

Krvarenja nakon embrio transfera i u ranim IVF trudnoćama

Prof.dr.sc. Velimir Šimunić

Liječenje neplodnosti izvantjelesnom oplodnjom (in vitro fertilizacija – IVF) je složeno i ograničene uspješnosti. Te činjenice, velika želja i neizvjesnost ishoda, kofaktori su stresa u liječenih pacijentica.

Sa velikom pažnjom primjećuju se sve promjene koje bi mogle ukazati na budući neuspjeh. Posebnu uzbunu i stres izaziva pojava svakog krvarenja iz maternice, koja se nerijetko javljaju u fazi žutog tijela (nakon aspiracije) ili u ranoj trudnoći.

Uspjeh IVF/ICSI-ja (ICSI- intracitoplazmatska injekcija spermija) određen je slijedećim preduvjetima:

- dob žene
- kvaliteta i broj jajnih stanica/spermija/embrija
- kvaliteta embriološkog laboratorija
- receptivnost endometrija
- normalni reproduktivski organi žene.

Krvarenja **u fazi žutog tijela** mogu nastati zbog slabe funkcije žutog tijela (corpus luteum – CL) ili nenormalne pripreme endometrija (transformacija sluznice) za implantaciju. Te su abnormalnosti najčešće i povezane, jer kvalitetu endometrija određuje i pravilna proizvodnja hormona u CL-u. Pravodobnom folikulo-lutealnom tranzicijom žuto tijelo postaje vrlo aktivna žlijezda koja proizvodi progesteron, estradiol i inhibin A. Funkcijom CL-a rukovode hormoni LH/HCG, PRL, FSH i oksitocin koji preko svojih receptora u lutealnim stanicama (granuloza) pokreću složene sinteze steroidnih i polipeptidnih hormona. Visoka aktivnost CL-a vidljiva je i po vrlo opsežnoj angiogenezi, te je žuto tijelo iznimno dobro vaskularizirano. Optimalna funkcija žutog tijela ovisna je o:

- rezervi (pričuvi) ovarija
- gustoći (ekspresiji) receptora za LH i FSH (luteinizirajući i folikulo stimulirajući hormon)
- dostupnost prekursora za steroidogeneza (kolesterol, StAR protein)
- LH pulzabilnosti i razini prolaktina (PRL)
- angiogenezi – prokrvljenosti

- koordiniranoj funkciji steroidogeneze (enzimi, faktori rasta, prostaglandini, oksitocin i ravnoteži MMP i TIMPS i dr.).

Normalno žuto tijelo ima neophodnu funkciju 12 do 14 dana ako nije došlo do trudnoće, ili do 8 tjedana trudnoće.

Insuficijencija CL relativno je rijetka u prirodnom ciklusu, i u 5 do 6% slučajeva uzrok je neplodnosti.

Nasuprot, u svim stimuliranim ciklusima za IVF postoji nedostatna funkcija žutog tijela (ima ih više). Razlozi jesu:

- stimulacija ovulacije – gonadotropini, analozi GnRH
- visok FSH i estradiol
- rana luteinizacija
- brojni folikuli – žuta tijela
- aspiracija folikula – multiple punkcije
 - manjak granuloza stanica (usišu se iz folikula)
- nenormalna folikulo-luteinska tranzicija.

To su razlozi za obaveznu primjenu lijekova (hormona) u fazi CL i ranoj trudnoći nakon IVF-a (corpus luteum support – potpora žutom tijelu). Odavno je potvrđeno da su rezultati IVF-a dva do tri puta slabiji ako izostavimo potporu žutom tijelu.

Potpora CL započinje 1 do 2 dana nakon aspiracije folikula, a može biti primjenom:

- progesterona I.M. (50 mg)
- progesterona vaginalno u tabl. (600 mg)
- progesterona vaginalni gel (90 mg)
- progesterona oralno
 - mikronizirani (600 mg)
 - didrogesteron (20-30 mg)
- HCG-a I.M./subcut (1000-1500 ij)
- progesterona – vaginalni prsten
- kombinacija (s estrogenima, agGnRH, kortikosteroidi i dr.).

Potpora se daje svakodnevno ili intermitentno (HCG) kroz 7do 10 tjedana (u slučaju trudnoće).

Receptivnost endometrija jedan je od najvažnijih preuvjeta za implantaciju zametaka, a time i uspjeh IVF-a. Izraz je vrlo složene kontrole transformacije endometrija koja nije u potpunosti poznata (vidi

više u našem istoimenom tekstu na stranicama Poliklinike IVF - www.ivf.hr). Pravodobnost tih promjena pokazuje i činjenica da je u normalnim okolnostima implantacija moguća samo 4 dana (od 21. do 24. dana ciklusa) tj. od 7 dana nakon ovulacije, odnosno aspiracije folikula. To se razdoblje u ciklusu naziva „**implantacijski prozor**“ (**window of implantation**). U tom razdoblju u endometriju dolazi do ekspresije 200 gena.

Receptivan endometrij obilježen je nizom sinkronih zbivanja:

- razina hormona – progesteron, estrogeni, androgeni
- ekspresija receptora za hormone
- angiogeneza
- biosignali
 - citokini i faktori rasta
- LIF – leukemija inhibicijski faktor
- ekspresija gena HOXA – 10/11
- pojava pinopoda.

Pored prilagodbe endometrija i ostvarenja uvjeta za implantaciju i prehranu zametka, neophodan je sinkronizirani biokemijski „dijalog“ (komunikacija) embrija i sluznice maternice. Stimulacija ovulacije i neprirodna produkcija hormona u IVF-u u polovice pacijentica dovodi do glandulo-stromalne asinkronije u funkcionalnom sloju endometrija. Vidi i poglavlje menstruacija.

Nereceptivni endometrij čest je u okolnostima:

- pretanak ($\leq 7\text{mm}$), predebeo ($>16\text{mm}$) endometrij
 - UZV mjeri oba lista endometrija
- endometritis
- endometrioza i adenomioza
- PCOS/PCOM (polycystic ovary syndrome/morphology)
- hidrosalpinks
- miom i polip
- priraslice – adhezije.

Nereceptivni endometrij zbog stimulacije ovulacije čest je razlog za odustajanje od svježeg embrio transfera (ET) i prihvaćanje nove „freeze

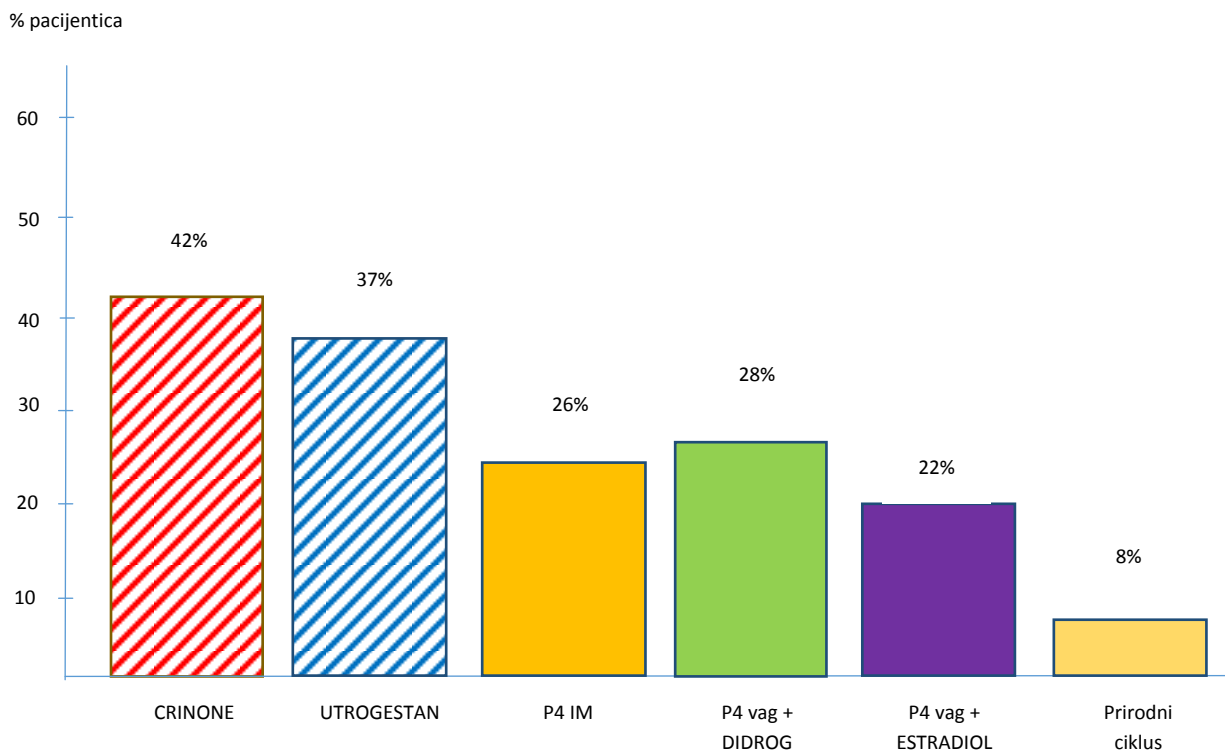
all[™] tehnologije. Tada se ET obavlja naknadno s odmrznutim zamecima u prirodnom ciklusu ili modificiranom prirodnom ciklusu.

Krvarenje iz uterusa u IVF-u

Krvarenje u fazi žutog tijela

Opisali smo ukratko složene međuodnose CL i endometrija koji u IVF postupcima mogu biti poremećeni, umanjiti uspjeh, te biti podloga za neočekivana krvarenja iz maternice. Također smo istaknuli neizostavnost medikamentne potpore žutom tijelu. Utvrđeno je da su uz takvu potporu krvarenja još češća, ali ona nisu povezana s češćim spontanim pobačajima, niti umanjuju živorođenost (LBR-live birth rate).

Prije svega treba istaknuti da je znanstveno utvrđeno da svi oblici potpore CL imaju istu učinkovitost, tj. stopa kliničkih trudnoća (CPR-clinical pregnancy rate) i LBR su podjednaki. To je razlog da se najčešće odlučujemo za vaginalne preparate jer im je primjena jednostavnija. Krvarenja u fazi žutog tijela (**LPB – luteal phase bleeding**) češća su uz vaginalnu primjenu Crinona i Utrogestana u usporedbi s I.M. (intramuskularnom) primjenom progesterona (P₄) (slika 1.).



Slika 1. Učestalost krvarenja u fazi žutog tijela (IVF ciklusi) – uz potporu CL

U stimuliranim IVF ciklusima uz potporu CL-u vaginalnim preparatima progesterona krvarenja iz uterusa u fazi žutog tijela su vrlo česta, čak u 35-45% pacijentica. Uz Crinone počinju 4 do 5 dana ranije od onih uz I.M. progesteron, znači nekoliko dana nakon ET (3-4 dana). Takva LPB su oskudna, od sukrvice do smeđeg, sukrvavo sluzavog iscjedka. Najčešće su isprekidana, rijetko obilnija, a mogu trajati i 7 do 10 dana. Često se uz prekide od par dana nastavljaju i u ranu trudnoću (uz rano pozitivan β HCG). Dodatkom estradiola ili didrogesterona u potpori CL, krvarenja u fazi žutog tijela, pa i u ranoj trudnoći su rjeđa. Takva su krvarenja češća uz debeo endometrij mjeren ultrazvukom (UZV) prije aspiracije (>16 mm), ili pretanak endometrij (<7 mm).

Čini se da su glavni razlozi za LPB visoka lokalna razina hormona u endometriju, nejednolika transformacija endometrija (decidualizacija) i mjestimično, fokalno i sitno odljuštenje sluznice. Kod vaginalne primjene progesterona njegova je koncentracija u endometriju 10 puta viša od one uz I.M. progesteron (tu je značajno viša razina P4 u cirkulaciji). To nisu fiziološki pokazatelji.

Ako mjerimo razinu hormona u fazi žutog tijela tada je poželjno da progesteron u krvi bude >65 nmol/L, a estradiol >200 pg/ml. Ipak moramo znati da je fiziologija endometrija vrlo složena, a uzroci krvarenja nisu samo ovisni o razini hormona, već i o nizu promjena lokalnih receptora, enzima, citokina i vazoaktivnih supstanci. Zato nismo uvijek uspješni u zaustavljanju LPB, kao i onih u ranoj trudnoći.

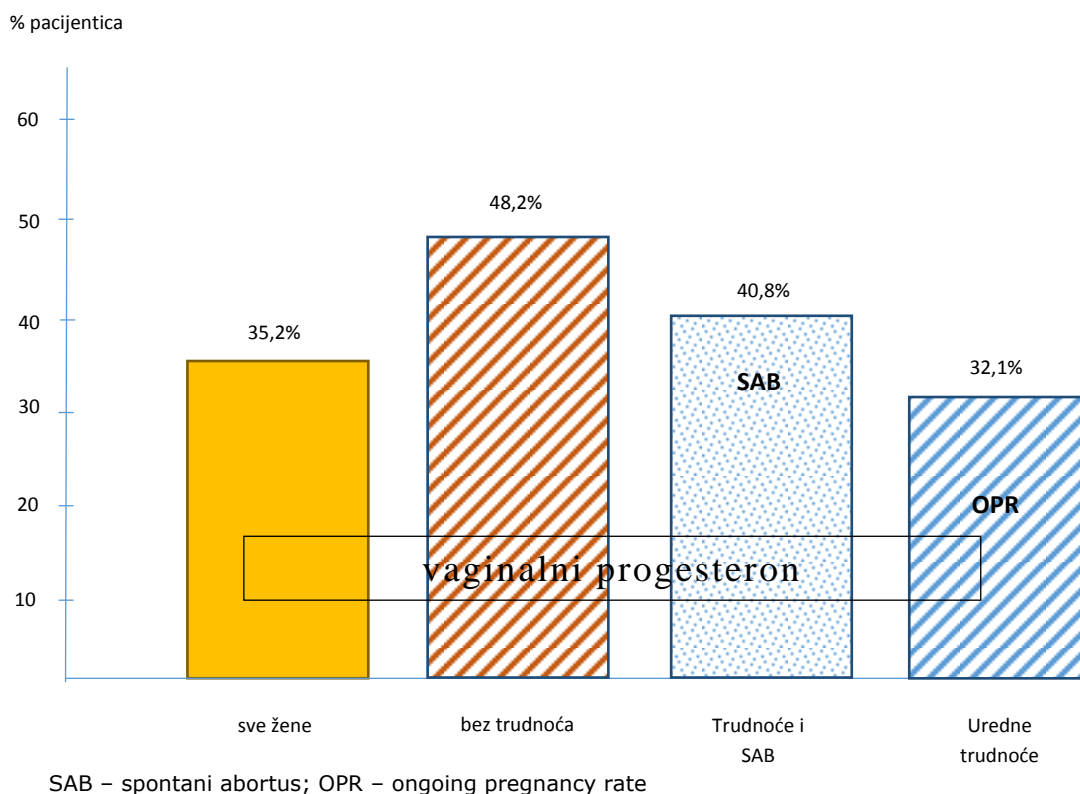
Iako su krvarenja iz maternice česta u IVF-u nakon ET-a, ona čini se ne umanjuju izgled za uspjehom. Brojni su dokazi da su ongoing pregnancy rate (OPR) i LBR podjednaki bez obzira na uterino krvarenje (slika 2.).

IVF postupci	Crinone	IM Progesteron
Krvarenje u fazi CL	42%	27%
Uredne trudnoće OPR	47,60%	46,30%

Yanushpolsky, FS, 2008.

Slika 2. Učestalost krvarenja i urednih trudnoća u IVF ciklusima

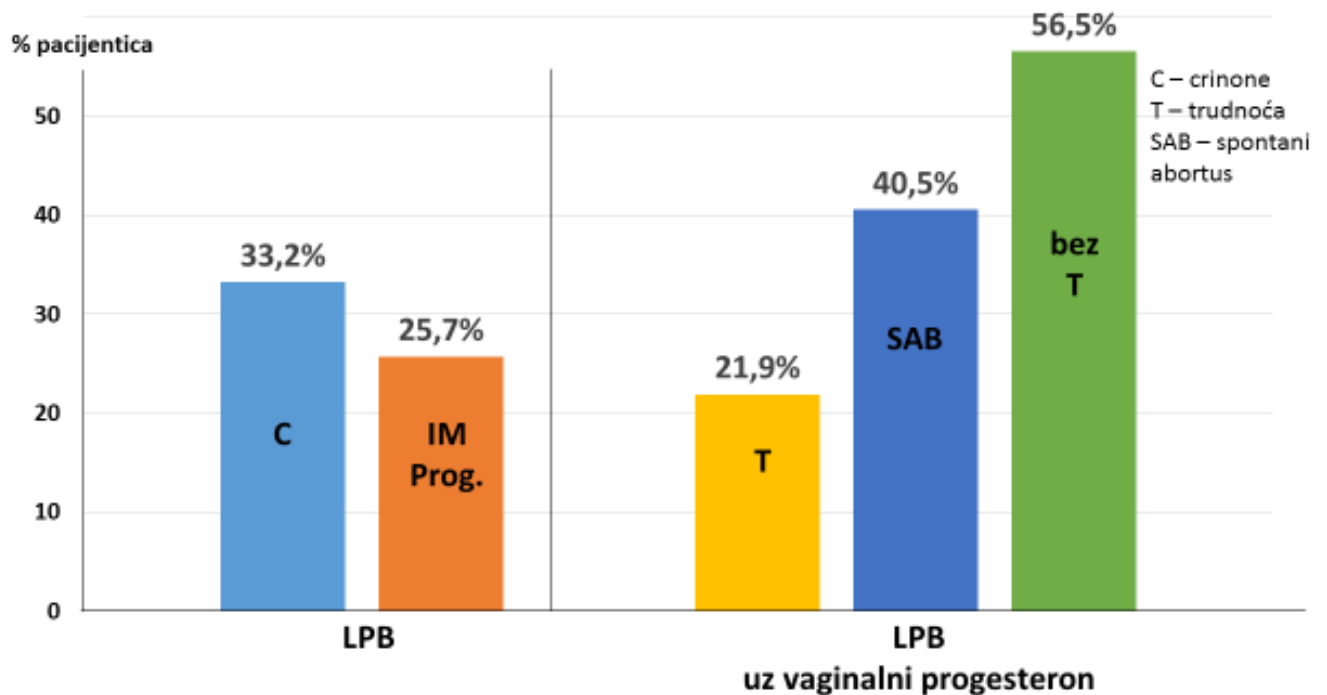
Potrebno je ipak istaknuti da su krvarenja u fazi žutog tijela (a nakon ET) češća u pacijentice koje nisu zanijele. Žene sa kasnijim urednim trudnoćama imaju podjednaku učestalost LPB bez obzira na oblik i put primjene progesterona u potpori CL (slika 3.).



Slika 3. Učestalost uterinih krvarenja u fazi žutog tijela

Uz vaginalnu potporu žutom tijelu progesteronom više od trećine pacijentica bilježi krvarenje iz uterusa. Nešto rjeđe u žena u kojih je kasnije utvrđena uredna klinička trudnoća poslije IVF-a. Značajno je češće krvarenje u žena koje nisu zanijele, ili su imale rani spontani pobačaj (SAB).

Rezultati randomiziranih studija Yanuskpolsky i sur. (2008., 2010., 2011.) uvjerljivi su dokazi o značaju krvarenja u fazi žutog tijela, i eventualnoj ovisnosti o vrsti potpore CL (slika 4.).



Yanuskpolsky, 2011.

Slika 4. Učestalost krvarenja u fazi žutog tijela (LPB)

LPB – luteal phase bleeding (krvarenja u fazi žutog tijela)

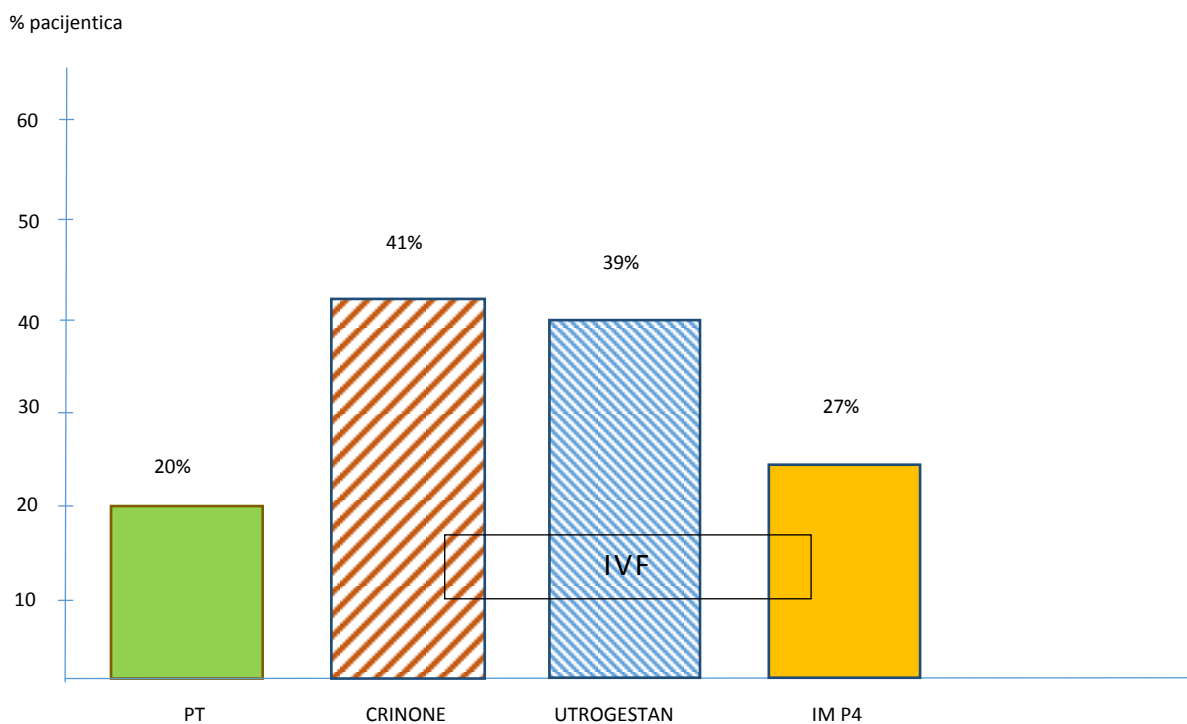
Žene s LPB imaju nižu stopu trudnoća od onih koje nisu krvarile u fazi žutog tijela poslije IVF-a (44,4% vs. 74,3%). Također je uz LPB češći spontani pobačaj (49,9% vs. 26,7%). Dodatak estradiola (progesteronu) značajno umanjuje učestalost LPB, ali ne povisuje OPR (Yanuskpolsky 2011.).

Krvarenja u ranoj trudnoći

Krvarenja iz maternice u IVF trudnoćama su u dijelu pacijentica neizbježna i češća nego u prirodnim (spontanim) trudnoćama. Mogu se nastaviti na prethodna LPB-a. Pojavljuju se ubrzo nakon prvog ranog pozitivnog β HCG-a. Najčešće 16-24 dana nakon aspiracije oocita (ovulacije). Krvarenja u ranoj trudnoći mogu biti i obilnija, dugotrajnija, a u polovici slučajeva su pokazatelj spontanog pobačaja. Učestalost spontanog pobačaja u svim IVF trudnoćama je 12 do 20%, a raste s dobi žene tako da poslije 42. godine života dostiže i do 40%. Učestalost pobačaja podjednaka je u prirodnim i IVF trudnoćama. Ta tvrdnja nema konsenzus, jer nemali broj istraživanja ističe češće pobačaje u IVF/ICSI

trudnoćama. Krvarenje kod zatvorenog cerviksa i dokazane akcije embrionalnog srca definiraju se kao prijeteći pobačaj, znači to je uži pojam jer obuhvaća trudnoće od 6. tjedna. Pokušat ćemo sebi i Vama razjasniti te povezanosti i rizike SAB-a. Ovisnost učestalosti SAB-a o dobi se izgubi kada se preimplantacijskim genskim probirom (PGS) selektiraju samo zdravi zamci za ET.

Periimplantacijska medikamentna potpora u fazi žutog tijela i ranoj trudnoći može biti učinkovita pomoć u trećine prijetećih SAB-a, tj. krvarenja iz uterusa (**EPB- early pregnancy bleeding**). Incidenciju EPB vidimo u slici 5.



Slika 5. Krvarenja u ranoj IVF trudnoći

PT – prirodne trudnoće

Jasno je da do spontanog pobačaja može doći iznenadno i bez prethodnog i ranijeg krvarenja. Navodimo uzroke, osobine i povezanosti SAB-a. U tablici 1. prikazujemo uzroke ranog SAB-a i krvarenja, te mogućnosti prevencije i liječenja.

Rana krvarenja i prijeteći pobačaj nastaju i zbog nenormalne placencije tj. reducirane invazije trofoblasta. Te promjene i manjak stanica trofoblasta mogu biti uzroci abnormalne proizvodnje hormona u ranoj trudnoći. Sve se više govori o endokrino-imunoj disregulaciji i lošoj imunoprotekciji. Tim aktivnostima rukovode hormoni posteljice.

Rani spontani pobačaji - krvarenja		
Nemoguća prevencija 60-70%	Moguća prevencija - liječnije 30-40%	Viša učestalost uz IVF - ili neoplodnost
<ul style="list-style-type: none"> genske abnormalnosti 50-60% dob majke/ oca preklinički pobačaj imunološki faktori abnormalnosti uterusa 5-7% 	<ul style="list-style-type: none"> upale, endometritis priraslice endokrinopatije - debljina/ mršavost - diabetes, PCOS, hiper PRL - hipotireoza, def. vit D pušenje, alkohol 	<ul style="list-style-type: none"> stimulacija ovulacije OHSS abnormalan endometrij nekompetentne gamete IVF/ICSI tehnologije ET više zametaka višeploidnost vanishing twins sindrom trombofilije?
	<ul style="list-style-type: none"> insufijencija CL endokrino-imuna reakcija imunoprotekcija stres - PIBF 	

Tablica 1. Češći razlozi za rani spontani pobačaj

PIBF – progesterone induced blocking factor

OHSS – hiperstimulacija ovarija

↗ -moguća prevencija

U višeplođnim trudnoćama nakon IVF-a češća su krvarenja iz uterusa nego i jednoplođnim trudnoćama (35% vs. 25%). Ipak spontani pobačaji su češći u jednoplođnim IVF trudnoćama.

Razlozi za učestala krvarenja u ranim IVF trudnoćama mogu biti:

- neprirodna transformacija endometrija i decidualizacija
- neprimjerena i nepotpuna invazija trofoblasta
- IVF tehnologije
- staničnost embrija i trofoektoderma- umanjena
- prijenos više zametaka ET
- višeploidnost
- vanishing twin syndrome.

IVF trudnoće nerijetko su udružene s primarnom implantacijom više zametaka (danas najčešće blizanci), monozigotnim blizancima i sindromom izgubljenog blizanca. U IVF/ICSI-ju pojavnost odumiranja i nestanka jednog blizanca (vanishing twin syndrome) je 10 do 15%, značajno više nego u spontanoj trudnoći. U tim su situacijama gotovo

redovita EPB-a. Svaka 7./8. IVF jednoplodna trudnoća je znači preživjeli blizanac.

Tehnologije koje mogu pridonijeti patologiji rane, ali i kasne trudnoće jesu: ICSI, IVM (in vitro maturacija), asistirani hatching i kultura blastociste.

Kod prijetecćeg pobačaja fokalni poremećaj placentacije i trofo-decidualno odvajanje povezano je s oksidativnim stresom i tihom kroničnom upalom. Vjerojatno se radi o ranom početku korioamnionitisa, jer se oslobađaju proinflamatorni citokini. Korio-decidualna ploča proizvodi biljeg CA-125 (cancer antigen), te njena dezintegracija oslobađa veću količinu CA-125. Povišena razina tog biljega, upalnih citokina i HS-CRP (high sensitivity) mogu prognozirati skori spontani pobačaj.

Rizici uz krvarenja u ranoj trudnoći

Krvarenja u ranoj trudnoći nakon IVF/ICSI-ja češća su od onih u spontanoj (prirodnoj) trudnoći. Opisuje se i 70% viši rizik za krvarenja u IVF trudnoćama – OR 1,67 (CI 1,18 - 2,37) (Farhi 2013.). Već ranije je istaknuta incidencija krvarenja u ranoj trudnoći (EPB) od oko 30% za jednoplodne trudnoće. Ona proporcionalno raste s brojem prenesenih zametaka u embrio transferu (ET) (De Sutter 2006.). Učestalost EPB u IVF blizanaca je značajno viša, i do 40%, a u spontano začetim blizancima ima tek 8,3% krvarenja. Krvarenja u IVF blizanaca donosi 26,2% rizika za **subkorijalni hematom (SCH)**, dok se bez krvarenja hematoma utvrđuje tek u 1,7% pacijentica (Eaton 2016.). Weiss smatra da su EPB pokazatelj nesavršenog i kroničnog poremećaj placentacije. Kod SCH, krvarenja mogu biti produljena sve do završetka placentacije tj. do 12 tjedana trudnoće. Povremeno su tada krvarenja iznenada i obilna, ali ne mijenjaju nužno povoljnu prognozu za trudnoću. Subkorijalni hematoma nalazimo i u 20 do 30% jednoplodnih IVF trudnoća. Incidencija EPB-a je na slici 6.

Rizici uz krvarenja u ranim IVF trudnoćama jesu:

- subkorijalni hematoma → 25-35%
- spontani pobačaj (SAB) → 30-40%
- krvarenja u II. i III. trimestru → OR 4,56 i OR 2,85
- perinatalni rizici
 - prijevremeno prsnuće vodenjaka OR 2,44
 - prijevremeni trudovi OR 2,27
 - prijevremeni porođaj OR 1,64
 - zastoj rasta djeteta
 - rani neonatalni problemi

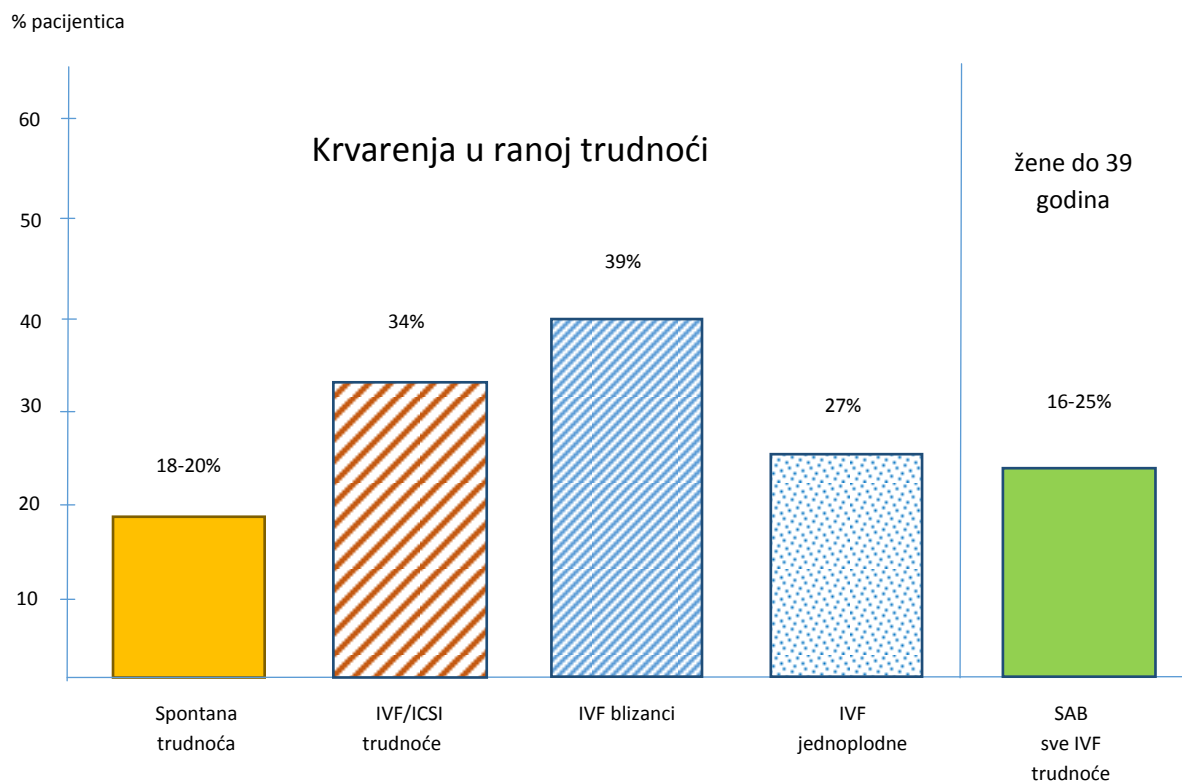


OR 1,5 – 2,5

– abrupcija posteljice

Znači da rana krvarenja u IVF trudnoćama donose 3 do 4 puta viši rizik za krvarenja u II. i III. trimestru, te 1,5 do 2,5 puta viši rizik u perinatalnom razdoblju, od rizika u prirodnim trudnoćama bez krvarenja (De Sutter).

Obilna krvarenja i bolovi donose najviši rizik za kasniji pobačaj – OR 4,79 (CI 2,97 – 7,73)(Hasan).



Slika 6. Krvarenja u prirodnoj i IVF trudnoćama- učestalost

O riziku krvarenja u prvom trimestru IVF trudnoća za spontani pobačaj nema svjetskog konsenzusa. Zato i prikazujemo značajnije dokaze o prijetećem pobačaju i EPB-u u literaturi.

Bazično istraživanje Tummersa i sur. (2003.) utvrdilo je da je incidencija SAB u svim IVF trudnoćama različita za:

- jednoplodne trudnoće 21,7%
- blizanci 17,1%
(uz 12,1% vanishing twins)

U istom istraživanju rizik za SAB je nakon dokazane srčane aktivnosti embrija značajno niži – za jednoplodne 12,2%, a za višepodne IVF trudnoće – 7,3%.

Prema velikoj analizi na 400 tisuća IVF postupaka (Sunkara 2014.) učestalost spontanih pobačaja ovisna je o dobi pacijentica:

dob	SAB
< 34 g	18,4%
35 - 37 g	23,1%
38 - 39 g	29,6%
40 - 42 g	40,6%

Manje dobivenih jajnih stanica (≤ 3) udruženo je s višom incidencijom pobačaja.

Biokemijske trudnoće čine 14 do 20% svih trudnoća u svježem i FET postupku IVF-a. Od svih nenormalnih trudnoća nakon IVF-a raspodjela je sljedeća:

• spontani pobačaj (klinički)	58%
• biokemijske trudnoće	23%
• trudnoće nepoznate lokacije (pregnancy of unknown location – PUL)	14%
• ektopične trudnoće	2%
• kasniji pobačaj	3%

Incidencija biokemijskih trudnoća i PUL-a je najviša u 5. do 6. tjednu, a SAB od 6. do 9. tjedna trudnoće.

Prijeteći pobačaj u 39,4% pacijentica, unutar 2 tjedna, završi spontanim abortusom. Bez krvarenja taj je rizik 16,9% (Jauniaux 2015.).

Rizik za SAB u IVF trudnoćama viši je od onog u prirodnim trudnoćama (21% vs. 16%), odnosno rizik je za 20% viši – OR 1,20 (ci 1,03 – 1,46) (Wang). Vidi i sliku 7.

Kada pacijentica krvari u ranoj trudnoći rizik za spontani abortus je 30,8%, značajno viši nego u IVF trudnoćama bez krvarenja – 19,8% (OR 1,85: CI 1,18 – 2,89). Ipak autori tog istraživanja zaključuju da u 2/3 pacijentica s EPB ne dolazi do pobačaja (Pazeshki i sur. 2000.).

Pojavnost krvarenja u IVF trudnoćama od 31,5% donosi rizik za kasniji pobačaj od čak 56,5% (De Sutter 2006.).

Dokazano je da višepodne IVF trudnoće imaju višu incidenciju EPB od jednoplodnih, ali je rizik za pobačaj viši u jednoplodnih trudnoća. Eaton

(2016.) je utvrdila da je LBR (živorođenost) isti ili podjednak u blizanaca sa i bez krvarenja (87,7% vs. 91,7%). Bez obzira na EPB-a, niti uz subkorijalni hematom, rizik za SAB je tek 6-7%.

Žene koje nakon ET-a uz pozitivan β HCG krvare iz uterusa (36,2%) imaju 71,8% vjerojatnosti za živorođeno dijete – LBR (Hofman).

Kada se UZV utvrdi uredna klinička trudnoća sa živim embrijem tada je i uz EPB vjerojatnost živorođenosti oko 90%.

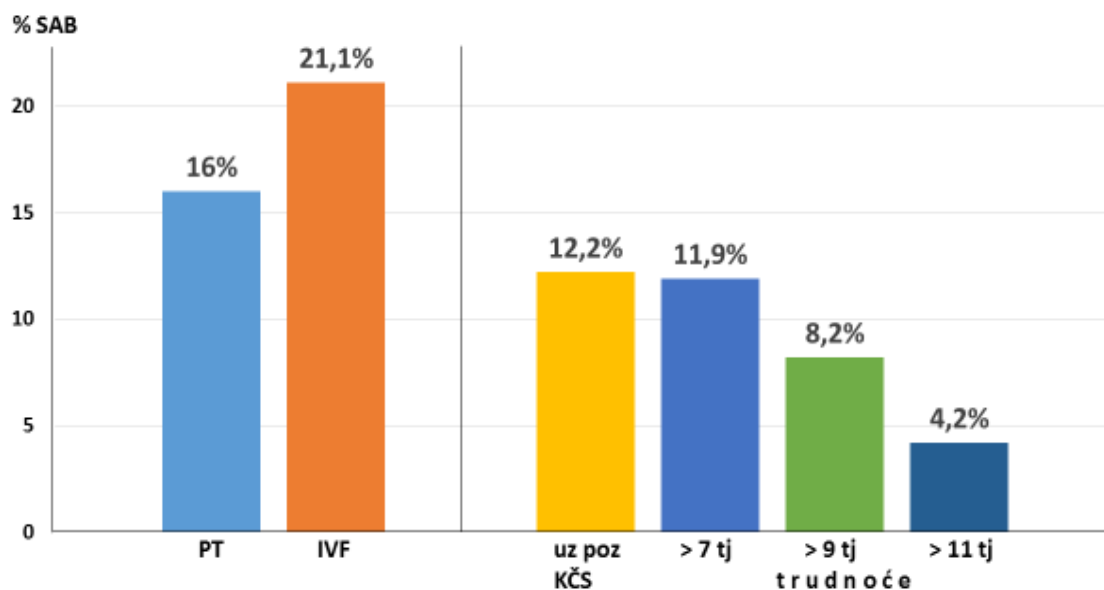
Te razlike ističe i Lambers koji navodi učestalost SAB-a u jednoplodnim trudnoćama od 18,5%, a u blizanaca 2,5%. Vanishing twin sindrom utvrđen je u 17,9% blizanaca. Niska učestalost pobačaja u IVF gemina tumači se boljom kohortom i selekcijom zametaka za ET. Blizanci se ostvaruju u mladih pacijentica, boljeg endometrija i perspektivnijeg postupka sa boljim embrionalnim potencijalom.

Krvarenja u ranoj IVF trudnoći ne povisuje značajno rizik kasnijeg spontanog pobačaja? Iako se taj zaključak češće ističe, on nije postignuo konsenzus, jer nema konzistentnih nalaza u istraživanjima. Smatra se da je teško izdvojiti preklapanje rizika koje donosi i neplodnost, te složeno liječenje. **Osobine IVF populacije** mogu biti kofaktor krvarenjima u trudnoći i doprinos spontanim pobačajima. To jesu:

- dob žene/muškarca
- više SAB-a u anamnezi
- debljina
- neplodnost (i trajanje iste)
 - endometrioza
 - PCOS, povišen LH, pulzatilnost
 - upale
 - prethodne operacije
 - liječenje i tehnologije
 - OHSS (hiperstimulacija).

Endometrij tanji od 8 mm prije aspiracije donosi nisku stopu IVF trudnoća, a tada je najviša šansa za spontani pobačaj – 26,7% (Yuan).

Možemo zaključiti da je učestalost EPB-a u IVF trudnoćama visoka (30 – 40%). Rizik za spontani pobačaj je blago do srednje povišen u odnosu na pacijentice koje ne krvare, a podjednak je u prirodnim i IVF trudnoćama (30 – 50%). Dugotrajno, ponavljano i obilnije krvarenje, te veći SCH donose najviši rizik za posljedični pobačaj (>50%).



KČS – otkucaji srca embrija; tj – tjedni trudnoće; PT – prirodna trudnoća

Slika 7. Učestalost spontanih pobačaja nakon IVF-a

Već je navedeno da je obilnije krvarenje u ranoj trudnoći rizičan čimbenik i za IUGR (intrauterine growth retardation), prijevremeni porođaj, abrupciju placente i porođaj s SC (sectio cesaria). Uniformno se ističe da starije žene imaju češće EPB-a.

Prema našem iskustvu EPB-a se inicijalno pojavljuje u 5. tjednu IVF trudnoće, često se nastavlja na LPB-a. Krvarenja su oskudna do osrednja, isprekidana i ponavljaju se do 9. tog tjedna trudnoće. Polovica pacijenata ima 2-5 epizoda krvarenja koje traju 2-4 dana. Kod blagih EPB-a je nizak rizik pobačaja (OR 1,16), a pojavljuju se prosječno za 20 dana (10-33). Obilna krvarenja nose visok rizik za pobačaj (OR 2,84) već za 13 dana – raspon 6-46 dana (Hasan 2009.).

Biljezi normalne i nenormalne rane trudnoće

Posebno je važno da se rano u trudnoći utvrdi njena urednost i perspektiva. Služimo se određivanjem biljega uredne rane trudnoće (slike 8. i 9. i tablica 2.).

Prema analizi navedenih biljega na povišen rizik za nepovoljan ishod rane trudnoće i spontani pobačaj ukazuju nalazi UZV-a (ultrazvuka) i hormona te njihove kombinacije (tablica 2.). Ovulacija je u IVF-u dan aspiracije jajnih stanica (ASP/AJS).

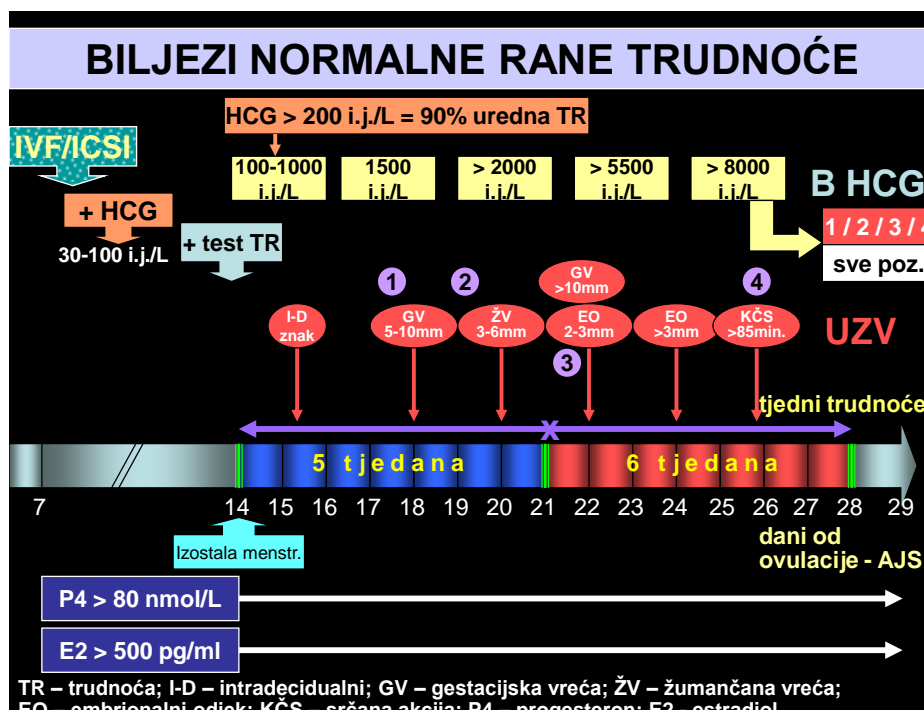
UZV nalazi	Nalazi hormona
6.-7. tj. trudnoće/24-31 dan nakon ASP	14-16 dana nakon AJS
<ul style="list-style-type: none"> gestacijska vreća (GV) <ul style="list-style-type: none"> manja od 10 mm bez žumanjčane vreće (ŽV) ŽV manja od 3 mm ili veća od 7 mm ŽV ehogena/pluta embrio < 2-3 mm EO ≥ 4 mm bez akcije srca KČS (akcija srca) < 85 min EO manji/ili bez EO 	<ul style="list-style-type: none"> nizak HCG (βHCG) <ul style="list-style-type: none"> niži od 100 IU/5. tjedan bez pravilnog porasta HCG-a <ul style="list-style-type: none"> ne udvostručuje za 2-3 dana pad HCG-a, ili plato Progesteron < 80 nmol/L Estradiol < 100 pg/mol

Tablica 2. Nepovoljni nalazi u ranoj trudnoći

EO – embrionalni odjek; HCG – humani korionski gonadotropin

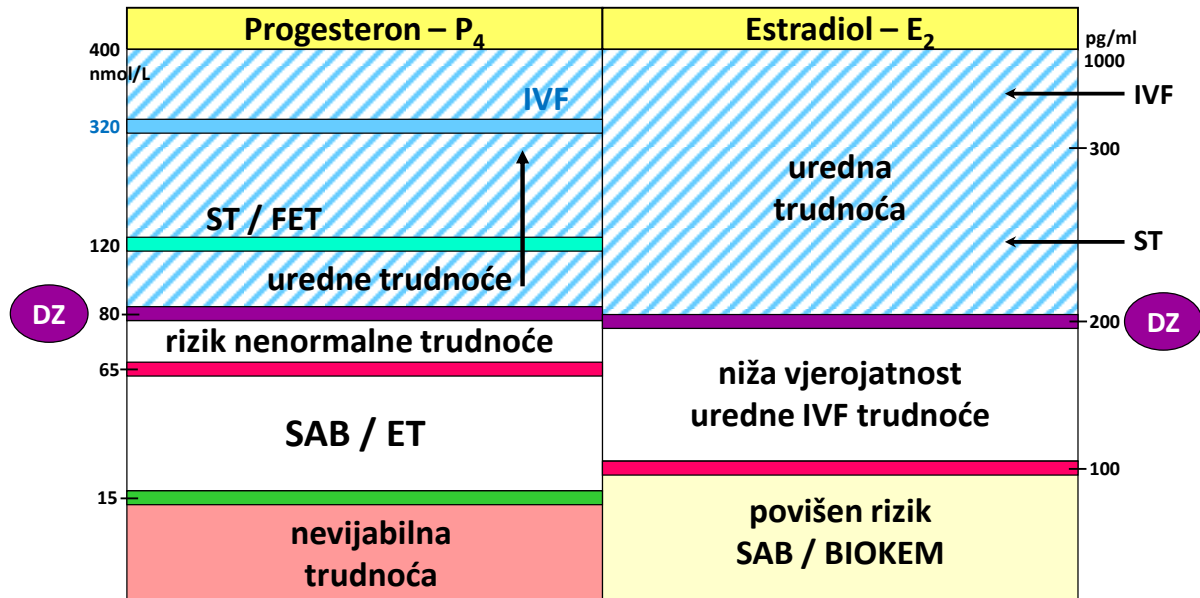
Povoljnu prognozu za trudnoću nakon IVF-a daju: inicijalni HCG > 200 IU/L (15 dana nakon aspiracije/AJS), prikaz embrija sa urednom srčanom akcijom (22-24 dana nakon aspiracije). Ovi nalazi i uz EPB-a daju 90% sigurnost u normalan napredak trudnoće.

Nagli i trajni pad HCG-a (>15-20%) znakovi su spontanog pobačaja.



Slika 8. Nalazi koji upućuju na urednu ranu trudnoću

Razine progesterona i estradiola niže su u spontanoj trudnoći i FET-u (freeze embryo transfer) od onih u trudnoći nakon stimulacije ovulacije i IVF-a. Te pacijentice dobivaju i medikamentnu potporu. Prognozu uredne trudnoće daju $P_4 > 100$ nmol/L i $E_2 > 200$ pg/ml (u 5. tjednu).



Slika 9. Razina progesterona i estradiola u ranoj trudnoći (5. tjedan)

ST – spontana trudnoća; IVF – uz stimulaciju ovulacije; FET – freeze ET; ET – ektopična trudnoća; DZ – diskriminacijska zona

Valja podsjetiti da se P_4 izlučuje skokovito (pulzatilno).

Vrijednosti progesterona niže od 80 nmol/L i $E_2 < 100$ pg/ml ukazuju na povišen rizik za ranu abnormalnu trudnoću.

Duan je utvrdio značajno višu razinu progesterona u normalnoj u odnosu na nenormalnu trudnoću (100 nmol/L vs. 43,5 nmol/L).

Kod prijetećeg pobačaja nalazi koji ukazuju na lošu prognozu jesu: dijametar gestacijske vreće (GV), značajno manji volumen GV i niži HCG, odnosno nenormalna dinamika porasta HCG-a. Oko 40% embrija prije pobačaja ima bradikardiju nižu od 100/min (Jauniaux). Također može biti i povišen CRP.

Ističu se i drugi biomarkeri koji mogu biti loš prognostički znak (Pillai 2016.):

- razina progesterona u krvi <20 nmol/L
- razina estradiola <300 pg/ml
- pregnancy protein A (PAPP-A)
- CA-125 povišen u krvi >100 IU/ml.

Vrijednosti CA-125 u normalnoj trudnoći su 30-40 IU/ml. Zanimljivo da najvišu osjetljivost i specifičnost u predikciji SAB-a ima CA-125. Tu valja biti oprezan kod trudnoće s cistom jajnika i hiperstimulacije jajnika (OHSS-a) gdje je taj biljeg također povišen.

Razina progesterona <65 nmol/L sigurnija je diskriminacijska zona za nenormalnu trudnoću, a P₄ <15 nmol/L ukazuje na neviabilnu trudnoću (99% pouzdanosti).

Grupa iz Cornella (Melnick i Rosenwacks) istraživali su prognostičku vrijednost ranog određivanja serumskog estradiola 28. dana IVF ciklusa (14 dana nakon AJS). Rezultati su vrlo sugestibilni (pacijentice s βHCG >5 IU/L).

Estradiol pg/ml	biokemijske trudnoće	SAB	OPR	LBR
E ₂ ≤ 50	66,5%	11,9%	27,3%	15,4%
E ₂ 50 – 100	30,7%	19,4%	60,5%	41,2%
E ₂ >100	7,3%	14,7%	91,9%	77,4%

Tablica 3. Učestalost vrste trudnoće ovisna je o razini E₂

Vrlo nizak E₂ u ranoj trudnoći nakon IVF-a udružen je s rizikom za biokemijsku trudnoću, a E₂ >100 pg/ml odličan je nalaz za prognozu buduće uredne trudnoće i živorođenosti.

Ipak u literaturi (i u našem istraživanju) češće se navode više povoljne vrijednosti estradiola u ranoj urednoj i viabilnoj trudnoći (>300 pg/ml). Ti su rezultati najčešće određivani u 5. tjednu (30-40 dana post AJS).

Humani chorionski gonadotropin (HCG) je hormon sinciciotrofoblasta koji se može utvrditi u krvi već 6-12 dana nakon ovulacije (AJS-a), odnosno 5-8 dana poslije embrio transfera (ET), u doba implantacije. Od inicijalne vrijednosti HCG-a on se udvostručuje za 1,4 do 2,5 dana. Dvodnevni porast za više od 70% redovito govori za viabilnu trudnoću, a ako se HCG ne udvostruči za 72 sata radi se o nenormalnoj trudnoći. Nagli ili trajni pad HCG-a (>20%) ukazuje na pobačaj. Viši inicijalni HCG promotor je bolje implantacije i placentacije pa tako i trudnoće. Jednaki su nalazi određuje li se HCG (intaktni) ili njegov lanac β HCG. Sporiji porast HCG-a može ukazati na nižu porođajnu težinu i IUGR. Brži porast povoljan je znak za prognozu trudnoće.

Sites i sur. (2015.) su u jednoplodnih trudnoća određivali inicijalni β HCG (14 dana poslije AJS) i došli do zanimljivih nalaza:

- β HCG u svježem IVF-u – cleavage ET i blastocista ET
132 IU/L vs. 141 IU/L
- svježja blastocista i FET blastocista
126 IU/L vs. 100 IU/L
- blastocista vitrifikacija i slow freezing
182 IU/L vs. 88 IU/L
- kasnija živorođenost (LBR) ili SAB
149 IU/L vs. 66 IU/L.

Jednostavnije, u svježem postupku inicijalni HCG je viši u tom istraživanju nego u zamrznutom (to nije konzistentan nalaz). Vrijednosti ispod 70-80 IU/L loše su za predikciju uredne trudnoće i LBR-a. U blizanačkoj trudnoći inicijalni HCG je 80-120% viši od onog u jednoplodnoj.

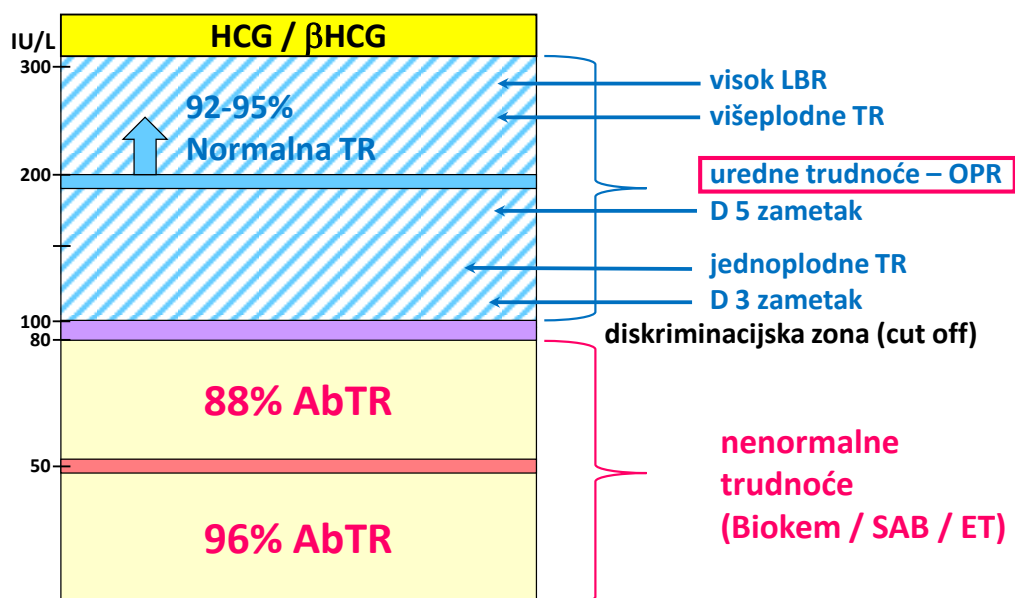
Inicijalni HCG može biti visokopouzdan prediktor uredne trudnoće ili pobačaja. Nalazi 15. dana poslije aspiracije to i potvrđuju (Kathiresan). Prikazane su prosječne i diskriminacijske (cut off) vrijednosti β HCG-a (tablica 4.).

Parametar	D 3 transfer	D 5 transfer
OPR	103 IU/L	198 IU/L
LBR	131 IU/L	201 IU/L
bez SAB	>513 IU/L	>868 IU/L
višeploidne TR	250 IU/L	316 IU/L

OPR – ongoing pregnancy
LBR – živorođenost
SAB – spontani abortus
TR – trudnoća
D3/D5 – dan 3/dan 5 transfer

Tablica 4. Prosječne vrijednosti HCG-a (15. dan nakon AJS)

Kada i uz nizak početni HCG dođe do uredne OPR, kasnije je značajno češća preeklampsija.



Slika 10. Inicijalni HCG u IVF trudnoćama (15. dan poslije AJS)

AbTR – abnormalna trudnoća; ET – ektopična trudnoća; BIOKEM – biokemijska trudnoća

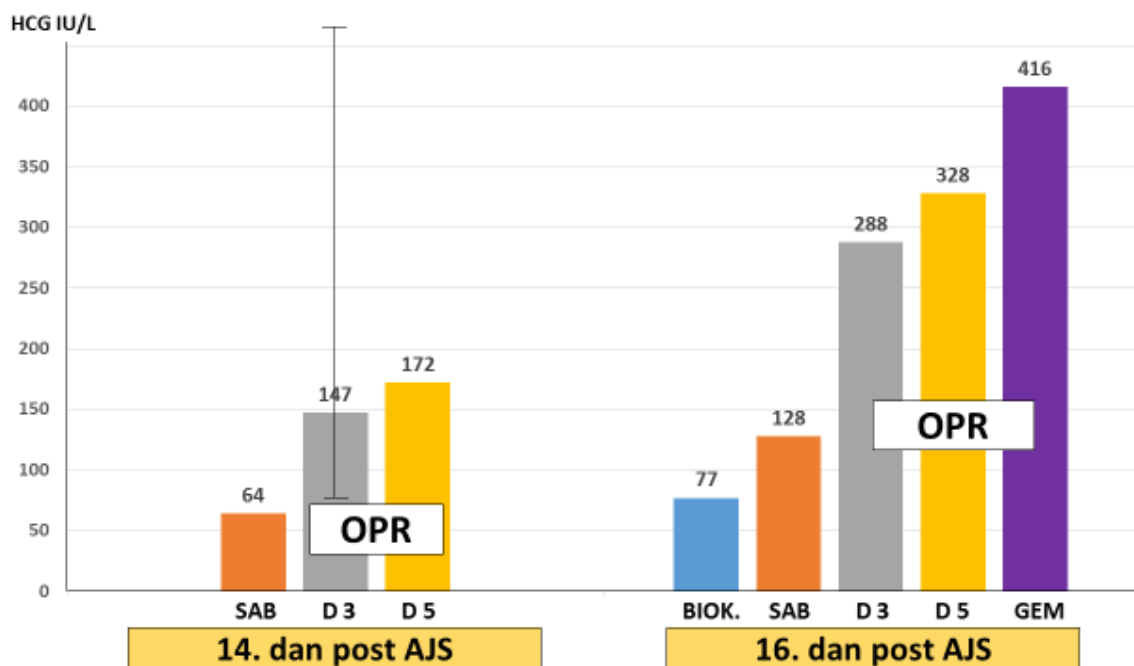
Diskriminacijska zona je vrijednost HCG-a 80 do 100 IU/L. Vrijednosti iznad 200 IU/L ukazuju na dobru prognozu trudnoće, a uz vrijednosti iznad 500 IU/L nema SAB-a. Svježiji postupak i FET imaju podjednake pokazatelje, a blizanci i D 5 zametak (blastocista) imaju viši inicijalni HCG.

Vrijednosti HCG-a ispod 80 IU/L sa visokom vjerojatnošću ukazuju na biokemijski gubitak trudnoće, SAB ili ektopičnu trudnoću. Inicijalni HCG niži od 50 IU/L u pravilu ukazuje na spontani pobačaj.

Ipak vjerojatnost OPR/LBR-a i uz normalan nalaz HCG-a je niža ako je žena starija od 40 godina, ili u anamnezi ima ponavljane pobačaje.

Tanbo je utvrdio razlike u HCG-u nakon transfera 4 staničnog i 2 staničnog embrija (D 2). Dvanaest do 14 dana poslije aspiracije vrijednosti su prosječno 138 IU/L vs. 87 IU/L. Veliki broj oocita kod AJS (>20) bio mu je udružen s nižim HCG-om.

Poslije ET 12. Dan, HCG je bio značajno različit u viabilnim i neviabilnim trudnoćama (126 IU/L vs. 31 IU/L)(Poikkeus). FET je udružen s višim HCG-om (85%) nego u svježem IVF-u, i prosječno 161 gram težom djecom u FET-u (Kean).



Slika 11. Srednje razine inicijalnog HCG-a

SAB – spontani abortus; D 3 – ET dan 3.; D 5 – ET dan 5.; BLOK. – biokemijska trudnoća; GEM – blizanci; AJS – ovulacija (aspiracija jajne stanice); OPR – ongoing pregnancy rate

Zbirno smo prikazali rezultate 4 najveće studije o ranom inicijalnom određivanju HCG-a 14 do 16 dana poslije AJS-a, odnosno 9 do 11 dana

poslije ET-a (slika 11.). Sva istraživanja pokazuju veliki raspon vrijednosti, što upućuje na oprez u prognozi trudnoće na temelju jednog nalaza. Ipak jedinstveni je zaključak da nema uredne kliničke trudnoće s inicijalnim HCG-om nižim od 20 IU/L. Ističe se da su pobačaji češći u cleavage stage transferu (D 3), svježem ET (u odnosu na FET) i nakon asistiranog hatchinga (AHA). Ti nalazi nisu u literaturi konzistentni. Porast HCG-a je brži nakon FET-a u odnosu na svježem ET.

Prognostička vrijednost inicijalnog HCG-a ovisna je i o dobi pacijentica liječenih IVF-om.

Dob/godine	Inicijalni HCG IU/L		
	Biokemij.	SAB	OPR
<35 g	16 IU/L	139 IU/L	309 IU/L
35 - 40 g	33 IU/L	126 IU/L	236 IU/L
>40 g	37 IU/L	138 IU/L	201 IU/L

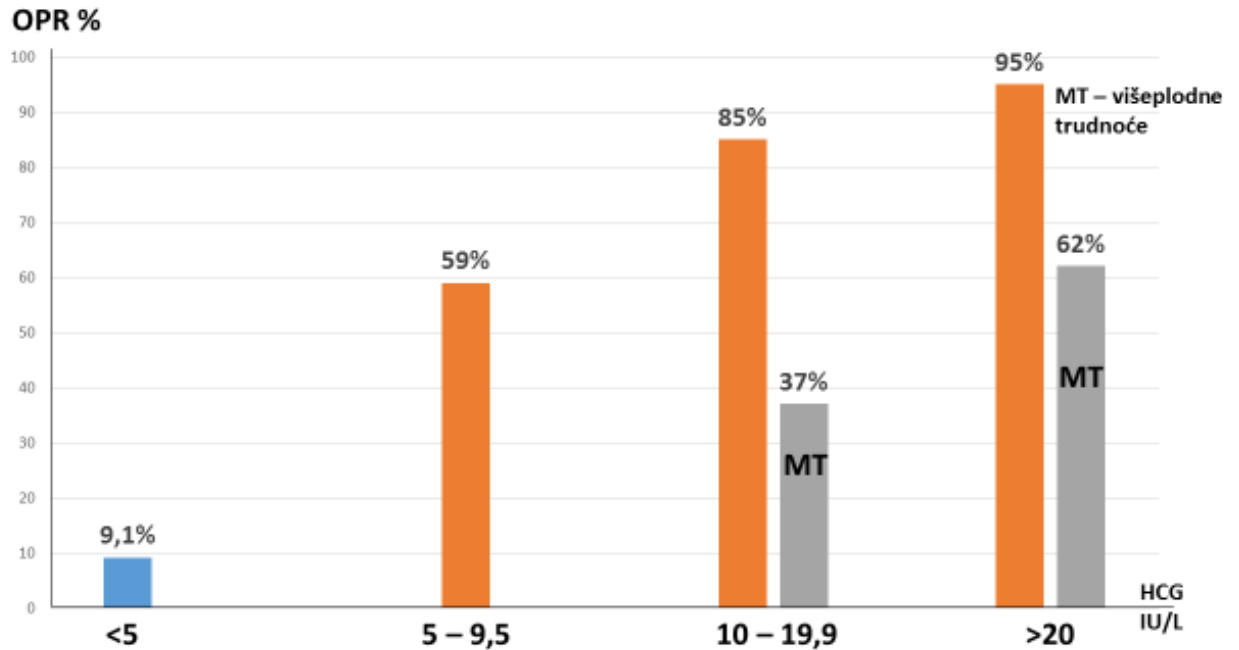
Tablica 5. Razina HCG-a u normalnoj i nenormalnoj IVF trudnoći (određen 15-16 dana post AIS)

I ovi nalazi upućuju nas na veliku važnost procjene rezultata u odnosu na točnu (u danima) gestacijsku dob.

Shapiro je analizirao vrijednost još ranijeg određivanja inicijalnog HCG-a – 5 dana nakon ET 2 blastociste. Znači oko 24. dana IVF ciklusa.

Trudnoća	Bez	Biokem	SAB	OPR
HCG IU/L	1,49	3,48	11,8	18,4

Vrijednosti HCG-a niže od 5 IU/L imaju samo 9,1% šanse za kliničku trudnoću i 88% vjerojatnosti za biokemijsku trudnoću ili SAB. Vrijednosti više od 10 IU/L udružene su sa visokom vjerojatnošću za OPR (84%).



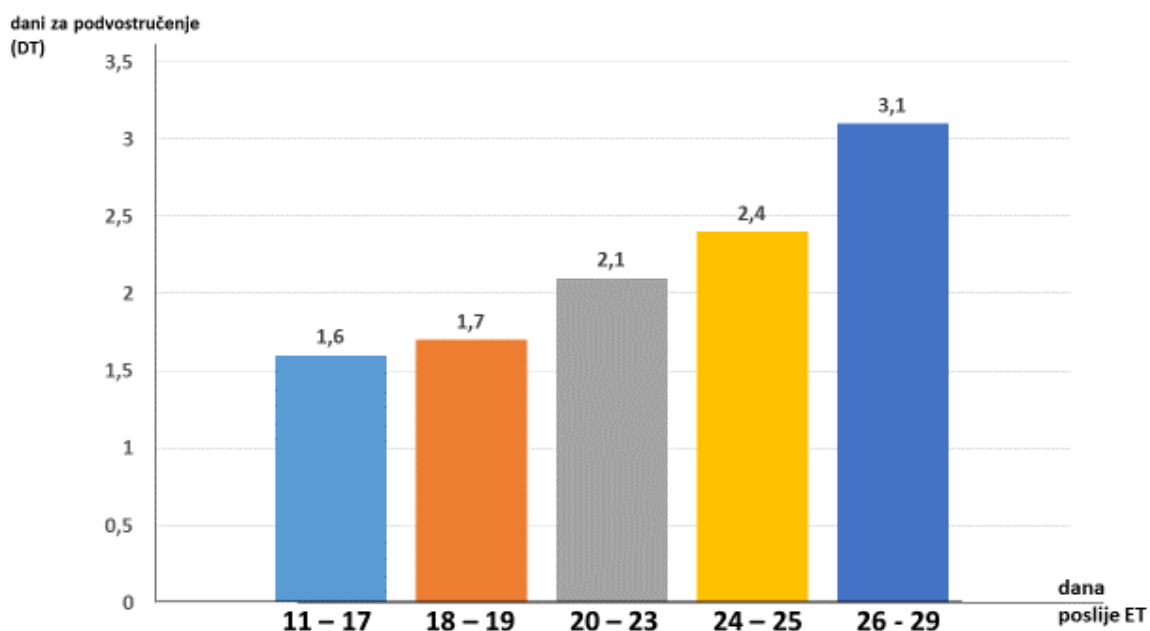
Slika 12. Vrijednost uredne trudnoće prema razini ranog HCG-a

Ako je HCG iznad 10 IU/L nisu nađene ektopične trudnoće.

Brojna su istraživanja i o pravilnosti porasta HCG-a u ranoj IVF trudnoći. Chung ističe da je normalan jednodnevni porast HCG-a za 1,50 (50%), a dvodnevni pouzdani porast je 2,24 (124%). Debljina (BMI >30 kg/m²) ima niže vrijednosti HCG-a, ali urednu stopu porasta. Stone je analizirao pravilnost podvostručenja HCG-a od 11. dana poslije embryo transfera (vidi sliku 13.)

Diskriminacijska zona za normalan dvodnevni porast HCG-a je >66% (>1,66).

Kod nevijabilne trudnoće bilježi se dvodnevni pad HCG-a za \approx 15 do 20%, a za 4 dana pad je prosječno za \approx 25 do 50% (Barnhart 2004.).



Slika 13. Dani za podvostručenje HCG-a (Doubling time DT)

Uredna (OPR) IVF trudnoća ima 1,7 dana za podvostručenje HCG-a, dva puta kraće od SAB i pet puta kraće od biokemijske trudnoće (5-12 DT).

Za sve UZV biljege normalne i nenormalne rane trudnoće, kao i mogućnost predikcije, neophodno je utvrditi točnu gestacijsku dob. U IVF trudnoćama to je vrlo precizno jer je ovulacija (oplodnja) dan AJS-a. Pozivamo ponovno da se prouči slika 7. i tablica 2. u ovom tekstu. Podsjećamo da embrionalni odjek (CRL) 5 ili manje mm ima samo u 65% slučajeva i srčanu akciju (KČS). Za prognozu spontanog pobačaja pouzdani UZV parametri jesu: promjer žumanjčane vreće (OR 1,88), EO (embrionalni odjek) (OR 0,79), KČS (OR 0,96) i promjer GV (OR 0,84). Bradikardija embrija s KČS nižim od 100/min (120 min) ima visoku povezanost s kasnijim pobačajem. Između 6. i 9. tjedna frekvencija KČS-a je između 130 i 180/min.

Promjer i srednji promjer gestacijske vreće (GV), te embrionalni odjek značajno su manji kod SAB-a od očekivanih vrijednosti za gestacijsku dob (60-90% manji). Nesrazmjerno manji EO tipičan je za aneuploidne embrije (trisomija 13 i 18 i dr.). Sudbina dvije gestacijske vreće na prvom UZV-u, može u 30% slučajeva završiti jednoplodnom

trudnoćom (vanishing twin), a u 8% slučajeva i bez oba embrija. Nije rijedak nalaz intertwin diskordantne veličine dva blizanca u prvom tromjesečju trudnoće. Manji blizanac ima više perinatalnih rizika, posebno nižu porođajnu težinu.

Smatra se da se više od 20% trudnoća izgubi prije kliničke prepoznatljivosti. Ipak biokemijske trudnoće čine dobru prognozu za kasniji uspjeh – u 6 ciklusa više od 80% uspješnih trudnoća.

Dobro su utvrđeni ultrazvučni kriteriji za normalnu ranu trudnoću:

- pojava gestacijske vreće uz HCG \approx 1000-1500 IU/L
- gestacijska vreća (srednji promjer) i embrionalni odjek (GV i EO) rastu 1 mm dnevno
- gestacijska vreća 8-12 mm – pojava žumanjčane vreće (ŽV)
- gestacijska vreća 10-14 mm – ima EO
- EO inicijalno – veličina 2-3 mm
- EO >4-5 mm – pozitivna akcija srca (KČS)
- KČS pozitivni – 21 dan nakon oplodnje (navršenih 5 tj) odnosno AJS-a.

Kada se ovi kriteriji (i ranije navedeni) uvrste u funkciju točnog trajanja trudnoće – kao što je to u IVF trudnoćama, tada su dijagnoza i prognoza novonastale trudnoće značajno pouzdanje. Ovulacija odnosno AJS su dva tjedna menstruacijske dobi (tablica 6.).

Povezanosti nekih biljega normalne rane trudnoće pokazuje i tablica 6.

Menst. dob/dani	Tjedni trudnoće	Gestacijska vreća mm	Embrionalni odjek mm	HCG IU/L
32	4 ⁴ / ₇	3 mm	-	1.700
35	5	5,5 mm	-	4.100
40	5 ⁵ / ₇	10 mm	2 mm	13.700
45	6 ³ / ₇	15 mm	6-7 mm	29.100
50	7 ¹ / ₇	20 mm	10 mm	56.900
55	7 ⁶ / ₇	25 mm	15 mm	82.000
60	8 ⁴ / ₇	30 mm	21 mm	85.000

Tablica 6. Pravilan porast GV i EO u ranoj trudnoći

Bae i suradnici su analizirali prognostičku vrijednost UZV nalaza u 1051 trudnoće nakon IVF-a. Pregledi su bili 33-36 dana poslije aspiracije jajnih stanica – AJS (ovulacije), odnosno 5-6 tjedana trudnoće. Utvrdili su:

Nalaz	Rizik za pobačaj
gestacijska vreća (mm) <ul style="list-style-type: none"> <8 mm 8-12 mm >12 mm 	<p>85,3%</p> <p>25,9%</p> <p>8,1%</p>
žumanjčana vreća (mm) <ul style="list-style-type: none"> <2 mm 2-6 mm >6 mm 	<p>80%</p> <p>10,8%</p> <p>80%</p>
aktivnost srca <ul style="list-style-type: none"> pozitivna negativna 	<p>9,5%</p> <p>87,5%</p>
sva 3 biljega <ul style="list-style-type: none"> uredno 	<p>6%</p>

Tablica 7. UZV nalazi i rizik za pobačaj (Bae)

Kada pacijentica krvari u ranoj trudnoći pobačaji su najčešće do 8 tjedana trudnoće (svega 3,5% kasnije). Učestalost SAB-a uz pozitivne nalaze na UZV-u je sljedeća:

- gestacijska vreća vidljiva - 11,5% SAB-a
- žumanjčana vreća vidljiva - 8,5%
- EO 5 mm - 7,2%
- EO 6-10 mm - 3,2%
- EO \geq 10 mm - 0,5%

Za nevijabilnu trudnoću govore nalazi: GV >13 mm bez ŽV i GV >17 mm bez EO.

Krvarenja su obilnija uz nevijabilne trudnoće.

Naši rezultati o krvarenjima u ranoj IVF trudnoći

Prikazujemo i naše početne rezultate istraživanja tijekom 8 godina (Poliklinika IVF i Klinika u Petrovoj). Trećina pacijentica izvjestilo je o krvarenjima iz uterusa u 538 IVF kliničkih trudnoća dijagnosticiranih prema prikazanim kriterijima.

N= 538 trudnoća – IVF/ICSI (2008. – 2015.)	
EPB (krvarenje u ranoj trudnoći)	Pojavnost
Pacijentica	182 (33,8%)
Trajanje od 5.-9. tjedna	151 (82,9%) pacijentica
Trajanje od 5.-12. tjedna	21 (11,5%) pacijentica
Broj epizoda krvarenja	2,7 (1-7) prosjek/raspon
Učestalost obilnijih krvarenja	19 (10,4%) pacijentica
Broj dana krvarenja	10,8 (2-21) prosjek/raspon
SCH subkorijalni hematom	73 (40,1%) pacijentica sa EPB
Pobačaja	62 (34,1%) pacijenata sa EPB
Pacijentica sa blizancima	97 (18,0%)
EPB u blizanaca	39 (40,2%) pacijentica
Vanishing twins	14 (14,4%) pacijentica s blizancima
Jednoplodne trudnoće	441 (82%)
EPB jednoplodne trudnoće	143 (32,4%) pacijentica s jednoplodnom TR

EPB – early pregnancy bleeding

Šimunić i sur. 2016.

Napominjemo da su pacijentice s IVF trudnoćama imale prosječno 34,2 godine, a ET smo prenašali 1,8 zametaka. Najviši rizik za spontani pobačaj imale su pacijentice koje su imale dvije i više epizoda obilnijeg

krvarenja, a koje su krvarile duže od 7 dana ukupno, te u ranoj IVF trudnoći krvarile crvenom krvlju. U njih je rizik sa SAB bio 64,8% (24/37). Kratkotrajni spotting i smeđi iscjedak, makar i višekratno donosi niži rizik za SAB - 30 pobačaja u 115 pacijentica (26,1%).

Od 182 pacijentice s EPB, krvarenja se po obilnosti pojavljuju s učestalošću:

A* spotting i oskudan smeđi iscjedak	115 (63,3%)
B*osrednje obilno smeđe do sukrvavo	48 (26,3%)
C* obilno krvarenje – ugrušci, dosta crvene krvi	19 (10,4%)

Rizik spontanog pobačaja u tim je skupinama različita –

A 30 (26,1%)/ B 19 (39,5%) / C 13 (68,4%).

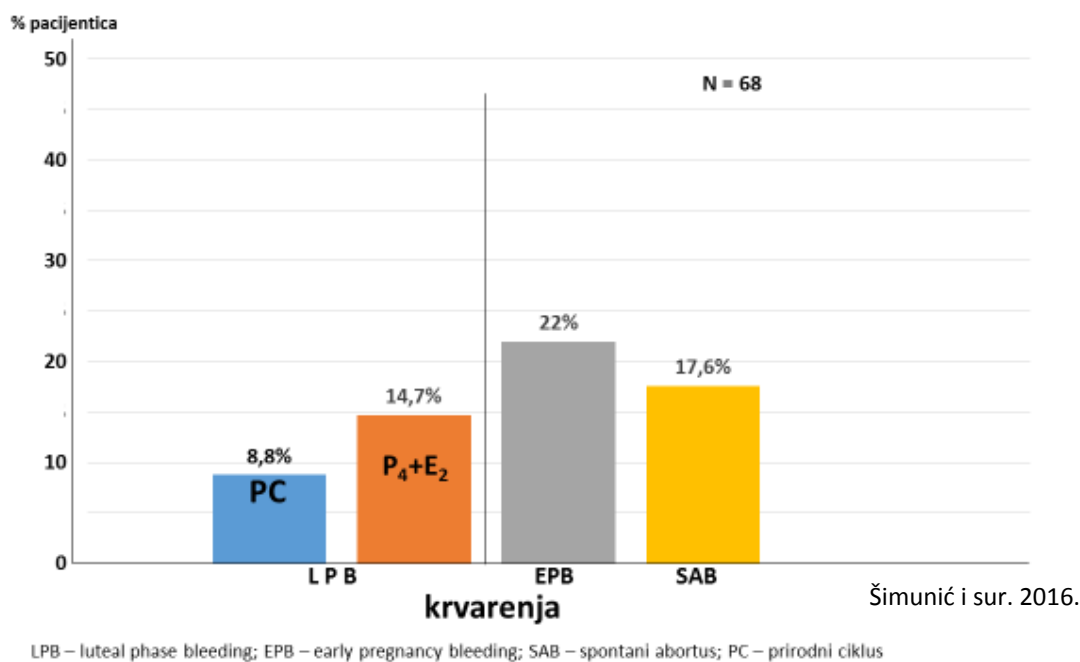
Subkorijalni hematoma veći od gestacijske vreće (> 20 mm) nađen u 22 pacijentice, donosi rizik za SAB od 45,4% (10/22).

Najniži rizik za spontani pobačaj kod EPB imaju pacijentice koje jednom ili ponavljano imaju uredne biljege za normalnu ranu trudnoću (vidi slike). Tada je uprkos krvarenju rizik svega 8,2%

Moguće razloge za tako česta krvarenja u IVF trudnoćama pokazali smo ranije u tablici. Valja podsjetiti da dio uzroka ostaje nepoznat. Načelno ih možemo tumačiti nesavršenim mehanizmima implantacije i placentacije u IVF uvjetima. Činjenica je da su nakon odmrznutog postupka (FET – freeze embryo transfer) krvarenja rjeđa, kako u prirodnom ciklusu tako i u trudnoći.

U 68 trudnoća nakon odmrzavanja embrija i FET-a, u prirodnom ili prirodnom ciklusu uz potporu (P₄+E₂) ili tzv. modificirani prirodni ciklus, učestalost krvarenja pokazuje slika 14.

Krvarenja u pripremi endometrija za kriopostupke i ranoj trudnoći nakon njih su značajno rjeđa.



Slika 14. Učestalost krvarenja u fazi žutog tijela i ranoj trudnoći nakon FET-a

Završno možemo ponoviti da u IVF postupcima:

- **u fazi žutog tijela** žene često krvare i uz potporu
 - 35-40% uz progesteron vaginalno
 - 25% uz IM progesteron
 - 22-28% uz kombinaciju (P4 vag + didrogesteron ili estradiol)
- **u ranoj trudnoći** nakon IVF-a učestalost je EPB
 - 30-40% uz potporu progesteronom
 - 38% u blizanačkoj trudnoći
 - 30% jednoplodne trudnoće

Rizik za spontane pobačaje uz EPB postoji i umjereno je dodatno povišen:

- 16-20% za SAB u IVF trudnoćama
- 35% za SAB uz EPB
- rizik viši u jednoplodnim trudnoćama
- 20,9% uz kratotrajno EPB i spotting
- 64% za SAB kod obilnog krvarenja i većeg SCH
- 6,2% za SAB kod urednih nalaza biljega
- 80% svih SAB prije 8 tjedana trudnoće

Pacijentice koje krvare u ranoj trudnoći imaju i kasnije perinatalne rizike:

- preclampsija
- prijevremeni porođaj

- prerano prsnuće vodenjaka
- zastoj rasta djeteta (IUGR)
- abrupcija posteljice.

Ti su rizici viši (2-3x) uz obilnija i dugotrajnija EPB.

Kada se UZV pregledom utvrde uredna aktivnost srca embrija tada je rizik za pobačaj svega 5%. Ipak kod ponavljanih ranih SAB i uz dokazane kucajeve embrionalnog srca rizik za novi pobačaj ostaje visok 20-25%.

Upitno je da li su krvarenja češća u razdoblju implantacije ili očekivane menstruacije. Žene koje su krvarile u fazi žutog tijela češće bilježe krvarenje i u ranoj trudnoći (61%). Progesteron u krvi 80-400 nmol/L i razina estradiola >300 pg/ml u 85% slučajeva ukazuju na urednu trudnoću.

Literatura

- Šimunić V. i sur. Reprodukcijska endokrinologija i IVF, Školska knjiga, 2012.
- De Sutter P. i sur. Human Reproduction, 2006; 21: 1907.
- Pezeshki K. i sur. Fertility Sterility, 2000; 74: 504.
- Lambers MJ. Human Reproduction, 2007; 22: 275.
- Yanuskpolsky E. Fertility Sterility, 2011; 95: 617.
- Šimunić V. i sur. Fertility Sterility 2007.
- Casper R. i sur. Fertility Sterility 2016; 105: 867.
- Hofmann i sur. Fertility Sterility, 2000; 74: 609.
- Bae S. i sur. Fertility Sterility 2011; 96: 1145.
- Yuan Xi i sur. Reproductive Biomedicine online, 2016; 33: 197.
- Eaton J. i sur. Fertility Sterility, 2016; 106: 140.
- Tummers i sur. Human Reproduction, 2003; 18: 1720.
- Pillar R. i sur. Human Reproduction update, 2016; 22: 228.
- Jauniaux E. i sur. Reproductive Biomedicine online, 2015; 30: 268.
- Sites C. i sur. Reproductive Biomedicine online, 2015; 30: 319.
- Morse C. i sur. Fertility Sterility, 2016; 105: 1208.
- Oron K. i sur. Fertility Sterility, 2015; 103: 1526.
- Melnick A. i sur. Fertility Sterility, 2016; 105: 905.
- Hipp H. i sur. Fertility Sterility, 2016; 105: 722.
- McCoy T. i sur. Reproductive Biomedicine online, 2009; 19: 114.
- Lowler C. i sur. Fertility Sterility, 2011; 96: 505.
- Shapiro B. i sur. Reproductive Biomedicine online, 2012; 25: 248.
- Stone B., Fertility Sterility, 2006; 86: 1626.
- Chung K. i sur. Human Reproduction, 2006; 21: 823.
- Šimunić V. i sur. U pripremi.
- Grizelj V. i sur. Jug Ginekologija Opstetricija, 1981.; 21: 17.
- Šimunić V. i sur. Ginekologija, Ljevak, 2001.
- Kean, K. Reproductive Biomedicine online 2016; 33: 149.
- Poikkeus A. Human Reproduction 2002.; 17: 1901.
- Duan L. Archives of Gynecology Obstetrics 2011.; 283: 431.
- Hasan R. Obstetrics and Gynecology, 2009.; 114: 868.