Rani vitalni pokazatelji novorođenčadi rođene nakon metoda medicinski potpomognute oplodnje

Milas, Ana-Maria

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:525148

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Ana-Maria Milas

RANI VITALNI POKAZATELJI NOVOROĐENČADI ROĐENE NAKON METODA MEDICINSKI POTPOMOGNUTE OPLODNJE

Diplomski rad

Osijek, 2017.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Ana-Maria Milas

RANI VITALNI POKAZATELJI NOVOROĐENČADI ROĐENE NAKON METODA MEDICINSKI POTPOMOGNUTE OPLODNJE

Diplomski rad

Osijek, 2017.

Rad je ostvaren u: Kliničkom bolničkom centru Osijek, Klinici za pedijatriju, Zavodu za dječju neurologiju, genetiku, endokrinologiju i bolesti metabolizma.

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Silvija Pušeljić, specijalist pedijatar

Rad ima 29 listova i 10 tablica.

Svima koji su na neki način pridonijeli ovome, a osobito mom tati

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Novorođenče 1

1.1.1. Definicija, podijela i vitalne karakteristike zdravog novorođenčeta i indeks vitalnosti prema Apgarovoj ljestvici 1

1.1.2. Nedonošenost i čimbenici rizika 2

1.2. Medicinski potpomognuta oplodnja 4

1.2.1. Indikacije za medicinski potpomognutu oplodnju 4

1.2.2. Metode i komplikacije medicinski potpomognute oplodnje 5

1.3. Dosadašnje spoznaje o perinatalnom ishodu novorođenčadi rođene nakon MPO-a 5

2. CILJEVI 8

3. ISPITANICI I METODE 9

3.1. Ustroj studije 9

3.2. Ispitanici 9

3.3. Metode 9

3.4. Statističke metode 10

4. REZULTATI 11

4.1. Opći podatci o ispitanicima 11

4.2. Analiza karakteristika majki i tijeka trudnoće obiju skupina 13

4.3. Analiza karakteristika djece rođene nakon MPO-a i prirodnog začeća 15

4.4. Podjela po gestacijskoj dobi i trajanje trudnoće 16

5. RASPRAVA 17

6. ZAKLJUČCI 23

7. SAŽETAK 24

8. SUMMARY 25

9. LITERATURA 26

10. ŽIVOTOPIS 28

POPIS KRATICA

MPO – medicinski potpomognuta oplodnja

IVF – *in vitro* fertilizacija

ICSI – intracitoplazmatska injekcija spermija (engl. *intracytoplasmic sperm injection*)

IUI – unutarmaternična inseminacija

ET – prijenos embrija (engl. *embryo transfer*)

ZIFT – intratubarni transfer zigote (engl. *zygote intrafallopian transfer*)

GIFT – intratubarni transfer gamete (engl. *gamete intrafallopian transfer*)

TET – tubarni prijenos embrija (engl. *tubal embrio transfer*)

PAS – poremećaj autističnog spektra

1. UVOD

1.1. Novorođenče

1.1.1. Definicija, podijela i vitalne karakteristike zdravog novorođenčeta i indeks vitalnosti prema ljestvici po Apgarovoj

Prema općeprihvaćenom shvaćanju, novorođenče je dijete u prva četiri tjedna (28 dana) života. Ta definicija služi više zdravstveno-statističkoj svrsi; u biološkom smislu razdoblje novorođenčeta traje do završetka prilagodbe djeteta na izvanmaternične uvjete života, stoga nije moguće odrediti jedinstveno trajanje novorođenačkoga razdoblja. Fetus u maternici živi u mraku i relativnoj tišini, uz konstantnu temperaturu okoline i relativno stalne parcijalne tlakove respiracijskih plinova u tkivima. Novorođenačko je razdoblje doba najintenzivnijih fizioloških promjena koje se događaju u svim organskim sustavima djeteta. Najvažnije i najhitnije prilagodbe novorođenčeta na izvanmaternični život jesu disanje i oksigenacija, koje se moraju uspostaviti odmah u prvim sekundama samostalnoga života, potom slijede probavni, hematološki i renalni sustav. Prvim udahom i prekidom posteljičnih krvnih žila krvotok se mijenja, te ta prijelazna faza novorođenačkoga krvotoka obično traje od rođenja najmanje 4 sata, ali ne dulje od 12 sati. (1, 2)

Gestacijska dob novorođenčeta računa se od prvoga dana posljednje menstruacije majke. Regularno je trajanje trudnoće 40 tjedana, odnosno 280 dana (10 lunarnih mjeseci) (2).

Prema gestacijskoj dobi novorođenčad dijelimo na donošenu, nedonošenu i prenešenu novorođenčad. Donošeno dijete ili terminski rođeno dijete ono je koje se rodi nakon navršenih 37 tjedana (259 dana) do 42 tjedna (293 dana) trajanja trudnoće.

Nedonošče je svako novorođenče rođeno prije 37. tjedna (258 dana) trajanja trudnoće. Nekada se kao nedonošeno označavalo svako novorođenče s porođajnom težinom manjom od 2500 grama, no danas se zna da porođajna masa, gestacijska dob i zrelost novorođenčeta nisu istoznačni pojmovi, stoga nedonoščad dijelimo u dvije skupine. U prvu skupinu ubraja se ona nedonoščad koja se unutarmaternično normalno razvijala, ali je porod nastupio prije kraja 37. tjedna trudnoće i to je nedonoščad koja se uklapa u suvremenu. U drugu skupinu ubraja se nedonoščad koja je unutarmaternično sporije rasla i čija rodna težina ne odgovara gestacijskoj dobi, a mogu biti rođeni prije ili poslije navršenog 37. tjedna trudnoće. Granica sposobnosti

nedonoščeta za izvanmaternični život danas je postavljena na 22 tjedna gestacije i rodnu težinu od 500 grama (1). Skupina nedonoščadi smatra se posebno ugroženom skupinom zbog nezrelosti organizma te sporije prilagodbe na izvanmaternične uvjete, a poznato je da važnu ulogu u prijevremenom porodu ima neprepoznata, latentna unutarmaternična infekcija (3).

Prenešeno je novorođenče ono rođeno nakon 42. tjedna trudnoće (1).

Gestacijska dob nakon rođenja može se procijeniti prema zrelosti određenih tjelesnih obilježja (prema Petrussi), gdje broj bodova prema skupinama (boja kože, oblik uške, izgled prsne bradavice, položaj testisa, veličina velikih usana, brazde na tabanu) pribrojeno 30 daje gestacijsku dob u tjednima.

Podjela novorođenčadi prema stanju uhranjenosti zasniva se na svrstavanju novorođenčadi u centilne krivulje koje su dobivene mjerenjem velikoga broja novorođenčadi iz pažljivo odabrane populacije i stavljaju u odnos tjedan gestacije i težinu novorođenčeta. Donja krivulja označava 10. centilu, a gornja 90. centilu. Normalno uhranjena ili eutrofična novorođenčad sva su djeca koja u svojoj gestacijskoj dobi imaju težinu koja pada između 10. i 90. centile.

Zdravo donošeno novorođenče u našoj populaciji rađa se s težinom između 3000 i 4200 grama (prosjek 3400 grama) te duljine između 49 i 51 cm.

Tablica 1. Indeks vitalnosti novorođenčeta prema ljestvici po Apgarovoj

Bodovi			
	2	**1**	**0**
Boja kože	ružičasta	trup ružičast, okrajine modre	modra ili blijeda
Disanje	pravilno ili snažan plač	grčevito hvatanje zraka ili slab plač	ne diše, ne viče
Tonus mišića	dobar, obilna spontana motorika	oslabljen, usporena motorika	mlohav, nepokretan
Refleksna podražljivost	plač, pokret	grimase, slab pokret	nema odgovora
Frekvencija pulsa pupkovine ili srca	>100, dobro punjen puls	< 100, slabo punjen	nema pulsa, ne čuju se akcije srca

Vitalni pokazatelji odraz su životnih funkcija novorođenčeta te su bitan indikator promjena u organizmu i sposobnosti prilagodbe novorođenčeta na izvanmaternični život. Za brzu procjenu vitalnosti novorođenčeta koristi se bodovanje po ljestvici po Apgarovoj (Apgar-

zbroj (Tablica 1). Prvi pregled novorođenčeta obavlja se točno 60 sekundi nakon rođenja i ponavlja se pet minuta nakon rođenja te je prilikom njega potrebno procijeniti vitalnost i prilagodbu novorođenčeta na izvanmaternične uvjete i odrediti Apgar-zbroj, procijeniti kliničku zrelost i gestacijsku dob prema Petrussi. Vitalni parametri ocjenjuju se s dva, jedan ili nula bodova. Djeci koja u prvoj ili petoj minuti imaju 8 do 10 bodova ne trebaju nikakve mjere oživljavanja. Djeca koja prilikom bodovanja imaju 4 – 7 bodova smatraju se umjereno ugroženima, dok djeci koja imaju 3 boda ili manje trebaju mjere oživljavanja i njihove vitalne funkcije smatraju se deprimiranima. Normalna srčana akcija novorođenčeta iznosi više od 100 otkucaja u minuti i puls je dobro punjen. Frekvencija disanja novorođenčeta veća je no kod odrasle dobi i broj respiracija kreće se od 30 do 50 u minuti.

1.1.2. Nedonošenost i čimbenici rizika

Prijevremeni porod danas se može smatrati sindromom multifaktorijalne etiologije koji vodi do povećanog fetalnog mortaliteta i morbiditeta. Prilikom porođaja imunološki sustav djeteta dolazi u dodir s brojnim antigenima okoliša te postupno jača svoju funkciju. Nedonoščad, osobito ona rođena prije 32. tjedna trudnoće, tijekom trudnoće nisu bila u mogućnosti primiti dovoljnu količinu majčinih imunoglobulina, a uz to i nisu na prehrani majčinim mlijekom te su znatno ugroženija od infekcija u odnosu na djecu rođenu u terminu i hranjenu majčinim mlijekom (4, 5).

Zdravo, donošeno novorođenče sposobno je kompenzirati hipoksični stres koji se odvija prilikom urednog poroda, no nedonošče nije, stoga je prijevremeni porođaj vrlo značajan čimbenik za nastanak moždanih oštećenja. Primijećeno je da više od 10 % novorođenčadi rođene prije 37. tjedna trudnoće ima neurološka oštećenja, koja mogu varirati od intelektualnih poteškoća do cerebralne paralize, a kod izrazito nezrele nedonoščadi taj je postotak i veći. Istraživanja su pokazala da gotovo dvostruko više prijevremeno rođene djece sa sepsom ima teža neurološka oštećenja u odnosu na prijevremeno rođenu djecu koja nisu imala sepsu (3, 6). Posljedično nedovoljnoj prehrani u neposrednom postnatalnom razdoblju, kao i posebnim uvjetima života u inkubatoru, nedonošena djeca osim grubih neuromotornih oštećenja razvit će i spektar jedva primjetnih motoričkih i senzornih poremećaja poznatih pod nazivom „minimalna cerebralna oštećenja“. Ta oštećenja očituju se u kasnijoj životnoj dobi u obliku smanjenih mentalnih funkcija i sposobnosti učenja te smetnji ponašanja (1, 7).

1.2. Medicinski potpomognuta oplodnja

Medicinski potpomognuta oplodnja (MPO, medicinski asistirana humana reprodukcija, asistirana reprodukcija) skup je postupaka kojima se kontrolira i pomaže transport gameta, oplodnja jajne stanice, implantacija te razvitak trudnoće, te se primjenjuje kod parova koji su u reprodukcijskom razdoblju i kod kojih uz redovite, nezaštićene spolne odnose tijekom godinu dana ne dođe do željene trudnoće. Prvo dijete začeto umjetnom oplodnjom rođeno je 1978. godine, a do danas je tom metodom liječenja rođeno više od 100 tisuća djece diljem svijeta. MPO primjenjuje se kada su se sve ostale metode u liječenju dokazane neplodnosti jednog ili obaju partnera pokazale neuspješnima i obično se kreće od jednostavnijih ka složenijim metodama liječenja (8, 9).

1.2.1. Indikacije za medicinski potpomognutu oplodnju

Dokazano je da se neplodnost javlja kod 7 % populacije žena mlađih od 25 godina i rapidno raste povećanjem životne dobi. 22 % žena od 35 do 39 godina biti će neplodno, dok je incidencija neplodnosti kod žena iznad 40. godine života čak 29 %. Kod muškaraca se spermiji proizvode do duboke starosti, no oplođujuća sposobnost, kao i kvaliteta spermija, opadaju nakon 55. godine života. (4)

Najčešće indikacije za *in vitro* oplodnju (IVF) jesu: tubarna neplodnost (2 godine nakon salpingoplastike), endometrioza III. i IV. stadija, recidiv endometrioma te liječenje neplodnosti koje traje dulje od tri godine. Također, IVF metoda je izbora za idiopatsku neplodnost, udružene uzroke neplodnosti i za žene starije od 36 godina. Intracitoplazmatska injekcija spermija (ICSI) metoda je izbora za liječenje muške neplodnosti. Također, ICSI ima prednost nad IVF-om kod neejakuliranog sjemena, onkofertilitetnih postupaka te ako je prisutan ponavljani neuspjeh IVF-a. Uvjetno se može raditi i genetska analiza (9). Tek se nakon šest lijekovima induciranih ovulacija koje nisu rezultirale trudnoćom usmjerava na IVF (8, 9). Prema Šimuniću, najveći uspjeh IVF-a imaju žene ispod 30 godina, kod kojih je stopa uspješnosti preko 40 %. Kod žena od 30 do 34 godine ona iznosi 40 %, dok je kod žena od 35 do 39 godina stopa uspješnosti 30 %. Kod žena koje imaju 40 godina ili više stopa uspješnosti IVF-a manja je od 10 % (9).

1.2.2. Metode i komplikacije medicinski potpomognute oplodnje

Metode medicinski potpomognute oplodnje jesu: unutarmaternična inseminacija, odnosno unošenje sjemena supruga u maternicu (IUI), intratubarna inseminacija, odnosno unošenje sjemena supruga u jajovode (ITI), izvantjelesna oplodnja, odnosno *in vitro* fertilizacija (IVF) i prijenos zametka, odnosno embrio-transfer (ET), prenošenje zigote (ZIFT), gamete (GIFT) ili embrija (TET) u jajovod, smrzavanje i odmrzavanje zametka i prijenos u maternicu (krioprezervacija) te mikroinjekcija spermija u jajnu stanicu (intracitoplazmatska injekcija spermija, ICSI). Cilj medicinski potpomognute oplodnje je stvaranje uspješnih uvjeta za spajanje muške i ženske spolne stanice, začeće i iznošenje zdrave trudnoće te porađanje zdravog djeteta. Svaki se drugi ishod u današnje vrijeme smatra neuspjehom (8).

Izvantjelesna oplodnja, odnosno *in vitro* fertilizacija temeljna je metoda potpomognute oplodnje i njome se zaobilaze jajovodi jer se spajanje gameta događa izvan ljudskog tijela. Metoda obuhvaća pripremu pacijenta, indukciju ovulacije, kontrolu rasta folikula (ili više njih) i aspiraciju zrelih jajnih stanica 24 – 36 sati od sazrijevanja folikula. Potom se jajne stanice, skupa sa sjemenom, pripreme u laboratoriju i na hranjivom mediju dođe do oplodnje. Zametak se kontrolira i kada bude spreman, što se uglavnom događa 2. ili 3. dan nakon aspiracije, prenosi se u maternicu žene i kontrolira se uspješnost te po potrebi pripomogne žutom tijelu. U to vrijeme zametak je najčešće dvostanični do četverostanični (8, 9).

Sukladno Zakonu o medicinski potpomognutoj oplodnji, koji je Vlada Republike Hrvatske donijela u prosincu 2012. godine, dopušteno je prenijeti najviše dva, a iznimno tri zametka (10).

Kao najčešća komplikacija pri aspiraciji jajnih stanica navodi se neuspjeh aspiracije, zatim upala zdjeličnih organa, intraperitonealno krvarenje te krvarenje iz rodnice. Od nepoželjnih učinaka induktora ovulacije najčešće se javljaju višestruke trudnoće, zatim sindrom hiperstimulacije, izvanmaternična trudnoća te nuspojave uzimanja lijekova (9).

1.3. Dosadašnje spoznaje o perinatalnom ishodu novorođenčadi rođene nakon MPO-a

Nakon začeća i rođenja prvog djeteta nakon postupka medicinski potpomognute (izvantjelesne) oplodnje 1978. godine logično su se nametnula pitanja kakav je tijek tih

trudnoća, neonatalni ishod te rast i razvoj te djece. Nakon više od tri desetljeća iskustva s medicinski potpomognutom oplodnjom postoje relevantna istraživanja na nacionalnim razinama koja, bez obzira na metodologiju, egzaktno odgovaraju na navedene nedoumice. Prema različitim procjenama do danas je rođeno više od četiri milijuna djece začete postupkom izvantjelesne oplodnje te udio djece rođene poslije IVF-a u populaciji novorođenčadi iznosi 2 – 4 %. Iz brojnih do sada provedenih studija može se primijetiti kako su žene koje liječe neplodnost različite od žena u općoj populaciji te njihova viša dob, niži paritet, komorbiditeti, kao i uzroci neplodnosti ubrajaju se u rizične čimbenike za lošiji perinatalni ishod. U Hrvatskoj se postupak izvantjelesne oplodnje i prijenosa zametka provodi od 1983. godine, te je od 1983. do 2003. godine na Klinici za ženske bolesti i porode u Petrovoj u Zagrebu izvedeno preko 18000 postupaka, a rođeno gotovo 7000 djece (11).

Brojnim istraživanjima utvrđeno je da unutar populacije rođene nakon postupka IVF-a postoji znatno veća učestalost porođaja dovršenih carskim rezom, nedonoščadi, kao i djece koja nakon rođenja budu smještena na jedinice intenzivnoga liječenja, gdje u prosjeku ostaju duže nego djeca iz opće populacije. Analizom perinatalnog ishoda 433 poroda i 636 novorođenčadi nakon izvantjelesne oplodnje i transfera embrija u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb u trogodišnjem razdoblju (2000. – 2003.) potvrđena je veća ugroženost djece nakon IVF-ET postupka u odnosu na djecu iz opće populacije (spontano začeće). U trudnoćama iz IVF-ET skupine kao način dovršenja poroda dominira carski rez, suprotno tome, u kontrolnoj skupini dominira vaginalni porod. Unutar IVF skupine bilo je znatno više višeplodnih trudnoća u odnosu na kontrolnu skupinu, a novorođenčad je imala manju porodnu masu, gestacijsku dob te duže boravila na jedinici intenzivne njege neposredno nakon rođenja. Također, primijećeno je da u skupini djece rođene iz medicinski potpomognute oplodnje postoji veća učestalost perinatalnog mortaliteta i prirođenih malformacija u odnosu na opću populaciju. Ti čimbenici svrstavaju takve trudnoće u visokorizične i one zahtjevaju poseban nadzor i pozornost (11). Na temelju tog istraživanja može se zaključiti da je nakon izvantjelesne oplodnje znatno veća mogućnost višeplodne trudnoće, no i jednoplodne trudnoće nakon medicinski potpomognute oplodnje smatraju se visokorizičnima.

Usporedbom 283 poroda i perinatalnog ishoda jednoplodnih IVF trudnoća s isto toliko spontano začetih jednoplodnih trudnoća kod prvorotki starosti 35 godina i više od 2006. do 2009. godine u Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice u Zagrebu Tomić V. i Tomić J. primijetili su povećanu učestalost carskog reza i prijevremenog rođenja u skupini IVF trudnoća u odnosu na kontrolnu skupinu. Zaključak da IVF jednoplodne trudnoće kod starijih

prvorotki imaju veći perinatalni rizik povezan s navedenim čimbenicima pridonosi konzistentnosti dosadašnjih sličnih istraživanja provedenih u Republici Hrvatskoj (12).

Na europskoj je razini također provedeno više istraživanja koja svojim rezultatima ne odstupaju od onih provedenih u Hrvatskoj. Pokazano je da su metode potpomognute oplodnje pridonijele većem broju višeplodnih trudnoća, ponajprije blizanačkih, zatim triplodnih i četveroplodnih (13). Posljednje spoznaje iz tog područja ukazuju na nizak, ali moguć rizik nastanka neuroloških bolesti kod djece rođene nakon metoda medicinski potpomognute oplodnje. Studije su pokazale da djeca rođena nakon izvantjelesne oplodnje imaju povećan rizik za nastanak cerebralne paralize, kao i različitih poremećaja uslijed genomskog utiska. Ta djeca imala su veću potrebu za neurorehabilitacijom u odnosu na kontrolnu skupinu, osobito djeca rođena iz višeplodnih trudnoća (14, 15). Poznato je da određeni prenatalni faktori imaju važnu ulogu u nastanku različitih poremećaja, pa je tako postojala i pretpostavka o mogućoj povezanosti poremećaja autističnog spektra (PAS) i izvantjelesne oplodnje, no rezultati studija bili su nekonzistentni. Novije epidemiološke studije koje su uključivale veće populacije pokazale su kako IVF nije povezan s autizmom, već sa smanjenim intelektualnim sposobnostima te djece (16).

Perinatalni ishodi novorođenčadi rođene nakon metoda medicinski potpomognute oplodnje razlikuju se i među samim metodama medicinski asistirane reprodukcije, pa je tako pilot studija provedena u Beču od 2003. do 2009. godine u ustanovi tercijarne zdravstvene zaštite pokazala lošiji perinatalni ishod (manja gestacijska dob, manja porođajna težina, niže vrijednosti Apgara) kod djece rođene nakon ICSI metode u odnosu na djecu rođenu nakon IVF-ET-a (17). Iako kod djece začete IVF-ET metodom nije primjećena povezanost s autizmom u odnosu na opću populaciju, kod djece začete ICSI metodom rizik za PAS bio je znatno viši u odnosu na IVF (18).

Zbog nemogućnosti začeća prirodnim putem, majke djece začete izvantjelesnom oplodnjom često razviju depresiju. Prenatalna, ali i postnatalna depresija rizični je čimbenik za nastanak autizma, što je potvrdila i studija provedena na 4429 slučajeva. Dokazano je da anamneza depresije tijekom trudnoće povećava rizik za PAS kod potomaka za oko 60 %, kao i upotreba selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina tijekom trudnoće (19, 20).

Sukladno navedenim spoznajama, opravdana je tvrdnja da perinatalni ishod nakon izvantjelesne oplodnje ne može biti jednak ishodu nakon spontanog začeća, uzevši u obzir bolesti i stanja koja su dovela do potrebe za medicinski potpomognutom oplodnjom.

2. CILJEVI

Ciljevi su ovog istraživanja:

- utvrditi postoji li razlika između perinatalnog ishoda novorođenčadi koja su začeta postupkom *in vitro* fertilizacije i ishoda novorođenčadi nakon prirodnog začeća
- utvrditi postoji li razlika u karakteristikama (dob, spol, paritet) majki koje su začele postupkom *in vitro* fertilizacije i onih koje su začele prirodno
- utvrditi postoji li razlika u tijeku trudnoće (komplikacije, način poroda) majki koje su začele postupkom *in vitro* fertilizacije i onih koje su začele prirodno.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je oblikovano kao trogodišnje istraživanje parova (studija slučajeva i kontrola) (21).

3.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno u Klinici za ginekologiju te na Zavodu za intenzivno liječenje i neonatologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

U istraživanje su uključena sva novorođenčad koja su rođena iz trudnoća nakon medicinski potpomognute oplodnje te prvo sljedeće novorođenče rođeno nakon prirodnog začeća u Kliničkom bolničkom centru Osijek od 1. 1. 2014. do 31. 12. 2016. godine.

Kriteriji za uključivanje ispitanika u istraživanje bili su sljedeći:

- dijete rođeno nakon metoda medicinski potpomognute oplodnje (IVF-ET)
- prvo sljedeće dijete rođeno nakon prirodnog začeća

Analizirano je ukupno 240 trudnoća, od čega je u skupinu slučajeva pripalo 120 trudnoća nakon *in vitro* fertilizacije, a u skupinu kontrola 120 trudnoća nakon oplodnje prirodnim putem. Budući da je među ubrojenim trudnoćama bilo višeplodnih trudnoća, u istraživanje je uključeno ukupno 277 ispitanika.

3.3. Metode

Iz rađaonskih protokola rodilišta Klinike za ginekologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek prikupljeni su podatci koji su sadržavali: ime i prezime majke, dob, zanimanje, bračni status, podatke o paritetu (broj porođaja, broj pobačaja), prateće komorbiditete, tijek trudnoće te komorbiditete za vrijeme trajanja trudnoće, zahvate koji su učinjeni pri porodu te način i

dovršenje poroda i podatci o vitalnim karakteristikama novorođenčeta (spol, ime, rodna masa, rodna dužina, Apgar zbroj, pH, perinatalni mortalitet).

3.4. Statističke metode

Podatci su analizirani statističkim postupcima ispitivanja razlika i povezanosti pomoću statističkog programa SPSS 17.0. Srednje vrijednosti kontinuiranih varijabli izražene su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom za normalno distribuirane varijable te medijanom i interkvartilnim rasponom za varijable koje se ne raspodjeljuju normalno. Za utvrđivanje razlika između dvaju nezavisnih uzoraka korišten je Mann-Whitneyjev U test za neparametrijsku raščlambu. Za utvrđivanje razlika među proporcijama između dvaju nezavisnih uzoraka korišten je χ^2 test. Statistička značajnost prihvaćena je za $p < 0,05$.

4. REZULTATI

4.1. Opći podatci o ispitanicima

U istraživanju je sudjelovalo 240 majki koje su podijeljene u dvije jednake skupine. Aritmetička sredina dobi majki iznosila je 30,4 godina sa standardnom devijacijom od 5,8 godina. Prema stručnoj spremi većina majki je srednje ili niže stručne spreme (60,4 %), a prema bračnom statusu većina ih je udana (86,2 %). Prethodno značajno veći udio (65,0 %) majki nisu bile trudne, a prethodno je abortus imalo njih 20,4 %. Najveći udio trudnoća rezultirao je jednim plodom (85,0 %), blizanačkih je bilo 14,2 %, a tripleta je bilo u dvije trudnoće (0,8 %). Tijekom trudnoće, većina majki nije imala komplikacije (62,5 %). **(**Tablica 2).

Tablica 2. Opće karakteristike majki

		Broj (%) majki	p*
Skupina	Kontrola	120 (50,0)	> 0,999
	In vitro fertilizacija	120 (50,0)	
Struka	Visoka ili viša stručna sprema	95 (39,6)	0,001
	Srednja ili niža stručna sprema	145 (60,4)	
Bračni status	Neudana	33 (13,7)	< 0,001
	Udana	207 (86,2)	
Prethodna trudnoća	Ne	156 (65,0)	< 0,001
	Da	84 (35,0)	
Prethodni abortus	Ne	191 (79,6)	< 0,001
	Da	49 (20,4)	
Broj plodova	Jedan	204 (85,0)	< 0,001
	Blizanačka	34 (14,2)	
	Trojke	2 (0,8)	
Način poroda	carski rez	126 (52,5)	0,439
	vaginalni porod	114 (47,5)	
Komplikacije u trudnoći	Ne	150 (62,5)	< 0,001
	Da	90 (37,5)	

*χ^2 test

Više djece rođeno je iz trudnoća nakon *in vitro* fertilizacije, njih 157; χ^2 test (p = 0,025). Prema spolu, nešto je više rođeno muške (51,3 %), u odnosu na žensku (48,7 %) djecu; χ^2 test (p = 0,674). (Tablica 3).

Tablica 3. Razdioba djece s obzirom na skupinu i spol

		Broj (%) djece	p*
Skupina	Kontrola	120 (43,3)	0,026
	In vitro fertilizacija	157 (56,7)	
Spol	M	142 (51,3)	0,674
	Ž	135 (48,7)	

*χ^2 test

Medijan prosječnog Apgar zbroja iznosio je 10, gestacijske dobi 36,5 tjedana, a medijan rodne mase iznosio je 3100 grama, rodne duljine 49, a pH 7,32. (Tablica 4).

Tablica 4. Opće karakteristike djece

	Medijan (interkvartalni raspon)
Apgar	10 (10 – 10)
Gestacijska dob	36,5 (22,29 – 38,57)
RM	3100 (2570 – 3560)
RD	49 (46 – 50)
pH	7,32 (7,28 – 7,35)

*χ^2 test

4.2. Analiza karakteristika majki i tijeka trudnoće obiju skupina

Tablica 5. Karakteristike majki prema načinu oplodnje

		Kontrola (n = 120)	*In vitro* fertilizacija (n = 120)	p*
Dob [aritmetička sredina (standardna devijacija)]		30,39 (5,8)	34,83 (3,9)	< 0,001†
Struka [broj (postotak)]	Visoka ili viša	29 (24,2)	66 (55,0)	< 0,001
	Srednja ili niža	91 (75,8)	54 (45,0)	
Bračni status	Neudana	23 (19,2)	10 (8,3)	0,024
	Udana	97 (80,8)	110 (91,7)	
Prethodna trudnoća	Ne	52 (43,3)	104 (86,7)	< 0,001
	Da	68 (56,7)	16 (13,3)	
Broj plodova	Jedan	120 (100,0)	84 (70,0)	< 0,001
	Blizanačka	0 (0)	34 (28,3)	
	Trojke	0 (0)	2 (1,7)	
Komplikacije u trudnoći	Ne	90 (75,0)	60 (50,0)	< 0,001
	Da	30 (25,0)	60 (50,0)	

*χ^2 test, †Man-Whitneyjev U test

Usporedbom karakteristika majki prema načinu koncepcije, statistički značajna razlika pronađena je u svim karakteristikama. Značajno starije bile su majke koje su začele *in vitro* fertilizacijom u odnosu na kontrolnu skupinu; Man-Whitneyjev U test ($p < 0,001$). U skupini trudnoća nakon *in vitro* fertilizacije, značajno je bilo više majki sa visokom ili višom stručnom spremom; χ^2 test ($p < 0,001$), a prema bračnom statusu, mnogo je manje neudanih u istoj skupini (8,3 %). Statistički značajne razlike pronađene su i u prethodnoj trudnoći, gdje je

vidljivo kako je značajno više majki u kontrolnoj skupini imalo prethodno barem jednu trudnoću χ^2 test ($p < 0,001$). Promatrajući udjele broja plodova, vidljivo je da su sve višeplodne trudnoće prisutne u skupini trudnoća nakon *in vitro* fertilizacije, χ^2 test ($p < 0,001$) te da su značajno više komplikacija za vrijeme trudnoće imale majke koje su začele IVF-om, χ^2 test ($p < 0,001$). (Tablica 5).

Nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti prethodnih abortusa, prema skupinama majki. (Tablica 6).

Tablica 6. Usporedba prethodnih abortusa prema skupinama majki

		Kontrolna Broj (%) majki	*In vitro* fertilizacija Broj (%) majki	p*
Abortus	Ne	95 (79,2)	96 (80,0)	> 0,999
	Da	25 (20,8)	24 (20,0)	

* χ^2 test

Statistički značajne razlike pronađene su u načinu poroda prema skupinama, χ^2 test ($p < 0,001$). Značajno je više carskih rezova među porodima u skupini trudnoća nakon *in vitro* fertilizacije. (Tablica 7).

Tablica 7. Način poroda prema skupinama

	Broj (%) ispitanica		
	Kontrolna	*In vitro* fertilizacija	p*
Carski rez	43 (35,8)	83 (69,2)	< 0,001
Vaginalnli	77 (64,2)	37 (30,8)	

*χ^2 test

4.3. Analiza karakteristika djece rođene nakon MPO-a i prirodnog začeća

Usporedbom karakteristika djece prema načinu začeća, statistički značajne razlike nisu pronađene u spolu među skupinama. Značajne razlike pronađene su u udjelu nendonoščadi, koji je u skupini začetoj IVF-om iznosio 39,5 %, a u kontrolnoj 12,7 %, χ^2 test ($p < 0,001$). Značajne razlike pronađene su među svim numeričkim varijablama, osim u medijanu vrijednosti pH ($p = 0,747$). Medijan rodne mase iznosio je u kontrolnoj skupini 3350 grama, a u IVF skupini 2880 grama. Medijan gestacijske dobi u kontrolnoj skupini iznosio je 38,14 tjedana, a u IVF-u 35,57 tjedana. Unatoč jednakom medijanu prosječnog Apgar zbroja, razlika se nalazi u interkvartilnom rasponu, koji je u skupini *in vitro* fertilizacije pomaknut prema nižim vrijednostima. (Tablica 8).

Tablica 8. Karakteristike djece prema načinu koncepcije

		Kontrola	*In vitro* fertilizacija	
		Broj (%) djece		p*
Spol	Muški	66 (55,5)	76 (48,4)	0,338
	Ženski	54 (45,5)	81 (51,6)	
Prematurus	Ne	105 (88,2)	95 (60,5)	< 0,001
	Da	14 (12,7)	62 (39,5)	
		median (25,00 – 75,00)		p†
RM		3350 (3000 – 3785)	2880 (2114 – 3330)	< 0,001
Gestacijska dob		38,14 (28,71 – 39,29)	35,57 (22,29 – 37,57)	< 0,001
Apgar prosječni		10 (10 – 10)	10 (9,5 – 10)	0,017
pH		7,32 (7,29 – 7,35)	7,32 (7,28 – 7,35)	0,747

*χ^2 test, †Man-Whitneyjev U test

4.4. Podjela po gestacijskoj dobi i trajanje trudnoće

Statistički značajna razlika pronađena je u učestalosti nedonošenosti. Značajno više terminske djece nalazi se u kontrolnoj skupini. (Tablica 9).

Tablica 9. Razdioba djece prema gestacijskoj dobi

	Kontrola	*In vitro* fertilizacija	p
	Broj (%) djece	Broj (%) djece	
22 – 25	0 (0,0)	9 (5,7)	< 0,001
26 – 29	1 (0,8)	10 (6,4)	
30 – 33	3 (2,5)	12 (7,6)	
34 – 36	10 (8,4)	31 (19,7)	
37+	105 (88,2)	95 (60,5)	

*Fisherov egzaktni test

Najkraća trudnoća u kontrolnoj skupini trajala je 28,71 tjedana, a u skupini *in vitro* fertilizacija 22,29 tjedna. (Tablica 10).

Tablica 10. Trajanje trudnoće u skupinama

	Broj ispitanika	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
Kontrolna	119	38,92	2,06	28,71	42,14
In vitro fertilizacija	157	36,22	4,39	22,29	40,86

5. RASPRAVA

Medicinski potpomognuta oplodnja skup je postupaka kojima se različitim metodama pomaže transport gameta i oplodnja jajne stanice te danas predstavlja suvremenu metodu u liječenju neplodnosti. Postoji više metoda kojima se može liječiti neplodnost, a najčešće su među njima IVF i ICSI (9). Prvo dijete začeto umjetnom oplodnjom rođeno je 1978. godine i proteklo je relativno dugo razdoblje do prvih značajnijih istraživanja koja su pokazala vitalne karakteristike djece začete umjetnom oplodnjom u odnosu na djecu začetu prirodnim putem (8, 9). Prema rezultatima Europskog registra iz 2007. godine broj postupaka medicinski potpomognute oplodnje u Europi neprestano raste, ali ranije smanjenje broja prenesenih zametaka i učestalost višestrukih trudnoća nije se nastavila (12).

U Republici Hrvatskoj prvi se postupak MPO-a proveo samo pet godina nakon onog na svjetskoj razini, te se do 2003. godine na Klinici za ženske bolesti i porode u Petrovoj u Zagrebu rodilo gotovo 7000 djece začete nekom od metoda medicinski potpomognute oplodnje (11).

Opservacija djece rođene nakon MPO-a navela je kliničare na zaključak da su, u usporedbi s djecom iz opće populacije, ta djeca manje gestacijske dobi, niže rodne mase, imaju više popratnih komorbiditeta, a zamjećeno je kako su i karakteristike majki čija je trudnoća rezultat *in vitro* fertilizacije drugačije od onih koje su začele prirodno. Budući da sama medicinski potpomognuta oplodnja tek sada ima dovoljno dugu povijest da bi se mogao utvrditi omjer korisnosti i štetnosti, ova studija bit će izvrstan temelj za daljnja prospektivna istraživanja koja su nužna kako bi se prikazale sličnosti, odnosno razlike s djecom iz opće populacije.

Proučavanjem literature potvrđene su gore navedene pretpostavke jer su dostupni radovi i istraživanja ukazivali na točnost zaključaka.

Istraživanje vitalnih karakteristika novorođenčadi rođene nakon metoda medicinski potpomognute oplodnje u Kliničkom bolničkom centru Osijek do sada nije učinjeno, iako se u toj ustanovi medicinski potpomognuta oplodnja izvodi prema najvišim standardima struke.

U istraživanju koje je provedeno od početka 2014. godine pa do kraja 2016. godine sudjelovalo je 240 majki, od čega 120 (50,00 %) onih koje su začele medicinski potpomognutom oplodnjom i 120 (50,00 %) onih koje su začele prirodno te su u ovom

istraživanju predstavljale kontrolnu skupinu. Statistički značajna razlika pronađena je u svim karakteristikama koje su uvrštene kao parametri u ovu studiju. U ovom istraživanju značajno su starije bile majke koje su začele IVF-om.

Sličan rezultat dobili su Vulić i suradnici (22). U toj studiji posebno je napravljena razdioba majki koje su imale jednoplodnu i blizanačku trudnoću, a obje skupine začele su MPO-om. Primjećeno je da je dob majki viša kod onih koje su imale jednoplodnu trudnoću (22).

U skupini IVF trudnoća, značajno je više bilo majki sa stručnom spremom iz skupine 1 ($p < 0,001$), a prema bračnom statusu, mnogo je manje neudanih u istoj skupini (8,30 %). Statistički značajne razlike pronađene su i u prethodnoj trudnoći, gdje je vidljivo da je značajno više majki u kontrolnoj skupini imalo prethodno barem jednu trudnoću. Promatrajući udjele broja plodova, vidljivo je da su sve višeplodne trudnoće prisutne u skupini trudnoća nakon *in vitro* fertilizacije te da su majke koje su začele *in vitro* fertilizacijom imale više komplikacija za vrijeme trudnoće. Sve navedeno upućuje na točnost zaključka da majke koje su začele nekom od metoda MPO-a (IVF-ET) imaju drugačije karakteristike u odnosu na opću populaciju.

Uspješno je dovršeno 120 trudnoća nakon MPO-a, iz kojih je od 162 ploda živorođeno 157 (96,90 %) djece. *In vitro* fertilizacija rezultirala je s 84 (70 %) jednoplodnih, 34 (28,30 %) blizanačke i 2 (1,67 %) troplodne trudnoće. U ovoj studiji parova u prirodnim začećima nije bilo blizanačkih niti višestrukih trudnoća.

Rezultat je očekivan i može se opravdati prijenosom više zametaka istovremeno, a trenutni zakon Republike Hrvatske ograničava prijenos zametaka na dva, iznimno tri (10). Takvi podatci slažu se s rezultatima Peterove studije, gdje je veća učestalost višeplodnih trudnoća u populaciji djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom u odnosu na kontrolnu skupinu. Budući da je veći broj ispitanika sudjelovao u studiji, veći je i broj troplodnih trudnoća u odnosu na ovu studiju, no i dalje značajno manji u usporedbi s IVF skupinom (11). Retrospektivna studija Vulića i suradnika prikazuje razlike između djece rođene iz jednoplodne, odnosno višeplodne trudnoće nakon MPO-a. Rezultati su pokazali da su djeca rođena iz blizanačkih trudnoća manje gestacijske dobi i manje porođajne mase u odnosu na djecu iz jednoplodnih trudnoća (22).

Usporedbom karakteristika djece prema načinu koncepcije, značajne razlike pronađene su u udjelu nendonoščadi, koji je u skupini trudnoća začetih IVF-om iznosio 39,50 %, a u kontrolnoj 12,70 % ($p < 0,001$). Značajne razlike pronađene su među svim numeričkim

varijablama, osim u medijanu vrijednosti pH (p = 0,747). Medijan rodne mase iznosio je u kontrolnoj skupini 3350 grama, a u IVF skupini 2880 grama. Medijan gestacijske dobi u kontrolnoj skupini iznosio je 38,14 tjedana, a u IVF-u 35,57 tjedana. Unatoč jednakom medijanu prosječnog Apgar zbroja, razlika se nalazi u interkvartilnom rasponu, koji je za IVF skupinu pomaknut prema nižim vrijednostima.

Pretraživanjem literature primijećeno je da nema podataka o povezanosti bračnog statusa majki koje su se podvrgnule medicinski potpomognutoj oplodnji, kao ni o stupnju obrazovanja, stoga je taj parametar uvršten u ovu studiju. Analizom podataka pokazano je da je veći postotak majki koje su začele potpomognutom oplodnjom u braku u odnosu na kontrolnu skupinu, što nije iznenađujuće ako se uzme u obzir da je cilj većine bračnih parova ostvarivanje potomstva te se isti odlučuju na sve dostupne mogućnosti liječenja bračne neplodnosti. Od ukupnog broja majki koje su uključene u istraživanje, 207 (86,25 %) su udane, a 33 (13,75 %) neudane su. Iz skupine IVF-ET njih 110 (91,70 %) je u braku, dok je u kontrolnoj skupini u braku 97 žena (80,80 %).

Promatranjem stupnja obrazovanja žena u skupini onih koje su začele MPO-om imamo značajno veći broj majki visokog ili višeg stupnja obrazovanja u odnosu na kontrolnu skupinu, gdje prevladava srednji ili niži stupanj obrazovanja. U skupini žena koje su začele potpomognutom oplodnjom njih 66 (55,00 %) visokog je ili višeg obrazovanja, dok je u skupini žena koje su začele prirodnim putem 91 (75,80 %) žena srednjeg ili niskog stupnja obrazovanja, a 29 (24,20 %) visokog ili višeg. Takvi rezultati mogu se opravdati povećanim brojem žena u akademskoj zajednici, njihovoj posvećenosti karijeri i profesionalnom napredovanju i sukladno tomu, sve kasnijem odlučivanju za stvaranjepotomstva. Starija majčinska dob pri prvom začeću nosi i manju fertilnu sposobnost, stoga medicinski potpomognuta oplodnja za dio žena predstavlja jedinu mogućnost začeća.

Budući da pretraživanjem literature nije pronađen podatak o paritetu, odnosno učestalosti porođaja i pobačaja majki iz skupine IVF-ET, taj parametar također je uvršten u ovu studiju. U skupini MPO-a 104 (86,70 %) majke nisu prethodno bile trudne, što je značajna razlika u odnosu na kontrolnu skupinu, gdje je za 52 (43,30 %) majke promatrana trudnoća bila prva, što upućuje na samu definiciju medicinski potpomognute oplodnje, koja ju definira kao posljednju metodu liječenja neplodnosti (8). Od ukupnog broja ispitanica koje su sudjelovale u istraživanju 49 (20,42 %) prethodno je imalo jedan ili više abortusa, ali nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti prethodnih abortusa prema skupinama majki. Iz

skupine IVF-a prethodno je abortus imalo 25 (20,83 %) majki, dok je u kontrolnoj skupini abortus imalo 24 (20,00 %) majki.

Kod 126 (52,50 %) ispitanica trudnoća je dovršena carskim rezom, što nije iznenađujući podatak, budući da se porodničari kod starijih prvorotki, kao i nedonošene djece odlučuju upravo za taj način kako bi smanjili komplikacije prilikom poroda (2). Statistički značajne razlike pronađene su u načinu poroda između kontrolne i IVF skupine. Unutar kontrolne skupine dominirao je vaginalni porod, kojim je porođeno 77 (64,17 %) majki, u odnosu na 43 (35,83 %) poroda carskim rezom, dok je u IVF skupini dominirao carski rez, kojim je porođeno 83 (69,16 %) majki. Vaginalnim putem u IVF skupini porođeno je 37 (30,83 %) majki. S obzirom na to da je višeplodna trudnoća relativna indikacija za carski rez (2), takvi rezultati očekivani su i istovjetni rezultatima pronađenima u dostupnoj literaturi (11, 12, 22).

U ovom istraživanju 150 (62,50 %) majki nije imalo komplikacije u trudnoći, no analizom podataka primjećeno je da je 60 (50,00 %) majki iz skupine IVF-a imalo komplikacije, dok je u kontrolnoj skupini komplikacije u trudnoći imalo njih 30 (25,00 %).

Istraživanja su pokazala da se *in vitro* fertilizaciji podvrgavaju majke starije životne dobi od onih koje su začele prirodnim putem, što je vidljivo u provedenom istraživanju. Prosječna dob svih ispitanica iznosi 30,39 godina. Dob majki iz IVF-ET skupine je u odnosu na majke iz skupine slučajeva, što je značajna razlika i nije u koliziji s dosadašnjim spoznajama, već potvrđuje rezultate različitih studija (12, 22).

Sama činjenica da su majke starije, kao i da su zbog različitih komorbiditeta bile primorane podvrgnuti se *in vitro* fertilizaciji, predisponira rizičnu trudnoću i rizik prijevremenog poroda.

Kada se pogledaju rezultati dobiveni uspoređivanjem parametara kontrolne skupine sa skupinom djece rođene nakon MPO-a, zamjećuju se statistički značajne razlike u većini parametara. Nije utvrđeno prevladavanje određenog spola niti u jednoj od obuhvaćenih skupina niti značajna razlika među spolovima djece obuhvaćene istraživanjem. Od ukupnog broja ispitanika, rođeno 142 (51,26 %) muška novorođenčeta i 135 (48,74 %) ženske novorođenčadi. Također, nije primjećena razlika u pH vrijednosti, čiji je medijan (7,32) bio jednak u objema skupinama.

Rezultati dosadašnjih istraživanja ukazuju na činjenicu da se djeca rođena nakon metoda MPO-a (IVF-ET) rađaju kao prematurusi (11, 12) te se ubrajaju u ugrožene novorođenčadi i imaju veću opasnost od infekcija i neuroloških oštećenja (3, 6). U skupini djece rođene nakon

IVF-ET-a zamijećen je veći udio prematurusa, njih 62 (39,50 %), ali ipak je veći broj djece, odnosno njih 95 (60,50 %) bilo rođeno u terminu**.**

Razdiobom u dobne skupine primjećuje se statistički značajna razlika među skupinama novorođenčadi. U kontrolnoj skupini nije bilo djece gestacijske dobi od 22 do 25 tjedana, dok je u skupini IVF-a bilo njih 9 (5,70 %). Jedno (0,80 %) dijete iz kontrolne skupine rođeno je između 26. i 29. tjedna, a u kontrolnoj skupini njih 10 (6,40 %). Troje (2,50 %) djece iz kontrolne skupine rođeno je između 30. i 33. tjedna trudnoće, a u skupini IVF-a 12 (7,60 %). Najviše nedonoščadi u objema skupinama rođeno je od 34. do 36. tjedna trudnoće, u kontrolnoj skupini 10 (8,40 %) djece, a u IVF skupini 31 (19,70 %) dijete. Terminski rođene djece u kontrolnoj skupini bilo je 105 (88,20 %), a u IVF skupini 95 (60,50 %). Peter i suradnici u svojoj su studiji (11) također prikazali veći udio nedonoščadi u IVF skupini, što se, kao i u ovom istraživanju, može opravdati višeplodnim trudnoćama unutar populacije majki koje su začele medicinski potpomognutom oplodnjom.

Ako se te brojke usporede s kontrolnom skupinom, vidljivo je da je u kontrolnoj skupini 105 (88,20 %) djece rođeno u terminu, dok je u skupini nedonoščadi bilo samo njih 14 (12,70 %), što je ipak značajna razlika između tih dviju skupina. Najkraća trudnoća u kontrolnoj skupini trajala je 28,71 tjedana, a u IVF skupini samo 22,29 tjedna, što je granična gestacijska dob za preživljavanje novorođenčeta te kao takva visoko rizična (2). Medijan gestacijske dobi u ovoj studiji iznosi 38,14 tjedna za kontrolnu skupinu i veći je od onog iz skupine IVF-a (35,57 tjedana). Medijan gestacijske dobi u studiji Vulića i suradnika bio je 38,68 tjedana za jednoplodnu trudnoću te 34,76 tjedna za blizanačku trudnoću (22).

Rodna masa djece iz skupine IVF-ET-a u prosjeku je niža u odnosu na kontrolnu skupinu, kao i gestacijska dob te Apgar zbroj. Centralna vrijednost rodne mase u kontrolnoj skupini iznosila je 3350 grama, dok je u IVF skupini iznosila 2880 grama. Logično bi bilo usporediti te podatake i veći udio prematurusa u IVF skupini, s obzirom na to da većina nedonošene djece ima manju rodnu masu u odnosu na terminsku djecu (1).

Unatoč istovjetnom medijanu Apgar zbroja između kontrolne i IVF skupine (10), ipak je vidljivo da je u skupini djece rođene nakon IVF-a interkvartilni raspon Apgar zbroja pomaknut prema nižim vrijednostima (9,5 – 10).

Prijevremeni porod rezultat je bolesti majke ili djeteta, no u populaciji djece rođene nakon *in vitro* fertilizacije teško je postaviti jasnu granicu.

Studija Konstantinidisa proučavala je mogući utjecaj liječenja neplodnosti metodom IVF-a na demografska kretanja, no primijećeno je da IVF ne može biti metoda poboljšanja demografske situacije, a djeca iz te populacije rađaju se prije termina kao novorođenčad male i vrlo male tjelesne mase, te je potrebno razmišljati i o povećanim potrebama za intenzivnom njegom (23).

Djeca niske rodne mase i gestacijske dobi izložena su većem riziku od nastanka komplikacija zbog nezrelosti organizma te infekcijama koje mogu oštetiti organske sustave koji nisu dovoljno unutarmaternično sazrijeli. Uslijed unutarmaternične infekcije, hipoksije i ishemije kojima se donošeno novorođenče nije sposobno oduprijeti prilikom poroda, kod nedonoščadi mogu uzrokovati cerebralnu paralizu (3). Romero i suradnici u svojoj studiji (4) povezali su perinatalnu infekciju nedonoščadi s razvojem cerebralnih oštećenja kao što su cerebralna paraliza i oštećenja vida, a uvidom u literaturu pronađeno je više studija koje također ukazuju na povezanost novorođenačke sepse s lošijim neurološkim ishodom (3, 6).

Prema literaturi ta djeca, a osobito ona rođena iz višeplodnih trudnoća, tijekom odrastanja imaju veću potrebu za neurorehabilitacijskom skrbi (14, 15) te moguće manje intelektualne sposobnosti u odnosu na djecu iz opće populacije (16).

Analizom pilot studije Nouria i suradnika djeca rođena nakon ICSI metode imala su lošije vitalne pokazatelje od djece rođene nakon IVF-ET metode, iako su trudnoće nakon IVF imale više komplikacija. Djeca iz skupine ICSI-a imala su značajno manju gestacijsku dob, Apgar zbroj i rodnu masu u odnosu na djecu rođenu nakon *in vitro* fertilizacije (17). Pregledom literature pronađen je podatak o većem riziku od nastanka PAS-a kod djece koja su začeta MPO-om, osobito kod majki koje su tijekom trudnoće koristile antidepresive (18, 19, 20). Ova studija nije obuhvaćala djecu koja su začeta nakon metode ICSI-a, no dosadašnja saznanja svakako ukazuju na potrebu za detaljnijim studijama i raščlambom unutar populacije djece začete različitim metodama MPO-a.

U ovom istraživanju nije praćena duljina boravka djece u jedinicama za intenzivno liječenje, kao ni učestalost perinatalnih infekcija i neuromotorički ishod.

Ovakva studija otvara mogućnosti i ukazuje na potrebe dugoročnog prospektivnog praćenja istih ispitanika, odnosno njihovih komorbiditeta i neurokognitivnog razvoja i čini izvrsnu podlogu za daljnja istraživanja ishoda djece rođene nakon medicinski potpomognute oplodnje.

6. ZAKLJUČCI

Na temelju provedenog istraživanja i analizom dobivenih podataka mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- žene koje su se podvrgnule metodama IVF-a starije su dobi u odnosu na žene koje su začele prirodnim putem
- veći je udio majki koje su u braku u IVF skupini u odnosu na žene koje su začele prirodnim putem
- većina majki iz IVF-ET skupine ima visoki ili viši stupanj obrazovanja, dok su žene koje su začele prirodnim putem srednjeg ili nižeg stupnja obrazovanja
- značajno više majki u kontrolnoj skupini imalo je prethodno barem jednu trudnoću, dok su majke koje su začele *in vitro* fertilizacijom uglavnom prvorotke
- višeplodne trudnoće prisutne su u skupini trudnoća nakon *in vitro* fertilizacije, a u skupini žena koje su začele prirodnim putem nije ih bilo
- iako u ukupnom broju ispitanica nije bilo značajnog broja komplikacija tijekom trudnoće, više komplikacija imale su majke koje su začele *in vitro* fertilizacijom
- u skupini djece rođene nakon *in vitro* fertilizacije veći je udio nedonoščadi u odnosu na kontrolnu skupinu
- rodna masa bila je manja u skupini novorođenčadi rođene nakon *in vitro* fertilizacije
- srednja vrijednost gestacijske dobi manja je u skupini novorođenčadi rođene nakon *in vitro* fertilizacije
- unatoč jednakom medijanu prosječnog Apgar zbroja, Apgar zbroj u skupini novorođenčadi rođene nakon *in vitro* fertilizacije pomaknut je prema nižim vrijednostima
- nije zamijećena razlika u spolnoj raspodjeli među skupinama novorođenčadi
- medijan pH vrijednosti bio je jednak u objema skupinama ispitanika

7. SAŽETAK

Medicinski potpomognuta oplodnja skup je metoda liječenja bračne neplodnosti.

Cilj: Cilj rada bio je ispitati razliku u vitalnim karakteristikama novorođenčadi rođene nakon MPO-a, odnosno prirodnog začeća te u karakteristikama i tijeku trudnoće kod žena koje su začele MPO-om i prirodno.

Nacrt studije: trogodišnja studija slučajeva i kontrola

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno 120 majki koje su začele nakon IVF-a i 120 majki koje su začele prirodnim putem od 1. 1. 2014. do 31. 12. 2016. godine, a za dobivanje podataka korištena je medicinska dokumentacija. Razlike među varijablama ispitane su pomoću χ^2 testa, Fisherovog egzaktnog testa i Mann-Whitneyjevog U testa, a razina statističke značajnosti prihvaćena je za $p < 0,05$.

Rezultati: Majke iz IVF skupine starije su od majki koje su začele prirodnim putem i uglavnom su prvorotke, dok je većina majki koje su začele prirodnim putem višerotke. Većina trudnoća jednoplodne su (85,00 %), zatim blizanačke (14,17 %), dok je tripleta bilo u dvije trudnoće (0,83 %). Sve su višeplodne trudnoće u IVF skupini. Kao način poroda dominira carski rez, osobito u skupini majki koje su začele nakon IVF-a. Komplikacije u trudnoći češće su u IVF skupini. Prosječna rodna masa i gestacijska dob manji su u skupini IVF-a. Značajno veći udio nedonoščadi prisutan je u IVF skupini, a apgar zbroj jednak je u objema skupinama.

Zaključak: Novorođenčad rođena nakon metoda medicinski potpomognute oplodnje ima manju rodnu masu i gestacijsku dob, stoga su ugroženija od djece rođene nakon prirodnog začeća.

Ključne riječi: novorođenčad, nedonoščad, medicinski potpomognuta oplodnja, *in vitro* fertilizacija

8. SUMMARY

Early vital indicators of newborns born after medically assisted reproduction

Medically assisted fertilization is a set of methods used in the treatment of infertility.

Objectives: The aim of the study was to examine the difference in the vital properties of newborns born after medically assisted fertilization, apropos natural conception and characteristics and the course of pregnancy in women who conceived with medically assisted fertilization and naturally.

Study outline: Three-year case-control study.

Participants and methods: The study included 120 mothers who conceived after IVF and 120 mothers who conceived naturally between 1st January 2014 and 31st December 2016. The data were obtained from the medical records. Differences between variables were investigated by χ^2 test, Fisher's exact test and Mann-Whitney U test, and the level of statistical significance was accepted at $p<0,05$.

Results: Mothers from the IVF group were older than mothers who conceived naturally and are mostly primiparae, while mothers who conceived naturally were multiparae. Most pregnancies were singleton pregnancies (85.00%), followed by twin pregnancies (14.17%), and triplets present only in two pregnancies (0.83%). All of the multiple pregnancies were from the IVF group.Caesarean section was dominant as a way of delivery, especially in the IVF group. Complications during the pregnancy were more often among the IVF group. Average birth weight and gestation age are lower in the IVF group. A significantly higher proportion of preterm neonates is present in the IVF group, and the Apgar score is the same in both groups.

Conclusion: Newborns born after medically assisted reproduction have lower birth weight and gestation age, and are therefore more vulnerable compared to children born after natural conception.

Keywords: newborns, prematures, medically assisted fertilization, in vitro fertilization

9. LITERATURA

1. Mardešić D, i sur. Pedijatrija. Osmo, prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016
2. Kuvačić I. Kurjak A. Đelemiš J, i sur. Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2009
3. Kapitanović-Vidak H, Grubešić Z, Kapitanović S. Polimorfizmi gena za citokine, perinatalna infekcija i cerebralna paraliza. Paediatr Croat 2008:52(3):151-7
4. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. Science 2014;345(6198):760-765
5. Juretić E. Konatalne bakterijske infekcije novorođenčeta. Gynaecol Perinatol 2003: 12(suppl1):91-6.
6. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CRJC. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. Lancet 2012;379(9814):445-452
7. Stephens BE, Vorh BR. Neurodevelopmental outcome of the premature infant. Pediatr Clin North Am 2009;56(3):631-46
8. Šimunić V i sur. Ginekologija. Zagreb: Medicinska biblioteka; 2011
9. Šimunić V, Kliničke smjernice za medicinski potpomognutu oplodnju.Medix.2013;104/105:132-146.
10. Zakon o medicinski potpomognutoj oplodnji („Narodne novine“, broj 86/2012)
11. Peter B. Bilić I. Prpić I. Perinatalni i neuromotorni ishod novorođenčadi rođenih iz trudnoće nakon postupka IVF et ET. Medicina 2007;43:270-278
12. Tomić V. Tomić J. Neonatal outcome of IVF singletons versus naturally conceived in women aged 35 years and over. Arch Gynecol Obstet (2011) 284:1411–1416
13. Andersen-Nyboe A, Goossens V, Ginaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2007. Results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod. 2012; 27(4): 954–966.

14. Stromberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnstrom O, Koster M, Stjernqvist K. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. Lancet 2002;359:461–510.

15. Odom LN, Segars J. Imprinting disorders and assisted reproductive technology. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2010;17(6):517–522

16. Lehti V, Brown AS, Gissler M, Rihko M, Suominen A, Sourander A. Autism spectrum disorders in IVF children: a national case-control study in Finland. Hum Reprod 2013;28(3):812–818

17. Nouri K. Ott J. Stoegbauer L. Pietrowski D. Frantal S. Walch K. Obstetric and perinatal outcomes in IVF versus ICSI-conceived pregnancies at a tertiary care center – a pilot study

18. Sandin S, Nygren KG, Iliadou A, Hultman CM, Reichenberg A. Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization. JAMA 2013;310(1):75–78

19. Rai D, Lee BK, Dalman C, Golding J, Lewis G, Magnusson C. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. BMJ 2013;346:2059.

20. Croen LA, Grether JK, Yoshiba CK, Odouli R, Hendrick V. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. Arch Gen Psychiatry 2011; 68: 1104-1112.

21. Kolačić I, Vorko Jović A. Epidemiologija 1.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.

22. Vulić M, Roje D, Meštrović Z, Strinić T, Stipić I, Vrkić I. Is there difference in perinatal outcome of singleton and twin pregnancies after assisted conception: two-year experience. Acta Clin Croat 2013; 52:241-246

23. Konstantinidis G. Utjecaj izvantjelesne oplodnje na pokazatelje neonatalne vitalne statistike – karakteristike novorođenčadi začete izvantjelesnom oplodnjom. Paediatr Croat. 2014;58:1-5

10. ŽIVOTOPIS

Ana-Maria Milas, studentica 6. godine Medicinskog fakulteta u Osijeku na Sveučilišnom integriranom preddiplomskom i diplomskom studiju medicine.

Osobni podatci:

Datum i mjesto rođenja: 2. studenog 1992., Osijek

Adresa: Sutlanska 6, 31 000 Osijek

Kontakt: 099/205-1515; milas.anam@gmail.com

Obrazovanje:

Pohađala sam Osnovnu školu Dobriše Cesarića u Osijeku.

2007. godine upisala sam Srednju medicinski školu u Osijeku, smjer medicinska sestra, gdje sam sve razrede prošla s izvrsnim uspjehom.

Srednjoškolsko obrazovanje završila sam 2011. godine, kada sam upisala Medicinski fakultet Osijek.

Stručna aktivnost:

Tijekom studija bila sam aktivna članica studentskih udruga na Medicinskom fakultetu i sudjelovala u projektima „Pedijatrija – obitelj za blagdane“, „Tjedan mozga“, „Tečaj vještina“, a 2014. godine sudjelovala sam u jednomjesečnoj međunarodnoj razmjeni studenata u Tunisu. Aktivno sam sudjelovala u organizaciji raznih edukativnih tribina te humanitarnih projekata na Medicinskom fakultetu Osijek.

2012. godine uključila sam se u rad Studentskog zbora Medicinskog fakulteta, u čijem sastavu sam sudjelovala tijekom dva mandata. 2015. godine postajem predsjednica Studentskog zbora, a od te godine aktivno sudjelujem u radu Fakultetskog vijeća kao predstavnica studenata.

Tri godine bila sam demonstratorica na katedri za Farmakologiju, u sklopu koje sam tri puta sudjelovala na Festivalu znanosti kao predavač. U sklopu Festivala znanosti sudjelovala sam na natjecanju „FameLab“ te u istom došla u finalni dio natjecanja.

Tijekom studija sudjelovala sam u brojnim nacionalnim i međunarodnim kongresima i simpozijima te na istima objavila nekoliko kongresnih priopćenja i radova.

Osobne vještine:

Materinski jezik: hrvatski

Strani jezici: engleski

Aktivno sam se bavila mažoretkinjama 15 godina te osvojila višestruke titule državne i europske prvakinje.