbearing (1). Due to the fact mentioned above, the In Vitro Fertilization (IVF), has experienced an expansion (8), offering the opportunity to a large number of couples to accomplish the parental role. The possibilities offered by modern medicine are associated with potential risks both for mother and for the fetus or a child (10). As for the mothers, the risks arising from the interaction of stressful factors that generally carries the pregnancy and characteristics of late maternal age itself. Although the study of the relationship between assisted reproductive technology, health of the mother and her offspring is the subject to retrospective studies since the first baby resulting from this method in 1978 (34). The results obtained are characterized by a degree of inconsistency and even contradictions. The biggest distinction are obtained when comparing different communities and ethnicity, which makes it very important performing this type of study on a national level.

Method

We performed a cohort study in which we have included all pregnant women older than 40, who were hospitalized in Gynecology and Obstetrics Clinic "Narodni front", Belgrade since January 1st 2007 to December 31st 2015. Study cohort consisted of patients who underwent ART procedure, and the control group was formed of patients who have accomplished their pregnancy naturally.

Results

The study included a total of 672 patients, of which study group consisted of 372 patients and the control group of 300 patients who achieved pregnancy naturally. It has been shown that chronic diseases before pregnancy (hypertension, diabetes mellitus type II), as well as health disorders during pregnancy (gestational hypertension, GDM, placenta previa) were significantly more common in patients who have achieved pregnancy by in vitro fertilization. Furthermore, multiple pregnancies are more common in the study group, as well as the Cesarean Section (94.4% patients), in contrast to the control group where the rate of Cesarean section was 52%. Newborns which were born from pregnancies that were achieved by in vitro fertilization have worse outcomes at birth and lower APGAR score. Also, in the study group there were several cases of congenital anomalies, and a large number of premature babies.

Conclusions

Pregnancies achieved by in vitro fertilization process in women with advanced maternal age are at the higher risk of maternal and fetal mortality and morbidity

Key words: advanced maternal age, maternal morbidities, perinatal outcome, cesarean section, in vitro fertilization

Naučna oblast: Medicine

Uža naučna oblast: Gynecology and Obstetrics, Perinatology

Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1. Uznapredovala životna dob.....	1
1.2. Arteficialne reproduktivne tehnologije.....	2
1.3. Zakonske regulative u Srbiji.....	3
1.4. Komorbiditeti majke.....	4
1.4.1. Hipertenzivni poremećaji u trudnoći.....	4
1.4.1.1. Preeklampsija i eklampsija.....	6
1.4.1.2. Gestacijska hipertenzija.....	8
1.4.2. Kardiovaskularna oboljenja.....	9
1.4.3. Poremećaj glukoregulacije.....	10
1.4.3.1. Gestacijski dijabetes mellitus.....	10
1.4.3.2. Pregestacijski dijabetes.....	11
1.4.4. Bolesti štitaste žlezde.....	11
1.4.5. Trombofilije.....	13
1.4.6. Puerperalne komplikacije.....	16
1.4.7. Postpartalno krvarenje.....	17
1.4.8. Embolija.....	18
1.4.9. Carski rez.....	19
1.5. Perinatalni ishodi novorođenčadi.....	19
2. Ciljevi istraživanja.....	19
3. Materijal i metode.....	20
3.1. Tip studije, vreme, mesto istraživanja i ispitanice.....	20
3.2. Kriterijumi za uključivanje I isključivanje iz studije.....	20
3.3. Ispitivane varijable.....	20
3.4. Prikupljanje podataka.....	21
3.5. Statistička obrada podataka.....	22
4. Rezultati.....	22
4.1. Deskripcija ispitivane populacije.....	22
4.2. Ginekološka oboljenja i ginekološke intervencije ispitivane populacije.....	25
4.3. operacije / intervencije neginekološke prirode.....	26

4.4. Hronična oboljenja ispitivane populacije.....	27
4.5. Bolesti majke tokom trudnoće.....	28
4.6. Prenatalna dijagnostika.....	29
4.7. Višeploidne trudnoće.....	30
4.8. Fetalna patologija.....	30
4.9. Carski rez.....	31
4.10. Vreme završavanja trudnoće i komplikacije.....	32
4.11. Telesna težina i ishod novorođenčeta.....	33
4.12. Urođene anomalije.....	34
4.13. Neonatalne komplikacije.....	35
4.14. Prediktivne vrednosti negativnih i pozitivnih ishoda.....	36
5. Diskusija.....	41
6. Zaključci.....	64
7. Literatura.....	67

1. Uvod

1.1. Uznappedovala životna dob

U životu modernih žena primećen je rastući trend ka odlaganju rađanja, tako da je evidentan sve veći broj žena u odmakloj životnoj dobi koje pokušavaju da ostvare trudnoću (1). Ova pojava prisutna je kako u nerazvijenim, tako i u razvijenim zemljama, posebno kod žena koje su visoko obrazovane i finansijski obezbeđene.

Životna dob žene od 35 godina je tradicionalno postavljena kao granica za definisanje starosti majke kao uznappedovale, odnosno kao granica za identifikaciju visoko rizičnih trudnoća. Međutim, zbog prethodno navedenog trenda odloženog rađanja ova granica je nedavno promenjena na 40 godina života (2).

Kada su u pitanju razlozi za odlaganje roditeljstva kao neki od najučestalijih razmatraju se želja za sticanjem obrazovanja, konflikt između zaposlenja i roditeljstva, problem pronalaska adekvatnog partnera, potreba za istraživanjem drugih aspekata života pre nego što ih roditeljstvo ograniči, kao i finansijska nesigurnost i nezaposlenost. Takođe, smatra se i da bi korišćenje moderne kontracepcije moglo uticati na vreme dobijanja prvog deteta (3).

Ono što je takođe važno za ovu pojavu jeste i povećana upotreba reproduktivnih tehnika, kao i ogromne promene kada je u pitanju posao i položaj žene u društvu, što podrazumeva povećan nivo zaposlenosti žena na visokim funkcijama. Kasna finansijska nezavisnost, ugovori na određeno vreme, niska primanja po glavi u mladim porodicama, nedostatak fleksibilnih radnih sati sve zajedno onemogućuje da se uskladi posao i porodični život. Ovi socijalni trendovi u kombinaciji sa efektivnom kontrolom rađanja (kontracepcija) kao i široki opseg lečenja infertiliteta doveli su povećanja populacije žena koje ostaju trudne nakon 40 godine života.

Izdvojile su se neke prototipske grupe žena koje se odlučuju na trudnoću nakon 40. godine života. Neke su prethodno fokusirane na akademsku karijeru. Druga grupa žena zahteva lečenje infertiliteta kako bi ostvarile trudnoću. Treća grupa starijih majki su one koje žele još dece kako bi postigle željeni broj potomstva. Poslednju grupu žena predstavljaju one koje žele dete sa novim partnerom (4).

Kada je cilj ostvarivanje trudnoće žena starijih od 40 godina, kao i žena u menopauzi (1), postoje izvesni činioci koje je važno razmotriti. Oni se mogu grupisati na one koji otežavaju koncepciju i one koji ostvaruju svoje nepovoljno dejstvo nakon koncepcije.

Kada su u pitanju činioci koji deluju u periodu pre koncepcije, poznato je da se fertilitet smanjuje sa godinama. Loš kvalitet oocita, koji je zavisian od starosti žene, vodeći je uzrok slabije plodnosti starijih žena (5). Takođe, sa odmicanjem životne dobi umanjuje se receptivnost endometrijuma, a samim tim je smanjena stopa uspešne implantacije (6). Od dodatnih uzroka povezanih sa godinama navode se prevremena menopauza, endometrioza i anovulacija (1). Kada su u pitanju muškarci, kvalitet spermatozoida takođe opada sa porastom žvite dobi i to pre svega u vidu umanjenja njihove pokretljivosti i izmene morfologije, iako se broj značajno ne menja (7). Od drugih faktora važni su i učestalost polnih odnosa, kao i prisustvo antispermatozoidnih antitela, mehanički faktori, inflamatorne bolesti, sekvele kontraceptivnih sredstava i psihološki faktori (1).

1.2. Arteficialne reproduktivne tehnologije

Uслед navedenog, metode vantelesne oplodnje (VTO), kao jedna od tekovina napretka u lečenju infertiliteta, doživele su ekspanziju (8). One nude priliku velikom broju parova kod kojih spontano začće nije bilo moguće, da se ostvare u ulozi roditelja.

Metode arteficialnih reproduktivnih tehnologija (ART) uključuju sve tretmane neplodnosti kojima se tretiraju jajne ćelije majke, i spermatozoidi oca. U principu, procedure ART podrazumevaju hirurško uklanjanje jajnih ćelija iz jajničkog tkiva žene, kombinujući ih sa spermatozoidima u laboratoriji, i njihovo vraćanje u telo žene ili doniranje drugoj pacijentkinji. ART ne uključuju tretmane koji se bave isključivo tretiranjem spermatozoida (intrauterina ili veštačka inseminacija- IUI) ili cikluse u okviru koji pacijentkinja koristi terapiju u cilju stimulacije ovulacije, prilikom čega se ne vrši punkcija jajnih ćelija.

Vrste ART obuhvataju sledeće:

- IVF (*in vitro* fertilizacija, odnosno VTO – vantelesna oplodnja) podrazumeva uzimnje jajnih ćelija pacijentkinje, njihovo oplođenje u laboratoriji, a potom prenos nastalog embriona u matericu pacijentkinje kroz cervikalni kanal. U okviru nekih postupaka IVF-a, oplodnja uključuje i specijalizovanu tehniku poznatu kao intracitoplazmatsko ubrizgavanjem spermatozoida (ICSI) u okviru koga se jedan spermatozoid ubrizgava direktno u jajnu ćeliju pacijentkinje.
- GIFT (engl. *gamete intrafallopian transfer*) odnosno transfer gameta u jajovod pacijentkinje. Ova metoda podrazumeva korišćenje laparoscopa koji vrši transfer

neoplođene jajne ćelije i spermatozoida u jajovod žene kroz male incizije na prednjem trbušnom zidu.

- ZIFT (engl. *zygote intrafallopian transfer*) podrazumeva oplodjenje jajne ćelije u laboratoriji, a potom unošenje zigota laparoskopom u jajovod pacijentkinje kroz male incizije na prednjem trbušnom zidu.

Pored toga, ART su takođe kategorizovane u skladu sa tim da li se procedura obavlja vlastitim jajnim ćelijama pacijentkinje, ili se radi o donorskim jajnim ćelijama, kao i u odnosu na to da li su oplođene jajne ćelije “sveže” ili prethodno krioprezervirane.

Po protokolu, pacijentkinja kod koje je dijagnostikovano infertilitet treba da prođe kroz seriju manje invazivnih tretmana kao što je stimulacija ovulacije i/ili Intrauterina inseminacija pre sprovođenja vantelesne oplodnje.

Finansijska situacija, kao i želje pacijenta, takođe mogu uticati na izbor lečenja. Sa jedne strane, pacijenti koji su u mogućnosti da plate sami proceduru, skraćuju vreme čekanja, odnosno ne treba im odobrenje od strane Zdravstvenog osiguranja. Sa druge strane, postoje parovi koji moraju da prođu čitav niz procedura kako bi mogli da ostvare uslove neophodne za izvođenje procedure o trošku države.

1.3. Zakonske regulative u Srbiji

Republička stručna komisija Ministarstva zdravlja za vantelesnu oplodnju i asisitiranu reprodukciju utvrdila je da je za uključivanje u program vantelesne oplodnje potrebna kumulativna ispunjenost sledećih indikacija (kriterijuma) (9):

- žene koje imaju neplodnost i pored odgovarajućeg lečenja;
- žene koje nisu rađale ili nemaju žive dece;
- žene do napunjenih 40 godina starosti u momentu dobijanja odluke o ispunjenosti uslova za uključivanje u proces VTO od strane Komisije za VTO nadležne državne zdravstvene ustanove;
- očuvana funkcija jajnika;
- normalni indeks telesne mase (manji od 30);
- svi oblici subfertilnosti muškarca, uz postojanje živih ili morfološki ispravnih spermatozoida u ejakulatu.

1.4. Komorbiditeti majke

Mogućnosti koje nudi savremena medicina povezane su i sa potencijalnim rizicima kako po majku, tako i po plod odnosno dete, sa čime veliki broj žena nije upoznat (10). Kada su u pitanju majke, rizici proističu iz interakcije stresogenih činilaca koje trudnoća uopšteno nosi i osobenosti pozne životne dobi majke po sebi. Naime, hemodinamske, bubrežne, respiratorne i endokrine promene, koje su prisutne i u fiziološkim trudnoćama i kod mlađih žena, imaju posebno nepovoljan efekat kod starijih žena jer deluju na organizam koji je sam po sebi vulnerabilan. Prevalenca hipertenzije, srčanih oboljenja, hroničnih plućnih bolesti, bubrežnih oboljenja i dijabetesa je u značajnom porastu u žena starijih od 45 godina (11). Samim tim, trudnoća starije trudnice opterećena je sa većom učestalošću hronične hipertenzije, preeklampsijom, eklampsijom i gestacijskim dijabetesom (12).

1.4.1. Hipertenzivni poremećaji u trudnoći

Hipertenzija je hronična nezarazna bolest, najčešće nepoznate etiologije, ima hroničan tok i leči se doživotno. Trudnoća može biti komplikovana različitim hipertenzivnim poremećajima. Hipertenzija komplikuje 6 – 20% trudnoća i predstavlja najčešći medicinski problem trudnoće (13). Uz krvarenje, infekcije i tromboembolijske komplikacije jedan je od vodećih uzroka maternalne smrti, invalidnosti i perinatalnog rizika. Trudnoćom indukovana hipertenzija komplikuje oko 10% trudnoća. Učestalost je veća u nerazvijenim, i zemljama u razvoju gde su u većoj meri prisutni faktori rizika, oskudnija prenatalna zaštita i ograničene terapijske mogućnosti (13). Preeklampsija/eklampsija je drugi po značaju uzrok direktne opstetričke smrti majke. U zemljama u razvoju, preeklampsija je odgovorna za 10 – 15% maternalnih smrti, a eklampsija za 10%. Stopa smrtnosti kod preeklampsije se kreće do 0,4%, a kod eklampsije do 6,1% u zemljama u razvoju, a 1,8% u razvijenim zemljama. Teška preeklampsija je u korelaciji sa visokim maternalnim morbiditetom čemu svakako doprinosi pojava eklampsije, intracerebralne hemoragije, plućnog edema, srčane insuficijencije, renalne insuficijencije, disfunkcije jetre i poremećaja koagulacije.

U ovom trenutku u najširoj primeni je sledeća klasifikacija hipertenzivnih oboljenja u trudnoći (13):

- 1) Gestacijska hipertenzija, bez proteinurije nastaje nakon 20. nedelje trudnoće i povlači se do 12 nedelja od porođaja. Dijagnoza se postavlja naknadno.

2) Hronična hipertenzija je porast krvnog pritiska iznad 140/90 mmHg i može da se pojavi pre trudnoće, pre 20. nedelje trudnoće (isključena bolest trofoblasta) ili nakon 20. nedelje trudnoće ali po pravilu zaostaje i posle 12 nedelja od porođaja.

3) Preeklampsija/eklampsija je hipertenzija koja se kod predhodno normotenzivne žene javi nakon 20. nedelje trudnoće (u prisustvu bolesti trofoblasta i ranije) uz značajnu proteinuriju >300 mg/24h. Eklampsija je pojava tonično-kloničnih grčeva u žena sa preeklampsijom ili naizgled zdravih, a koji se ne mogu pripisati drugim oboljenjima.

4) Superponirana preeklampsija, prevashodno kod hronične arterijske hipertenzije se oglašava novonastalom proteinurijom nakon 20. nedelje trudnoće, naglim porastom arterijskog krvnog pritiska i porastom proteinurije te trombocitopenijom (ispod 100.000) u trudnica sa hipertenzijom i proteinurijom pre 20. nedelje trudnoće.

U primeni je i vrlo jednostavna podela hipertenzivnih stanja u trudnoći:

1) Hronična arterijska hipertenzija je ona koja postoji pre trudnoće ili se javi rano u trudnoći, a zaostaje i nakon tri meseca od porođaja

2) Trudnoćom izazvana hipertenzija je najčešće ona koja nije praćena proteinurijom (gestacijska) ili ređe praćena proteinurijom (preeklampsija/eklampsija) (13).

Arterijski krvni pritisak regulišu mnogobrojni mehanizmi: genetske osobenosti, uslovi okruženja, navike u ishrani, metabolički sindrom sa povećanom telesnom masom i insulinskom rezistencijom, rennin-angiotenzin sistem, vegetativni nervni sistem, endotelna aktivacija i disfunkcija, neurovaskularne anomalije te mala telesna masa na rođenju (fetalno programiranje - Berkerova hipoteza - "hipoteza glasnika"). Za hipertenziju je karakteristično da postoji: anomalija zida krvnog suda, anomalija sastava krvi, aktivacija trombocita, aktivacija fibrinolize, anomalija protoka krvi (povećan viskozitet) i reološke anomalije.

Normalno tokom trudnoće, posebno nakon 20. nedelje gestacije, dolaze do izražaja promene koje ukazuju na prolazan vaskularni i metabolički stres koji zdrav organizam kompenzuje.

Hiperkoagulabilnost, pojačana inflamatorna aktivnost, insulinska rezistencija i dislipidemija ukazuju na povećanu sklonost disfunkciji endotela tokom trudnoće. U osoba sa fenotipskom sklonošću metaboličkom sindromu može usled toga nastati: gestacijska hipertenzija,

esencijalna arterijska hipertenzija, preeklampsija, gestacijski dijabetes. a nakon trudnoće može zaostati hronična arterijska hipertenzija i dijabetes tipa 2.

1.4.1.1. Preeklampsija i eklampsija

Preeklampsija, najčešća forma hipertenzivnog sindroma trudnoće, je bolest endotelne ćelije, te su svi adaptacioni fenomeni u manjoj ili većoj meri izmenjeni, odnosno organizam trudnice se nekompetentno adaptira stanju trudnoće. Najčešće se javlja u drugoj polovini trudnoće, odnosno nakon 20. nedelje gestacije, osim u okolnostima višepodne trudnoće, fetalnog hidropsa ili bolesti trofoblasta, kada se javlja ranije. Preeklampsija je bolest koja ima širok spektar kliničkih manifestacija, mnoštvo mogućih imitacija drugih oboljenja, može biti blaža bolest sa minimalnim rizikom po majku i plod do veoma opasnih, klinički teških situacija koje ugrožavaju i majku i plod. Evolucija bolesti je nepredvidiva tako da svaka hipertenzija u trudnoći predstavlja jedinstven fenomen.

Danas se smatra da eklampsija nije komplikacija već jedna od manifestacija preeklampsije. Karakteriše je jedan ili više napada tonično kloničnih grčeva po tipu grand mal epilepsije ili koma, moguć je napad po tipu petit mal ili pacijalne epilepsije, u odsustvu bilo kakvog neurološkog oboljenja. Uzrok eklampsije je vazospazam i hipertenzivna encefalopatija, odnosno dekompenzacija mehanizama održavanja autoregulacije cerebralnog protoka koji nastaju ukoliko vrednost arterijskog krvnog pritiska dosegne 170/110 mmHg i više. U tim okolnostima nastaje segmentalni spazam arteriola sa lokalnom ishemijom, pojačanom propustljivošću arteriola, edemom, iritacijom kortikalnih zona, konvulzijama.

Kod oko 20% pacijentkinja eklampsija se javi pre 31. nedelje gestacije, a kod 50% pre 37. nedelje trudnoće. U terminu porođaja dogodi se 25% preostalih, a 75% u porođaju i do 48 časova od porođaja. Eklampsija može da se javi i do 4 nedelje od porođaja (16%) – takozvana kasna eklampsija. Retko se javlja pre 20. nedelje i to kod višepodne trudnoće, molarne degeneracije, AFL sindroma – rana eklampsija (13).

Prepartalna eklampsija je malignija i češće praćena komplikacijama: DIK, HELLP sindrom, akutna bubrežna insuficijencija, abrupcija posteljice, ruptura jetre, cerebrovaskularni insult, kardiorespiratorna insuficijencija, aspiracija, plucni edem, hemoragija. Maternalni mortalitet se kreće do 14%, a pre 28. nedelje i do 22,2% dok je perinatalni mortalitet 10 – 25%, a do 28. nedelje čak 90%. U 33% slučajeva eklamptični napad ili status je prvi znak i prva

manifestacija bolesti. U 20 - 40% slučajeva eklampsije, trudnica je normotenzivna. Morbiditet i mortalitet kako majke tako i ploda su najveći kod atipične eklampsije, rano ili kasno nastale eklampsije, nemogućnosti kupiranja napada, te napada u okolnostima preduzetih profilaktičkih i terapijskih postupaka (13).

Terapija eklampsije je porođaj po stabilizovanju stanja majke i ploda. Ukoliko se ne obavi porođaj u 10% slučajeva konvulzije se ponavljaju a svaki napad znači smrt mnoštva neurona i rabdomiolizu te je praćen metaboličkom acidozom i mogućim aspiracionim pneumonitisom, respiratornom insuficijencijom i cerebrovaskularnim insultom. Kada je u pitanju način završavanja porođaja uvek se prednost daje vaginalnom porođaju u interesu majke, jer predstavlja manji hemodinamski stres. Pristup ovom problemu je strogo individualan i mora se u obzir uzeti mnogo činilaca. Što je trudnoća mlađa, a preeklampsija teža, češći je carski rez. Kod teške preeklampsije i eklampsije u trudnoći mlađoj od 32. nedelje gestacije, po pravilu, porođaj se obavlja carskim rezom, bolje uz epiduralnu analgeziju, uz oprez od hipotenzije i prepunjavanja cirkulacije.

Postporođajni oporavak je dug, ali potpun, ukoliko nije došlo do komplikacija. Eklampsija je retko rekurentna u narednim trudnoćama, osim u slučaju atipične eklampsije. Dugoročna prognoza ukazuje na rizik zaostajanja hronične arterijske hipertenzije u oko 25% slučajeva, renalne insuficijencije, dijabetes mellitusa i smrtnog ishoda u periodu nakon 10 godina (13).

Predhodno postojeća hipertenzija komplikuje 1 -2 % trudnoća, i može biti prepoznata pre trudnoće ili se javlja prvi put u trudnoći, najčešće u prvoj polovini, mada može i kasnije.

Najčešće su u pitanju osobe sa prekonceptivno prisutnim metaboličkim sindromom: gojaznost (BMI > 30), hronična hipertenzija i insulinska rezistencija. I kod blaže hronične hipertenzije rizik abrupcije posteljice je dupliran a perinatalni mortalitet tri puta veći ukoliko se poredi sa zdravom populacijom.

Preeklampsija se superponira u 10 - 25 % slučajeva blaže, a u 50% slučajeva teške hronične hipertenzije. Učestalost abrupcije posteljice u blaže hronične hipertenzije je 0,7 - 1,5% a u teže 5 - 10% slučajeva. Pretermiski se porođa 12 - 34 % žena sa blažom hroničnom hipertenzijom, a čak 62-70 % sa teškom. Zaostajanje u rastu ploda je utvrđeno u 8 - 16% blažih i 31 - 40% teških hipertenzija i deo je procesa daljeg prosleđivanja kardiovaskularnog i metaboličkog rizika. Bubrežna insuficijencija je dodatni rizik za loš ishod ovih trudnoća (13).

Kao prediktor razvoja preeklampsije navodi se procena vrednosti *Doppler* protoka *arteriae uterinae* u 24. nedelji gestacije (povišen PI i prisustvo/odsustvo *Notch-a*). Smanjenje vrednosti

srednjeg arterijskog krvnog pritiska (MAP) koje se postiže pri hroničnoj terapiji esencijalne arterijske hipertenzije, u korelaciji je sa manjom telesnom masom. Imajući u vidu činjenicu da mala telesna masa ploda prosleđuje sklonost metaboličkim i vaskularnim bolestima adultnog doba, dodatno se pridaje značaj preciznim kontrolama krvnog pritiska tokom trudnoće.

Vreme i način završavanja porođaja zavise od stepena ugroženosti majke i ploda. U dobro kontrolisanoj trudnici, sa blažim oblikom bolesti i a u odsustvu komplikacija, ukoliko je akušerski status povoljan, najbolje je indukovati porođaj u 40. nedelji gestacije. Posle porođaja, hipertenzija može da se pogorša iz cirkulatornih razloga, a čak do 4 nedelje od porođaja može se superponirati preeklampsija/eklampsija. Zbog toga je važno nastaviti preciznu kontrolu krvnog pritiska i terapiju prilagoditi okolnostima.

1.4.1.2. Gestacijska hipertenzija

Gestacijska hipertenzija karakteriše se odustvom proteinurije koja nastaje nakon 20. nedelje gestacije kod prethodno normotenzivne žene. Težak oblik bolesti je onaj gde vrednost arterijskog krvnog pritiska dostiže 160/110 mmHg i više. Gestacijska hipertenzija se javlja u 6 - 7% nulipara i 2 - 4% multipara. Nešto je veća učestalost pretermiskog porođaja, zastoja u rastu ploda i abrupcije posteljice, što ukazuje na značaj i težinu bolesti. Teži oblici ove bolesti su sa znatno lošijim perinatalnim ishodom. Terapija antihipertenzivima započinje se ukoliko krvni pritisak prelazi vrednost

140/100 mmHg. Pokazalo se da je perinatalni ishod bolji ukoliko se indukcija porođaja započne pri dobroj kondiciji ploda. Učestalost operativnog završavanja porođaja zavisi od stepena ugroženosti majke i ploda, odnosno od težine bolesti, nastalih komplikacija i prisutnih komorbiditeta.

Samo 2 - 5% svih bolesnika sa hroničnom arterijskom hipertenzijom ima hipertenziju kao posledicu osnovnog oboljenja (13). Sekundarna hipertenzija se najčešće javlja kao posledica renovaskularne bolesti, primarne bubrežne bolesti, koarktacije aorte, feohromocitoma, primarnog hiperaldosteronizma, Kušingovog sindroma. Hroničnu arterijsku hipertenziju mogu indukovati i lekovi - oralni kontraceptivi, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, antidepresivi, hronična upotreba alkohola, cigareta i narkotika.

1.4.2. Kardiovaskularna oboljenja

Iako je trudnoća fiziološko stanje, ona u izvesnoj meri opterećuje kardiovaskularni sistem. Kod zdravih trudnica se srce rezervnom snagom prilagođava novim potrebama bez teškoća, dok kod obolelih to nije slučaj. Tokom trudnoće i porođaja hemodinamika je pod uticajem promena u intravaskularnom i ekstravaskularnom kompartmanu telesnih tečnosti, hematološkom, respiratornom, endokrinom i autonomnom nervnom sistemu.

Kod osoba sa srčanim oboljenjima tokom trudnoće često dolazi do komplikacija, koje mogu biti fatalne po fetus i trudnicu. Prevalenca srčanih oboljenja među trudnicama se kreće do 2%. Učestalost nekih etioloških faktora srčanih oboljenja u populaciji gravidnih osoba se drastično razlikuje između pojedinih zemalja. Razlike su najizraženije između razvijenih, industrijalizovanih država sa jedne, i nerazvijenih neindustrijalizovanih zemalja sa druge strane (13).

Iz globalne perspektive posmatrano, danas su reumatske srčane mane najčešći uzroci koronarnih bolesti u trudnoći. Ranije su bile mnogo češće zastupljene u odnosu na urođene srčane mane i njihov međusobni odnos bio je 20:1, dok se danas kreće oko 3:1 i ima tendenciju pada (13).

Kao posledica hroničnih reumatskih bolesti srca, nastaju skleroza i fibroza srčanih zalistaka i stvaraju se stečene srčane mane. Srčane mane menjaju dinamiku srca, što u daljem toku može dovesti do terminalne faze bolesti, srčane insuficijencije. Evolucija hemodinamskih poremećaja kod većine obolelih traje dugo, ali može biti i ubrzana dodatnim mehanizmima i stanjima, u koje spada i trudnoća. Srce sa stečenim ili urođenim manama i u normalnim okolnostima koristi jedan deo svoje rezervne snage, pa u trudnoći ne dolazi do potpune adaptacije. Zbog toga može nastati srčana dekompenzacija i niz komplikacija. U prvom redu može doći do poremećaja ritma srca, progresije reumatskih oboljenja, razvoja bakterijske infekcije, embolije i plućnog edema. Srce sa valvularnim manama nije u mogućnosti da zadovolji cirkulatorne potrebe organizma, pa od petog do devetog meseca, kada su cirkulatorne potrebe najveće, dolazi do pojave srčane insuficijencije. Sam porođaj dovodi do povećanog opteređenja srca. Ukoliko srce nije dekompenzovano, retko će da popusti u toku porođaja, ali kod dekompenzovanih trudnica povećava se rizik od nastanka komplikacija.

Najveći broj smrtnih slučajeva događa se neposredno posle porođaja ili prvih dana puerperijuma, zbog naglih hemodinamskih promena i opadanja kontraktilne sposobnosti srca. Vaginalni porođaj je najbolji način završavanja trudnoće hemodinamski stabilnih srčanih

bolesnica. Razlozi leže u činjenici da je gubitak krvi tokom vaginalnog porođaja manji, kao i rizici od infekcija i tromboembolijskih incidenata. Indikacije za carski rez kod trudnica sa srčanim oboljenjima su neočekivan početak porođaja dok je pacijent na oralnoj antikoagulantnoj terapiji (zbog rizika fetalne intrakranijalne hemoragije), Marfan-ov sindrom sa dijametrom ascendentne aorte većim od 45mm, akutna ili hronična disekcija aorte i akutna insuficijencija srca. Pacijenti sa uznapređovalom srčanom insuficijencijom (*NYHA* klasa III/IV) i hemodinamskom nestabilnošću, pogotovo ukoliko postoji izražena aortna stenoza ili Marfan-ov sindrom, podvrgavaju se što ranije elektivnom Carskom rezu, optimalno oko 38. nedelje trudnoće (13).

1.4.3. Poremećaj glukoregulacije

1.4.3.1. Gestacijski dijabetes melitus

Gestacijski dijabetes (GD) se već duži niz godina definiše kao bilo koji stepen poremećaja tolerancije glukoze koji je prvi put otkriven u trudnoći. Značaj gestacijskog dijabetesa melitusa leži u njegovom uticaju na perinatalni morbiditet i mortalitet. Pored toga, gestacijski dijabetes melitus identifikuje rizik nastanka dijabetesa melitusa tipa 2 kasnije tokom života. Maternalne i fetalne komplikacije uzrokovane hiperglikemijom trudnice čine postavljanje ove dijagnoze tokom trudnoće veoma važnom. Rani tretman Gestacijskog dijabetesa melitusa poboljšava perinatalni ishod. Faktori rizika za ispoljavanje ove bolesti su starija životna dob trudnice, pozitivna porodična anamneza na dijabetes, gojaznost i ishrana bogata zasićenim mastima. Sa druge strane, pokazano je da je prisutan rizik za razvoj dijabetesa nakon završetka trudnoće. Prema važećim preporukama za skrining i dijagnozu gestacijskog dijabetesa melitusa Američke asocijacije za dijabetes (engl. *American Diabetes Association, ADA*), trudnice su podeljene u tri grupe prema stepenu rizika za ispoljavanje ove bolesti: grupa sa niskim, umerenim i visokim rizikom (13). U grupi niskog rizika su trudnice starije dobi mlađe od 25 godina, sa normalnom telesnom težinom pre trudnoće, bez prethodnog poremećaja tolerancije glukoze, bez neželjenog ishoda prethodne trudnoće, bez dijabetesa u porodičnoj anamnezi i pripadnosti etničkoj grupi sa malom prevalencijom dijabetesa. U grupi visokog rizika su trudnice koje su ekstremno gojazne, sa informacijom da su imale gestacijski dijabetes mellitus ili makrozomični plod u prethodnoj trudnoći, sa prisutnom glikozurijom, sindromom policističnih jajnika ili pozitivnom porodičnom anamnezom na *Diabetes mellitus* tip II.

1.4.3.2. Pregestacijski dijabetes

Za razliku od gestacijskog dijabetesa, manifestni dijabetes ima značajan uticaj na ishod trudnoće. Ozbiljne komplikacije uzrokovane dijabetes melitusom pogađaju, pored majke, i plod u svim fazama razvoja. Pokazano je da žene obolele od dijabetes melitusa tip I imaju veći rizik za spontani pobačaj, prevremeni porođaj, perinatalnu smrtnost, fetalnu makrozomiju i kongenitalne malformacije (14–17). Pokazano je da kod prisutnog *Diabetes mellitus* tip I, analizom loših ishoda trudnoće, dominiraju kongenitalne malformacije i preveremeni porođaj, pri čemu se kod prisutnog *Diabetes mellitusa* tip II najčešće komplikacije u trudnoći odnose na mrtvorodenost i kongenitalne malformacije (18–21).

Nepovoljan uticaj dijabetesa na reproduktivnu sposobnost žene prisutan je u svim fazama trudnoće, delujući direktno ili indirektno ne sasvim razjašnjenim mehanizmima na tok nidacije, placentacije, embrionalnog i fetalnog razvoja. Izmenjeni metabolički odnosi provociraju češću pojavu komplikacija u trudnoći, koje direktno ili indirektno, pojedinačno ili udruženo, umanjuju reproduktivnu sposobnost trudnica koje boluju od ove bolesti.

1.4.4. Bolesti štitaste žlezde

Bolesti štitaste žlezde su relativno česte kod žena u reproduktivnom periodu. Posle dijabetesa, obolenja štitaste žlezde su najčešće endokrine bolesti u trudnoći. Oboljenje štitaste žlezde može značajno uticati na sposobnost žene da zatrudni, na tok i ishod trudnoće, stanje fetusa, kao i stanje i majke i ploda u postpartalnom periodu. Više od 90% hiper i hipotireoze u trudnoći je autoimunog porekla. Antitiroidna antitela, antitiroidni lekovi i jod prolaze posteljicu i dolaze do fetusa, što znači da fetus takođe može postati pacijent i razviti hiper ili hipotireozu. Ishod trudnoće za majku i fetus zavisi direktno od adekvatne kontrole tiroidnog stanja majke (kod neregulisane hiper ili hipotireoze povećava se učestalost preeklampsije, zastoja u rastu, smrti fetusa kao i prevremenog porođaja). Međutim, povećanje svesti o tome da čak i blago oboljenje fetusa može imati uticaja na kasniji neurofiziološki razvoj i zdravlje jedinke čini prepoznavanje i terapiju fetalne hipo- ili hipertireoze vrlo značajnim područjem interesovanja i istraživanja.

U toku poslednjih 15 godina zabeležen je porast saznanja vezanih za obolenja štitaste žlezde i trudnoću (13). S obzirom na brz napredak u ovoj oblasti, ne iznenađuje da su još uvek prisutne kontradikcije u vezi sa optimalnom dijagnostikom i terapijom. Tiroidna bolest u trudnoći

ima izvesne specifičnosti, koje pisanje protokola za ovu oblast čine komplikovanijim nego za druga područja. Trudnica može imati spektar poznatih ili nejasnih problema vezanih za funkciju štitaste žlezde, hipo ili hipertireozu, prisustvo tiroidnih antitela ili nodusa. Trudnoća može menjati tok tiroidne bolesti, isto kao što tiroidna bolest može menjati tok trudnoće.

Libido je smanjen i kod hipotiroidnih muškaraca i kod hipotiroidnih žena. Kod hipotireoze je često ekscesivno menstrualno krvarenje i smanjena fertilitet. Mehanizam nije u potpunosti razjašnjen, ali se zna da je metabolizam seksualnih hormona izmenjen i da je koncentracija seks-hormon vezujućih proteina smanjena. Blaga hipotireoza je udružena sa blagom hiperprolaktinemijom, što može prouzrokovati skraćenu lutealnu fazu i ponekad ima za posledicu infertilitet. Ozbiljna hipotireoza je mnogo češće udružena sa infertilitetom. Stalno povećanje koncentracije TRH dovodi do hiperprolaktinemije. Amenoreja i anovulacija su redovni pratioci teške hipotireoze. Zbog povećanja koncentracija LH postavljena je hipoteza da smanjene koncentracije dopamina u hipotireozu imaju za posledicu smanjenje inhibitornih uticaja na gonadotropne i laktotropne ćelije. Stopa habitualnih spontanih pobačaja je veća kod hipotiroidnih nego kod eutiroidnih žena. Nekoliko velikih prospektivnih studija je došlo do zaključka da je ovo posledica prisustva antitiroidnih antitela. Tiroidna antitela zbog toga treba odrediti kod žena sa ponovljenim spontananim pobačajima, pored određivanja tiroidne funkcije, koja bi trebalo da postane rutinska praksa kod ispitivanja infertilnih žena.

Iako blaga hipertireoza izgleda da nema značajnijeg uticaja na fertilitet, teška hipertireoza je retka u ranoj trudnoći, što ukazuje da negativan uticaj na fertilitet ipak postoji. Produžena i obilna menstrualna krvarenja su česta u hipertireozu, ali većina žena sa blagom ili umereno teškom hipertireozom ima ovulacije. Ispitivanje amenoreje kod pacijentkinje sa tireotoksikozom uvek treba početi testom na trudnoću. Za sada nisu objašnjeni mehanizmi koji dovode do infertiliteta kod pacijenata sa teškom hipertireozom. Težina je obično smanjena, a ukupan nutritivni, psihološki i emocionalni status je izmenjen. Koncentracija SHBG i ukupnog estrogena u toku ciklusa je 2-3 puta veća nego kod zdravih žena. Interesantno je da je i koncentracija LH povećana u toku celog ciklusa, što u svetlu povećanih koncentracija estrogena ukazuje da je nivo funkcionisanja negativne povratne sprege estrogena pomešten. Tonicno povećani gonadotropini, misli se, mogu uticati da se mediociklični skok gonadotropina izgubi, što vodi odsustvu ovulacije (13).

Najčešći poremećaji funkcije štitaste žlezde vezani za trudnoću su, na prvom mestu, hipotireoza, a zatim hipertireoza, i postpartalni tiroiditis koji je češći kod pacijentkinja koje imaju autoimunu bolest štitaste žlezde i/ili dijabetes mellitus tip I. Pacijentkinje koje razviju postpartalni tiroiditis imaju povećan rizik od dobijanja trajne hipotireoze, zbog čega je neophodna redovna kontrola endokrinologa ovih pacijentkinja.

1.4.5. Trombofilije

Trombofilije predstavljaju stanje povišene funkcijske reaktivnosti hemostatskog sistema, koje se odlikuje pojačanom sklonošću ka nastanku tromboza. Tokom trudnoće nastaju brojne promene u hemostatskom sistemu koje doprinose nastanku stečene trombofilije, a ukoliko postoji i nasledna trombofilija uzrokovana nedostatkom nekog od prirodnih inhibitora koagulacije rizik od nastanka tromboze se dodatno povećava. Kliničke manifestacije trombofilija kod žena u reproduktivnom periodu su različite i variraju od pojave venskog tromboembolizama (duboka venska tromboza i plućni embolizam) i tromboflebitisa kao najopštijih, do reproduktivnih poremećaja u smislu infertiliteta kao što su poremećaj implantacije, preembrionalni gubitci ploda, neuspeh in vitro fertilizacije, rekurentni spontani pobačaji, ali i do uteroplacentalne insuficijencije, zastoja u rastu ploda, prevremenog porođaja, intrauterine smrti ploda, abrupcije posteljice, kao i preeklampsija pre 34. nedelje gestacije. Sve navedene manifestacije vode povećanju maternalnog i fetalnog morbiditeta i mortaliteta. Tokom trudnoće nastaju brojne promene u hemostaznom sistemu koje doprinose nastanku stečene trombofilije. Povećava se koncentracija pojedinih činilaca koagulacije, smanjuje se koncentracija prirodnih inhibitora, snižava se fibrinolitička aktivnost, a prisutna kompresija od strane uvećanog uterusu doprinosi usporenom protoku krvi u venskom sistemu donjih ekstremiteta, što sve doprinosi povišenom riziku ka nastanku tromboza i njenih komplikacija.

Najčešće manifestacije trombofilija (13):

- Venski tromboembolizam (DVT i PE) i tromboflebitis

Venske tromboze i plućna tromboembolija predstavljaju vodeće uzroke morbiditeta i mortaliteta tokom trudnoće i puerperijuma, a incidenca tromboza i plućne tromboembolije tokom trudnoće je od 1 na 1000 do 1 na 2000 porođaja. Tromboembolijska bolest je osam puta češća kod trudnica sa trombofilijama i uglavnom se manifestuje već u prvom trimestru trudnoće. Rizik za nastanak duboke venske tromboze (DVT) u trudnoći i puerperijumu osim postojanja trombofilije dodatno povećavaju brojni faktori, a najznačajniji su starost trudnice preko 35 godina, imobilizacija tokom

trudnoće, carski rez, pogotovo ukoliko je urađen hitan carski rez, prethodna tromboza, gojaznost i varikozno izmenjene vene.

- Poremećaj implantacije, infertilitet, neuspeh in vitro fertilizacije

Trombofilije su čest etiološki uzrok ponovljenih gubitaka ploda. Mada je uticaj naslednih trombofilija na gubitak ploda u kasnijoj gestaciji (krajem drugog, odnosno trećeg trimestra) veći u odnosu na rane pobačaje, stečene trombofilije su značajani uzrok habitualnih pobačaja. Mehanizam gubitka ploda je različit u zavisnosti od starosti trudnoće.

- Rekurentni spontani pobačaji

U ranoj gestaciji prisutan je netrombotski mehanizam gubitka ploda najverovatnije supresijom morfološke diferencije trofoblasta, inhibicijom angiogeneze i smanjenjem produkcije hormona β HCGa. Kod 10-20% žena sa preembrionalnim i embrionalnim gubicima ploda, nađena su antifosfolipidna antitela koja ometaju trofoblastnu invaziju, dovodeći do zakasnele sincicijalizacije i spontanog pobačaja. Infertilnost ili vrlo rani gubitci ploda su, između ostalog, rezultat poremećaja embriogeneze na nivou implatacije, što potvrđuje prisustvo antitela u krvi i folikularnoj tečnosti kod 50% infertilnih žena.

- Insuficijencija posteljice, intrauterini i zastoj u rastu, prevremeni porođaj

U kasnijoj trudnoći prisutan je trombotski faktor u uteroplacentalnoj cirkulaciji i posledično smanjenje placentne perfuzije. Usporen protok krvi i nizak pritisak u interviloznim prostorima, smanjenje annexina (placentnog antikoagulantnog proteina sa inhibitornim efektom na koagulaciju krvi u interviloznom prostoru), taloženje fibrina, hiperkoagulabilnost pogoduju nastanku tromboza u posteljičnim sudovima dovodeći do insuficijencije uteroplacentne cirkulacije. Osim tromboze kao etiološkog faktora, smatra se da i abnormalna placentacija nastala kao rezultat neadekvantne trofoblastne invazije spiralnih arterija ima uticaja u njenoj genezi. Kod više od polovine trudnica sa placentnom insuficijencijom detektuje se prisustvo neke od tri najčešće trombofilije, a neretko i kombinovanih trombofilija. Kao posledica placentne insuficijencije javlja se zastoj u rastu ploda, preeklampsija, abrupcija posteljice, a u najtežim slučajevima i intrauterina smrt ploda. Najčešći nalaz na posteljici je placentna vaskulopatija i infarkti posteljice. Pod pojmom placentne vaskulopatije patolozi podrazumevaju površnu endovaskularnu invaziju citotroblastu u spiralnim arterijama, akutnu aterosklerozu i trombotične promene u uteroplacentanoj cirkulaciji.

- Intrauterina smrt ploda u II i/ili III trimestru

Kod pacijentkinja sa trombofilijama, incidenca intrauterine smrti ploda je 3 do 5 puta češća u odnosu na zdrave trudnice.

- Teška, rana preeklampsija pre 34. nedelje gestacije

Mnoge studije u svetu sugerišu na povezanost trombofilija i razvoja rano manifestnog (pre 34. nedelje gestacije), težeg oblika preeklampsije. Najnovija istraživanja pokazuju da su endotelijalna disfunkcija, vazokonstrikcija, placenta ishemija, i povišena koagulacija povezane sa abnormalnom placentacijom koja dovodi do neadekvatne fetomaternalne cirkulacije, inicirajući razvoj teške i rane preeklampsije kod trombofilija. Preeklampsija kao multifaktorijalna bolest, tri puta je češća kod trudnoća opterećenih trombofilijom, dovodeći do težeg stepena zastoja u rastu ploda u odnosu na pacijentkinje samo sa preeklampsijom. U komplikacijama tipa HELLP sindroma ili preeklampsije znatno raste nivo TAT (trombin-antitrombin kompleksa) i protrombinskih fragmenta u odnosu na referentni nivo kod normalnih zdravih trudnica. Kod hipertenzivnih trudnoća, kao i kod preeklampsije, fibrinolitički poremećaj koji postoji dovodi do povećanja vrednosti PAI-1 u plazmi i placenti, povećavajući rizik za trombozu. Vrednosti za PAI-2 u placenti i plazmi su smanjene kod trudnoća kod kojih postoji zastoj u rastu ploda kao direktna posledica hipertenzivnog stanja. Dakle u stanjima hipertenzivne bolesti, kao i preeklampsije, postoji povećana aktivnosti markera koagulacije, uz smanjenje fibrinolize što govori u prilog opšte hiperkoagulabilnosti odnosno stecene trombofilije.

- Abrupcija posteljice

Insuficijentne posteljice koje su karakteristične za trombofilije, a imaju i veću sklonost ka prevremenom odvajanju od zida materice, odnosno abrupciji. Uopšte uzevši, nasledene trombofilije su 10 puta češće kod trudnica sa abrupcijom posteljice nego u opštoj populaciji trudnica.

1.4.6. Puerperalne komplikacije

Puerperalne komplikacije, kao što su toksemija, placenta previa i postpartalno krvarenje, takođe pokazuju tendencu ka porastu učestalosti sa odmicanjem životne dobi majki (12).

Placenta praevia predstavlja posteljicu koja je implantirana veoma blizu unutrašnjeg materičnog ušća (do 3cm), ili preko njega. Postoji nekoliko tipova placentaeviae:

1. Centralna placenta praevia
2. Lateralna placenta previa
3. Marginalna placenta previa
4. Nisko usađena posteljica
5. Vasa previa – insercija pupčanika na plodovim ovojcima.

Uznapredovala starost majke predstavlja jedan od vodećih rizika za nastanak placentaeviae, kao i mutiparitet. Takođe, prisutan je i povišen rizik ukoliko je prethodna trudnoća završena carskim rezom.

Glavni uzrok perinatalne smrti novorođenčeta je placenta previa.

1.4.7. Postpartalno krvarenje

Postpartalno krvarenje podrazumeva gubitak krvi veći od 500ml kod vaginalnog porođaja i uključuje krvarenje pre, za vreme ili nakon rađanja placente. Gubitak krvi tokom 24h nakon porođaja je rano postpartalno krvarenje. Kasno postpartalno krvarenje predstavlja krvarenje u periodu od 24h do 6 nedelja nakon porođaja. Incidenca je 5-8%. Postpartalna hemoragija je najučestaliji uzrok gubitka krvi vezan za trudnoću i razlog za transfuziju krvi. Predstavlja jedan od vodećih obstetričkih uzroka smrti majke. Posledice obilnog postpartalnog krvarenja, ukoliko akutno ne ugrožava život pacijentkinje, narušavaju opšte stanje porodilje, što predisponira razvoju puerperalne infekcije. Transfuzija krvi može biti uzrok transfuzijske reakcije, virusne infekcije. Postpartalna hipotenzija i hipoperfuzija tkiva može prouzrokovati nekrozu prednjeg režnja hipofize i dovesti do postpartalnog hipopituitarizma (Sheehan-ov sindrom), akutnu renalnu insuficijenciju ili oštećenje drugih organa. Potrošne koagulopatije su najteža komplikacija obilnog krvarenja (13).

Mogući uzroci krvarenja koje nastaje neposredno nakon porođaja su:

- atonija uterusa
- cervikalne, vaginalne ili uterusne laceracije
- koagulopatije
- adherentna posteljica
- uterusna inverzija

Najčešći uzrok postpartalne hemoragije je atonija uterusa (u oko 50% slučajeva) (13). Predisponirajući faktori su prerastegnut uterus (blizanačka trudnoća, polihidramnion), prolongirani i ubrzani porođaj, uznapredovala starost majke, neumerene manipulacije uterusa, miomi, operativno završavanje porođaja, indukcija oksitocinom, horioamnionitis, prethodne hemoragije u trećem porođajnom dobu, ektravazacija krvi u miometrijum (*Couvelaire* sindrom), miometrijalne disfunkcije, neki halogeni anestetici.

1.4.8. Embolija

Kod porodilja sa uznapredovalom starošću zabeležen je i porast frekvence pulmonalnih embolija i embolija uzrokovanih amnionskom tečnošću (22,23).

Embolija amnionskom tečnošću predstavlja vrlo retko, i dramatično, stanje u obstetriciji sa mortalitetom preko 80%. Predstavlja iznenadnu embolizaciju maternalne venske cirkulacije plodovom vodom ili partikulama fetalnog porekla, kao što su skvamozne ćelije, mekonijum, dlake, mukus. Ovo stanje prouzrokuje duboke poremećaje u hemodinamici i oksigenaciji, sa pratećim razvojem potrošne koagulopatije.

U osnovi hemodinamskih poremećaja leži prekid transfera krvi od desnog do levog srca zbog pulmonalne vazokonstrikcije. Porast pritiska u pulmonalnoj arterijskoj cirkulaciji prouzrokuje ekstremnu dilataciju desne komore i povećanje pritiska u njoj, dok je leva komora prazna. Kao posledica toga dolazi do porasta centralnog venskog pritiska i smanjenja sistemske vaskularne rezistencije. Hemoragična faza nastaje kod oko 50% pacijentkinja sa embolijom plodovom vodom i obično je udružen sa atonijom uterusa. Placentarno tkivo, plodova voda i decidua imaju veliku tromboplastičku aktivnost. Smanjujući fibrinogen u plazmi što ima za posledicu jako krvarenje (13). Polovina pacijentkinja sa embolijom plodove vode umire u toku jednog sata od pojave prvih simptoma.

Sa uznapredovalom starošću majke stopa pobačaja raste (24) i to uglavnom zbog češće pojave hromozomskih aberacija (25) i smanjene perfuzije posteljice (26). Takođe, povećana je incidencija hidatidiformnih mola (27) i mioma (28). Prevremeni porođaji su, takođe, češći kod ovih žena (29).

1.4.9. Carski rez

Uznapredovala starost majke predstavlja nezavisan faktor rizika za operativno završavanje porođaja – carski rez (30). Posljednjih godina zabeležen je porast stopa carskog reza, kako širom sveta, tako i kod nas. Ima mnogo razloga koji na to utiču, a najznačajni su: uznapredovala starost majke, kontinuirani kardiotokografski monitoring koji omogućava precizniju procenu stanja fetusa tokom porođaja i precizniju detekciju fetalnog distresa koji predstavlja jednu od najznačajnijih indikacija za operativno završavanje porođaja. Zatim, većina trudnoća sa karličnom prezentacijom završava se carskim rezom, dok je upotreba vakuum ekstraktora i forcepsa sve manja. Sve je veći broj indukovanih porođaja, koji sami po sebi imaju povećan rizik od carskog reza. Broj indikacija za elektivni carski rez je znatno veći, zbog povišene incidence broja trudnica sa opterećenom ličnom i/ili akušerskom anamnezom (31).

1.5. Perinatalni ishodi novorođenčadi

U pogledu rizika po novorođenče majki koje su starijeg životnog doba postoje kontraverze. Opisan je povećan rizik od male porođajne težine, prevremenog porođaja i perinatalnog morbiditeta i mortaliteta (32). Primećena je povećana incidenca kogenitalnih anomalija ovih novorođenčadi (33). Ipak, dugoročni efekti starosti roditelja na novorođenčad još uvek nisu poznati (1).

Iako je proučavanje povezanosti asistiranih reproduktivnih tehnologija sa zdravljem majke i njenog potomstva predmet retrospektivnih studija još od prve bebe nastale ovom metodom 1978. godine (34) dobijeni rezultati sada već brojnih istraživanja se odlikuju izvesnim stepenom nekonzistentnosti, pa i protivurečnosti. Najveća razlikovanja su dobijena, što je i za očekivati, prilikom poređenja različitih zajednica i etniciteta, što čini veoma značajnim pokretanje studije ovog tipa na našem nacionalnom nivou.

2. Ciljevi istraživanja

1. Određivanje učestalost negativnih ishoda po majku i plod kod ispitanica podvrgnutih IVF proceduri, a koje su starije od 40 godina;
2. Upoređivanje učestalost negativnih ishoda po majku i plod kod starijih ispitanica podvrgnutih IVF proceduri sa ispitanicama starijim od 40 godina koje su trudnoću ostvarile prirodnim putem;

3. Ispitivanje faktore rizika po majku i plod kod žena koje su starije od 40 godina, a koje su podvrgnute nekoj od procedura asistirane reproduktivne tehnologije (ART).

3. Materijal i metode

3.1. Tip studije, vreme, mesto istraživanja i ispitanice

Sprovedena je kohortna studija u koju su uključene sve trudnice starije od 40 godina koje su u toku trudnoće bile hospitalizovane na Ginekološko-akušerskoj klinici „Narodni front“ u Beogradu, u periodu od 01. januara 2007. godine do 31. decembra 2015. godine. Jednu kohortu činile su trudnice kod kojih je uradjena IVF procedura, a drugu, kontrolnu kohortu one kod kojih je trudnoća ostvarena prirodnim putem.

3.2. Kriterijumi za uključivanje i isključivanje iz studije

Kriterijumi za uključivanje u istraživanje je porođaj nakon 28. nedelje gestacije i telesna masa ploda na rođenju veća od 1000 grama. Ispitanice su u istraživanju praćene od 28 gestacijske nedelje (treuntak uključenja u studiju) do 7 dana nakon porođaja, odnosno do otpusta iz bolnice.

Kriterijumi za isključivanje su okončanje trudnoće pre 28. gestacijske nedelje i manja telesna masa ploda po rođenju od 1000 grama. Takođe, u istraživanje nisu uključene pacijentkinje koje su nakon lečenja u ovoj ustanovi trudnoću pratile i završile porođajem u nekoj drugoj ustanovi.

3.3. Ispitivane varijable

U istraživanju registrovane su sledeće varijable:

1. Parametri praćeni kod majke:

1.1. Sociodemografske varijable: životna dob, stepen dostignutog obrazovanja (srednja škola, fakultet) i bračno stanje (udata/nije udata);

1.2. Varijable u vezi sa reproduktivnom istorijom - broj prethodnih trudnoća, broj prethodnih pobačaja;

1.3. Varijable u vezi sa aktuelnom trudnoćom - način ostvarenja aktuelne trudnoće (spontani ili ART-om, tip ART-a), vreme završavanja trudnoće (gestacijska nedelja trudnoće), način porođaja (vaginalnim putem, carski rez);

1.4. Varijable u vezi sa zdravstvenim stanjem pre koncepcije - prethodna oboljenja majke (hipertenzija, dijabetes mellitus, trombofilija,...);

1.5. Varijable u vezi sa perinatalnim zdravstvenim stanjem - poremećaji i oboljenja koji su se razvili u trudnoći (hipertenzija, dijabetes mellitus, koagulopatija, CVI,...);

1.6. Varijable u vezi sa postpartalnim zdravstvenim stanjem - oboljenja koji su se razvila tokom prvih 7 dana nakon porođaja (hipertenzija, dijabet, koagulopatija, CVI,...).

2. Parametri praćeni kod ploda odnosno deteta:

2.1. Subjektivna ocena objektivnih parametara po rođenju: Apgar skor u prvom i petom minutu;

2.2. Antropometrijski parametri: telesna dužina i telesna masa;

2.3. Patološka stanja, poremećaji i oboljenja: rane neonatalne komplikacije (hiperbilirubinemija, neonatalni enterokolitis, periventrikularna hemoragija), kongenitalne anomalije;

2.4. Varijable u vezi sa hospitalizacijom: način okončanja lećenja u ustanovi (otpušteno, premešteno u neonatološku ustanovu tercijernog tipa).

3.4. Prikupljanje podataka

Podaci o svim ispitivanim varijablama prikupljeni su prema istraživačkom protokolu, pretraživanjem Zdravstvenog informacionog sistema (ZIS). Dovoljna velična uzorka određena je na osnovu potrebe da se detektuju razlike učestalosti negativnih ishoda, uz očekivanje, na osnovu mediciske literature, da to kod IVF procedura iznosi oko 30% a kod ispitanica sa spontanim začecem do 10%. Potreban broj ispitanica, po jednom uzorku, da se detektuju navedene razlike primenom hi-kvadrat testa na nivou statističke značajnosti od 0,05 i za statističku snagu od 0,8 isnosi 62.

3.5. Statistička obrada podataka

Primarno dobijeni podaci analizirani su deskriptivnim statističkim metodama, metodama za testiranje razlike i metodama za modelovanje odnosa prediktora i ishoda.

Od deskriptivnih statističkih metoda primenjene su mere centralne tendencije, mere varijabiliteta i pokazatelji strukture iskazane procentima. Razlike u učestalosti testirane su primenom Pirsonovog hi-kvadrat testa ili Fišerovog testa tačne verovatnoće. Razlike numeričkih vrednosti testirane su primenom t-testa, odnosno Man-Vitnijevog testa.

Odnos prediktora i negativnih ishoda modelovan je primenom multiple logističke regresije.

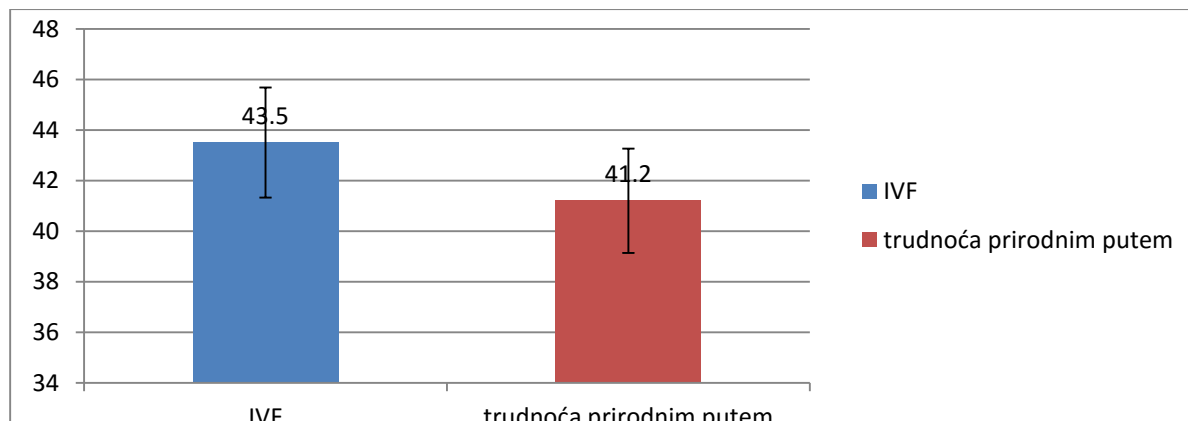
Statističke hipoteze testirane su na nivou značajnosti od 0,05.

4. Rezultati istraživanja

4.1. Deskripcija ispitivane populacije

U studiju je uključeno ukupno 672 pacijentkinje, od čega su ispitivanu grupu činile 372 pacijentkinje, a kontrolnu 300 pacijentkinja koje su ostvarile trudnoću prirodnim putem.

Prosečna starost pacijentkinja ispitivane i kontrolne grupe date su na **grafiku A**.



Grafik A. Starost majke prema kategoriji IVF i trudnoća prirodnim putem

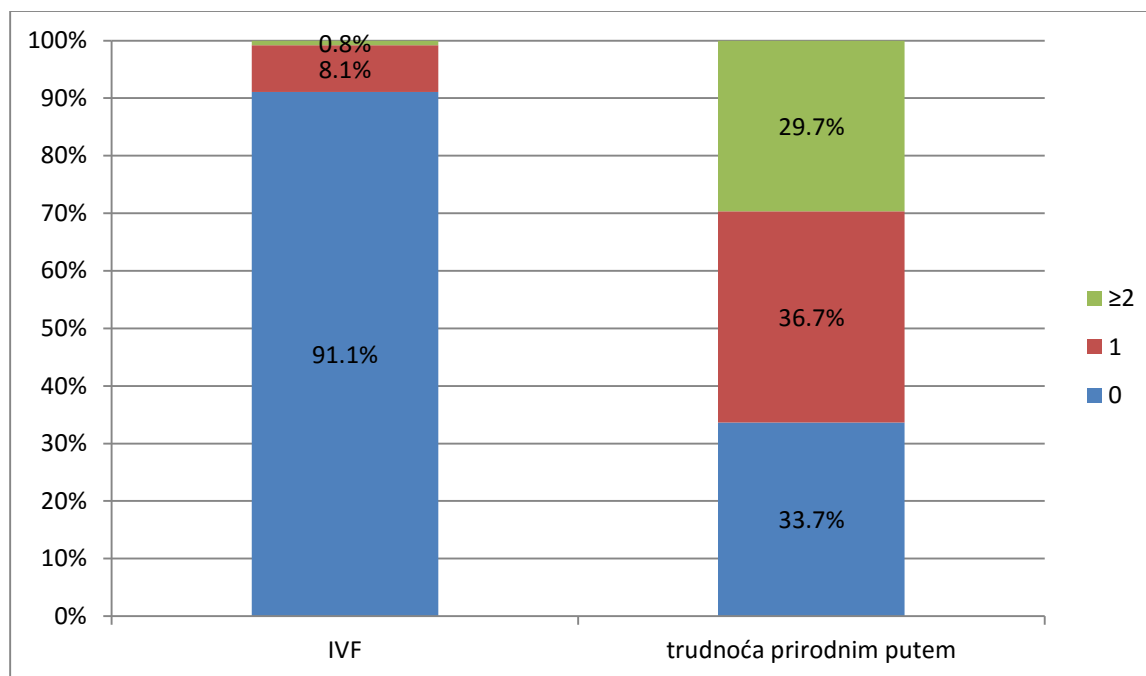
U **tabeli 1** prikazane su sociodemografske karakteristike ispitivanih grupa, gde je pokazano da je prisutna visoko statistički značajna razlika kada je u pitanju starost pacijentkinja. Pacijentkinje koje su ostvarile trudnoću metodom asisitrane reproduktivne tehnologije značajno su starije od pacijentkinja koje su ostale trudne prirodnim putem.

Tabela 1. Sociodemografske karakteristike ispitivane i kontrolne grupe pacijentkinja

		IVF	trudnoća prirodnim putem	p
Godina, med (IQR)		13,0 (11,0 - 14,0)	10,0 (9,0-12,0)	<0,001
Starost, a.s. ± sd		43,5 ± 3,3	41,2 ± 1,4	<0,001
Obrazovanje, n (%)	srednje	104 (43,3%)	141 (55,1%)	0,009
	visoko	136 (56,7%)	115 (44,9%)	
Udata, n (%)		217 (95,2%)	203 (79,3%)	<0,001

med-medijana, IQR-interkvartilni opseg, a.s- aritmetička sredina, sd-standardna devijacija

Kada je u pitanju paritet, kao značajno se izdvojilo to da je u ispitivanoj grupi većina pacijentkinja bila prvorođena (91,1%), za razliku od kontrole (33,7%) (**Grafik B**).



Grafik B. Paritet prema kategorijama IVF i trudnoća prirodnim putem

Postoji visoko statistička značajna razlika kada je u pitanju broj prethodnih trudnoća (bilo da se radi o porođaju, ili pobačaju), odnosno pacijentkinje koje su ostvarile trudnoću prirodnim putem imale su značajno veći broj prethodnih trudnoća (**Tabela 2**).

Tabela 2. Akušerske karakteristike ispitivane i kontrolne grupe pacijentkinja

		IVF, n (%)	trudnoća prirodnim putem, n (%)	P
Broj porođaja, n (%)	0	339 (91.1%)	101 (33.7%)	<0.001
	1	30 (8.1%)	110 (36.7%)	
	≥2	3 (0.8%)	89 (29.7%)	
Broj pobačaja, n (%)	0	235 (63.2%)	116 (38.7%)	<0.001
	1	92 (24.7%)	99 (33.0%)	
	≥2	45 (12.1%)	85 (28.3%)	
<i>St post FMU</i> , n (%)	0	364 (98.1%)	296 (98.7%)	0.575
	1	7 (1.9%)	4 (1.3%)	

4.2. Ginekološka oboljenja i ginekološke intervencije ispitivane populacije

Ginekološke intervencije i operacije majke koje su prethodile posmatranoj trudnoći prikazane su u Tabeli broj 3. Kao visoko statistički značajne izdvojile su se razlike u učestalosti miomektomije, salpingektomije i operacije vanmaterične trudnoće kod pacijentkinja ispitivane grupe. Takođe, u ispitivanoj grupi pacijentkinje su značajno češće imali neku vrstu endoskopske operacije (laparoskopiju, histeroskopiju). Za razliku od prethodnog carskog reza, koji je bio značajno zastupljeniji među pacijentkinjama koje su spontano ostvarile trudnoću.

Tabela 3. Prethodne operacije i intervencije majke

	IVF, n (%)	trudnoća prirodnim putem n (%)	p
St post SC	15 (4.0%)	57 (19.0%)	<0.001
Miomektomija	47 (12.6%)	11(3.7%)	<0.001
Konizacija	14 (3.8%)	5 (1.7%)	0.103
Polipektomija	7 (1.9%)	0 (0%)	0.017
Kondilomi	4 (1.1%)	0 (0%)	0.072
Salpingektomija	20 (5.4%)	1 (0.3%)	<0.001
Grav EU	25 (6.7%)	3 (1.0%)	<0.001
Ciste jajnika	7 (1.9%)	3 (1.0%)	0.348
Histeroskopija	21 (5.6%)	0 (0.0%)	<0.001
Laparoskopija	59 (15.9%)	3 (1.0%)	<0.001

Ginekološka oboljenja majke koje su se izdvojile kao značajne u obe grupe prikazane su u **Tabeli 4.** Postoji visoko statistički značajnost kada je u pitanju učestalost endometrioze između posmatranih grupa. Endometrioza se češće javlja kod pacijentkinja koje su ostvarile trudnoću vantelesnom oplodnjom

Tabela 4. Bolesti materice i adneksa

	IVF, n (%)	trudnoća prirodnim putem, n (%)	p
Miomi	36 (9.7%)	21 (7.0%)	0.216
Endometrioza	19 (5.1%)	1 (0.3%)	<0.001

4.3. Operacije / intervencije neginekološke prirode

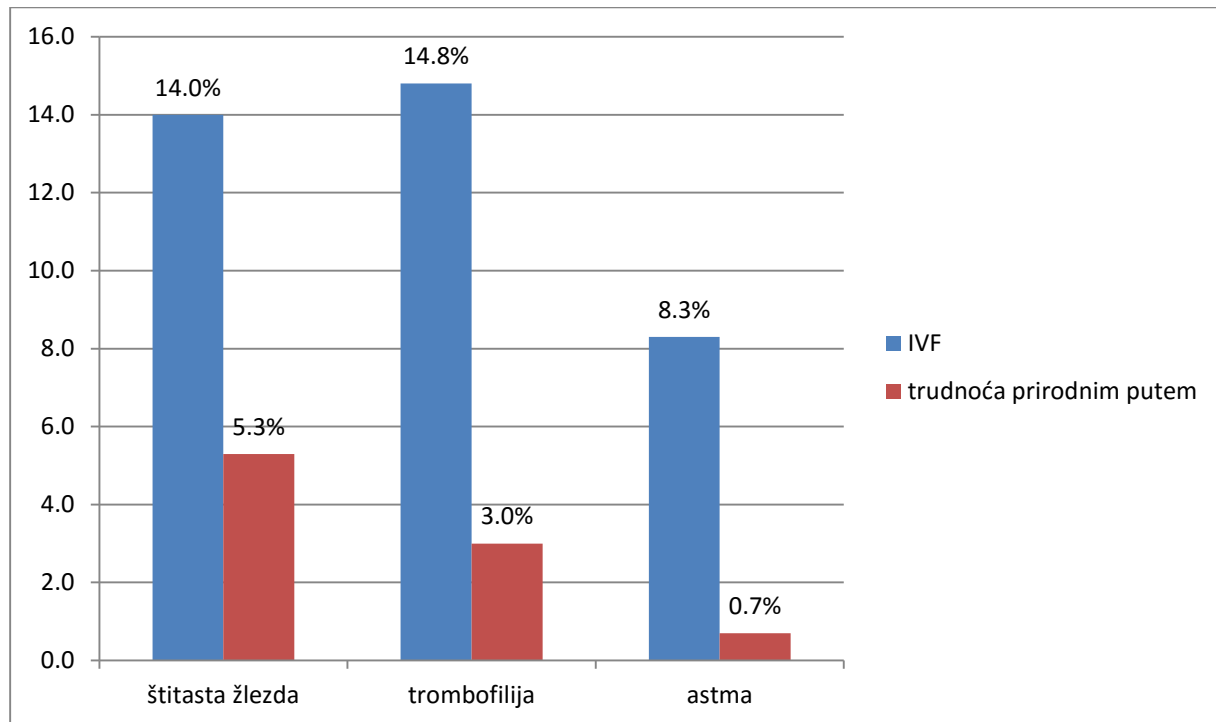
Ako posmatramo neginekološke operacije, kao visoko statistički značajna izdvojila se veća učestalost apendektomije kod pacijentkinja koje su ostvarile trudnoću vantelesnom oplodnjom (Tabela 5).

Tabela 5. Prethodne operacije, van ginekološke regije

	IVF, n (%)	trudnoća prirodnim putem, n (%)	p
Apendektomija	35 (9.4%)	8 (2.7%)	<0.001
Operacija žučne kese	7 (1.9%)	2 (0.7%)	0.173
Operacija krajnika	17 (4.6%)	3 (1.0%)	0.007

4.4. Hronična oboljenja ispitivane populacije

Učestalosti najznačajnijih hroničnih oboljenja posmatranih pacijentkinja, koje su postojale pre začeca prikazane su **Grafikom C**.



Grafik C. Preegzistentne bolesti, bolesti verifikovane pre trudnoće prema kategorijama IVF i trudnoća prirodnim putem

Kao statistički značajna razlika između posmatranih grupa izdvojile su se očne bolesti i *Diabetes mellitus* tip II, dok visoko statistički značajna razlika postoji kada su u pitanju bolesti tiroidne žlezde, trombofilije i bronhijalna astma. Sva pomenuta oboljenja bila su zastupljenija u ispitivanoj grupi.

Kada su u pitanju poremećaji funkcije tiroidne žlezde, u ispitivanoj grupi 87,7% pacijentkinja imalo je smanjenu funkciju štitaste žlezde.

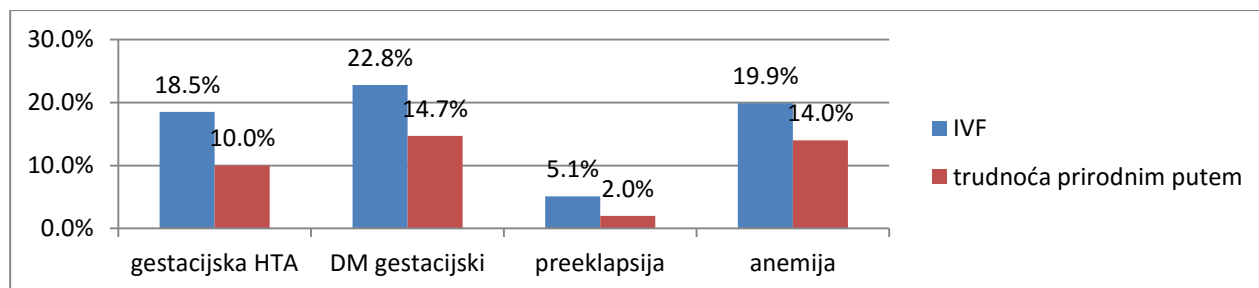
Tabela 6. Preegzistentne bolesti, bolesti verifikovane pre trudnoće

	IVF, n (%)	trudnoća prirodnim putem, n (%)	P
Bolesti dojke	11 (3.0%)	5 (1.7%)	0.275
Tiroidna žlezda	52 (14.0%)	16 (5.3%)	<0.001
Varices cruris	16 (4.3%)	23 (7.7%)	0.064
Srčana oboljenja	6 (1.6%)	4 (1.3%)	0.766
Sistemske bolesti	6 (1.6%)	3 (12.0%)	0.492
Očne bolesti	8 (2.2%)	0 (0.0%)	0.011
Trombofilija	55 (14.8%)	9 (3.0%)	<0.001
Gojaznost	2 (0.5%)	3 (1.0%)	0.488
Diabetes mellitus	8 (2.2%)	1 (0.3%)	0.042
Bubrežne bolesti	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0.693
Astma	31 (8.3%)	2 (0.7%)	<0.001

Od ostalih hroničnih oboljenja, ili operacija pre posmatrane trudnoće, u ispitivanoj grupi zabeležene su epilepsija, mikroprolaktinom, multipla skleroza, gastritis, želudačna kila, refluks ezofagitis, operacija preonske kile, kičme, polipektomija debelog creva, flebotromboza dubokih vena donjih ekstremiteta, operacija proširenih vena.

4.5. Bolesti majke tokom trudnoće

Grafikom D prikazane su učestalosti najčešćih bolesti majki tokom trudnoće u obe grupe.



Grafik D. Bolesti majke u trudnoći prema kategorijama IVF i trudnoća prirodnim putem

Pokazano je da postoji statistički značajna razlika kada su u pitanju sva prikazana oboljenja sa izuzetkom HELLP sindroma. Gestacijska hipertenzija, gestacijski dijabetes mellitus, preeklampsija i anemija značajno se češće javljaju u pacijentkinja koje su ostvarile trudnoću arteficialnim reproduktivnim metodama (**Tabela 7**).

Tabela 7. Bolesti majke u trudnoći

	IVF, n (%)	trudnoća prirodnim putem, n (%)	p
Gestacijska hipertenzija	69 (18.5%)	30 (10.0%)	0.002
DM gestacijski	85 (22.8%)	44 (14.7%)	0.007
HELLP	6 (1.6%)	2 (0.7%)	0.261
Preeklampsija	19 (5.1%)	6 (2.0%)	0.034
Anemija	74 (19.9%)	42 (14.0%)	0.045

4.6. Prenatalna dijagnostika

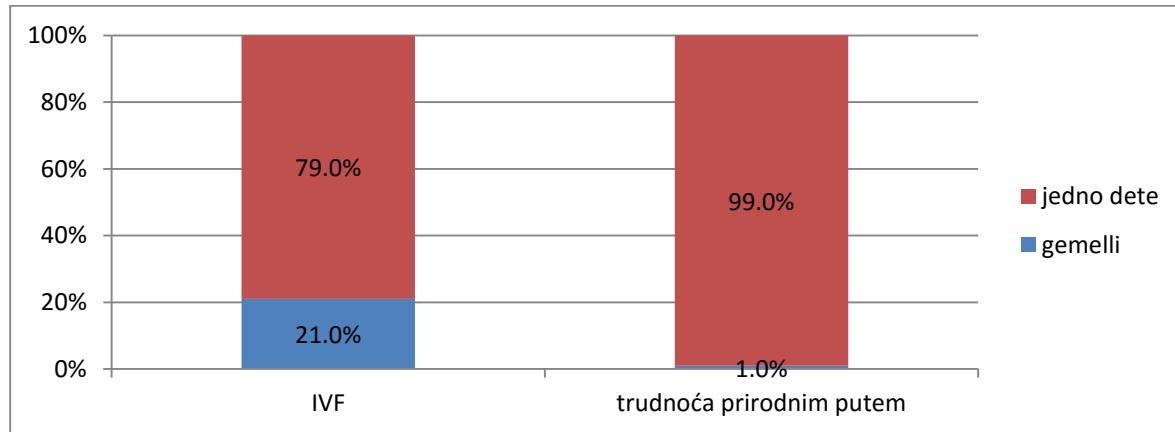
U **Tabeli 8.** prikazane su učestalosti kao i statističke razlike kada je u pitanju prenatalna invazivna dijagnostika. Prisutna je visoko statistički značajna razlika kada je u pitanju primena amniocenteze. pacijentkinje koje su spontano ostale trudne znatno češće obavljaju ovaj vid prenatalne dijagnostike.

Tabela 8. Intervencije u trudnoći

	IVF, n (%)	trudnoća prirodnim putem, n (%)	p
St. post AC	83 (22.3%)	114 (38.0%)	<0.001
St. post CC	3 (0.8%)	7 (2.3%)	0.104
St. post CVS	15 (4.0%)	20 (6.7%)	0.127
Serklaž	13 (3.5%)	5 (1.7%)	0.145

4.7. Višeploidne trudnoće

Kada je u pitanju višeploidna, odnosno gemelarna trudnoća, na **Grafiku E** prikazana je njena zastupljenost u obe grupe. Pokazano je da postoji visoko statistički značajna razlika kada je ova pojava u pitanju, odnosno, pacijentkinje koje su ostvarile trudnoću vantelesnom oplodnjom znatno češće rađaju blizance (**Tabela 9**).



Grafik E. Blizanačka trudnoća prema kategorijama IVF i trudnoća prirodnim putem

4.8. Fetalna patologija

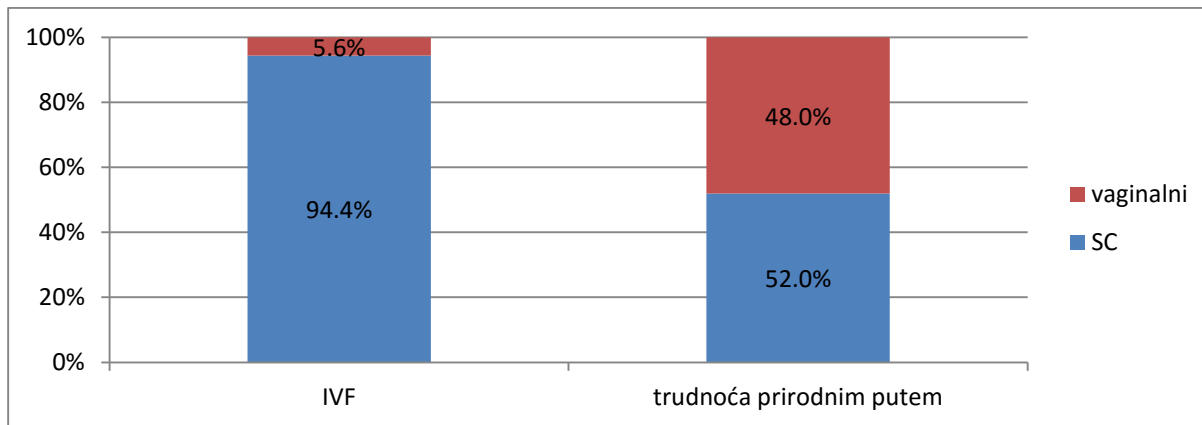
U **tabeli 9** prikazana su najčešća stanja i komplikacije koje su se dešavale tokom trudnoća u ispitivanoj i kontrolnoj grupi. *Placenta previa* i višeploidna trudnoća su statistički značajno češći u ispitivanoj grupi, dok je karlična prezentacija zastupljenija u kontrolnoj grupi. Preteća asfiksija fetusa, kao i prevremeno prsnuće plodovih ovojaka su na granici statističke značajnosti, čije bi postojanje verovatno bilo pokazano na većem uzorku ispitanica.

Tabela 9. Fetalna patologija

	IVF, n (%)	trudnoća prirodnim putem, n (%)	p
IUGR	24 (6.5%)	16 (5.3%)	0.542
Asfiksija	19 (5.1%)	26 (8.7%)	0.067
Abrupcija	4 (1.1%)	8 (2.7%)	0.121
Prevrmeno prsnuće	52 (14.0%)	58 (19.3%)	0.062
Placenta previa	11 (3.0%)	1 (0.3%)	0.011
Karlična prezentacija	17 (4.6%)	25 (8.3%)	0.045
Gemelli	78 (21.0%)	3 (1.0%)	<0.001
Polihidroamnion	5 (1.4%)	6 (2.0%)	0.508
Oligoamnion	16 (4.3%)	20 (6.7%)	0.176

4.9. Carski rez

U ispitivanoj grupi 94,4% trudnoća završeno je operativnim putem – carskim rezom, dok je u kontrolnoj grupi to bio slučaj kod 52% pacijentkinja, što je prikazano na **Grafiku F**.



Grafik F. Način završavanja porođaja prema kategorijama IVF i trudnoća prirodnim putem. Pokazano je da postoji visoko statistički značajna razlika između ispitivane i kontrolne grupe, odnosno da se kod pacijentkinja koje su ostvarile trudnoću vantelesnom oplodnjom trudnoća češće završava carskim rezom.

Kada je u pitanju vreme završavanja trudnoće, u ispitivanoj grupi prosečna nedelja gestacije u kojoj se završila trudnoća je 38,0 (36,5 - 38,5), dok je u kontrolnoj grupi 38,6 (37,8 - 39,4). Postoji

visoko statistički značajna razlika kada je u pitanju vreme završavanja trudnoće. Pacijentkinje koje su spontano ostale trudne porađaju se u većoj nedelji gestacije (**Tabela 10**).

4.10. Vreme završavanja trudnoće i komplikacije

Tabela 10. Način završavanja trudnoće

	IVF	trudnoća prirodnim putem	p
Završavanje SC, n (%)	351(94.4%)	156 (52.0%)	<0.001
Komplikacije SC, n (%)	37 (9.9%)	22 (7.3%)	0.234
Gestacijska starost, med (IQR)	38.0 (36.5-38.5)	38.6 (37.8-39.4)	<0.001

med-medijana, IQR-interkvartilni opseg

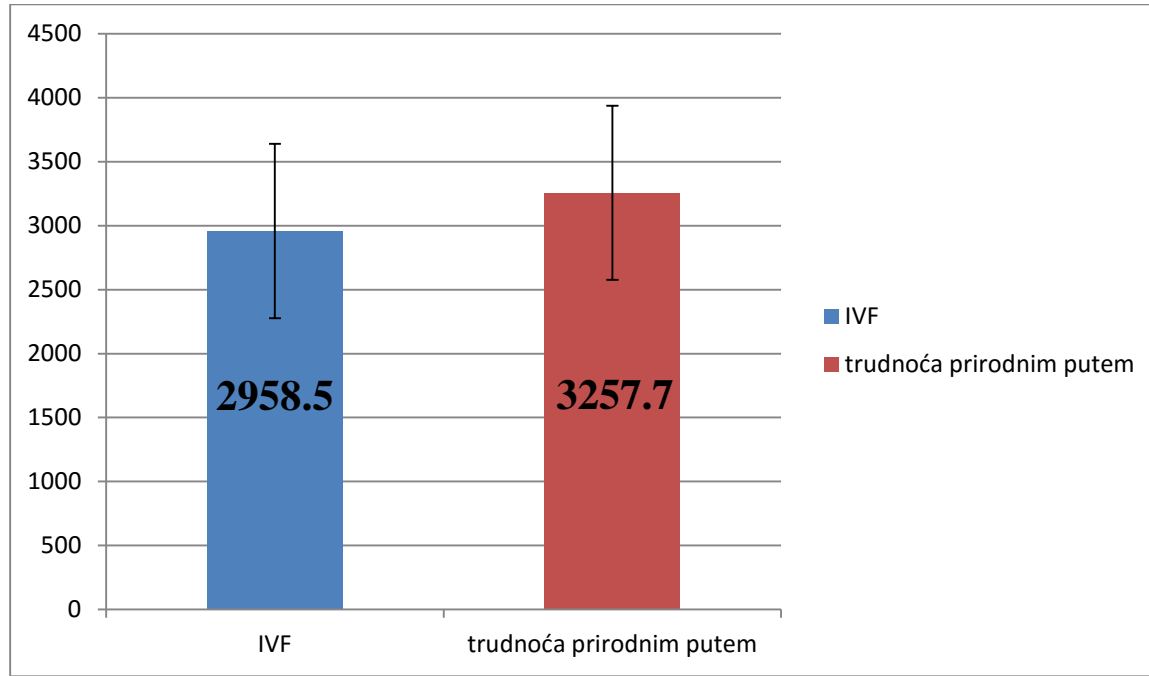
U **tabeli 11** prikazane su najčešće komplikacije koje su se javile u obe grupe, i apsolutne učestalosti po grupama. Nije pokazana statistički značajna razlika kada je u pitanju pojava komplikacija nakon porođaja.

Tabela 11. Vrsta komplikacije nakon porođaja i apsolutne učestalosti u ispitivanoj i kontrolnoj grupi, nezavisno načina završavanja trudnoće

<u>Ispitivana grupa</u>	<u>Kontrolna grupa</u>
Hipertenzija - 3	Rektovaginalni apsces - 1
Aritmija i teška hipotireoza – 1	Hematom epiziotomije - 1
Transfuzija – 20	Transfuzija - 13
Profuzno krvarenje – 4	Horioamnionitis - 1
Postpartalna histerektomija – 2	Peritonitis - 1
Febrilno stanje – 6	Infalamcija rane - 1
Endometritis - 2	Endometritis - 4
Razvoj subfascijalnog hematoma i relaparatomija - 2	
Lezija i rekonstrukcija mokraćne bešike tokom carskog reza - 1	Lezija i rekonstrukcija mokraćne bešike tokom carskog reza - 1
CVI I cardiac arrest - 1	

4.11. Telesna težina i ishod novorođenčadi

Prosečna težina novorođenčadi grafički je prikazana na **Grafiku G**.



Grafik G. Težina ploda prema kategorijama IVF i trudnoća prirodnim putem

Ishod dece rođene u posmatranoj populaciji procenili smo kroz APGAR ocene u prvom i petom minutu života novorođenčeta, kao i na osnovu težine na rođenju. Pokazano je da postoji statistički značajna razlika između grupa ako posmatramo navedene parametre. Deca rođena iz trudnoća koje su nastale vantelesnom oplodnjom imaju lošiji ishod na rođenju, odnosno manju APGAR ocenu težinu. Ako posmatramo broj mrtvorodne dece, nije pokazana statistički značajna razlika između kontrolne i ispitivane grupe (**Tabela 12**).

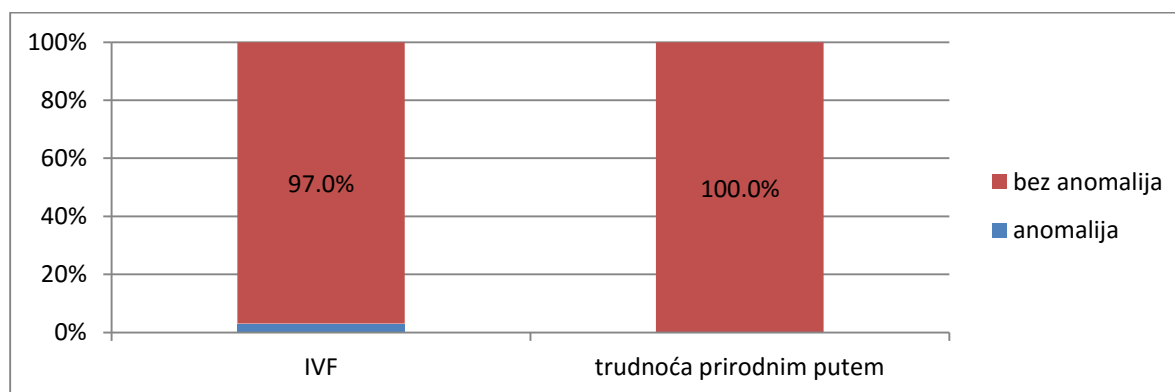
Tabela 12. Ishod deca

	IVF	trudnoća prirodnim putem	p
Apgar 1 min, med (IQR)	9.0 (8.0-9.0)	9.0 (9.0-9.0)	0.013
Apgar 1 min, a.s. ± sd	8.5 ± 1.3	8.6 ± 1.5	
Apgar 5 min, med (IQR)	10.0 (9.0-10.0)	10.0 (9.0-10.0)	<0.001
Apgar 5 min, a.s. ± sd	9.2 ± 1.12	9.4 ± 1.4	
Težina ploda, a.s. ± sd	2958.5 ± 681.7	3257.7 ± 676.3	<0.001
Ishod (mrtvo), n (%)	2 (0.5%)	3 (1.0%)	0.488

med-medijana, **IQR**-interkvartilni opseg, **a.s.**- aritmetička sredina, **sd**-standardna devijacija

4.12. Urođene anomalije ploda

Učestalost urođenih anomalija ploda u ispitivanoj grupi je 3%, dok u kontrolnoj grupi nije rođeno nijedno dete sa urođenom anomalijom (**Grafik H**).



Grafik H. Anomalije ploda prema kategorijama IVF i trudnoća prirodnim putem

Statističkom analizom pokazano je da postoji statistički značajna razlika kada je u pitanju incidenca urođenih anomalija ploda, koje su znatno češće kod trudnica čija je trudnoća ostvarena metodama arteficialnih reproduktivnih tehnologija (**tabela 14**). U **tabeli 13** prikazane su urođene anomalije novorođenčeta i njihove apsolutne učestalosti u grupi pacijentkinja koje su trudnoću ostvarile vantelesnom oplodnjom.

Tabela 13. Urođene anomalije novorođenčeta i apsolutne učestalosti, u ispitivanoj grupi

Urođene anomalije novorođenčeta

Deformiteti ekstremiteta – 7
Bilateralna ventrikulomegalija – 1
Hidrocefalus – 1
Tetralogija Fallot – 1
Atrijalni septalni defect (ASD) – 3
Kardiomegalija sa insuficijencijom trikuspidalne valvule – 1
Paraumbilikalni hemangiom - 1
Prednja cista vrata - 1
Cista slezine – 1
Rascep tvrdog i mekog nepca – 1
Atrezija hoana - 1
Bulozna epidermoliza – 1

4.13. Neonatalne komplikacije

U **tabeli 14** prikazane su najčešće zabeležene neonatalne komplikacije u ispitivanim populacijama. Pokazana je statistički značajna razlika između grupa ako posmatramo zrelost novorođenčeta – u ispitivanoj grupi rođen je veći broj nezrele dece u odnosu na kontrolnu. Zatim, prisutna je statistički značajna razlika u učestalosti perinatalne asfiksije i tortikolisa, koje su znatno češće kod trudnica koje su ostale trudne vantelesnom oplodnjom.

Tabela 14. Rane neonatalne komplikacije

	IVF, n (%)	trudnoća prirodnim putem, n (%)	p
Pretemporarius	76 (20.5%)	29 (9.7%)	<0.001
Icterus	96 (25.9%)	65 (21.8%)	0.214
Perinatalna asfiksija	55 (14.9%)	28 (9.4%)	0.033
RDS	31 (8.4%)	17 (5.7%)	0.183
Hipotrofija	15 (4.1%)	13 (4.4%)	0.843
Makrozomija	14 (3.8%)	20 (6.7%)	0.087
Tortikolis	7 (1.9%)	0 (0%)	0.017
Omfalokela	1 (0.3%)	0 (0%)	1.000
Ostalo	32 (8.6%)	23 (7.7%)	0.654
Prevezeno	33 (8.9%)	21 (7.0%)	0.378
Anomalije	11 (3.0%)	0 (0.0%)	0.003

4.14. Prediktivne vrednosti negativnih i pozitivnih ishoda

Prediktivne vrednosti negativnog ishoda kada posmatramo događaje koje verifikuje i tretira ginekolog tokom trudnoće prikazane su u **Tabeli broj 15**. Negativan ishod određen je u odnosu na postojanje perinatalne asfiksije, abrupcije posteljice, prevremenog prsnuća plodovih ovojaka, *placentae previae*, karlične prezentacije ploda, gemelarne trudnoće, polihidramniona i oligoamniona.

Tabela 15. Karakteristike majke i deteta prema ishodu kod deteta koje verifikuje ginekolog u toku trudnoće

		Negativan ishod	Pozitivan ishod	p
Godina, med (IQR)		13.0 (11.0-14.0)	13.0 (11.0-14.0)	0.252
IVF, n (%)		178 (100.0%)	194 (100.0%)	-
Starost, a.s ± sd		43.7 ± 3.3	43.3 ± 3.3	0.391
Broj porođaja, n (%)	0	160 (89.9%)	179 (92.3%)	0.184
	1	15 (8.4%)	15 (7.7%)	
	≥2	3 (1.7%)	0 (0%)	
Broj pobačaja, n (%)	0	115 (64.6%)	61.9%	0.711
	1	44 (24.7%)	48 (24.7%)	
	≥2	19 (10.7%)	26 (13.4%)	
St post FMU, n (%)		6 (3.4 %)	1 (0.5%)	0.042
St post SC, n (%)		9 (5.1%)	6 (3.1%)	0.336
Miomektomija, n (%)		17 (9.6%)	30 (15.5%)	0.086
Konizacija, n (%)		7 (3.9%)	7 (9.6%)	0.870
Salpingektomija, n (%)		7 (3.9%)	13 (6.7%)	0.237
Grav EU, n (%)		7 (3.9%)	18 (9.3%)	0.040
Ciste jajnika, n (%)		3 (1.7%)	4 (1.7%)	0.790
Histeroskopija, n (%)		7 (3.9%)	14 (7.2%)	0.170
Laparoskopija, n (%)		30 (16.9%)	29 (14.9%)	0.615
Miomi, n (%)		15 (8.4%)	21 (10.8%)	0.435
Endometrijoza, n (%)		12 (6.7%)	7 (3.6%)	0.170
Štitasta žlezda, n (%)		24 (13.5%)	28 (14.4%)	0.792
Varices cruris, n (%)		8 (4.5%)	8 (4.1%)	0.860
Trombofilija, n (%)		21 (11.8%)	34 (17.5%)	0.144
Gojaznost, n (%)		1 (0.6%)	1 (0.5%)	1.000
Diabetes mellitus, n (%)		4 (2.2%)	4 (2.1%)	0.902
Gestacijska hipertenzija, n (%)		35 (19.7%)	34 (17.5%)	0.596
Dm gestationis, n (%)		43 (24.2%)	42 (21.6%)	0.565
HELLP, n (%)		3 (1.7%)	3 (1.5%)	0.915
Preeclampsio, n (%)		10 (5.6%)	9 (4.6%)	0.668
Anemia, n (%)		40 (22.5%)	34 (17.5%)	0.233
St.post AC, n (%)		33 (18.5%)	50 (25.8%)	0.094
St post. CC, n (%)		1 (0.6%)	2 (1.0%)	0.613
St post CVS, n (%)		11 (6.2%)	4 (2.1%)	0.044

Serklaž, n (%)	10 (5.6%)	3 (1.5%)	0.033
----------------	-----------	----------	-------

med-medijana, IQR-interkvartilni opseg, a.s- aritmetička sredina, sd-standardna devijacija

Kod dece kod koje je u toku trudnoće od strane ginekologa verifikovan negativan ishod učestalije je stanje nakon uginuća fetusa in utero (*St post FMU*), stanje nakon invazivne prenatalne dijagnostike (*St post CVS*), i češće je kod majki aplikovan serklaž. Ove tri varijable unete su u logistički regresioni model sa zavisnom vrijablom ishod deteta koje verifikuje ginekolog u toku trudnoće (**tabela 15a**). Sva tri prediktora u multiplom logističkom regresionom modelu su na granici statističke značajnosti zbog njihove male učestalosti u uzorku.

Tabela 15a. Logistički regresioni model sa zavisnom vrijablom ishod deteta koje verifikuje ginekolog u toku trudnoće

Nezavisna varijabla	b	p	OR (95% CI)
stpostFMU	-1.748	0.111	0.174 (0.020 - 1.496)
stpostcvcs	-1.073	0.074	0.342 (0.105 - 1.112)
Serklaz	-1.255	0.063	0.285 (0.076 - 1.070)

Prediktivne vrednosti negativnog ishoda kada posmatramo neonatalni ishod, odnosno događaje koje verifikuje i tretira pedijatar – neonatolog nakon porođaja prikazane su u **Tabeli 16**. Negativan ishod određen je u odnosu na vreme porođaja (nezrelost novorođenčeta), razvoj neonatalne žutice, postojanje perinatalne afiksije novorođenčeta, respiratornog distres sindroma, hiotrpfije odnosno makrozomije ploda, prisutnosti tortikolisa, omfalocela, postojanja anomalije ploda, drugih bolesti, kao i u odnosu na to gde je završeno lečenje novorođenčeta (odnosno, da li je prevezeno u ustanovu višeg ranga radi dalje evaluacije i lečenja.

	Negativan ishod	Pozitivan ishod	p
Godina, med (IQR)	13.0 (12.0-14.0)	13.0 (11.0-14.0)	0.435
IVF, n (%)	180 (100.0%)	192 (100.0%)	-

Starost, a.s ± sd		43.7 ± 3.3	43.3 ± 3.3	0.162
Broj porođaja, n (%)	0	163 (90.6%)	176 (91.7%)	0.800
	1	15 (8.3%)	15 (7.8%)	
	≥2	2 (1.1%)	1 (0.5%)	
Broj pobačaja, n (%)	0	112 (62.2%)	123 (64.1%)	0.584
	1	43 (23.9%)	49 (25.5%)	
	≥2	25 (13.9%)	20 (10.4%)	
St post FMU, n (%)		2 (1.1%)	5 (2.6%)	0.293
St post SC, n (%)		5 (2.8%)	10 (5.2%)	0.234
Štitasta žlezda, n (%)		19 (10.6%)	33 (17.2%)	0.065
Varices cruris, n (%)		6 (3.3%)	10 (5.2%)	0.373
Trombofilija, n (%)		29 (16.1%)	26 (13.5%)	0.485
Gojaznost, n (%)		2 (1.1%)	0 (0.0%)	0.233
Diabetes mellitus, n (%)		6 (3.3%)	2 (1.0%)	0.128
Gestacijska hipertenzija, n (%)		45 (25.0%)	24 (12.5%)	0.002
Dm gestationis, n (%)		42 (23.3%)	43 (22.4%)	0.830
HELLP, n (%)		4 (2.2%)	2 (1.0%)	0.366
Preeclampsio, n (%)		14 (7.8%)	5 (2.6%)	0.024
Anemia, n (%)		38 (21.1%)	36 (18.8%)	0.569
St.post AC, n (%)		37 (20.6%)	46 (24.0%)	0.431
St post. CC, n (%)		1 (0.6%)	2 (1.0%)	0.600
St post CVS, n (%)		6 (3.3%)	9 (4.7%)	0.507
Serklaž, n (%)		10 (5.6%)	3 (1.6%)	0.036
IUGR		19 (10.6%)	5 (2.6%)	0.002
Asfiksija		13 (7.2%)	6 (3.1%)	0.073
Abrupcija posteljice		4 (2.2%)	0 (0.0%)	0.038
Prevrmeno prsnuće		31 (17.2%)	21 (10.9%)	0.081
Placenta previa		4 (2.2%)	7 (3.6%)	0.418
Karlična prezentacija		6 (3.3%)	11 (5.7%)	0.269
Gemelli		61 (33.9%)	17 (8.9%)	<0.001

Polihidroamnion	2 (1.1%)	3 (1.6%)	0.715
Oligoamnion	4 (2.2%)	12 (6.3%)	0.056

Tabela 16. Karakteristike majke i deteta prema neonatalnom ishodu
med-medijana, IQR-interkvartilni opseg, a.s- aritmetička sredina, sd-standardna devijacija

Kod dece kod koje je nakon porođaja od strane neonatologa verifikovan negativan ishod učestalija je tokom trudnoće gestacijska hipertenzija, preeclampsia, iugr, aplikovanje serklaža, abrupcija posteljice i gemelarna trudnoća.

Sve varijable koje su u univarijantnim analizama bile statistički značajne na nivou od 0.2 unete su u logistički regresioni model sa zavisnom varijablom ishod deteta koje verifikuje neonatolog nakon porođaja (**tabela 16a**). Statistički značajni prediktori ishod deteta koje verifikuje neonatolog nakon porođaja su gestacijska hipertenzija, iugr, prevremeno prsnuce i blizanačka trudnoća.

Tabela 16a. Logistički regresioni model sa zavisnom varijablom ishod deteta koje verifikuje neonatolog nakon porođaja

Nezavisna varijabla	b	p	OR (95% CI)
starost	-0.013	0.718	0.987 (0.920 - 1.059)
tiroidnazleza	0.421	0.219	1.523 (0.779 - 2.977)
htagest	-0.698	0.025	0.498 (0.270 - 0.917)
preeclampsia	-0.561	0.337	0.571 (0.182 - 1.793)
serklaz	-0.494	0.506	0.610 (0.142 - 2.617)
iugr	-1.454	0.010	0.234 (0.078 - 0.701)
asfiksija	-0.595	0.286	0.552 (0.185 - 1.644)
abrupcija	-20.398	0.999	0.000 (0.000)
prevremenoprnuce	-0.716	0.029	0.489 (0.257 - 0.930)
gemeli	-1.514	0.000	0.220 (0.119 - 0.406)
oligoamnion	1.209	0.082	3.349 (0.859 - 13.063)

5. Diskusija

Ova studija fokusirala se na trudnice sa uznapredovalom starošću, odnosno pacijentkinjama starijim od 40 godina, a koje su se prethodno lečile od steriliteta, i kao posledica toga ostvarile trudnoću metodama arteficialnih reproduktivnih metoda.

Broj pacijentkinja starijih od 40 godina koje traže pomoć ginekologa sa ciljem tretmana steriliteta, tokom prethodne decenije, sve je veći zbog odlaganja rađanja. Međutim, odluka za odlaganjem ostvriavanja potomstva ima svoje posledice. Iako je gubitak reproduktivne funkcije jedinstven za svaku jedinku, neizbežan je kod žena već nakon 30. godine života (35). Pacijentkinje sa smanjenom ovarijalnom rezervom imaju samnjen odgovor na gonadotropine, zahtevaju veće doze gonadotropina, zabeležena je veća stopa spontanih pobačaja, i imaju nižu stopu živorođene dece (36). U skladu s tim, u ovoj studiji pokazano je da su pacijentkinje koje su ostale trudne uz pomoć metoda arteficialnih reproduktivnih tehnologija, znatno starije od pacijentkinja koje su spontano ostvarile trudnoću.

Veliki je broj ginekoloških oboljenja koji dovode do nastanka infertiliteta, od kojih su se kao najznačajniji u našem istraživanju izdvojile bolesti i poremećaji na nivou jajovoda, endometrioza i bolesti materice.

Sterilitet koji nastaje kao posledica tubarnih faktora predstavlja 20 - 25% svih slučajeva steriliteta. Mogu biti opstruisana oba jajovoda, samo jedan, ili da čak na jednom jajovodu postoje samo ožiljne promene. Često nastaje kao posledica infalamcije u maloj karlici, kao što je pelvična inflamatorna bolest (engl. *pelvic inflammatory disease, PID*), usled razvoja endometriotičnih žarišta, ili adhezija koje se formiraju nakon operativnih zahvata u maloj karlici.

PID uglavnom nastaje kao posledica bakterijske infekcije (*Neisseria Gonorrhoeae, Chlamydia Trachomatis*) i to ascendentnim putem od grlića, preko tela materice, do jajovoda. Infekcija na nivou ovih tkiva dovodi do jakog antiinflamatornog odgovora, nakon koga dolazi do stvaranja finih pregrada unutar tkiva koji za sobom ostavljaju određenu količinu priraaslica i ožiljaka koji oštećuju tkivo jajovoda i dovode do njegove delimične ili potpune opstrukcije. Ožiljno tkivo često zahvata i meka tkiva oko jajovoda i jajnik (parijetalni i visceralni peritoneum). Ovi procesi značajno utiču na funkciju kako jajovoda, tako i jajnika, pa samim tim i na mogućnost koncepcije u budućnosti.

Još jedan važan problem kada je u pitanju PID jeste povećana učestalost ektopičnih trudnoća. Stopa vanmateričnih trudnoća kod pacijentkinja koje su imale PID je 10 puta veća u odnosu na žene koje nisu imale inflamatorni process u maloj karlici.

Endometrioza je bolest koja je jedna od glavnih uzročnika steriliteta, čak 30-40% infertilnih žena imaju endometriozu. Pacijentkinje koje imaju ovu bolest, bilo da se radi o blagoj, srednjoj ili ozbiljnoj endometriozu, mogu, od simptoma imati, jake bolove u donjim partijama stomaka, ili ne moraju imati nikakve simptome ili znakove bolesti.

Najčešće je blagi oblik endometrioze udružen sa infertilitetom, a uzrok i mehanizam te pojave nije dokazan. Veruje se da infertilitet, sam po sebi, i odlaganje rađanja dovode do razvoja infertiliteta, pre nego da je endometrioza uzrok nemogućnosti ostvarivanja trudnoće.

Najteži oblici endometrioze dovode do stvaranja priraslica u maloj karlici, i narušavaju njenu normalnu anatomiju, što dovodi do oštećenja ili blokade jajovoda. U tim slučajevima najčešće se na jajnicima nalaze endometriotične ciste koje stvaraju priraslice sa okolnim strukturama. Upravo ovakvi procesi narušavaju anatomiju genitalnih organa, što može biti jedan od uzroka infertiliteta. Takođe, postojanje endometriotičnih cista na jajnicima dovode do destrukcije jajničkog tkiva, što za posledicu ima smanjenu rezervu jajniku, a utiče i na kvalitet jajnih ćelija žene.

Kada je u pitanju materica, njen očuvan kavum i receptivnost endometrijuma moraju biti očuvani kako bi se trudnoća začela i održala. Najčešći poremećaji na nivou materice koji onemogućavaju začeće ili su uzrok habitualnih pobačaja su:

- endometrijalni polip
- miomi
- intrauterine adhezije
- urođene anomalije materice (dvoroga materica, septum uterusa)
- defekti lutealne faze kada postoji poremećaj na nivou receptivnosti endometrijuma oplođene jajne ćelije

U našoj studiji pokazano je da su gore pomenute bolesti ginekološke regije znatno češće u ispitivanoj grupi, što ide u prilog tome da se ove pacijentkinje češće leče od steriliteta. Ono što se još pokazalo kao značajno je da su pacijentkinje koje su ostvarile trudnoću vantelesnom oplodnjom češće imale neku vrstu endoskopske intervencije (laparoskopu operaciju, histeroskopiju).

Razlog tome je upravo češća zastupljenost gore pomenutih bolesti kod ovih pacijentkinja, jer je endoskopska hirurgija jedan od glavnih dijagnostičkih i terapijskih procedura koje se koriste u ovakvim slučajevima. Još jedan od razloga veće učestalosti ovih intervencija u ispitivanoj grupi jeste i to što se često u okviru protokola pripreme za vantelesn oplodnju koriste ove metode, s ciljem što boljeg tretmana, a samim tim i veće uspešnosti vantelesne oplodnje.

Poslednjih godina zabeležena je pandemija, kada su u pitanju bolesti štitaste žlezde žena. Očuvana funkcija štitaste žlezde od velikog je značaja za reproduktivno zdravlje, kao i za sam tok trudnoće, porođaj, zdravlje i razvoj fetusa.

Aktivnost štitaste žlezde povećana je tokom prvog trimestra normalne trudnoće, koja je rezultat smanjene koncentracije cirkulišuće frakcije tirodinog stimulišućeg hormona (TSH), i povećane koncentracije slobodne frakcije tiroksina (fT3) i trijodtironina (fT4). Povećana funkcija tiroidne žlezde tokom trudnoće nastaje kao posledica stimulacije TSH receptora humanim horionskim gonadotropinom (hCG). Sa druge strane, kako je fetalna štitasta žlezda funkcionalna tek nakon 14. nedelje gestacije, smatra se da povećana funkcija tiroidne žlezde obezbeđuje pravilan razvoj neuralne cevi fetusa. Koncentracije cirkulišućih hormona (TSH, fT3 i fT4) vraćaju se na normalan nivo tokom drugog trimestra kod većine pacijentkinja.

Kod pacijentkinja koje imaju poremećaj funkcije štitaste žlezde pre trudnoće, pomenute hormonske promene su još izraženije, i mogu dovesti do nepovoljnih ishoda same trudnoće ukoliko se adekvatno ne tretiraju. Prevalenca tiroidne disfunkcije kod trudnica relativno je visok tako da se poremećaj lučenja tiroidnih hormona javlja u 2-3% trudnoća, subklinička disfunkcija u 10% (37), dok je tiroidna autoimunost najzastupljenija (38).

U poslednje vreme, veliki broj studija pokazao je povezanost između postojanja insuficijencije tiroidne funkcije i lošijim neuropsihološkim razvojem potomstva, kao i ozbiljnim akušerskim komplikacijama, kao što je spontani pobačaj, prevremeni porođaj, gestacijska hipertenzija i preeklampsija (39–41). Pokazano je da je izolovana hipotiroksinemija udružena i sa gestacijskim dijabetesom (42), kao i da je niža koncentracija slobodne frakcije tiroksina, sa višom koncentracijom slobodne frakcije trijodtironina kod trudnica povezana sa izmenjenim metaboličkim odgovorom, što bi moglo da bude u osnovi lošijih akušerskih ishoda koji su u odnosu sa gojaznošću, patološkim vrednostima glikemije, insulinskom rezistencijom i izmenjenim lipidnim profilom.

Moguće je da upravo ovi metabolički parametri objašnjavaju loše akušerske ishode koji su primećeni kod pacijentkinja koje imaju neku vrstu tiroidne disfunkcije tokom trudnoće (43–45).

S obzirom da je u ispitivanoj populaciji ove studije u velikom procentu zastupljena neka od poremećaja funkcije štitaste žlezde, i da sve gore navedene moguće komplikacije dodatno dovode do povećanja rizika od lošijih perinatalnih ishoda, kako majke, tako i deteta, a kod već vulnerabilne grupe pacijentkinja, neophodno je naglasiti da je kontrola parametara funkcije štitaste žlezde veoma važna. Adekvatna priprema pred samu trudnoću je imperativ, kao i prilagođavanje supstitucione terapije tokom trudnoće kako bi se mogućnost razvoja komplikacija i loših ishoda trudnoće sveo na minimum. Za postizanje ovog cilja, pristup ovim pacijentkinjama je multidisciplinaran, odnosno neophodno je da se uključi iskusan endokrinolog koji će odrediti adekvatno doziranje hormonske terapije i praćenje rada štitaste žlezde.

Uticaj dijabetesa na tok trudnoće i njen ishod veoma je nepovoljan, pošto se u trudnoći pojavljuje čitav niz komplikacija koje mogu da ugroze plod. Sigurno je da kod dijabetesa uz ostale poremećaje, funkcionalne i strukturne, vaskularne promene igraju važnu ulogu na tok i ishod trudnoće. Većina pacijentkinja koje boluju od dijabetesa ostaje gravidna u stanju nepotpune kompenzacije bolesti, a još veći broj obavlja svoju reproduktivnu funkciju u nemanifestnoj fazi bolesti. Navedene okolnosti imaju za posledicu umanjene reproduktivne funkcije, kako u žena sa manifestnim dijabetesom, tako i kod latentnih dijabetičarki, koje su van graviditeta zdrave, a čiji latentni dijabetični metabolizam ostaje neotkriven i terapijski nekorigovan. Nepovoljan uticaj dijabetesa na reproduktivnu sposobnost žene prisutan je u svim fazama trudnoće, delujući direktno ili indirektno ne sasvim razjašnjenim mehanizmima na tok nidacije, placentacije, embrionalnog i fetalnog razvoja. Izmenjeni metabolički odnosi provociraju češću pojavu komplikacija u trudnoći, koje direktno ili indirektno, pojedinačno ili združeno umanjuju reproduktivnu sposobnost trudnih pacijentkinja koje boluju od dijabetesa (13).

Nesumnjivo je da je incidenca dijabetesa melitusa češća kod pacijentkinja starije životne dobi, što je i pokazano ovim istraživanjem. Pravovremenim postavljanjem dijagnoze, adekvatnim praćenjem i terapijom, komplikacije koje se mogu javiti u ovoj rizičnoj grupi pacijentkinja možemo svesti na minimum. Takođe, od velikog je značaja objasniti pacijentkinjama koliko je važno da se pridržavaju dijetetsko-higijenskog režima, kao i terapijskih postupaka tokom i nakon trudnoće, jer upravo je njihov lični odnos prema svojoj bolesti od primarnog značaja i ima važan uticaj na tok bolesti, pa samim tim i trudnoće.

Gestacijski dijabetes mellitus (GDM) je poremećaj tolerancije glukoze koji se prvi put dijagnostikuje tokom trudnoće (46). Predstavlja veliki zdravstveni problem i trenutno zahvata veliki deo ženske populacije, a ima kratkoročne i dugoročne posledice kako na fetus, tako i na majku. Pokazano je da se javlja u 1-14% svih trudnoća, kao i da incidenca postepeno raste (47). GDM je jedan od glavnih uzročnika perinatalnog morbiditeta i mortaliteta, kao i maternalnog morbiditeta (48). Stoga, veoma je važno da se kod ovih pacijentkinja blagovremeno postavi dijagnoza tokom trudnoće, i da se adekvatno isprate nakon porođaja kako bi se otkrila, i na vreme lečila, bilo kakva komplikacija. Faktori rizika koji su povezani sa većom incidencom GDM uključuju majke koje su gojazne, imaju pozitivnu porodičnu anamnezu na Diabetes mellitus, lečene su od steriliteta, pate od rekurentnih urinarnih infekcija, a između ostalog su i uznapredovalog životnog doba (49). Pacijentkinje koje razviju GDM tokom trudnoće imaju povećan rizik od potencijalnog razvoja glukoze intolerancije nakon trudnoće, pa su samim tim pod većim rizikom od dobijanja dijabetes melitusa tip 2 (50). Takođe, bebe rođene iz ovih trudnoća suočavaju se sa povišenim rizikom od gojaznosti u ranom detinjstvu, kao i ranijim početkom Dijabetes melitusa tip 2 tokom života (51).

Gestacijski dijabetes melitus je takođe značajno češći kod pacijentkinja ispitivane grupe, te je veoma važno prepoznati i pratiti ove trudnice na vreme, s obzirom da je GDM stanje koje se može efikasno kontrolisati, te se na taj način umanjuju gore pomenuti rizici i povećava se mogućnost rađanja zdravih novorođenčadi. Na taj način možemo uticati na poboljšanje kako maternalnih, tako i neonatalnih ishoda u ovoj populaciji žena.

Trudnoća utiče na hemostatski sistem tako što ga uvodi u hiperkoagulabilno stanje, koje se pojačava tokom trudnoće i dostiže svoj maksimum pred sam termin porođaja. Ove promene u organizmu zapravo predstavljaju zaštitni mehanizam za peripartalni period, ali mogu dovesti i do razvoja brojnih komplikacija kako majke tako i fetusa.

Nasledna trombofilija predstavlja faktor rizika za vaskularna oboljenja. Rizik se povećava kod žena u trudnoći, posebno kod žena koje su podvrgnute procedrama asistiranih reproduktivnih tehnika u kojima se upotrebom egzogenih hormona utiče i na koagulacioni i na fibrinolitički sistem. Pored toga, smatra se da trombofilija utiče na mogućnost ostvarivanja i, posebno, održanja trudnoće. Međutim, dok je veza stanja koja dovode do stečene trombofilije (antifosfolipidni sindrom) i neuspeha da se ostvari i iznese trudnoća dobro dokumentovana, kada je reč o naslednim trombofilijama još uvek postoje kontroverze o opravdanosti kako ispitivanja tako i primene

antikoagulantne terapije pre i/ili za vreme trudnoće kod žena sa infertilitetom ili ponavljanim spontanim pobačajima (13).

Kada su u pitanju trombofilije, bilo da se radi o stečenim ili urođenim, prisutan je povišen rizik od loših perinatalnih ishoda za fetus, preeklampsije, abrupcije placente, ranih i kasnih pobačaja, intrauterine smrti ploda, kao i prevremenog porođaja (52).

Danas, s obzirom na velike mogućnosti, u smislu prekonceptijskog postavljanja dijagnoze urođene ili stečene trombofilije, čini se da je sve veći broj žena koje imaju neku vrstu trombofilije. Sve češće se testiraju pacijentkinje koje su imale loš perinatalni ishod u prethodnim trudnoćama, koje se leče od steriliteta, u okviru pripreme za ciklus vantelesne oplodnje, one koje u ličnoj anamnezi navode podatak o ponavljanim spontanim pobačajima. Upravo u ovu rizičnu grupu spadaju i pacijentkinje koje su bile deo našeg istraživanja, kojim je pokazano da trudnice koje su ostvarile trudnoću vantelesnom oplodnjom daleko češće imaju neku vrstu trombofilije. S obzirom na tu činjenicu, neophodno je preuzeti adekvatne mere kada su u pitanju pacijentkinje uznapredovale starosne dobi, koje su ostale trudne metodama vantelesne oplodnje, u smislu prekonceptijske dijagnostike, adekvatne terapije i praćenja tokom trudnoće, kako bi se izbegli mogući loši maternalni i neonatalni ishodi.

U mnogim studijama pokazano je da su gestacijska hipertenzija i preeklampsija češće u trudnoćama koje su nastale primenom arteficialnih reproduktivnih tehnologija u odnosu na one koje su nastale spontanom začećem (53). Ova pojava se objašnjava postojanjem specifičnih karakteristika pacijentkinja koje podležu tretmanima lečenja infertiliteta i uglavnom se radi o prvoročkama, starijim pacijentkinjama.

Preeklampsija je i dalje jedan od glavnih uzročnika maternalnog mortaliteta u razvijenim zemljama sa incidencom javljanja od 15-20% (54,55). Takođe, predstavlja jednu od glavnih uzročnika neonatalnog mortaliteta i morbiditeta, i to direktno uzrokujući intrauterini zastoj u rastu ploda, a indirektno dovodeći do abrupcije posteljice. Na godišnjem nivou, 50000 žena i 900000 novorođenčadi umire zbog ove bolesti (56).

Rizici udurženi sa razvojem preeklampsije podrazumevaju nuliparitet, pregestacijske bolesti (hipertenzija, dijabetes mellitus, antifosfolipidni sindrom), uznapredovalu starost majke i gojaznost (57,58). Pokazano je da pacijentkinje starijeg životnog doba češće imaju preeklampsiju, i da su njihove trudnoće češće komplikovane prevremenim porođajem i poremećajima u rastu

ploda. Nezrela novorođenčad su pod većim rizikom od razvoja neonatalnog mortaliteta i morbiditeta, kao i od poremećaja neurološkog razvoja (30).

Ova činjenica potvrđena je i našom studijom, u kojoj je pokazano da starije pacijentkinje, koje su, uz to, trudnoću ostvarile vantelsnom oplodnjom imaju veći rizik od razvoja gestacijske hipertenzije i preeklampsije tokom trudnoće. Stoga, odalaganje trudnoće i rađanje u starijem životnom dobu zahteva adekvatno planiranje i usklađivanje sa mogućim metodama artefijalne tehnologije koje ovim ženama omogućavaju da ostvare potomstvo, u čemu jako važnu ulogu imaju centri za savetovanje u okviru planiranja porodice koje vrše edukaciju parova koji se leče od steriliteta.

Amniocenteza kao dijagnostičko - terapijska procedura može se izvoditi u drugom ali i u trećem trimestru, ali svakako ne pre 15 nedelje gestacije. Samo izuzetno se može izvoditi i pre 15 nedelje trudnoće ali ne radi određivanja klasičnog kariotipa, već samo *QF PCR* analize. U drugom trimestru najčešća indikacija za amniocentezu je prenatalna dijagnostika patološkog kariotipa ili drugih DNK abnormalnosti kao što su mikrolecioni ili mikroduplikacioni sindromi. Plodova voda može se nakon amniocentez slati na analizu klasičnog kariotipa, *QF PCR* ili *CGH array* analizu. Poznato je da se abnormalni kariotip ali i genske abnormalnosti (mutacije, delecije, duplikacije) češće javljaju kod žena uznapredovale životne dobi a posebno kod žena koje trudnoću ostvaruju posle 40. godine života. U cilju prenatalne dijagnostike cilj je da se sama procedura izvede što ranije u trudnoći, ali se u određenim slučajevima može izvoditi i kasnije čak do samog termina porođaja. U drugom trimestru trudnoće amniocenteza se može izvoditi i radi utvrđivanja infektivnih stanja u trudnoći, pre svega prisustva mikrobnih agenasa koji aficiraju plodovu vodu i dovode do konsekutivnog prelaska infekcije na plodove opne (amnionitis) kao i sam plod. Često je to jedini način da se prenatalno potvrdi infekcija in utero, te da se sa eventualnim tretmanom počne što ranije. Naime, *silent amnionitis* je nozološki fenomen sa infekcijom ograničenom samo na uterus, a bez sistemskih znakova infekcije, kako kliničkih tako i laboratorijskim, gde samo amniocentezom prenatalno možemo verifikovati ovaj poromećaj i početi tretman antibioticima prema antibiogramu. U trećem trimestru amniocenteza, koju tada najčešće nazivamo kasnom amniocentezom, se izvodi najčešće u cilju određivanja zrelosti ploda ali i kod Rh inkompatibilije u trudnoći.

Danas je izvođenje amniocenteze bez ultrazvuka nezamislivo. Uloga ultrazvuka took izvođenja amniocenteze je višestruka. Najpre, treba utvrditi vitalnost ploda, kao i broj plodova, njihov položaj, međusobni odnos. Biometrijskim merenjima se utvrđuje tačna gestacijska starost plodova, a potom se plod morfološki pregleda. Prema lokalizaciji posteljice, smeštaju ploda i najvećem džepu plodove vode izabere se mesto punkcije. Nakon pražnjenja mokraćne bešike, trbuh se očisti antiseptičkim sredstvom, te se ultrazvučna sonda najbolje preko sterilnog gela aplikuje na stomak pacijetkinje. Davanje lokalnog anestetika nije potrebno. Nakon unapred određenog puta, uvodi se igla prema unapred planiranom putu, najčešće “free hand” tehnikom ali i putem nosača igle na ultrazvučnoj sondi (vodiča). Najčešće se koriste igle veličine od 22 – 22 gauge. Zbog mogućnosti zagađenja uzorka majčinih ćelijama prvih 1 – 1,5 ml plodove vode se aspirira u odvojeni špric. Količina plodove vode koja se aspirira iznosi 1 – 2 ml za dijagnostiku intraamnijalne infekcije (kultivaciju), 5 ml za utvrđivanje fetalne plućne zrelosti (u terminu porođaja), 10 ml za prenatalno testiranje metodom *QF PCR* i 20 ml za prenatalnu analizu klasičnog fetalnog kariotipa (kulturu).

Prema mogućnostima prilikom amniocenteze iglu treba usmeriti, tako da se zaobiđe posteljica, u najveći amnijski džep gde su sitni delovi ploda. Punkcija donjeg uterinog segmenta je bolnija za trudnicu, a potreban je i jači pritisak igle da bi se prošlo kroz donji uterusni segment. Ako se posteljica već ne može zaobići, te je neophodan transplacentni put, najbolje je iglu plasirati dalje od ivice posteljice ili njenih polova, odnosno idealno između insercije pupčanika i ivice posteljice. Iako neki autori smatraju da transplacentni put ne povećava rizik od pobačaja (59), drugi pak ukazuju da je rizik od pobačaja dvostruko veći kod ovog pristupa (60). Sama intervencija može biti neuspešna i zbog neprobijanja plodovih ovojnica ili njihovih navlačenja preko vrha igle. Ultrazvučno se tada može verifikovati postojanje lakog odjeka koji podseća na “šatorsko krilo” između vrha igle i zida materice.

Nakon intervencije se savetuje mirovanje od 24 sata. Hospitalizacija nije neophodna, već su sutradan na kontrolnom ultrazvučnom pregledu kontroliše srčana akcija fetusa. Neophodno je pacijetkinju uputiti na moguće komplikacije kao što su: curenje plodove vode (engl. *leakage*), vaginalna sukrvica, kontrakcije uterusa ili temperature. Ako je plodova voda krvava (stara ili sveža krv) odlučujemo se za antibiotike u bolus dozi, kao i parenteralni primenu tokolitičkih lekova.

Tehnika amniocenteze je nešto složenija kod blizanaca. Naime, moguće je jednim ubodom, nakon aspiracije plodove vode prvog gemela, nastaviti put igle i proći kroz pregradu te ući u drugu amnionsku šupljinu. Ali ako je amnionska pregrada tanka (njihajuća) kao na primer kod monozigotnih blizanaca ovakav pristup "jednog uboda" može biti otežan i treba ga izbegavati. Daleko češće se upotrebljava metoda dve amniocenteze. Prva se završi ubacivanjem male količine boje, a potom ako se prilikom druge, sa drugom iglom i na drugom mestu, dobije bistra amnionska tečnost, punktirana je druga amnionska duplja (61). Svakoj RhD negativnoj trudnoći se nakon amniocenteze dajemo 50 - 150 μ gr RhD imunoglobulina, a ako je izvedena transplacentna amniocenteza i punu dozu od 300 μ gr Ig (62).

Rizik od spontanog pobačaja nakon urađene amniocenteze dokazuju mnoge studije (60,63,64). Prva prospektivna kontrolisana randomizirana studija izvedena je u Danskoj na 4606 trudnoća starosne dobi od 25 – 34 godine, te je u istraživačkoj grupi urađena amniocenteza, a u kontrolnoj grupi samo ultrazvučno praćenje trudnoće. Prenatalna nega obe ove grupe je bila slična. Učestalost spontanog pobačaja nakon 16 nedelje gestacije u ispitivanoj grupi je bila 1,7% a u kontrolnoj 0,7% te je zaključeno da amniocenteza povećava rizik od pobačaja za 1%. U grupi trudnica koju su pobacile bilo je značajno više transplacentnih punkcija, plodovih voda obojenih starom ili svežom krvlju, kao i povišenih nivoa AFP u majčinoj krvi pre intervencije. Poslednja 2 parametra su obeležja patološke trudnoće, a ne komplikacija same amniocenteze.

Dražanić i saradnici (65) navode da je rizik od spontanog pobačaja nakon amniocenteze iznosi oko 1,87% a višestruko je uvećan (7,44%) kod trudnica sa spontanim pobačajima u anamnezi. Anderson i saradnici (66) su u svojoj seriji došli do podataka o učestalosti spontanog pobačaja kod blizanaca u poređenju sa jednoplodnim trudnoćama. Kod višeplođnih trudnoća procenat pobačaja je iznosio 3,57%, dok je kod jednoplodnih trudnoća taj procenat iznosio 0,6%. Autori zaključuju da je povećan rizik kod višeplođnih trudnoća nije uzrokovan samim zahvatom već ga pripisuju dokazanom povišenom riziku od spontanog pobačaja, prevremenih porođaja kod višeplođnih trudnoća.

Pojava vaginalnog krvarenja ili curenja plodove vode nakon amniocenteze (*amniorrhoms*) povećava rizik za spontanog pobačajem. Prema nekoliko velikih studija učestalost tih komplikacija iznosi 1 – 2% (60–64,67). Gold i saradnici (68) napominju da se u većini takvih slučajeva može očekivati povoljan ishod trudnoće.

Fetalne komplikacije i povrede kao posledica amniocenteze vezane su najviše za period kada se ova intervencija obavljala bez kontrole ultrazvuka. Danski i britanski izveštaji navode veću učestalost neodređenih respiratornih problema fetusa i konatalnih preumonija u ispitivanoj grupi (1,2%) sa kontrolnom grupom (0,4 %) (60–65,67). Takvi zaključci nisu potvrđeni u drugim studijama (67,69). Slične kontroverze potvrđene su prilikom procene za mišićno – koštane deformitete. Sumnja da amniocenteza povećava rizik za takve deformitete (64) nije potvrđena u drugim studijama (63,67) ili je eksplicitno odbijena (69). Devedesetih godina dovršene su studije koje analiziraju razvoj dece nakon učinjenih amniocenteza. Analizirana je dob od 7 – 18 godina, odnosno od 4 – 7 godina. Rezultati ukazuju da ne postoje razlike u telesnom, neuromotornom i intelektualnom razvoju takve dece u odnosu na kontrolnu grupu.

I pored indikacija za izvođenje amniocenteze broj ovih intervencija poslednjih godina opada kako u svetu tako i kod nas, a najviše iz razloga pojave i sve veće dostupnosti NIPT (engl. *non invasive prenatal test*) testova. Neprekidnim usavršavanjem ovih neinvazivnih testova došlo se danas do njihove pouzdanosti za trizomije koja se kreće kod pojedinih testova i do 99,2%. Nešto manja senzitivnost i specifičnost NIPT testova za mikrodelecije i mikroduplikacije, zbog relativne retkosti ovih poremećaja, ne smanjuju značaj i aktuelnost ovih testova. Takođe kanalima medicinske industrije NIPT testovi su direktnim korisnicima, dakle trudnicama, postali dostupni, te ih zbog lake izvodljivosti i odsustva komplikacija same intervencije, trudnice same zahtevaju. Ne mali problem vezan za NIPT testove je njihova trenutna visoka cena što ih za sada diskvalifikuje kao skrining testove, iako će se ovaj problem u budućnosti svakako prevazići.

Upravo ovim činjenicama možemo objasniti značajno manji broj invazivnih prenatalnih dijagnostičkih procedura kao što je amniocenteza kod žena u ispitivanoj grupi koje su trudnoću osvarile procesom vantelesne oplodjenje. Ove žene kao što su rezultati pokazali najčešće rađaju prvo dete u kasnijim godinama, te su svakako upoznate sa rizicima koje nosi samo intervencija amniocenteza. Iako je rizik od pobačaja nakon amniocenteze relativno mali i sumarno prema literaturi iznosi oko 0,4 %, pokazalo se da je sama invazivnost zahvata kao i taj minimalni rizik dovoljan razlog da pacijetkinje ispitivane grupe odustaju od ove procedure i odlučuju se za NIPT testove, uprkos visokoj ceni ovih testova. Pojedini centri u svetu kao i određeni autori savetuju da se NIPT testovi izvode kod svih pacijetkinja koje su trudnoću ostvarile putem metoda ART-a. Ova preporuka se odnosi na sve pacijetkinje bez obzira na storsnu dob, a posebno na trudnoće uznapredovale životne dobi.

Drugi razlog koji objašnjava naš rezultat da trudnice u ispitivanoj grupi se značajno manje odluču za amniocentezu i druge invazivne procedure je strah od pobačaja, te iako nemaju mogućnost da urade neki od NIPT testova oslanjaju se na ultrazvučno praćenje trudnoće, uprkos svim ograničenjima koje ta metoda ima. Posebno je taj strah izražen u prvoj polovini trudnoće dok se nešto češće za amniocentezu odlučuju pred kraj trudnoće, kada se ona izvodi najčešće radi verifikacije zrelosti fetalnih pluća i određivanje termina za optimalnu terminaciju trudnoće.

U drugoj, kontrolnoj grupi trudnica, koje su svoju trudnoću osvarile prirodnim putem značajno je češća amniocenteza u bilo kom periodu trudnoće. Ova grupa trudnica, najčešće višerotke prema našem uzorku, svesne rizika koji nose njihove godine za hromozomske aberacije, lakše prihvataju amniocentezu kao metodu izbora u prenatalnoj dijagnostici, najverovatnije zbog relativno niskog rizika od pobačaja same metode, kao i činjenice da ih pobačaj neće uskratiti da se osvare kao majke.

Prednost amniocenteze u odnosu na NIPT testove je svakako veća specifičnost i senzitivnost, ali i činjenica da se primenom QF PCR analize amniotske tečnosti rezultati mogu dobiti za jedan dan i to tokom cele trudnoće, dok se za rezultat NIPT testova mora čekati i do 10 dana, jer se uzorci šalju u inostranstvo, jer za sada u našoj zemlji nema sertifikovanih laboratorija za određivanje free Cell DNA fetusa iz uzorka majčine krvi. I same laboratorije NIPT testova u slučaju pozitivnog nalaza, koji se kod većine opisuje kao HIGH RISK, odnosno rezultat visokog rizika, savetuju da se pre terminacije trudnoće učini definitivna potvrda aberacije hromozoma analizom plodove vode QF PCR –om dobijene amniocentezom. Treba napomenuti da i da je pouzdanost NIPT testova, koji se baziraju na detekciji free cell DNA fetusa iz krvi majke, najveća od 10 – 24 nedelje gestacije. Nakon tog perioda NIPT testovi se praktično i ne savetuju, tako da za dalju dijagnostiku gde postoji sumnja na hromozomski poremećaj, svakako se izvodi amniocenteza.

Treba napomenuti da je za mikrodelecione sindrome, koji se javljaju u 15 – 20% svih urođenih anomalija ploda sa normalnim kariotipom, suverena i najmodernija analiza plodove metodom *CGH array* (comparative genetic hibridisation) ili metoda DNA mikročipa. Ovom metodom se najpouzdanije detektuju mikrodelecije i mikroduplicacije a čija je veličina ispod rezolucije ključnog kariotipa i koje su „nevidljive” i za *QF PCR* metod. Daleko veća specifičnost i senzitivnost *CGH array*-a svakako favorizuje ovu metodu u odnosu na NIPT testove, te se kod

sumnje na urođene anomalije sa normalnim kariotipom ona svakako preporučuju i to pre svega iz uzorka plodove vode dobijene amniocentezom.

Svakako se u budućnosti može očekivati i dalji pad broja invazivnih prenatalnih dijagnostičkih procedura kod trudnica starijeg životnog doba, a rast neinvazivnih dijagnostičkih procedura kao NIPT testova, pre svega zbog daljeg usavršavanja ovih testova i pada njihove cene. Danas već komercijalno na tržištu postoje NIPT testovi koji verifikuju i rekonstruišu sve hromosome fetusa uz uzorka krvi majke, iako se opravdanost toga može staviti pod upitnik jer bar 6 trizomija različitih anotozoma ne pređe više od 5 nedelja trudnoće. U budućnosti nas svakako očekuje ne samo rekonstrukcija pojedinih hromozoma iz slobodnoćelijske DNA fetusa u krvi majke, već mogućnost da već prenatalno verifikujemo kompletan genom fetusa.

Od velikog značaja je i edukacija i informisanost samih trudnica da je procenat anomalija vezanih za plod svakako veći posle 40-e godine, kao i posle procedura ART – a te da uprkos strahu, treba de se u dogovoru sa svojim lekarom odluče da optimalnu prenatalnu dijagnostiku.

Rastući trend u svetu kasnijeg rađanja, kao i rađanja prvog deteta u poznim godinama posebno u srednje i visoko razvijenim zemljama doveo je do dramatičnog skoka procenta operativnog završavanja porođaja carskim rezom. U našoj zemlji taj procenat varira od ustanove do ustanove, od vanbolničkih porodilišta gde se i ne obavljaju carski rezovi (Ruma, Tutin, Lazarevac) pa do ustanova tercijernog tipa kao što su GAK “Narodni Front” i IGA KCS gde se taj procenat na godišnjem nivou kreće od 31 – 33%. Godine 1978. procenat carskog reza na GAK “Narodni Front” iznosio je 3% da bi 2015. godine iznosio 33 %. Svakako tom trendu doprinosi što je GAK “Narodni Front” u tom periodu postao tercijarni centar kome gavitiraju visokorizične trudnoće iz cele zemlje ali i regiona, kao i činjenica da je procenat instrumentalnog završavanja porođaja, vakum i forceps, značajno opao. Ipak perinatalni mortalitet i morbiditet odojčadi je smanjen tek za nekoliko procenata, te se ipak smatra da je taj procenat opravdan do 15%. Regionalno porodilište u Rijeci u Hrvatskoj ima najoptimalniji odnos procenta carskog reza (oko 15%) i perinatalnog mortaliteta i morbiditeta.

Ovom trendu svakako doprinose i sve veći procenat trudnica preko 40 godina , ali i trudnica koje su trudnoću ostvarile nekom od metoda ART–a. Sa razvojem procedura ART u svetu, posebno 80-tih i 90-tih godina prošlog veka preovlađivao je stav da se sve trudnoće koje su ostvarene nekom od metoda ART-a, bez obzira na starosnu dob pacijentkinje završavaju operativnim putem carsim rezom u terminu porođaja. Tek poslednjih godina u pojedinim centrima u Evropi, ali i u našoj

zemlji, ako postoje akušerski uslovi, dozvoljava se prirodni tok porođaja i kod žena koje su trudnoću osvarile nekom od metoda ART-a. Ono posebno važi za trudnice mlađe životne dobi, a bez postojanje apsolutnih u relativnih kontraikdikacija za vaginalni porođaj. To ipak nije slučaj sa trudnicama starije životne dobi koje su trudnoću ostvarile nekom od metoda ART – a, što pokazuju i rezultati našeg istraživanja. Naime izražena statička značajnost izmedju dve grupe pacijenata jasno govori u prilog činjenici da se gotovo po pravilu odlučujemo za carski rez kod trudnica uznapredovale životne dobi, a koje su trudnoću osvarile putem vantelesne oplodnje. To govori da u ovoj grupi trudnica preovlađuje stav da je rizik vaginalnog porođaja za dete veći od rizika samo carskog reza za majku, te se po pravilu odlučuju za carski rez, kao sigurniji i bezbedniji način porođaja. Sam stav njihovih lekara u ovim situacijama je najčešće permisivan u odnosu na odluku same trudnice.

Iako zvanično u našoj zemlji carski rez se radi samo iz medicinskih indikacija vezanih za majku i plod, o čemu odlučuje ginekolog uz informisani pristanak trudnice, sve više je tendencija da se uz, do sada definisane indikacije za ovu procedure, uvrsti i carski rez po želji pacijenta.

U mnogim evropskim zemljama, kao i SAD-u, Brazilu, carski rez po želji pacijenta je realna indikacija za ovakav način porođaja. Pacijent i njegova okolina potrebno je da se detaljno informišu o svim rizicima koje nosi operativni način završavanja trudnoće u odnosu na prirodni, vaginalni put. Uz dalje insistiranje pacijenta, sledi potpisivanje informisanog pristanka i priprema za samu operaciju, koja se tada izvodi na zahtev pacijenta. Pojedine osiguravajuće kuće u inostranstvu nekada ne pokrivaju u potpunosti troškove takvog porođaja, jer je na zahtev pacijenta, a bez medicinskih indikacija. Ipak u većini slučajeva osiguranje pokriva i ovu indikaciju u celosti. Najveći procenta carskih rezova je u Brazilu, gde prema nekim podacima, on dostiže i 60% svih porođaja. Razvoj privatne medicine u evropskim i vanevropskim zemljama a posebno privatna porodilišta, kao i opšta promocija carskog reza, doveli su svakako do ovog značajnog porasta.

I pored maksimalno usavršene tehnike same operacije, modernog šavnog materijala, sve boljih uslova rada i asepsa i antiseptika, carski rez se i dalje smatra ozbiljnom intrabdominalnom operacijom sa svojim brojem komplikacijama, koji daleko nadmašuju komplikacije vaginalnog porođaja, kako u toku, tako i posle samog porođaja, i u ranom puerperijumu. Infekcije rane, materice, produženi boravak u bolnici, sporiji oporavak i ustajanje, tromboembolozne komplikacije, usporeno započinjanje dojenja, intraabdominalne priraslice, urinarne infekcije, samo su neke od komplikacija koje se značajno češće javljaju kod ovih pacijenata. Takođe, prethodni carski rez

smanjuje reproduktivni potencijal žena, te utiče na podizanje stepena infertiliteta jednog para i još težeg osvarenja sledeće trudnoće.

Bez obzira na trenutnu doktrinu prema kojoj je carski rez preovlađujući način porođaja kod naše ispitvane grupe (94,6% u ispitivanoj grupi), postoji veliki prostor da se značajan procenat ovih trudnoca ipak porodi vaginalno uz naravno želju same pacijentkinje za takvim porođajem. U našem istraživanju samo se 5,4% trudnoca posle metoda VTO porodilo vaginalno.

U kontrolnoj grupi trudnica preko 40 godine sa spontanom začenjem samo se 52% porodilo carskim rezom, a 48% vaginalno. Taj procenat carskog reza u ovoj grupi svakako je viši nego u opštoj populaciji (oko 33% u 2015. godini u Srbiji) i objašnjava uticaj starosne dobi i drugih pridruženih indikacija za operativno završavanje porođaja. Ipak, u poređenju sa ispitivanom grupom razlika je visoko statistički značajna i daje dosta prostora za budući rad na planu smanjenja procenta carskih rezova kod pacijentkinja posle VTO, bez obzira na godine, a samim tim i do smanjenja svih komplikacija koje nosi ova operativna procedura. Za osvarenje ovog cilja potrebna je bolja informisanost pacijentkinja, ali i ginekologa primarnog nivoa koji najčešće vode ove trudnoće, ali i samih kliničkih ginekologa – akušera koji obavljaju porođaje.

Dalje usavršavanje nadzora fetoplacente jedinice u perinatalnom periodu, posebno intrapartum, uvođenjem kontinuiranog CTG monitoringa i njegovog centralizovanja, intrapartum ultrazvučni Doppler kao i uvođenje STAN monitoring sistema, merenje pH i slično, svakako će doprineti bezbednom i sigurnijem vođenju vaginalnog porođaja, čak i u grupi trudnica uznapredovalih godina koje su trudnoću ostvarile nekom od procedura ART-a.

Svaki porođaj, nezavisno od porođajne težine novorođenčeta koji nasputi pre 37. nedelje trudnoće je prevremeni (70,71). Nekada je donja granica trajanja trudnoće bila 28 nedelja, ali se od kraja 1980-tih godina pomera na navršene 22 nedelje gestacije ili porođajnu masu ploda preko 500 g (72). Izveštaji o učestalosti prevremenog porođaja, delom zbog različite definicije prevremenog porođaja su različiti između rasa, regija, etničkih grupa, zemalja i institucija, ali se kreću u opsegu od 5-15%. U Zagrebu je na klinici za ženske bolesti KBC "Zagreb" učestalost prevremenog porođaja konstatna već godinama i iznosi 8 – 10% (73). I dalje se smatra da je 70 – 75% svih smrti dece u ranom neonatalnom period posledica prevremenog porođaja.

Ono što najviše zabrinjava je povišena učestalost respiratornih, neuroloških i metaboličkih poremećaja koje kod dece iz prevremeenih porođaja mogu trajati doživotno. Prema Jamesu Macgregoru jednog od najznačajnijih perinatolga u SAD-u u 20. veku koji kaže da “problem treba odstraniti sprečavajući prematuritet u celini, jer je prevremeni porođaj samo simptom poremećaja koji je veoma opasan i za trudnicu i njeno dete” (74).

Danas je u svetu opšte prihvaćena podela prevremenog porođaja (75):

1. Spontani prevremeni porođaj (SPP) koji započinje kontrakcijama bez prethodnog prsnuća vodenjaka.
2. Prevremeno prsnuće vodenjaka (PROM) pre termina porođaja i pre započinjanja kontrakcija.
3. Jatrogeni – izborni prevremeni porođaj : medicinski indukovani zbog indikacije od strane majke i deteta.

Druga podela ističe kako je jedna trećina prevremeenog porođaja uzrokovana infekcijom, druga trećina je jatrogena, dok se kod preostale trećine ne zna pravi uzrok (76). Ono što je svojevrsan kuriozitet je da uprkos intenzivnom razvoju farmakoterapije, posebno na polju zaustavljanja materičnih kontrakcija, u *in vitro* uslovima (77–79) učestalost prevremenog rađanja poslednjih decenija nije bitno smanjena. To se objašnjava na nekoliko načina: neprepoznavanjem etiologije prevremenih kontrakcija (80,81), kao i nemogućnošću uzročnog lečenja: nemogućnošću prepoznavanja pravog od lažnog prevremenog porođaja (82); činjenicom da jedan deo porođaja započinje prevremenim kontrakcijama ili prevremenim prsnućem plodvih ovojaka, koji su zapravo znak ozbiljnih komplikacija deteta ili majke, tako da dalje produžavanje takve trudnoće može biti opasno i po majku i plod (83). Ponekad je prekidanje tih kontrakcija neuspešno (84,85).

Prevremeno rođeno dete je u poređenju sa terminskim detetom nezrelije i manje sposobno da se prilagodi životnim uslovima izvan tela majke. Čak dve trećine dece rođene pre 32. nedelje trudnoće ili telesne mase manje od 1500 gr imaju neki trajni hedikep. Povećan rizik od trajnih posledica i visok neonatalni mortalitet imaju i deca rođena između 34 – 37 nedleje gestacije ako su pothranjena ili rođena sa konatalnom infekcijom.

Prema današnjem savremenom shvatanju smatra se patogetetski da početak kontrakcija ili prevremeno psnuće plodvih ovojaka kreće sa infekcijom, stresom ili hipoksijom deteta.

Subjektivne predilekcijske metode u vidu samopalpacije trudnice, pokazale su da su u čak 50-80% slučajeva žene netačno prepoznaju kontrakcije (86). Čak 70-80% trudnica dolazi u razdoblju uznapredovalog prevremenog porođaja kada je svaki pokušaj lečenja besmislen (87).

Najnovija shvatanja preporučuju metode kojima se prepoznaje pripremno razdoblje prevremenog porođaja čiji je cilj da se dijagnoza postavi dovoljno rano. Jedna od tih metoda je da se kućnim tokodinamometrima relativno rano prepozna povišena uterusna aktivnost. Horiodecidualna aktivacija je početak faze stimulacije i prati je jaka progresivna proteoliza odnosno razaranje cerviko – deciduo – horionskih struktura. Određivanje serumske kolagenaze, granulociste elastaze, kao i cervikovaginalnog fetalnog fibrinektina, ako i određivanje prisustva nekih citokina (TGF α , IL-1 β , IL-6 i drugi) u tkivu grlića materice, predstavljaju načine za prepoznavanje početne faze prevremenog porođaja (88).

Vaginalni ultrazvučni pregled i merenje dužine cervikalnog kanala – cervikometrija, se poslednjih godina često primenju kao metod za prepoznavanje pretećeg prevremenog porođaja. Veoma dobre prediktivne smernice imaju paralelno određivanje dužine grlića materice, u kombinaciji sa određivanjem prisustva fetalnog fibronektina (FF) u vaginalnim svodovima. Najnovije studije ukazuju na značaj sonografskog određivanja uterusno cervikalno ugla (UCA) putem vaginalne sonde koji bi trebalo da bude oštar, a nepovoljan nalaz je ako je pomenuti ugao preko 90 stepeni.

U našem istraživanju zabeleženo je značajno ranije završavanje trudnoća u ispitivanoj grupi nakon procesa VTO, u odnosu na kontrolnu grupu trudnica koje su spontano ostvarile trudnoće. Jedan od glavnih faktora koji objašnjava ovu razliku svakako je i visok procenat višeplovnih trudnoća u ispitivanoj grupi (21%) u odnosu na kontrolnu grupu trudnica (1%). Taj femonem je dobro dokumentovan i u literaturi. Imajući to u vidu, kao i činjenicu da su za sada naši rezultati na polju prevencije prevremenih porođaja više nego skromni, svakako je opravdana primena arteficialne plućne maturacije kod ovih trudnica (pre svega prepratima kortikosteroida) kao i prevencija neonatalnih konvulzija primenom preparata magnezijuma.

S obzirom na značaj i posledice prevremenog porođaja na stanje majke i ploda, a posebno na udaljene neurološke, respiratone i metaboličke sekvele kao i druge vrste mogućih hendikepa koje prete deci potrebno je pacijentkinje koje se posle 40. godine odluče za ostvarenje trudnoće putem VTO procedura upozoriti na jasno povišene rizike od pojave prepremenog porođaja kao i moguće loše ishodi ovih trudnoća sa aspekta ploda.

Razvoj čoveka od spajanja dve ćelije sa haploidnim brojem hromozoma, formiranjem zigota, te intenzivne deobe koje dovode do prolaska kroz embrionalni, fetalni i postnatalni rast i razvoj, predstavljaju jedan veoma složen proces kontrolisan gentskim signalima i deobama. Većina varijacija fenotipa u embrionalnom i fetalnom životu su beznačajne i predstavljaju osnov biološkog diverziteta, ali neke fenotipske varijacije intrauterino ostavljaju velike posledice na postnatalni period i mogu rezultovati smrću ploda ili teškim invaliditetom. Takve fenotipske varijacije nazivaju se kongenitalnim (urođenim) anomalijama. Ukupna učestalost krupnih kongenitalnih anomalije kreće se u rasponu od 2-3%.

Prema ishodu i postnatalnoj prognozi mogu se razlikovati one anomalije koje su smrtonoste, bilo intrauterine ili rano neonatalno, one koje su kompatibilne sa ograničenim opstankom, ali i vezane sa invaliditetom, i one koje u različitom stepenu mogu korigovati posle rođenja i omogućiti kvalitetan život ove dece (89).

U savremenoj fetalnoj medicini primena 2D, 3D i 4D ultrazvuka je suveren metod detekcije svih vrsta strukturnih fenotipskih fetalnih anomalija, kao i postavljanja sumnje na neke hromozomske i genetske sindrome. Sve bolja rezulocija ultrazvučnih aparata učinila je ovu metodu suverenom u svakodnevnoj praksi. Ultrazvučni pregled omogućava skinning na fetalne anomalije jer je brz, dostupan, jednostavan i jeftin, te danas predstavlja nezamenljiv deo fetalne medicine i perinatologije (90).

Stopa detekcije fetalnih anomalija je različita. Najbolju stopu detekcije imaju anomalije CNS-a poput anencefalije (94-100%) i urođene srčane anomalije (25 – 60%), dok je znatno niži procenat u slučajevima rascepa usne i nepca. Stopa detekcije se udvostručuje u slučaju obavljenog skininga u prvog i drugom trimestru trudnoće.

Gestacijska starost je i dalje od esencijalnog značaja za detekciju fetalnih anomalija i ona varira kod različitih vrsta anomalija. Za anencefalus je ona oko 12. nedelje, dok se anomalije bubrga i urogenitalnog trakta mogu detektovati tek posle 20. nedelje gestacije. Savremenim ultrazvučnim aparatima moguće je detektovati anomalije srca već u prvom trimestru (91).

Kao faktori rizika za pojavu fetalnih anomalija najpre se izdvaja prethodna trudnoća sa anomalijama ploda, gde se rizik u tim uslovima povećava i do 50% u autozomno dominantnim bolestima, a za 25% kod autozomno recesivnih oboljenja, i za 5-10 % kod multifaktorijalnih bolesti. Pozitivna porodična anamneza povećava rizik za 3 –6 puta, kao i u stanjima gestacijskog dijabetesa, gojaznosti kao i izloženosti majke različitim toksinima i lekovima.

Anomalije CNS-a su druge po učestalosti od svih urođenih malformacija i to odmah iz srčanih mana. Incidenca 1,4 – 2 na 1000 trudnoća. Ove anomalije prati visok nivo AFP u maternalnom serumu i plodovoj vodi, te kako je ovaj hormon obavezan deo *triple* testa, njegove vrednosti iznad 2,5 MoM – a ukazuju na defekte neuralne cevi. Prilikom računanja AFP treba imati na umu sledeće činjenice: težina majke, u II trimestru svake nedelje raste za 15%, crna rasa ima 10% više nivoa, kod pajenata sa dijabetesom vrednosti AFP su 20% niže, za multifetalne trudnoće predložena granica je 3,5 MoM-a.

Tetralogija *Falot* je najčešći oblik cijanogenih srčanih mana i jedan od najčešći oblika displazije povezan sa dijabetesom majke i trizomijom 2, Di George sindromom, omfalkelom i pentalogijom Falot. Sastoji se od VSD, deksrtoponirane aorte, stenozе pulmonalne arterije i hipertrofije desne komore. Lako se okom iskusnog sonografera sa aparatom dobre rezolucije uočava u trudnoći. Postnatalno pacijenti sa ovom manom mogu zahtevati višestruke operativne zahvate.

Transpozicija velikih krvih sudova, gde aorta nastaje iz desne komore, a *a. pulmonalis* iz leve komore je veoma teška za dijagnostiku, čak i iskusnim sonograferima, ali se danas postnatalno veoma uspešno zbrinjava sa odličnim udaljenim rezultatima.

Sindrom hipoplazije levog srca je jedna od najčešćih i najozbiljnih srčanim mana, često udružena sa anomalijama CNS-a ili u sklopu aneuploidija. Neki oblici se u više hiruških zahvata mogu korigovati, a stopa preživljavanja u prvih 5 godina iznosi oko 75%.

U našoj studiji pokazalo se češće javljanje anomalija ploda u grupi pacijenata koje su trudnoću ostarile procesom VTO, u odnosu na kontrolnu grupu, odnosno pacijetkinje iz te grupe češće rađaju decu sa anomalijama. Najčešće anomalije iz ispitivane grupe su defrmiteti ekstremiteta, tetralogija Falot, ASD, kardiomegalija sa insuficijencijom trikuspidalne valvule, bilateralna ventrikulomegalija, hidrocefalus, ciste vrata, atrezije hoana, ciste slezine, bulozna epidermolizarascep mekog i tvrdog nepca, paraumbilikalni hemangion, periaurikularni pailom (92).

Gore pobrojane anomalije su iz grupe lakih, korektibilnih anomalija ili težih anomalija koje se mogu korigovati postnatalno jednom ili serijom operacija. Većina opisanih kongenitalnih anomalija je dijagnostifikovana prenatalno, jer su pacijetkinje ispitivane grupe uglavnom pratile trudnoće u tercijarnim centrima ili kod sertifikovanih sonografera iz tercijarnih centara, te su blagovremeno upozorene na postojanje anomalija i njihove posledice. Odluku o zadržavanju

trudnoća bez obzira na loš ishod donosile su same trudnice, a nakon genetskog i konzilijarnog savetovanja.

Ovakav rezultat se teško može objasniti manjim procentom prenatalnih testova, pre svega amniocenteze, jer se većina ovih poremećaja javlja sa urednim kariotipom, koji je postnatalno i dokazan. S obzirom da je naš rad istraživao samo pacijetkinje iz obe grupe koje su rodile živu decu, nije moguće porediti ovaj rezultat sa kontrolnom grupom gde nisu ušle žene koje su prekinule trudnoću nakon detekcije neke od ovih anomalija kod ploda. Naime, prema našim inkluzivnim kriterijumima u obe grupe se selektovane samo pacijetkinje koje su se porodile nakon 28 nedelje gestacije, odnosno sa telesnom masom ploda od preko 1000 g.

Ono što možemo tvrditi kao rezultat ovog istraživanja je da su se žene iz kontrole grupe, lakše odlučivale za terminaciju trudnoće i kod korektibilnih anomalija ploda čak i sa dobrom postnatalnom prognozom, za razliku od žena iz ispitivane grupe koje su po svaku cenu težile ka materinstvu i bile spremne i na postnatalnu borbu u smislu korekcije anomalija i deformiteta.

Vredi napomenuti da je nemogućnost najsavremenije dijagnostike na mikrodelecione sindrome u našoj zemlji svakako dovela do toga da se bar 15-20% ovih anomalija verifikuje još u trudnoći kao posledica mikrodelecija ili mikroduplicacija, a koje su ispod nivoa rezolucije klasičnog kariotipa. Metod DNK mikročipa ili *CGH array (comparative genetic hybridisation)* je svakako budući imperativ u dijagnostici ovakvih mana i već je rutinski u inostranstvu. Prema literalnim padacima oko 15-20% svih fetalnih urođenih mana sa urednim kariotipom je posledica mikrodelecija i mikroduplicacija. Naš cilj je da u nekom budućem istraživanju testiramo sve pacijetkinje iz obe grupe sa postojanjem strukturalni sonografski verifikovanih odstupanja a sa urednim kariotipom, metodom CGH array.

Karlična prezentacija ploda se definiše kao uzdužni položaj ploda sa prednječecom karlicom. Kod monofetalnih trudnoća karlična prezentacija se sreće kod 3-4% porođaja. Približavanjem termnina porođaja smanjuje se incidenca karlične prezentacije ploda. Naime, u 28. nedelji gestacije 28% svih plodova ide karlično, ali taj procenat opada sa rastom gestacije, pa je u 32. nedelji to 14%, u 36. nedelji oko 8,8 % (93).

Etiološki faktori koji predisponiraju karličnu prezentaciju, sem prematuriteta, su relaksacija uterusa velikim paritetetom, višeopodne trudnoće, polihidamnion, oligoamnion, anomalije uterusa, hidrocefalus, anencefalus, tumori, implantacija placente u fundusu. Sve ono govori da je karlična ptezentacija češća koda postoje prostorni problem u uterusa i da plod zauzima

najpovoljniji položaj. Karlična prezentacija takođe je češća kod smanjenje motorne sposobnosti fetusa ili kod smanjenog tonusa, što smanjuje njegovu sposobnost za verziju i okretanje.

Perinatalni mortalitet i morbiditet su značajno povišeni kod karlične prezentacije bez obzira na gestacijsku starost, telesnu masu kao i način završavanja porođaja (94). Najčešće se radi o jednostavnoj kaličnoj prezentaciji (65%), zatim potpunim zatkom (27%) dok su ostale prezentacije ređe (8%). U savremenoj perinatologiju dijagnoza se jednostavno utvrđuje ultrazvučnim pregledom (95).

Materlni morbiditet je viši zbog značajno veće stope carskog reza, dok porođaj vaginalnim putem najčešće nije značano produžen (31). Fetalni morbiditet je veći nego kod cefalične prezentacije a pre svega zbog porođajne trauma, prematuriteta i većeg procenta urođenih anomalija. U toku porođaja najčešće su povrede mozga, kičmene moždine, jetre, nadbubrega, slezine, brahijalnog pleksusa, stermokleidomastoidnog mišića. Uzrok fetalnog mortaliteta je najčešće intrakranijalna hemoragija, posledica rascepa tentorijuma cerebeli. Prolaps pupčanika je 3 puta češći kod karlične prezentacije (1,7%) u poređenju sa prezentacijim nogama, dok je kod nožne prezentacije i do 10 puta veći (10,9%).

U prevenciji komplikacija karličnog porođaja koristi se spoljašnji okret sa uspešnošću verzije od 70 - 90% (95) i veći je kod multipara sa relaksiranim trbušnim zidom, nego kod prvorotki. Upotreba tokolitika nakon 36. nedelje znatno povećava šansu za uspeh spoljašnjeg okreta. Odluka o vaginalnom načinu porođaja može se doneti ako je plod telesne mase 2500 – 3500 g, u potpunoj karličnoj prezentaciji, ako pacijentkinja ima dovoljno prostranu karlicu i nema drugih kontraindikacija. Upotreba oksitocina nije kontraindikovana, ali mora biti primenjena sa najvećim oprezom.

Učestalost carskog teza kod ploda sa karličnom prezentacijom je prema poslednjim svetskim istraživanjima između 56-70%, sa izraženom tendencijom daljeg rasta (96).

U našoj ispitivanoj grupi značajno je veća učestalost karlične prezentacije što se objašnjava višim procentom prematuriteta i ranijim završavanjem porođaja. Takođe, saradnja naših pacijetkinja iz istipivane grupe u smislu izvođenja spoljašnjeg okreta je niska, jer ne žele da čekaju i rizikuju. Po pravilu, sve pacijetkinje iz naše isptivane grupe sa karličnom prezentacijom su završile porođaj operativnim putem, carskim rezom.

Višeploidna trudnoća podrazumeva postojanje dva ili više plodova u materici koja se istovremeno razvijaju. Ove trudnoće su retke kod ljudske vrste dok su u animalnoj populaciji skoro pravilo. Ove trudnoće su zbog velikog broja komplikacija oduvek bile predmet zanimanja nauke i kliničara. Ove trudnoće prati veoma čest prematuritet, te je fetalni perinatalni mortalitet višestruko uvećan, i bez obzira na način ostvarenja ove trudnoće se apriori smatraju visokorizičnim. Tačan broj ovih trudnoća nije lako utvrditi, jer se veliki broj završava ranim spontanim pobačajima, te se i ne registruju ili se jedan od plodova u ranoj fazi embriogeneze stane sa razvojem u prelazi u “*vanishing*” blizanca. Takođe se, posebno u metodama asistirane reprodukcije, mikromanipulacijama svesno rade embrioredukcije kao metoda za poboljšanje uslova za razvoj rezidualnog ploda. Još je Helin 1985 godine formulisao učestalost gemela kao 1/80 svih trudnoća, trigeminal 1/ 6400 – 70000, quadrigemina 1/512000, quitipler kao 1/50 miliona porođaja (97–99). Naravno, ove učestalosti se menjaju, posebno poslednjih 30 godina sa razvojem procedura ART-a, ali su dobra ilustracija za retkost pojave spontanih multiplih trudnoća. Prema Helinu, ako danas u svetu imamo oko 150 miliona porođaja godišnje, možemo očekivati maksimalno 3 trudnoće sa spontanim petorkama svake godine.

Takođe, pojava višestrukih trudnoća je zapažena češće kod crne rase, kasnijim godinama i kod parova gde je jedan od supružnika i sam potekao iz višestruke trudnoće.

Gemelarna trudnoća je najčešći vid višestruke trudnoće u humanoj populaciji te se može u osnovi podeliti na jednojajčane (identične) blizance, kada je oplođena samo jedna jajna ćelija, dok u drugom mnogo češćem slučaju govorimo o dvojajčanim (fraternalnim, bratskim) blizancima, koji nastaju iz dve nezavisno oplođene jajniće ćelije (100). Učestalost monozigotnih blizanaca je oko 20% svih blizanačkih trudnoća i tačan uzrok koji dovodi do višestrukog umnožavanja genetskog materijala nikad nije tačno utvrđen, ali od vremena kada se desi razdvajanje ćeliske mase zavisi i horionicitet ovih blizanaca. Ako do podele embriona dođe u najranijoj fazi imaćemo kod monozigotnih blizanaca dva ploda, dve posteljice i dve amnionske šupljine.

Ako do tog razdvajanja dođe u fazi rane blastociste što je i najčešći slučaj dobijamo blizance sa jednom posteljicom i dve amnionske šupljine i to su najčešći i klinički najznačajniju monohorionski, biamnionski blizanci (2/3 svih monozigotnih blizanaca). U oko 20% svih monohorionskih blizanaca zbog stvaranja anastomoza unutar posteljice koje komuniciraju i razmenjuju krv između dva ploda, javiće se tranfuzijski sindrom blizanaca, (engl. *twin to twin transfusion syndrome* - *TTTS*) koji napredovanjem trudnoće dovodi do izraženih cirkulatornih

problema, posebno većeg, donorskog blizanca sa polihidramnionom i hipertrofijom, koji i prvi strada zbog tromboza i policitemije. Drugi manji, recipijentni bliznac je u oligoamnionu i hipotrofiji, sa izraženom fetalnom anemijom te takođe hopoksičan sa znacima hronične patnje (101). Svi pokušaji lečenja kao što su amnioderivacija, amnioseptitomija i slično bili su manje ili više neuspešni (102) do pojave laser fotokoagulacije putem fetoskopije koja se od kraja 20. veka i sve do sada veoma uspešno razvija. Laser fotokoagulacijom se pod kontrolom fetoskopske optike vrši fotokoagulacije zatvaranja anastomoza između gemela. Anastomoze mogu biti A-A, V-V i A-V anastomoze. A-A i V-V anastomoze su balansirane dvosmerne i ne dovode do TTTSy. A-V anastomoze su one koje dovode do TTTSy i moraju svakako biti predmet terapije laserom. Nakon tretmana se oblasti koaguliranih sudova “spoje” laserskim znakom (Solomon tehnika) te se na taj način prevenira pojava TAPS-a (engl. *Twin polycitemia anemia sequence*), česte komplikacije laser fotokoagulacije. Danas se u referentnim centrima u svetu laser FC kod TTTS uspešno koristi sa stopom preživljavanja oba gemela i do 70%, a stopa preživljavanja barem jednog gemela ide i do 90%. Metoda spada u najuspešnije pokušaje fetalne hirurgije do sada, sa najboljim rezultatima (103). Može se primenjivati od 15. do 28. nedelje trudnoće i to od I-IV stadijuma *Quintero staging*-a TTTSy. Laser FC kod TTTSy je uspešna i kod *trigemina*, čak su sa upehom rađene i intervencije kod *quadrigemina* sa TTTSy (dva donora i dva recipijenta). U slučaju da deoba monozgotnih blizanaca dođe još kasnije (10-12 dana) dolazi do stvaranja dva embriona sa jednom posteljicom i jednom amnionskom dupljom (monohorijati, monoamnioti), i spadaju u najkomplikovanije i za tretman najteži vid blizanačke trudnoće. Ako se pak podela monozigotnih blizanaca obavi nakon 13-14 dana od oplodnje, imaćemo veoma retke srasle (sijamske) blizance (toracopagusi, pigopagusi, craniopagusi).

Dizigotni brizanci (dvojajčani) su najčešći vid blizanačke trudnoće i nastaju oplodnjom dve jajne ćelije odgovarajućim ali različitim spermatozoidima. Oko 80 % svih blizanaca su ovog porekla.

Praksa pojedinih referentnih centara u svetu koji se bave procesima ART-a je da se sve više odlučuju da prilikom embriotrasfera vraćaju jedan ili najviše dva embriona, kako bi smanjili incidencu višeplođnih trudnoća. Prema najnovijim stavovima tri ili više plodova implaniranih kao rezultat procesa VTO se smatraju greškom, neuspehom VTO, jer višestruko povećavaju stopu pobačaja i stopu negativnih ishoda ovih trudnoća. Pored toga važno je naglasiti da se kod žena sa smanjenom ovarijalnom rezervom favorizuje prirodan ciklus, bez intenzivne stimulacije, te

dobijanje jedne ili dve jajne ćelije nakon aspiracije. Ovi savremeni stavovi smanjuju nepotrebne rizike koje sa sobom nose višeprodne trudnoće, i potrebu za eventualnom ranom embrioredukcijom. Embriotrasfer 3 embriona se savetuje i sprovodi tek nakon detaljnih konsultacije kod starijih rotki, sa više predhodnih neuspešnih ciklusa VTO.

Upravo su generalne trudnoće iz procesa vantelesne oplodnje u visokom procentu dizigotni blizanci, bihorijadni, biamnioti. Visoka statistička značajnost između procenta gemelarnih trudnoća ispitivane (21%) i kontrole grupe (1%) i nedvosmisleno ukazuje da procesi VTO favorizuju nastanak višeprodnih trudnoća, a same višeprodne trudnoće sekundarno utiču na lošije ishode posebno po plod kod trudnica u ispitivanoj grupi. Dalje, veći procenat prematuriteta, kao rađanje dece niže porođajne mase na rođenju u ispitivanoj grupi, skopčan je i direktno proporcionalan lošijim ishodima kod pacijenata ispitivane grupe. Ovde takođe treba još jednom konstatovati i naglasiti bitnu razliku u APGAR skor u između dve grupe pacijenata jer su prema našim rezultatima trudnice koje su trudnoću osvarile prirodnim putem rađale decu u kasnijoj gestaciji, sa većom zrelošću na rođenju, višim APGAR skorom i manjim neonatalnim komplikacijama.

Manja telesna mase dece na rođenju i niži APGAR skor su pre svega posledica prematuriteta i visokog stepena višeprodnih trudnoća kod pacijetkinja sa VTO, što je naše istraživanje pokazalo. Svakako da je i dramatičan razvoj intenzivne neonatalne nege doveo poslednjih decenija do većeg preživljavanja i rađanja dece sa manje sekvela iz ovakvih trudnoća, gde je krajnih ishod ipak povoljan ili zadovoljavajući u smislu kvaliteta života.

Kada su u pitanju prediktivne vrednosti kako neonatalnih, tako i maternalnih ishoda, ovom studijom nisu dobijeni adekvatni, odnosno logični zaključci. Uzrok toga jeste relativno mali uzorak ispitanica koji je podlegao statističkoj analizi, iako je naizgled ispitivani uzorak veliki. Neophodna su dalja istraživanja, eventualno metaanalize kada je u pitanju predikcija ishoda ove rizične grupe, s obzirom da se pretpostavlja da će broj ovakvih pacijetkinja nesumnjivo rasti u budućnosti.

6. Zaključci

Trudnoće ostvarene procesom vantelesne oplodnje kod žena uznapredovale životne dobi nose znatno veću stopu rizika za maternalni i fetalni mortalitet i morbiditet.

Iz naše studije proistekli su sledeći zaključci i preporuke:

- Stimulacija i motivacija žena za ranim rađanjem
- Nastojati da se VTO procedure, ukoliko su jedini način za ostvarenje roditeljstva, obavljaju pre 40, čak pre 35. godine života.
- Smanjenje stope stimulaisanih ciklusa u korist prirodnih VTO ciklusa gde god je to moguće.
- Smanjenje stope višeplođnih trudnoća.
- Pобољшanje ukupne perinatalne nege, prenatalno i postantalno.
- Smanjenje stope carskog reza kod pacijentkinja posle VTO, u cilju smanjenja maternalnog morbiditeta i mortaliteta.

7. Literatura

1. Eisenberg VH, Schenker JG. Pregnancy in the older woman: scientific and ethical aspects. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 1997 Mar;56(2):163–9.
2. Le Ray C, Scherier S, Anselem O, Marszalek A, Tsatsaris V, Cabrol D, et al. Association between oocyte donation and maternal and perinatal outcomes in women aged 43 years or older. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2012 Mar;27(3):896–901.
3. Johnson J-A, Tough S. Delayed child-bearing. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC*. 2012 Jan;34(1):80–93.
4. Dietl A, Cupisti S, Beckmann MW, Schwab M, Zollner U. Pregnancy and Obstetrical Outcomes in Women over 40 Years of Age. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75(8):827–32.
5. Armstrong S, Akande V. What is the best treatment option for infertile women aged 40 and over? *J Assist Reprod Genet*. 2013 Jun;30(5):667–71.
6. Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. *Fertil Steril*. 2008 Jan;89(1):1–16.
7. Sharma R, Agarwal A, Rohra VK, Assidi M, Abu-Elmagd M, Turki RF. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2015;13:35.
8. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril*. 2009 Nov;92(5):1520–4.
9. Program vantelesne oplodnje Ministarstva zdravlja Republike Srbije. Available from: www.rfzo.rs/download/Vantelesna.pdf
10. Gossett DR, Nayak S, Bhatt S, Bailey SC. What do healthy women know about the consequences of delayed childbearing? *J Health Commun*. 2013 Jan;18 Suppl 1:118–28.
11. Salihu HM, Shumpert MN, Slay M, Kirby RS, Alexander GR. Childbearing beyond maternal age 50 and fetal outcomes in the United States. *Obstet Gynecol*. 2003 Nov;102(5 Pt 1):1006–14.
12. Yogev Y, Melamed N, Bardin R, Tenenbaum-Gavish K, Ben-Shitrit G, Ben-Haroush A. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Dec;203(6):558.e1-7.
13. Radunovic N. Humana reprodukcija. Data Status; 2010.

14. Al-Agha R, Firth RG, Byrne M, Murray S, Daly S, Foley M, et al. Outcome of pregnancy in type 1 diabetes mellitus (T1DMP): results from combined diabetes-obstetrical clinics in Dublin in three university teaching hospitals (1995-2006). *Ir J Med Sci.* 2012 Mar;181(1):105–9.
15. Chen CP. Maternal diabetes and neural tube defects: prenatal diagnosis of lumbosacral myelomeningocele, ventriculomegaly, Arnold-Chiari malformation and foot deformities in a pregnancy with poor maternal metabolic control, and review of the literature. *Genet Couns Geneva Switz.* 2005;16(3):313–6.
16. Jovanović L, Liang Y, Weng W, Hamilton M, Chen L, Wintfeld N. Trends in the incidence of diabetes, its clinical sequelae, and associated costs in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015 Oct;31(7):707–16.
17. Balsells M, García-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Major congenital malformations in women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012 Mar;28(3):252–7.
18. Inkster ME, Fahey TP, Donnan PT, Leese GP, Mires GJ, Murphy DJ. Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus: systematic review of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2006;6:30.
19. Kinsley B. Achieving better outcomes in pregnancies complicated by type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2007;29 Suppl D:S153-160.
20. Murphy HR, Rayman G, Duffield K, Lewis KS, Kelly S, Johal B, et al. Changes in the glycemic profiles of women with type 1 and type 2 diabetes during pregnancy. *Diabetes Care.* 2007 Nov;30(11):2785–91.
21. Jensen DM, Damm P, Ovesen P, Mølsted-Pedersen L, Beck-Nielsen H, Westergaard JG, et al. Microalbuminuria, preeclampsia, and preterm delivery in pregnant women with type 1 diabetes: results from a nationwide Danish study. *Diabetes Care.* 2010 Jan;33(1):90–4.
22. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus Trasfus Sangue.* 2011 Apr;9(2):120–38.
23. Conde-Agudelo A, Romero R. Amniotic fluid embolism: an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Nov;201(5):445.e1-13.
24. Age-related fertility decline: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2008 Nov;90(5 Suppl):S154-5.
25. Staessen C, Platteau P, Van Assche E, Michiels A, Tournaye H, Camus M, et al. Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age: a prospective randomized controlled trial. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2004 Dec;19(12):2849–58.

26. Godfrey K, Breier B, Cooper C. Constraint of the materno-placental supply of nutrients: causes and consequence. In: *Fetal programming influences on development and diseases in later life*. London, UK: RCOG Press; 1999. p. 28–98.
27. Mehrotra S, Singh U, Chauhan S. Molar pregnancy in postmenopausal women: a rare phenomenon. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2012 Jan;2012. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4543281&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
28. Stout MJ, Odibo AO, Shanks AL, Longman RE, Macones GA, Cahill AG. Fibroid tumors are not a risk factor for adverse outcomes in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Jan;208(1):68.e1-5.
29. Kenny LC, Lavender T, McNamee R, O’Neill SM, Mills T, Khashan AS. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort. *PLoS One*. 2013 Jan;8(2):e56583–e56583.
30. Lamminpää R, Vehviläinen-Julkunen K, Gissler M, Heinonen S. Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997-2008. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012 Jan;12:47–47.
31. F. Gary Cunningham, John C. Hauth, Kenneth J. Leveno, Larry Gilstrap Iii, Steven L. Bloom, Katharine D. Wenstrom. *Williams obstetrics*. In: *Williams Obstetrics*. 2010. p. 1239–326.
32. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 2004 Oct;104(4):727–33.
33. Kim M-A, Yee NH, Choi JS, Choi JY, Seo K. Prevalence of birth defects in Korean livebirths, 2005-2006. *J Korean Med Sci*. 2012 Oct;27(10):1233–40.
34. Johnson MH. Robert Edwards: the path to IVF. *Reprod Biomed Online*. 2011 Aug;23(2):245–62.
35. Zhang JJ, Choo S, Yang M. Autologous oocyte cryopreservation in women aged 40 and older using minimal stimulation IVF. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2015;13:112.
36. Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril*. 2011 Feb;95(2):747–50.
37. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Azizi F. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes. *Iran J Reprod Med*. 2015 Jul;13(7):387–96.
38. Cignini P, Cafà EV, Giorlandino C, Capriglione S, Spata A, Dugo N. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature. *J Prenat Med*. 2012 Oct;6(4):64–71.

39. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J*. 2014 Jun;3(2):76–94.
40. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug;97(8):2543–65.
41. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid*. 2011 Oct;21(10):1081–125.
42. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2008 Jul;112(1):85–92.
43. Tian L, Shen H, Lu Q, Norman RJ, Wang J. Insulin resistance increases the risk of spontaneous abortion after assisted reproduction technology treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Apr;92(4):1430–3.
44. Vrijkotte TGM, Krukziener N, Hutten BA, Vollebregt KC, van Eijnsden M, Twickler MB. Maternal lipid profile during early pregnancy and pregnancy complications and outcomes: the ABCD study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Nov;97(11):3917–25.
45. Denny MC, Avalos G, O'Reilly MW, O'Sullivan EP, Gaffney G, Dunne F. ATLANTIC-DIP: raised maternal body mass index (BMI) adversely affects maternal and fetal outcomes in glucose-tolerant women according to International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) criteria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;97(4):E608-612.
46. Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA*. 2005 Dec 7;294(21):2751–7.
47. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33(Suppl 1):S62–9.
48. Gabbe SG, Graves CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003 Oct;102(4):857–68.
49. Langer O, Yogeve Y, Most O, Xenakis EMJ. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Apr;192(4):989–97.
50. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30 Suppl 2:S141-146.
51. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care*. 1998 Aug;21 Suppl 2:B142-149.

52. Simcox LE, Ormsher L, Tower C, Greer IA. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *Int J Mol Sci*. 2015 Nov 30;16(12):28418–28.
53. Hernández-Díaz S, Werler MM, Mitchell AA. GESTATIONAL HYPERTENSION IN PREGNANCIES SUPPORTED BY INFERTILITY TREATMENTS. ROLE OF INFERTILITY, TREATMENTS, AND MULTIPLE GESTATIONS. *Fertil Steril*. 2007 Aug;88(2):438–45.
54. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jul;183(1):S1–22.
55. Sibai BM. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Jun;206(6):470–5.
56. Mohaupt M. Molecular aspects of preeclampsia. *Mol Aspects Med*. 2007 Apr;28(2):169–91.
57. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011 Aug;25(4):391–403.
58. Turner JA. Diagnosis and management of pre-eclampsia: an update. *Int J Womens Health*. 2010;2:327–37.
59. Hanson FW, Tennant FR, Zorn EM, Samuels S. Analysis of 2136 genetic amniocenteses: experience of a single physician. *Am J Obstet Gynecol*. 1985 Jun 15;152(4):436–43.
60. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Nørgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet Lond Engl*. 1986 Jun 7;1(8493):1287–93.
61. Pijpers L, Jahoda MG, Vosters RP, Niermeijer MF, Sachs ES. Genetic amniocentesis in twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988 Apr;95(4):323–6.
62. Amniocentesis and Fetal-Maternal Blood Transfusion: A Review... : Obstetrical & Gynecological Survey [Internet]. LWW. [cited 2016 May 31]. Available from: http://journals.lww.com/obgynsurvey/Fulltext/1982/04000/Amniocentesis_and_Fetal_Maternal_Blood.24.aspx
63. Simpson NE, Dallaire L, Miller JR, Siminovich L, Hamerton JL, Miller J, et al. Prenatal diagnosis of genetic disease in Canada: report of a collaborative study. *Can Med Assoc J*. 1976 Oct 23;115(8):739–48.
64. An assessment of the hazards of amniocentesis. Report to the Medical Research Council by their Working Party on Amniocentesis. *Br J Obstet Gynaecol*. 1978;85 Suppl 2:1–41.
65. Drazanić A, Skrablin S, Latin V, Fudurić I, Kuvacić I, Tadić V, et al. [Pregnancy outcome after early amniocentesis]. *Jugosl Ginekol Perinatol*. 1991 Aug;31(3–4):55–60.

66. Anderson RL, Goldberg JD, Golbus MS. Prenatal diagnosis in multiple gestation: 20 years' experience with amniocentesis. *Prenat Diagn.* 1991 Apr;11(4):263–70.
67. Midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis. Safety and accuracy. *JAMA.* 1976 Sep 27;236(13):1471–6.
68. Gold RB, Goyert GL, Schwartz DB, Evans MI, Seabolt LA. Conservative management of second-trimester post-amniocentesis fluid leakage. *Obstet Gynecol.* 1989 Nov;74(5):745–7.
69. Crandall BF, Howard J, Lebherz TB, Rubinstein L, Sample WF, Sarti D. Follow-up of 2000 second-trimester amniocenteses. *Obstet Gynecol.* 1980 Nov;56(5):625–8.
70. Organization WH. The Prevention of perinatal morbidity and mortality : report of a seminar, Tours, 22-26 April 1969. 1972; Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/62928>
71. American Academy of Pediatrics. Committee on fetus and newborn. Nomenclature for duration of gestation, birth weight and intra-uterine growth. *Pediatrics.* 1967 Jun;39(6):935–9.
72. Gonik B, Creasy RK. Preterm labor: its diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1986 Jan;154(1):3–8.
73. Kuvacic I, Skrablin S, Hodzic D, Milkovic G. Possible influence of expatriation on perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996 Apr;75(4):367–71.
74. Radetsky P. Stopping premature births before it's too late. *Science.* 1994 Dec;266(5190):1486–8.
75. Pickett KE, Abrams B, Selvin S. Defining preterm delivery--the epidemiology of clinical presentation. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2000 Oct;14(4):305–8.
76. Sciscione AC, Stamilio DM, Manley JS, Shlossman PA, Gorman RT, Colmorgen GH. Tocolysis of preterm contractions does not improve preterm delivery rate or perinatal outcomes. *Am J Perinatol.* 1998 Mar;15(3):177–81.
77. DJ C. Myometrial contractility in vitro: Its role in an understanding of the mechanisms controlling uterine activity. In: *Serono symposia, USA Norwell, Massachusetts.* 1990. p. 1–10.
78. Tomiyasu BA, Chen CJ, Marshall JM. Comparison of the activity of circular and longitudinal myometrium from pregnant rats: co-ordination between muscle layers. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1988 Sep;15(9):647–56.
79. MARSHALL JM. Effects of estrogen and progesterone on single uterine muscle fibers in the rat. *Am J Physiol.* 1959 Oct;197:935–42.

80. Schleußner E. The Prevention, Diagnosis and Treatment of Premature Labor. *Dtsch Ärztebl Int.* 2013 Mar;110(13):227–36.
81. Bossmar T. Treatment of preterm labor with the oxytocin and vasopressin antagonist Atosiban. *J Perinat Med.* 1998 Jan;26(6):458–65.
82. Garfield RE, Chwalisz K, Shi L, Olson G, Saade GR. Instrumentation for the diagnosis of term and preterm labour. *J Perinat Med.* 1998 Jan;26(6):413–36.
83. CJ L. Recent advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery, the detection of patients of risk and preventive therapies. *Curr Op Obstet Gynecol.* 1994;6:7–18.
84. Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauvé R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *JAMA.* 2000 Aug;284(7):843–9.
85. Challis JRG. Mechanism of parturition and preterm labor. *Obstet Gynecol Surv.* 2000 Oct;55(10):650–60.
86. Heine RP, McGregor JA, Goodwin TM, Artal R, Hayashi RH, Robertson PA, et al. Serial salivary estriol to detect an increased risk of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2000 Oct;96(4):490–7.
87. Katz M, Gill PJ, Newman RB. Detection of preterm labor by ambulatory monitoring of uterine activity: a preliminary report. *Obstet Gynecol.* 1986 Dec;68(6):773–8.
88. Garfield RE, Maner WL. Physiology and electrical activity of uterine contractions. *Semin Cell Dev Biol.* 2007 Jun;18(3):289–95.
89. Chitayat D, Langlois S, Wilson RD, Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of Medical Geneticists. Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC.* 2011 Jul;33(7):736–50.
90. Van den Hof MC, Wilson RD. Fetal soft markers in obstetric ultrasound. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC.* 2005 Jun;27(6):592–636.
91. Whittle M. Ultrasonographic “soft markers” of fetal chromosomal defects. *BMJ.* 1997 Mar;314(7085):918–918.
92. Borsellino A, Zaccara A, Nahom A, Trucchi A, Aite L, Giorlandino C, et al. False-positive rate in prenatal diagnosis of surgical anomalies. *J Pediatr Surg.* 2006 Apr;41(4):826–9.
93. Greene MF, Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore T. Creasy and Resnik’s Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice [Internet]. 2008. Available from: https://books.google.com/books?hl=sr&lr=&id=AvwqSi_MbNMC&pgis=1

94. Rivlin ME, MJ Bates GW. No Title. In: Manual of clinical problems in obstetrics and gynecology with annotated key references. 1982. p. 133–6.
95. Rovinsky JJ, Miller JA, Kaplan S. Management of breech presentation at term. *Am J Obstet Gynecol.* 1973 Feb;115(4):497–513.
96. Milner RD. Neonatal mortality of breech deliveries with and without forceps to the aftercoming head. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975 Oct;82(10):783–5.
97. Fellman J, Eriksson AW. On the history of Hellin’s law. *Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud.* 2009 Apr;12(2):183–90.
98. Fellman J, Eriksson AW. Statistical analyses of Hellin’s law. *Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud.* 2009 Apr;12(2):191–200.
99. Fellman J, Eriksson AW. Association between the rates of multiple maternities. *Twin Res Off J Int Soc Twin Stud.* 2004 Oct;7(5):387–97.
100. McNamara HC, Kane SC, Craig JM, Short RV, Umstad MP. A review of the mechanisms and evidence for typical and atypical twinning. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Feb;214(2):172–91.
101. Wohlmuth C, Gardiner HM, Diehl W, Hecher K. Fetal cardiovascular hemodynamics in twin-twin transfusion syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016 Feb 12;
102. Rintala R, Pakarinen M. [Limits and possibilities of pediatric surgery]. *Duodecim Lääketieteellinen Aikakauskirja.* 2015;131(22):2107–14.
103. Chmait RH, Kontopoulos EV, Quintero RA. Sequential laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *Am J Perinatol.* 2014 Sep;31 Suppl 1:S13-18.

BIOGRAFIJA AUTORA

Dr Nebojša Zečević, rođen je 03.09.1971. godine u Šapcu. Osnovnu školu završio je u Šapcu, sa odličnim uspehom. Srednju školu, III Beogradsku gimnaziju, završio je u Beogradu 1990.godine sa odličnim uspehom.

Medicinski fakultet upisao je 1990. godine u Beogradu, diplomirao u roku 1996.godine sa srednjom prosečnom ocenom 9,64.

Opšti lekarski staž obavio je 1997.godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Specijalizaciju iz ginekologije i akušerstva upisao je 1998. godine, a specijalistički ispit položio je dana 11.10.2002. godine sa odličnim uspehom.

Nacionalnu školu kolposkopije završio je 2011. godine u Beogradu sa odličnom ocenom.

Autor i koautor je u više domaćih i međunarodnih stručnih publikacija.

Zaposlen je na GAK Narodni front neprekidno od 1998. godine.

Magistarski rad iz Hiruške anatomije na temu “ Uticaj gestacijskih faktora na pojavu subarahnoidalne hemoragije u trudnoći “ odbranio je 4.7.2013 godine sa odličnim uspehom.

Master studije iz Menadžmenta u sistemu zdravstvene zaštite završio je 2012. godine a završnu tezu „ Procena efekata uvođenja dijagnostički srodnih grupa u finansiranje bolničke perinatalne zaštite žena.” sa uspehom je odbranio 25.11.2013 godine.

Subspecijalizaciju iz perinatologije upisao je oktobra 2012. godine.

Izabran je u zvanje Kliničkog asistenta na Katedri ginekologije i akušerstva medicinskog fakulteta BU, 2.7,2014 godine

Oženjen, otac dvoje dece.

Govori engleski jezik.

Izjava o autorstvu

Potpisani Zečević Nebojša

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

MATERNALNI I PERINATALNI ISHODI TRUDNOĆA NASTALIH VANTELESNOM OPLODNJOM KOD ŽENA STARIJEG ŽIVOTNOG DOBA

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu, 20. 7. 2016.

Potpis doktoranda



Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Zečević Nebojša

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada

**MATERNALNI I PERINATALNI ISHODI TRUDNOĆA NASTALIH
VANTELESNOM OPLODNJOM KOD ŽENA STARIJEG ŽIVOTNOG DOBA**

Mentor Prof dr Snežana Rakić

Potpisani Zečević Nebojša

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 20.7.2018

Potpis doktoranda



Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

MATERNALNI I PERINATALNI ISHODI TRUDNOĆA NASTALIH VANTELESNOM OPLODNJOM KOD ŽENA STARIJEG ŽIVOTNOG DOBA

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

U Beogradu,

20.7.2016

Potpis doktoranta



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.

2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako

se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.

4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.

5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.