

BLIZANAČKA TRUDNOĆA I METODE ASISTIRANE REPRODUKCIJE: RIZICI I PREVENCIJA

Erden Radončić

Pregled

Ključne riječi: blizanačka trudnoća, potpomognuta oplodnja, IVF; ICSI

SAŽETAK. Blizanačka i višeploidna trudnoća predstavljaju izazov suvremene perinatalne medicine s obzirom na kratkoročne i dugoročne komplikacije. Posljednjih desetljeća svjedočimo porastu broja blizanaca nastalih u sklopu liječenja neplodnosti suvremenim metodama asistiranu reprodukciju, te nastojanjima u težnji smanjivanju perinatalnih komplikacija. Jedna od plauzibilnih mogućnosti smanjenja udjela blizanačke i višeploidne trudnoće je selektivni embriotransfer jednog zametka. Početna iskustva skandinavskih zemalja, nagomilani podaci brojnih potvrđenih kliničkih studija te primjena suvremenog koncepta u metodama asistiranu reprodukciju čine obećavajući korak prema promjeni politike vraćanja više od jednog zametka. U tekstu je dan pregled današnjeg razumijevanja problematike blizanačke trudnoće, komplikacija i prevencija istih tijekom postupaka medicinski asistiranu reprodukciju.

Uvod

Jatrogeni blizanci imaju status najčešće nuspojave vezane uz liječenje neplodnosti. Incidencija blizanačke trudnoće u razvijenim je zemljama od 1970. značajno je povećana iz dva glavna razloga: kasnija dob reprodukcije te sve šira primjena induktora ovulacije, intrauterinog inseminacije te novijih metoda asistiranu reprodukciju poput *in vitro* fertilizacije (IVF) i mikromanipulacije (ICSI). Blizanačka trudnoća, a posebno višeploidna trudnoća, i u suvremenim uvjetima predstavlja velik perinatalni rizik kako za majku tako i za novorođenčad, povećavajući troškove perinatalne zdravstvene skrbi te rješavanja dugoročnih komplikacija.

Za razliku od većeg dijela svijeta, u kojem se nakon IVF/ICSI postupaka liberalno vraća više zametaka, u zemljama Sjeverne Europe godinama se prakticirala politika embriotransfera maksimalno dva zametka (*dual embryo transfer*; DET), što je praktički dovelo do gotovo potpunog nestanka jatrogenih trojki, dok je učestalost blizanaca ostala stabilna. Stoga se u suvremenoj kliničkoj praksi postavljaju dva dodatna pitanja, može li vraćanje samo jednog zametka u postupcima asistiranu reprodukciju dalje smanjiti učestalost blizanaca, i ako da, koje bi indikacije bile za elektivni transfer jednog zametka (*elective single embryo transfer*; eSET)?

Epidemiologija blizanačke trudnoće

Blizanačka trudnoća zastupljena je s približno 3% živorođenih, te 97% višeploidnih trudnoća. Izuzmemo li metode asistiranu reprodukciju, dizigotni blizanci daleko su učestaliji nego monozigotni, i obuhvaćaju oko 70% svih blizanačkih trudnoća. Za razliku od dizigotnih blizanaca, prevalencija monozigotnih globalno je ujednačena i iznosi 3–5/1000 živorođene djece (1).

U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), učestalost blizanaca tijekom 2009. godine povećala se s 18,9/1000 na 33,2/1000 novorođenčadi, što je relativni porast od čak 76%; povećana učestalost blizanačke trudnoće uočen je i u Britaniji (s 19,4 na 27,3/1000 u razdoblju od 1982. do 1997.) i Francuskoj (s 19,5/1000

u 1982. godini na 28,3 /1000 u 1997. godini), a slične su podatke iznijele i druge razvijene zemlje Zapada, poput Austrije, Finske, Japana, Australije te Skandinavije (2).

Dva su glavna razloga povećanja učestalosti blizanačke i višeploidne trudnoće: odgađanje materinstva u kasnijoj reprodukcijskoj dobi, te liberalno korištenje metoda asistiranu reprodukciju. Prvi mehanizam posljedica je suptilnog, ali mjerljivog povećanja prosječne vrijednosti hormona FSH u kasnim 30-tim godinama, čime je veća vjerojatno porasta više od jednog folikula tijekom ciklusa, dok je asistiranu reprodukciju metodološki usko povezana s induktorima multiple oogeneze, vraćanje više od jednog zametka, te češćom pojavom naknadne podjele zametka (3).

Utjecaj dobi trudnice na učestalost blizanaca

Kasnija dob trudnoće, koja se arbitrarno definira kao trudnica s 35 ili više godina u vrijeme porođaja, povećava rizik od opstetričkih i perinatalnih komplikacija, ponajviše hipertenzije u trudnoći, preeklampsije, GDM-a, aprupcija posteljice i placenta previja, kao i češće dovršenje trudnoće carskim rezom.

Stopa blizanačkih trudnoća dramatično se povećava s dobi trudnice jer je tada veća šansa da je do trudnoće došlo uz pomoć neke od metoda asistiranu reprodukciju. Kao dodatni uzrok, navodi se činjenica da je u premenopausalnim godinama, ovarij praktički hiperstimuliran od strane vlastitih gonadotropina koji su posljedica neuroendokrinih, hipotalamičkih ili pituitarnih mehanizama. Bez obzira na mehanizam, kasnija generativna dob odgovorna je za 25–30% rasta višeploidnih trudnoća.

Asistiranu reprodukciju i blizanačka trudnoća

Neku vrstu liječenja neplodnosti iskusit će oko 11% žena fertile dobi (5,5% indukcija ovulacije i gotovo isto toliko metode asistiranu reprodukciju (4).

Tablica 1. Komplikacije blizanačke i višeploidne trudnoće

Utjecaj na majku	Utjecaj na novorođenče	Psihosocijalni učinak na obitelj
<ul style="list-style-type: none"> – Pre-eklampsija – Gestacijski dijabetes – Placenta previja – Abrupcija posteljice – Prijevremeno prsnuće plodovih ovoja – Carski rez – Peripartalna hemoragija – OHSS – Smrt 	<ul style="list-style-type: none"> – Placentarni problemi <ul style="list-style-type: none"> • Preranostarenje • Twin-to-twin transfuzija – Spontani pobačaj – Intrauterini zastoj u rastu – Prijevremeni porođaj (<37 tj), – Perinatalni mortalitet djeteta – Niska (<2500g) i vrlo niska porođajna težina (<1500g) – Intrakranijalna hemoragija – Periventrikularna leukomalacija – Respiratorni stres sindrom – Bronhopulmonarna displazija – Hipoksično-ishemijska encefalopatija – Nekrotizirajući enterokolitis <ul style="list-style-type: none"> • Sepsa • Žutica • Retinopatija zbog nezrelosti • Cerebralna paraliza • Defekt neuralne cijevi, anomalije srca itd. • Usporeni razvoj 	<ul style="list-style-type: none"> – Postpartalna depresija (oba roditelja) – Poremećaj u vezi – Financijski problemi <ul style="list-style-type: none"> • troškovi opstetričke i neonatalne intenzivne skrbi • troškovi odgoja i brige oko djece tijekom djetinjstva

Prema podacima Američke udruge za reprodukciju medicinu (ASRM), u razdoblju od 1998. do 2003., broj blizanaca koji su posljedica primjene metoda asistirane reprodukcije povećao se za 67%. Iz izvješća 2006. godine, vidljivo je da su ART (MPO) metode odgovorne za oko 1% svih porođaja te godine u SAD-u, od kojih je 18% blizanaca i čak 48% multiple gestacije (5).

Primjenom metoda asistirane reprodukcije (ART, MPO), dizigotni (DZ) blizanci češći su zbog transfera dva, tri ili više zametaka (posebno u SAD), dok je povećana učestalost monozigotnih (MZ) slabije definirana, te se kao uzroci spominju utjecaj same ovarijske hiperstimulacije, dob trudnice, manipulacija zonom pellucidom, intracitoplazmatska injekcija (ICSI) i potpomognuto izlijevanje (*assisted hatching*) te mediji za kultivaciju.

Udruženost MZ blizanaca i mikromanipulacija zametka ICSI i potpomognutim izlijevanjem posebno je privlačna, ali je i prema trenutnim podacima još uvijek u najmanju ruku kontroverzna. Sills i sur. (6) u multicentričnoj studiji nisu uspjeli dokazati povećan rizik u postupcima asistirane reprodukcije koji su uključivali mikromanipulaciju na razini gameta i zametaka, te ustvrdili da uzrok većoj učestalosti MZ blizanaca tijekom ART postupaka primarno treba tražiti u povećanom broju implantacija zbog transfera više od jednog zametka.

Ustroj posteljice osobito je bitan čimbenik ishoda blizanačke trudnoće, s obzirom na to da je učestalost komplikacija u velikoj mjeri ovisna o stupnju preklapanja. Posteljična arhitektura u MZ blizanaca, koja inače varira od kompletne razdvojenosti amnija i korija, pa sve do zajedničkog amnija i korija, govori o stadiju zametka kada je nastupilo razdvajanje. Ako se zametak podijelio prije diferencijacije embrionalnih stanica (prva 4 dana nakon fertilizacije, stadij morule), radit će se o biamnijskim i bikorijskim blizancima. Ako se pak unutarnja stanična masa (*inner cell mass*, ICM) podijeli u stadiju blastociste (5. ili 6. dan), blizanci će biti monokorionski

i biamnijski, te na koncu – podjela nakon implanitiranja blastociste dat će monokorionske/monoamnijske blizance (7).

Opsetrički i perinatalni problemi blizanačke trudnoće

Blizanačku trudnoću odlikuje povećana incidencija kako fetalnih, tako i maternalnih komplikacija. Kao najčešće komplikacije opisuju se intrauterini zastoj rasta (IUGR), diskordantan rast, prijevremeni porođaj i perinatalni gubitak. Trudnica je s druge strane povišenog rizika za kasni tip Sindroma hiperstimulacije (OHSS), hiperemezu, hipertenziju, gestacijski dijabetes i preklampsiju u usporedbi s jednoploidnom trudnoćom. (8) (Tablica 1) (9–11)

Blizanci sudjeluju u neonatalnom morbiditetu i mortalitetu u većem omjeru od zastupljenosti blizanačkih trudnoća. Između 1995. i 2005., neonatalni morbiditet i mortalitet smanjen je u sva tri klinička podtipa prijevremenog porođaja u SAD. Mortalitet je najviši kada prijevremeni porođaj počinje sa spontanom rupturom plodovih ovoja, a najmanji kada se radi o medicinski indiciranom dovršetku trudnoće. (12)

Prijevremeni porođaj (<37 tj. gestacije) komplikacija je koja se sreće u više od polovice svih blizanaca; Ponovno, prema podacima iz SAD-a, tijekom 2009. godi-

Tablica 2. ASRM/ESHRE preporuke za elektivni embriotransfer jednog zametka

- Dob pacijentice <35 godina
 - Žene u dobi 35–40g također u razmatranju trebaju uzeti eSET ukoliko su za embrio transfer na raspolaganju visokokvalitetni zameci u stadiju blastociste
- Raspolaganje s više od jednog zametka vrhunske kvalitete
 - Zameci u stadiju blastociste su najpoželjniji
- Prvi ili drugi IVF ciklus
- Prijašnji uspješni IVF postupak
- Primatelji zametka iz donirane oocyte

Tablica 3. Udio eSET u pojedinim zemljama 2013 prema podacima ESHRE-a

Zemlja	Transfer	IVF + ICSI				Porodaji	Blizanci (%)	Trojci (%)
		1 embrij (%)	2 embrija (%)	3 embrija (%)	4+ embrija (%)			
Belgium	15 303	53.1	38.8	7.1	1.0	3381	12.3	0.2
Bulgaria	2546	29.7	41.0	24.5	4.8	684	22.4	0.3
Croatia	3272	37.2	55.5	7.3	0.0	591	15.1	0.0
Czech Republic	10 503	57.2	40.5	2.1	0.1	2559	11.6	0.2
Denmark	9265	48.9	46.7	4.4	0.0	2411	13.7	0.2
Finland	3790	77.3	22.7	0.0	0.0	881	6.0	0.0
France	48 181	37.4	55.9	6.4	0.3	11 912	15.8	0.2
Germany	49 440	20.4	69.4	10.2	0.0	10 902	21.7	0.8
Greece	9591	14.9	32.3	44.8	8.0	1684	20.7	1.3
Iceland	327	55.0	45.0	0.0	0.0	62	9.7	0.0
Ireland	894	37.9	57.8	4.3	0.0	308	16.9	0.0
Macedonia	1342	16.6	69.9	13.5	0.0	337	27.3	0.3
Malta	100	0.0	100.0	0.0	0.0	28	10.7	0.0
Serbia	2540	19.7	22.8	57.5	0.0	710	27.9	0.0
Slovenia	2988	44.9	53.9	1.2	0.0	845	12.1	0.1
Sweden	9390	76.9	23.1	0.0	0.0	2621	5.4	0.0
UK	39 113	42.9	52.7	4.3	0.0	12 091	15.1	

ne od 137.213 porođenih blizanaca, njih 59% bilo je prijevremeno rođenih, a 10% trudnoća dovršeno je u 32. tjednu gestacije (13). S izuzetkom Francuske i Finske, u većini industrijski razvijenih zemalja također je primjetan porast prijevremenog porođaja kako u jednoplodnim, tako i u blizanačkim trudnoćama. Uzroci prijevremenog porođaja u pravilu su brojni, ali se svi mogu svesti na prijevremeno prsnuće plodovih ovojnica, spontani početak trudova koji rezultira prijevremenim porođajem te jatrogeni prijevremeni porođaj zbog različitih materno-fetalnih indikacija (14)

Prevenција blizanačke i multiple trudnoće u asistiranju reprodukciji

eSET (elektivne single embryo transfer)

Po definiciji elektivni embriotransfer jednog zametka (eSET), je vraćanje pojedinačnog višestaničnog zametka ili blastociste nakon IVF i ICSI postupaka unatoč postojanju više zametaka. Transfer multiplih zametaka intrinzično sadrži povećan rizik od blizanaca ili višeploidne trudnoće, te je eSET stoga jedan od najučinkovitijih prevencija višeploidne trudnoće u asistiranju reprodukciji (15).

Američka udruga za reprodukciju medicinu (ASRM) i Europska udruga za humanu reprodukciju i embriologiju (ESHRE), razvile su preporuke u svrhu pomoći pacijentima i liječnicima u odabiru onih kojima je eSET optimalan način liječenja neplodnosti. Trenutno oba protokola preporučuju eSET za pacijentice koje su mlađe od 35 godina i s dobrom prognozom (tablica 3) (16, 17).

Unatoč činjenici da idealan ishod trudnoće opada s dobi trudnice, multipla gestacija još uvijek predstavlja značajan rizik za trudnice u dobi većoj od 35 godina, određene podskupine također treba uzeti u razmatranje

za eSET u slučajevima kada se radi o zamecima vrhunске kvalitete. U preporukama međutim, za sada se ne nudi rutinsko vraćanje jednog zametka (18).

Više je studija provedeno u svrhu identifikacije pacijentica koje su prikladne za vraćanje samo jednog zametka tijekom ART postupaka, s jedinim ciljem prevencije multiple trudnoće (19, 20).

Prema velikoj retrospektivnoj studiji na 2107 IVF ciklusa, dob trudnice i broj kvalitetnih zametaka dobivenih tijekom procedure bili su jedini prediktivni parametri višeploidne trudnoće (19).

Na temelju te studije, nešto kasnije Thurin i sur. (21) proveli su najveću randomiziranu studiju u kojoj je 336 žena mlađih od 36 godina koje prvi ili drugi put put idu u postupak IVF randomizirano za embriotransfer jednog (elektivni embriotransfer, eSET), te druga skupina od 331 žene mlađih od 36 godina randomizirano za transfer dva zametka (dvostruki embriotransfer, DET). Radi izjednačavanja šanse za trudnoću, pacijentice iz SET grupe koje prvi put nisu zanijele, vraćen je u drugom ciklusu još jedan zametak iz kriopohrane, dok je skupina DET imala samo jedan transfer s dva zametka. Rezultati studije pokazali su stopu trudnoća 38,8 i 42,9% (ns) sa samo jednom blizanačkom trudnoćom u eSET te 33,2% u grupi s DET. Kasnije studije, uključujući i Cochranov pregled, potvrdile su inicijalna zapažanja švedske grupe autora, te zaključile da eSET u pravilno odabranih kandidata ima nesumnjivu prednost u prevenciji blizanačke i višeploidne trudnoće s prihvatljivo visokim stopom kliničkih trudnoća (30,7% za eSET i 2,2% blizanaca, odnosno 47,6% za DET i 33,5% blizanaca) (22,23).

Nakon inicijalnih, a kasnije i potvrđenih studija, po preporukama Europske udruge za humanu reprodukciju i embriologiju (ESHRE, European society for human reproduction and embryology) danas je težnja da se

što više radi eSET za sve mlađe osobe od 36 godina koje idu prvi ili drugi put u postpak ART. Iako još uvijek neujednačeno, postoji dobar trend uniformnog provođenja ovih preporuka (*tablica 2*). Iz tablice je lako vidljivo da je najveći udio embriotransfera jednog zametka u Finskoj (77,3% svih ciklusa), Kraljevini Švedskoj (76,9%); slijede Češka s 57% te Belgija, Austrija i UK te više od 50% ciklusa eSET. Hrvatska s respektabilnih 37% u priličnoj mjeri prednjači pred većinom zemalja EU, iako očekivano zaostaje iza zemalja koje su uvele ovaj trend. Za razdoblje prije 2013. podaci za HR nisu usporedivi s obzirom na tadašnja ograničenja kriopohrane viška zametaka.

Ipak, postoje određene kontroverze oko dobi u kojoj bi eSET bio preporučan te koja bi bila gornja granica u kojoj je eSET razumna preporuka, bez kompromitacije šanse za uspjeh IVF/ICSI postupaka. Montfoort i sur. (24) uspoređivali su ishod embriotransfera jednog ili dva zametka u ranijem stadiju (pre-blastociste) kroz tri ciklusa u skupini pacijentica do 38. godine te nisu našli nikakvu razliku u stopi kliničkih trudnoća u prvom, drugom ili trećem promatranom ciklusu. Pacijentice koje su randomizirane na eSET, imale su više kriopohranjenih zametaka, te i višu kumulativnu stopu trudnoće. Drugi autori (25) u svojim su serijama pomicali dobnu granicu za eSET do 39. godine života, te također našli gotovo jednaku stopu kliničkih trudnoća u uvjetima vrhunskih zametaka. Slično, postojanje kriopohranjenih zametaka i u tim je naknadnim istraživanjima značajno povećavalo kumulativnu stopu trudnoća. Ove podatke treba interpretirati s dozom opreza jer su obje skupine pacijentica u objavljenim serijama one s dobrom prognozom.

Trenutni koncept sugerira eSET za sve pacijentice s dobrom prognozom do 38. godine života, čime nije isključen povoljan ishod i u dobi višoj od 38 godina, no još uvijek skromni objavljeni podaci za sada nisu dovoljni za čvrst zaključak u potonjoj dobnoj granici.

Selektivni fetucid (selektivna terminacija)

Selektivna redukcija / terminacija ploda usmjerena je primarno na redukciju ploda u multifetalnoj trudnoći za kojeg je dokazana određena abnormalnost. Taj je postupak bitno različite namjene od "multifetalne redukcije" (elektivne redukcije) kod koje se redukcija radi u svrhu povećanje šansi za porođaj bar jednog zdravog djeteta.

Elektivna redukcija klasično se izvodi perkutanom aplikacijom kalijevog klorida (KCl), te se stoga može primijeniti isključivo u bikorionskih blizanaca. U monokorionskih blizanaca, svaka tvar aplicirana jednom plodu svakako dospijeva i do drugog blizanca, te se u ovim slučajevima selektivni fetucid u pravilu vrši koagulacijom pupkovine, ligacijom pupkovine ili laserskom okluzijom pupčanih krvnih žila, iako optimalna tehnika u ovim slučajevima još uvijek nije usvojena (26).

Sam zahvat predstavlja visok rizik za spontani pobačaj drugog ili preostalih fetusa, i taj rizik primarno ovisi o početnom broju fetusa i gestacijskoj dobi u kojoj se

radi fetucid. U velikoj multicentričnoj studiji na 345 selektivnih terminacija, spontani pobačaj dokumentiran je u 7% blizanaca, ali je bio iznad 12% ukoliko se radilo o trojcima ili multifetalnoj trudnoći (27).

Zaključak

Unatoč činjenici da IVF blizanci imaju sličan perinatalni ishod kao i spontano zanešeni blizanci, IVF blizanci nose značajno viši rizik u odnosu na jednoplodnu IVF trudnoću s gotovo svim kratkoročnim i dugoročnim komplikacijama i sekvelama. Stoga je zanošenje blizanaca tijekom o postupaka ART još uvijek jedan od najvećih problema s kojima se suočava struka. Prema zadnjim javno dostupnim podacima, udio blizanačke trudnoće u ART ciklusima još uvijek je neprihvatljivo visok, te prema određenim pokazateljima postoji čak i trend povećanja u pojedinim regijama svijeta. Stoga, razvojem i primjenom suvremenih metoda kultivacije zametaka, obrade neplodnosti te embriotransfer samo jednog zametka kao standardna praksa u prikladnih pacijentica, funkcionalna je politika struke kojoj treba težiti. Primjeri Skandinavskih zemalja koje su prve počele primjenjivati eSET, pružaju dovoljno dokaza da eSET u prikladno odabranih skupina pacijentica koje se liječe od neplodnosti, uz adekvatan i funkcionalan program kriopohrane biološkog materijala, može smanjiti učestalost blizanačke trudnoće u ART ciklusima na <10% uz očuvanje zadovoljavajuće stope uspješnosti, smanjenje broja perinatalnih komplikacija te na koncu ostvarenja cilja rođenjem zrelog i za život sposobnog djeteta.

Literatura

- Gill P, Van Hook MD JW. Pregnancy, Twins Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018–2018.
- Imaizumi Y: Trends of twinning rates in ten countries, 1972–1996. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1997;46:209–218.
- Daniel Y, Ochshorn Y, Fait G, Geva E, Bar-Am A and Lessing JB. Analysis of 104 twin pregnancies conceived with assisted reproductive technologies and 193 spontaneously conceived twin pregnancies. *Fertil Steril* 2000;74:683–689.
- D'Angelo DV, Whitehead N, Helms K, et al: Birth outcomes of intended pregnancies among women who used assisted reproductive technology, ovulation stimulation, or no treatment. *Fertil Steril* 2011;96:314–320.
- Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, et al: Twins: Prevalence, problems, and preterm births. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:305–315.
- Sills ES, Moomjy M, Zaninovic N, Veck LL, McGee M, Palermo GD, Rosenwaks Z. Human zona pellucida micromanipulation and monozygotic twinning frequency after IVF. *Hum Reprod* 2000;15:890–895.
- Hall JG. Twinning. *Lancet* 2003;362:735–743.
- Rao A, Sairam S & Shehata H Obstetric complications of twin pregnancies. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2004;18:557–576.
- Pinborg A, Loft A, Nyboe AA. Neonatal outcome in a Danish national cohort of 8602 children born after in vitro fer-

tilization or intracytoplasmic sperm injection: the role of twin pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(11):1071–8.

10. Sazonova A, Kallen K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm UB, Bergh C. Neonatal and maternal outcomes comparing women undergoing two in vitro fertilization (IVF) singleton pregnancies and women undergoing one IVF twin pregnancy. *Fertil Steril.* 2013;99(3):731–7.

11. Moore AM, O'Brien K. Follow-up issues with multiples. *Paediatr Child Health.* 2006;11(5):283–6.

12. Savitz DA, Blackmore CA, Thorp JM: Epidemiologic characteristics of preterm delivery: Etiologic heterogeneity. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:467–471.

13. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al: Births: Final data for 2009. *Natl Vital Statist Rep* 2011;60.

14. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, et al: Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: A systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004;328:261.

15. Tobias T, Sharara FI, Franasiak JM, Heiser PW, Pinckney-Clark E. Promoting the use of elective single embryo transfer in clinical practice. *Fertil Res Pract.* 2016;2:1.

16. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology Criteria for number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013;99(1):44–6.

17. European IVF-monitoring Consortium (EIM); European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, Erb K, Mocanu E, Motrenko T, Scaravelli G, Wyns C, Goossens V. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2017;32(10):1957–73.

18. Maheshwari A, Griffiths S, Bhattacharya S. Global variations in the uptake of single embryo transfer. *Hum Reprod Update.* 2011;17(1):107–20.

19. Strandell A, Bergh C and Lundin K. Selection of patients suitable for one-embryo transfer reduces the rate of multiple

births by half without impairment of overall birth rates. *Hum Reprod* 2000;15:2520–2525.

20. Hunault CC, Eijkemans MJC, Pieters MHEC, te Velde ER, Habbema JDF, Fauser BCJM and Macklon NS. A prediction model for selecting patients undergoing in vitro fertilization for elective single embryo transfer. *Fertil Steril* 2002;77:725–732.

21. Thurin A, Hausken J, Hillensjö T, Jablonowska B, Pinborg A, Strandell, Bergh C. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2004;351:2392–2402.

22. Gardner DK, Surrey E, Minjarez D, Leitz A, Stevens J and Schoolcraft W. Single blastocyst transfer: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2004;81:551–555.

23. Gerris JMR. Single embryo transfer and IVF/ICSI outcome: a balanced appraisal. *Hum Reprod Update.* 2005;11:105–121.

24. van Montfoort AP, Dumoulin JC, Land JA, Coonen E, Derhaag JG, Evers JL. Elective single embryo transfer (eSET) policy in the first three IVF/ICSI treatment cycles. *Hum Reprod.* 2005;20(2):433–6.

25. Veleva Z, Vilska S, Hyden-Granskog C, Tiitinen A, Tapanainen JS, Martikainen H. Elective single embryo transfer in women aged 36–39 years. *Hum Reprod.* 2006;21(8):2098–102.

26. Rochon M and Stone J. Invasive procedures in multiple gestations. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:167–175.

27. Evans MI, Goldberg JD, Horenstein J, Wapner RJ, Ayoub MA, Stone J, Lipitz S, Achiron R, Holzgreve W, Brambati B et al. Selective termination for structural, chromosomal, and mendelian anomalies: international experience. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:893–897.

Adresa autora: Dr. sc. Erden Radončić, dr. med., Poliklinika Repromed, Gradišćanska 36, Zagreb, erden.radoncic@zg.t-com.hr

Polyclinic of Gynecology in Reproductive Medicine, Repromed

TWIN PREGNANCY AND METHODS OF ASSISTED REPRODUCTIONS: RISKS AND PREVENTION

Erden Radončić

Review

Key words: twin pregnancy, twins, ART, IVF/ICSI

SUMMARY. Despite the high live birth success rates for couples undergoing in vitro fertilization (IVF), there is still high share of iatrogenic twin and higher order gestation conceived from this treatment. Twins and multiple pregnancy rate remains at a level that is considered unacceptable given the associated clinical risks to mothers and babies, and the additional costs associated with neonatal care of premature and low birth weight babies. The voluntary transfer of a single high quality embryo, elective single embryo transfer (eSET), has significantly reduced multiple gestation rates and maximized the rate of singleton pregnancy without compromising overall success rates. The evolution and future applications of this practice to reduce the risk of iatrogenic twins is reviewed.