

PERINATALNI I NEUROMOTORNI ISHOD NOVOROĐENČADI ROĐENIH IZ TRUDNOĆA NAKON POSTUPKA IVF et ET

PERINATAL AND NEUROMOTOR OUTCOME OF NEWBORN AFTER IVF et ET

Branimir Peter¹, Iva Bilić^A, Igor Prpić^A

SAŽETAK

Analiziran je perinatalni ishod 433 poroda i 636 novorođenčadi nakon izvantjelesne oplodnje i transfera embrija (IVF-ET) u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a u Zagrebu u razdoblju od 2000. do 2003. godine. Rezultati su uspoređeni s podacima o 20 468 ostale djece rođene u istom razdoblju. Od IVF-ET trudnoća bilo je 40,19% višeplođnih, od toga 29,06% s dvojcima, 8,96% s trojcima i 2,42% s četvorcima. Od ostalih trudnoća bilo je 310 (1,52%) višeplođnih, gotovo samo dvojci, te 3 trudnoće (0,01%) s trojcima. Uspoređujući trudnoće i novorođenčad nakon IVF-ET s onim ostalim, nađeno je: mrtvorodenih 4,41% : 1,26%, SC 72,64% : 11,41%; porod < 37 tjedana 49,85% : 11,37%; djeca niske težine 40,88% : 5,8%; vrlo niske težine 12,42% : 1,42%; ekstremno niske težine 4,25% : 1,03%. U jednoplođne novorođenčadi nakon IVF-ET nisu nađene razlike u odnosu na ostale jednoplođne trudnoće, ali su nađene izrazite razlike perinatalnog ishoda u blizanačkim trudnoćama. Bilo je 356 blizanačkih trudnoća nakon IVF-ET i 280 spontano začetih blizanačkih trudnoća. Među njima su nađene razlike perinatalnog ishoda: FM je nakon IVF-ET bio 66,7‰, prema 14,5‰ u ostalim višeplođnim trudnoćama; RNM 25,0‰ : 39,0‰; PNM 92,0‰ : 53,0‰. U 111 trojaka FM nakon IVF-ET bio je 72,0‰, RNM 36,0‰ i PNM 108,0‰; u ostalih 9 trojaka iz tri trudnoće nije bilo mortaliteta. Svi su trojci, i oni iz IVF-ET postupka i oni "ostali", rođeni SC-om. Bile su 4 četverplođne trudnoće, sa 16 plodova, sve iz IVF-ET

programa, sva su djeca rođena prije 37 tjedana, SC-om, FM je bio 125,0‰, RNM 187,0‰ i PNM 312,0‰. Velikih malformacija je u djece rođene nakon IVF-ET bilo 3,77%, u "ostalim" 1,67%. Autori su potvrdili veću ugroženost djece nakon IVF-ET postupka, što je uzrokovano većom učestalošću višeplođnih trudnoća, novorođenčadi < 37 tjedana, djece < 2500 grama. Trudnoće nakon IVF-ET su visokorizične i zahtijevaju poseban nadzor i pozornost.

Ključne riječi: IVF-ET, novorođenčad, ishod

SUMMARY

The perinatal outcome of 433 deliveries and 643 newborns, conceived following IVF-ET procedure at a Dep. of Obst. And Gyn. Of Clinical Medical Centre Zagreb in the period 2000-2003 is analyzed. The results are compared to the outcome of 20468 other infants born in the same period. The 40,19% of IVF-Et pregnancies were multifetal, among them 29,06 with twins, 8,96 with triplets and 2,42% with quadruplets. Among other 20468 deliveries 310 (1,52%) were multifetal, almost exclusively twins and only 3 pregnancies with triplets. When correlating the IVF-ET pregnancies and newborns to all others it was established: stillbirth 4,41% versus 1,26%; SC 72,46 vs 11,41% ; delivery < 37 weeks 49,85% vs 11,37; infants LBW 40,88% vs 1,42% ; ELBW infants 4,25% vs 1,03%. In singletons following IVF-ET no difference in relation to spontaneous conceived, whereas well-defined differences in multiple pregnancies between IVF-ET and spontaneous conceived twins were found: FM in IVF-ET was 66,7 ‰ vs 14,5 ‰, ENM 25,0‰ vs 30,0‰; PM 92,0‰ vs 53,0 ‰. In 111 triplets following IVF-ET fetal mortality

¹ Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka

Primljeno: 27. 9. 2007.

Prihvaćeno: 25. 10. 2007.

Adresa za dopisivanje: Branimir Peter, Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka, Cambijerrijeva 17/5, 51000 Rijeka.

was 72,0‰, ENM 36,0 ‰, and PM 108,0‰. Gross malformations in the total IVF-ET group were 3,77% vs 1,67% in other pregnancies. The authors have confirmed the higher risk of IVF-ET pregnancies, that is caused by higher rate of multiple pregnancies, of newborns < 37 w., infants < 2500 g. The pregnancies following IVF-ET are high risk pregnancies, they claim for special attention and perinatal care.

Key words: IVF-ET, newborns, outcome

Začetom i rođenjem prvog djeteta nakon postupka izvantjelesne oplodnje 1978. godine, nametnulo se pitanje je li tijekom tih trudnoća, njihov rani, kasni neonatalni, dojenački rast i razvoj, te neuromotorni razvoj tako začete djece identičan s razvojem djece nakon prirodnog začeća. Dosad je prema različitim procjenama širom svijeta rođeno oko četiri milijuna djece koja su začeta postupkom izvantjelesne oplodnje¹. U nekim visokorazvijenim zemljama djeca rođena poslije IVF-a čine 2-4% novorođenčadi².

Od tog trenutka pa sve do danas o tom problemu napisano je niz studija koje su se najviše razlikovale u metodologiji. Tako imamo čitavu grupu studija koje su populaciju novorođenčadi rođenih nakon postupka IVF i tijekom njihovih trudnoća usporedili s općom populacijom (Australian IVF Collaborative Group, 1985; Saunders and Lancaster, 1989; Beral et al., 1990; Fiedler et al., 1990; Rizk et al., 1991; Wennerholm et al., 1991; AIHW, 1992; Doyl et al., 1992; McFaul et al., 1993; Olivennes et al., 1993; Wang et al., 1994; FIVANT, 1995; Gissler et al., 1995), te drugu grupu studija u kojoj je populacija nakon IVF-a uspoređena s kontrolnom grupom koja je izabrana putem *matcinga* koji je uključivao dob majki, paritet i niz drugih faktora koji mogu utjecati na ishod trudnoće (Tan et al., 1992; Tanbo et al., 1995; Verlaenen et al., 1995; Dhont et al., 1997; Reubinoff et al., 1997). Bez obzira na metodologiju, u više od dvije trećine studija jasno je utvrđena znatno češća učestalost prijevremenog poroda sa svim njegovim posljedicama, kako kod jedноплодних, tako i kod višeplodnih trudnoća, a u više od pola takvih studija postoji jasna veća učestalost rađanja djece niske porođajne težine za gestacijsku dob (SGA)^{1,5}.

U Hrvatskoj se postupak izvantjelesne oplodnje i prijenosa zametka (IVF et ET) provodi od 1983. na Klinici za ženske bolesti i porode u Petrovoj u Zagrebu. U razdoblju od 20 godina (1983.-2003.) na Klinici je izvedeno preko 18 000 postupaka izvantjelesne oplodnje, a u istom je vremenskom

razdoblju metodama potpomognute reprodukcije, uključujući i IVF, rođeno gotovo 7 000 djece³.

PERINATALNI ISHOD JEDNOPLODNIH TRUDNOĆA NAKON IVF-a

Iz brojnih studija poznato je da su karakteristike žena koje liječe neplodnost različite od onih u žena u općoj populaciji (viša dob, niži paritet, duže trajanje neplodnosti, različiti uzroci neplodnosti). To su čimbenici koji svakako mogu negativno utjecati na ishod trudnoća poslije postupka IVF-a, a razvidni su iz preglednog članka B. Radakovića⁴ koji je obuhvatio najznačajnije epidemiološke i populacijske studije, te meta-analiza o perinatalnom ishodu novorođenčadi rođenih nakon postupka IVF-a, kao što su studije Hemelhorst i sur. objavljene u British Medical Journal 2004, Jackson i sur. objavljene 2004. u Obst Gynecol, te posebno značajna meta-analiza McDonalda i sur. iz 2005. J Obstet Gynaecol. Svima je zajednički zaključak da je unutar populacije rođene nakon postupka IVF-a značajno veća učestalost nedonoščadi i nedostaščadi, koja za posljedicu ima veći perinatalni mortalitet i morbitet, te je dugoročni ishod lošiji nego u općoj populaciji.

PERINATALNI ISHOD BLIZANAČKIH TRUDNOĆA NAKON IVF-a

U spomenutom radu obuhvaćene su također spomenute meta-analize i u području blizanačkih trudnoća nakon IVF postupaka, te je sam zaključak isti, s tim da su razlike manje izražene.

CILJ

Cilj ovog rada je utvrditi postoji li razlika između perinatalnog i neurološkog ishoda višeplodnih trudnoća koje su začete postupkom IVF-a i perinatalnog ishoda višeplodnih trudnoća nakon prirodne koncepcije.

METODE

U razdoblju od 1.1.2000. do 31.12.2003. godine prospektivno su praćeni ishodi i novorođenčad rođena nakon postupka izvantjelesne oplodnje u Klinici za ženske bolesti i porode u Petrovoj. Dobiveni podatci su obrađeni i svrstani prema pravilniku Europskog društva za perinatalnu medicinu pod imenom PERINATAL AUDIT⁴⁴. Praćeni su i obrađeni sljedeći podatci: dob i paritet majki, način dovršenja poroda, komplikacije u porodu, PT i PD, gestacijska dob, Apgar index,

živorođenost, mrtvorodenost, rani neonatalni mortalitet, perinatalni mortalitet, morbiditet novorođenčadi, učestalost i trajanje na odjelu intenzivnog liječenja novorođenčadi i nedonoščadi (NICU), učestalost i prosječno trajanje mehaničke ventilacije, učestalost i vrste malformacija i neurološki ishod s navršene 2 godine života, kada se može definitivno postaviti dijagnoza cerebralne paralize.

Posebno su izdvojene višeploidne trudnoće i uspoređene s podacima o višeploidnim trudnoćama nakon prirodnog začeća koje su završile porodima u Klinici u Petrovoj u istom vremenskom razdoblju.

Rad je u cijelosti odobrila Etička komisija Klinike.

REZULTATI

Svi dobiveni rezultati odnose se na novorođenčad porodne težine 500 grama i više, trajanja trudnoće 24 tjedna i više. U skupinu ispitivane novorođenčadi uzeta je sva novorođenčad iz višeploidnih trudnoća nakon postupka IVF et ET, a isključena je ona gdje je učinjena mikroinjekcija te gdje su vraćeni prethodno smrznuti embriji. Kontrolnu skupinu je činila sva novorođenčad iz višeploidnih trudnoća nakon prirodnog začeća, isključena je sva novorođenčad gdje je trudnoći prethodila bilo kakva hiperstimulacija ili neka od drugih metoda potpomognute reprodukcije.

U promatranom razdoblju (1.1.2000.-31.12.2003.) na Klinici u Petrovoj bilo je ukupno 20 837 poroda, od toga je 413 poroda (1,98%) bilo nakon postupka IVF et ET. Ukupno je rođeno 21 366 djece, odnosno nakon IVF-a 636 (2,98%) djece. U općoj populaciji živorođeno je 20 468 novorođenčadi ili 98,74%, a u skupini IVF 608 ili 95,59% (tablica 1). Djeca rođena nakon postupka IVF sudjeluju s 9,66% u ukupnom broju mrtvorodenih.

Tablica 1. Živorođenost, mrtvorodenost u Klinici u Petrovoj 2000.-2003.

Table 1 *Liveborns and stillborns at clinic 2000-2003*

	Ukupno	ŽR	%	MR	%
IVF	636	608	95,59	28	4,41
Ostali	20 730	20 468	98,74	262	1,26

Način dovršenja poroda je prikazan u tablici 2, iz koje se jasno vidi da carski rez kao način dovršenja poroda dominira u skupini rođenoj

nakon IVF-a (72,64%), odnosno vaginalni porod (87,72%) u skupini nakon prirodnog začeća.

Tablica 2. Način dovršenja poroda

Table 2 *The type of labour termination*

	Vaginalno	SC	VE
IVF	112 (27,01%)	300 (72,64%)	1 (0,24%)
Ostali	17918 (87,72%)	2347 (11,41%)	159 (0,78%)

U kontrolnoj je skupini bilo 20 111 ili 98,47% jednoplođnih poroda, dok je u promatranj skupini (IVF) bilo 247 ili 59,81% istih, odnosno, višeplođnih poroda je u promatranj skupini bilo 40,19%, a u kontrolnoj skupini 1,53%. U tablici je prikazana raspodjela prema broju plodova.

Tablica 3. Raspodjela prema broju plodova

Table 3 *The distribution of deliveries in relation to number of fetus*

	IVF	Ostali
Jednoplođni	247 (59,81%)	20 111 (98,47%)
Dvoplođni	120 (29,06%)	310 (1,52%)
Troplođni	37 (8,96%)	3 (0,01%)
Četveroplođni	16 (2,42%)	0

Rezultat tako visokog udjela višeplođnih trudnoća u promatranj skupini je znatno veća učestalost djece niske, vrlo niske i ekstremno niske porođajne težine i znatno veća učestalost nedonoščadi. Ovi rezultati izneseni su u tablici 4.

Tablica 4. Raspodjela prema PT i GD

Table 4 *The distribution in relation to BW and GA*

	IVF	Ostali
> 2500	270 (42,45%)	19 023 (91,76%)
LBW 1500- 2499	260 (40,88%)	1 203 (5,8%)
WLBW 1000-1499	79 (12,42%)	291 (1,4%)
ELBW 500-999	27 (4,25%)	213 (1,03%)
> 37 tj.	319 (50,15%)	18 374 (88,63%)
24 – 36+6 tj	317 (49,85%)	2 356 (11,37%)

Blizanačkih je trudnoća u promatranom razdoblju bilo ukupno 430 ili 2,06%, rođeno je 860 novorođenčadi ili 4,02% od ukupnog broja novorođenčadi. U skupini nakon IVF-a blizanačkih trudnoća je bilo 29,05% od ukupnog broja trudnoća nakon IVF-a, a rođeno je 240 novorođenčadi ili 37,73% od ukupnog broja rođenih nakon IVF-a. U kontrolnoj skupini blizanačkih je trudnoća bilo 310 (1,52% od ukupnog broja trudnoća nakon prirodne koncepcije), rođeno je 620 novorođenčadi (2,9% od ukupnog broja djece nakon prirodnog začeća), tablica 5.

Tablica 5. Broj blizanačkih trudnoća i djece po promatranim skupinama nakon IVF-a i nakon prirodne koncepcije

Table 5 The number of twin-pregnancies and newborn

	broj poroda	% *	broj djece	% *
IVF	120	29,05	240	37,3
Ostali	310	1,52	620	4,0

* postoci se odnose na udio u ukupnom broju trudnoća i broju djece

Od ukupnog broja djece iz blizanačkih trudnoća mrtvorodeno je 25 novorođenčadi ili 2,9%, a čine 8,6% svih mrtvorodjenih. U skupini nakon IVF-a iz blizanačkih trudnoća mrtvorodeno je 16 novorođenčadi što je 6,67%, a oni čine 57,14% od svih mrtvorodjenih nakon IVF-a. U skupini ostali iz blizanačkih trudnoća mrtvorodjenih je devet ili 1,45%, a oni čine 3,4% od svih mrtvorodjenih u toj skupini.

Od ukupnog broja blizanaca 356 novorođenčadi je rođeno prije 37. tjedna trudnoće što je 41,4% i oni čine 13,3% od ukupnog broja nedonoščadi u promatranom razdoblju. Kod blizanaca začelih nakon IVF-a prijevremeno je rođeno 158 novorođenčadi ili 65,84%, što je 49,84% od sve nedonoščadi unutar skupine rođene nakon IVF-a. U kontrolnoj skupini prijevremeno je rođeno 198 blizanaca ili 31,9% i oni čine 8,4% od sve nedonoščadi začete prirodnim putem (tablica 6).

Još veća razlika između kontrolne i promatrane skupine izražena je ako promatramo PT i percentilne krivulje prema gestacijskoj dobi. Unutar promatrane skupine 192 novorođenčadi iz blizanačkih trudnoća je nedostaščad ili je to 80% od ukupnog broja blizanaca nakon IVF-a. U kontrolnoj skupini učestalost nedostaščadi je visokih 30,3% (188), ali znatno niža od promatrane skupine (tablica 6).

Tablica 6. Učestalost nedonoščadi i nedostaščadi

Table 6 The share of preterms and SGA newborns

	IVF	OSTALI
< 37. tjedna trudnoće	158	198
udio u ukupnom broj blizanaca skupine	65,84%	31,9%
udio u ukupnom broju prematurusa skupine	49,84%	8,4%
udio u ukupnom broju prematurusa	5,9%	7,4%
< 10. centile težine	192	188
udio u ukupnom broju blizanaca skupine	80,0%	30,3%
udio u ukupnom broju nedostaščadi skupine	52,45%	11,0%
udio u ukupnom broju nedostaščadi	9,2%	9,0%

Blizanačke trudnoće su najčešće dovršavane carskim rezom, ukupno je 300 blizanačkih trudnoća dovršeno carskim rezom ili 69,8%. Od toga broja svih 120 blizanačkih trudnoća dovršeno je carskim rezom. U kontrolnoj skupini carskim rezom dovršeno je 180 blizanačkih trudnoća ili 58,1%, vaginalno 128 ili 41,3%, i svega dvije ili 1,25% vakuum ekstrakcijom.

Iz tablice 7 jasno je vidljivo da je perinatalni mortalitet blizanaca rođenih nakon IVF-a bitno veći od kontrolne skupine, odnosno blizanaca začelih prirodnim putem, a nosilac tog većeg mortaliteta je visoki fetalni mortalitet.

Tablica 7. Fetalni, rani neonatalni i perinatalni mortalitet za blizanačke trudnoće po promatranim skupinama za period od 2000. do 2003.

Table 7 FM, ENM and PM of twin

	IVF	Ostali
Fetalni mortalitet (FM)	66,7 ‰	14,5 ‰
Rani neonatalni mortalitet (RNM)	25,0 ‰	39,0 ‰
Perinatalni mortalitet (PM)	92,0 ‰	53,0 ‰
Udio u ukupnom PM skupine	52,38%	7,4%
Udio u ukupnom PM	4,51%	11,29%

U razdoblju od 2000. do 2003. godine dovršeno je ukupno 40 troplodnih trudnoća, što je 0,19% od ukupnog broja trudnoća za to razdoblje. Rođeno je 120 novorođenčadi ili 0,56% od ukupnog broja novorođenčadi, živorođenih je bilo 112 ili 93,4%, mrtvorodenih 8 ili 6,6%. Od toga broja svega troje trojaka je začeto prirodnim putem i svi su živorođeni, te niti jedno novorođenče nije rano neonatalno umrlo. Ostalih 37 troplodnih trudnoća je nakon IVF-a i čine 8,96% od ukupnog broja trudnoća nakon IVF-a. Ukupno je 111 ili 17,45% djece rođeno nakon postupka IVF-a, od toga broja 103 je novorođenčadi ili 92,8% živorođeno, a osam ili 7,2% je mrtvorodeno (tablica 8).

Tablica 8. Broj troplodnih trudnoća i novorođenčadi s udjelima u promatranim skupinama i postocima živorođenosti i mrtvorodenosti

Table 8 *Triplet pregnancies and liveborn and stillborn newborns*

	IVF	Ostali
Broj troplodnih trudnoća	37	3
Udio u ukupnom broju trudnoća skupine	8,96%	0,01%
Broj djece iz troplodnih trudnoća	111	9
Udio u ukupnom broju djece skupine	17,45%	0,04%
Broj živorođene djece /%	103 / 92,8%	9 / 100%
Broj mrtvorodene djece /%	8 / 7,2%	0

Sve troplodne trudnoće, kako one nakon IVF-a, tako i začete prirodnim putem, dovršene su carskim rezom, sva su djeca rođena prije 37. tjedna trudnoće i PT < 10.centile za gestacijsku dob. Trojci nakon IVF-a čine 35,0% od ukupnog broja prematurnih nakon IVF-a, odnosno 4,2% od svih prematurnih. Nadalje, trojci začeti postupkom IVF čine 30,3% od ukupnog broja novorođenčadi PT < 10.cent. za gestacijsku dob skupine, odnosno 5,35% od ukupnog broja nedostašćadi. Ukupni FM trojaka je 66,0‰, RNM je 33,4‰, a ukupni PM je 100,0‰. Sva djeca koja čine FM, RNM i PM su iz skupine djece nakon IVF-a. Tako je FM za trojke unutar skupine novorođenčadi začelih postupkom IVF-a 72,0‰, RNM (4) 36,0‰, a PM je 108,0‰ i čine 28,6% perinatalnog mortaliteta skupine odnosno 2,5% ukupnog perinatalnog mortaliteta (tablica 9).

Tablica 9. Način dovršenja poroda, br. djece < 37. tj. gestacijske dobi, < 10.centile PT, FM, RNM i PM troplodnih trudnoća.

Table 9 *The type of labour termination, newborns < 37 w, FM, ENm, PNM in the triplet pregnancies*

	IVF	Ostali
S.C.	37 / 100%	3/ 100%
GD < 37. tjedna	111/100%	9/100%
PT < 10.centile za GD	111/100%	9/100%
FM	72,0‰	0
RNM	36,0‰	0
PM	108,0‰	0
Udio u PM skupine	28,6%	0
Udio u ukupnom PM	2,5%	0

U promatranom razdoblju (2000.–2003.) ukupno je bilo četiri četveroplodne trudnoće, sve su začete postupkom IVF-a. Ukupno je rođeno 16 djece što je 2,51% od ukupnog broja novorođenčadi rođene nakon IVF-a. Kod četveroplodnih mrtvorodeno je dvoje novorođenčadi ili 12,5%. Sve trudnoće su dovršene carskim rezom, te su sva djeca prematurna i dismaturna. Četvorci čine 5,01% od svih prematurnih nakon IVF-a, odnosno 5,92% svih dismaturnih rođenih nakon postupka IVF-a. RNM je 187,0 ‰ (3), a PNM je 312,0 ‰. Četvorci sudjeluju sa 9,0% u ukupnom PNM za skupinu rođenu nakon postupka IVF-a (tablica 10).

Tablica 10. Broj četvoraka i petoraka i perinatalni pokazatelji

Table 10 *Quaderplets and quintuplets and perinatal outcome*

	IVF	OSTALI
Broj četvoraka	4	0
broj djece	16	
SC	100%	
< 37. tjedna	100%	
<10.centile težine	100%	
FM	125,0‰	
RNM	187,0‰	
PM	312,0‰	
Udio PM četvoraka u ukupnom PM skupine	19,0%	

Na Odjelu intenzivnog liječenja novorođenčadi i nedonoščadi Klinike u Petrovoj u razdoblju od 2000. do 2003. ukupno je boravilo 209 novorođenčadi začete postupkom IVF-a, što je 32,55% od ukupnog broja rođenih nakon postupka IVF-a, u prosjeku 8,6 dana. Od toga broja 178 (85,17%) novorođenčadi je iz višeplođnih trudnoća. Što se tiče djece začete prirodnim putem, u istom razdoblju boravilo je 1 876 novorođenčadi ili 9,12% prosječno 5,3 dana. Od toga broja 414 (22,07%) novorođenčadi je iz višeplođnih trudnoća začelih prirodnim putem. Novorođenčad rođena nakon IVF postupka sudjeluje s 10,02% u ukupnom broju djece liječene na Odjelu intenzivnog liječenja novorođenčadi i nedonoščadi.

U istom razdoblju unutar skupine rođene nakon postupka IVF-a rođeno je 24 (3,77%) novorođenčadi s jasnom velikom malformacijom (prema EUROCAT protokolu), a u skupini nakon prirodne koncepcije 347 (1,67%) novorođenčadi s malformacijom. Među djecom s malformacijama i u jednoj i u drugoj skupini dominiraju djeca iz višeplođnih trudnoća, tako je u skupini nakon IVF-a 18 (75%) novorođenčadi iz višeplođnih trudnoća, a u skupini nakon prirodnog začeca 155 (44,67%) iz višeplođnih trudnoća.

I konačno, za potpunu objektivnost rezultata bitno je pokazati dob i paritet roditelja kod skupine rođene nakon postupka IVF-a i prirodno začelih. U razdoblju od 2000. do 2003. od ukupnog broja roditelja 40,1% bile su prvorođkinje, kod skupine IVF-a prvorođkinje čine 97,1%, a kod ostalih čine 38,95% od svih rođkinja. Ako napravimo podiobu prema dobi majki, u skupini nakon IVF-a dominira

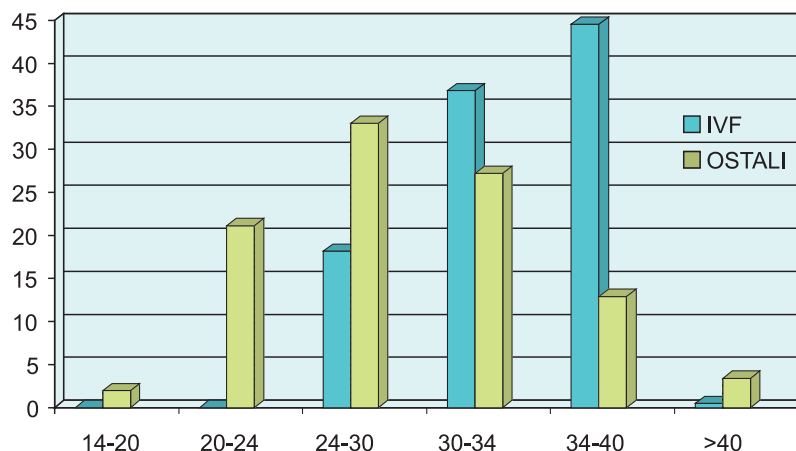
skupina između 30 i 34 godine sa 36,8% i skupina između 34 i 40 godina sa 44,55%, dok u skupini nakon prirodnog začeca dominira skupina između 24 i 30 godina (grafikon 1).

RASPRAVA

Odmah na početku rasprave možemo uočiti da novorođenčad rođena nakon postupka izvantjelesne oplodnje čini jednu značajnu skupinu unutar svih rođenih na Klinici za ženske bolesti i porode u Petrovoj. Udio od 1,98% u ukupnom broju poroda i 2,98% u ukupnom broju djece odgovara podacima u sličnim centrima u svijetu^{18,19,30}, premda je većina studija na nacionalnom nivou.

Od ukupnog broja rođenih nakon postupka izvantjelesne oplodnje (IVF et ET) relativno je visoki postotak mrtvorodenih (4,41%), naročito ako ga usporedimo s 1,26% u grupi ostala djeca, što je i statistički značajna razlika ($p < 0,005$). U američkoj nacionalnoj studiji takve bitne razlike u fetalnom mortalitetu nema^{36,37}, kao niti u drugim nacionalnim studijama^{12,13}. Ipak, većina autora navodi i veću fetalnu smrtnost u skupini djece rođene nakon IVF-a¹⁶⁻³⁰. Mrtvorodenih iz grupe djece rođene nakon postupka čine 9,66% od ukupnog broja mrtvorodenih, što je značajan udio, naročito ako se podsjetimo da u ukupnom broju djece sudjeluju s 2,98%.

Od ukupnog broja poroda (413) čak je 74,64% dovršeno carskim rezom, a vaginalno 27,12%. Kod ostale djece situacija je bitno drugačija i vaginalni porod dominira sa 87,72%, carskim rezom je dovršeno 11,49% poroda, a za razliku od skupine



Grafikon 1. Podioba roditelja prema dobi

Graph 1 Distribution of parturients in relation to age

rođene nakon IVF-a, u ovoj skupini je 0,77% poroda dovršeno vakuum ekstrakcijom. Tu je još jače izražena statistički značajna razlika između učestalosti dovršenja poroda carskim rezom ($p < 0,005$). U svim studijama također je bitno veća učestalost carskih rezova kod djece nakon IVF-a nego u ostaloj populaciji i kreće se od 45-60%^{6-9,12-39}. Svi autori tako visok postotak carskih rezova pravdaju visokim udjelom višeplođnih trudnoća u ukupnom broju trudnoća nakon IVF-a, ali ovaj rad je pokazao da i jednoplođne trudnoće čak u 54,25% slučajeva završavaju carskim rezom, što je bitno više prema 10,76% kod ostalih trudnoća ($p < 0,005$).

U općoj populaciji učestalost višeplođnih trudnoća je sljedeća: dvoplođnih između 15–20 na 1000^{1,3-5,46}, troplodne trudnoće imaju učestalost od jedne na 10.000^{1,3-6,46}. I u skupini ostale djece takve su proporcije: ukupno je na 20 424 poroda bilo 310 blizanačkih trudnoća što je 1,51% (15 na 1.000), a troplodne tri trudnoće, što je otprilike jedna na 7000 trudnoća. U skupini djece začete nakon IVF-a situacija je bitno drugačija, pa je tako od ukupnog broja dovršenih trudnoća 41,19% bilo višeplođno, dvoplođnih (120) 29,05%, troplodnih (37) 8,96%, te sedam četverplođnih (1,69%) i dvije peteroplođne (0,48%), što je statistički značajno više ($p < 0,005$). Tako visok postotak višeplođnih trudnoća nakon postupka IVF-a vidimo u svi ostalim studijama s jednom bitnom razlikom, a ta je da praktički četverplođnih i peteroplođnih trudnoća nema, a troplodne se kreću između 3-5%^{6-9,12-39,46}, za razliku od naše promatrane grupe rođene nakon IVF-a, gdje je taj postotak 8,96%.

U svezi s podacima u prethodnom odlomku, logična je i bitno veća zastupljenost djece porođajne težine < 2500 g u skupini djece rođene nakon postupka izvantjelesne oplodnje, koja je visokih 57,55%, naročito ako usporedimo sa zastupljenosti te djece u skupini ostali koja je 8,24% ($p < 0,005$). I ovi podatci slažu se s većinom studija, te autori ponovno tako visoku zastupljenost pripisuju višeplođnosti^{6-9,12-39,46}. Analizirajući dobivene podatke, odvajajući jednoplođne od višeplođnih, utvrdili smo da se i nakon jednoplođnih trudnoća nakon postupka izvantjelesne oplodnje znatno češće rađaju djeca čija je porođajna težina manja od 10. centile za gestacijsku dob. Takve djece je bilo ukupno 88 ili 35,6% od ukupnog broja djece nakon jednoplođnih trudnoća začelih izvantjelesnom oplodnjom. Takve rezultate nalazimo i u drugim studijama^{13,16,19,36,37,46}.

Sukladno s gore navedenim rezultatima, u skupini djece rođene nakon izvantjelesne oplodnje (IVF) bitno je veća učestalost prijevremenih poroda. Tako je u skupini djece rođene nakon IVF-a 49,85% djece rođeno prije 37. tjedna trudnoća, za razliku od ostale djece gdje je učestalost prijevremenog poroda 8,24% ($p < 0,005$). Ta visoka zastupljenost prematurusa u skupini djece rođene nakon postupka IVF ima niz reperkusija u perinatalnim pokazateljima, kao što ćemo vidjeti dalje u radu. Kao i prethodni rezultat, i ovi se rezultati slažu s ostalim studijama^{6-9,12-39,46}.

Svi gore navedeni perinatološki pokazatelji za posljedicu imaju bitno veći fetalni, rani neonatalni mortalitet, a time i perinatalni mortalitet u skupini djece rođene nakon postupka izvantjelesne oplodnje. Tako je fetalni mortalitet u skupini rođenoj nakon postupka IVF-a 44,0 ‰, dok je u skupini ostale djece 12,6 ‰ ($p < 0,005$). Rani neonatalni mortalitet je u skupini djece rođene nakon postupka IVF-a vrlo visokih 23,0 ‰, za razliku od vrlo prihvatljivih 8,9 ‰ u skupini ostale djece ($p < 0,005$). Perinatalni mortalitet u skupini djece rođene nakon postupka IVF izrazito je visok i iznosi 66,0 ‰, a u skupini ostale djece perinatalni mortalitet je 21,5 ‰ ($p < 0,005$). Tako bitno viši mortalitet u skupini djece rođene nakon postupka IVF od mortaliteta kod ostale djece nalazimo i u ostalim studijama, s tom razlikom da su brojke bitno niže, pa se tako u općoj populaciji perinatalni mortalitet kreće od 9–16 ‰, a u skupini nakon izvantjelesne oplodnje 20–40 ‰^{6-9,12-39,46}. Većina autora takav visoki mortalitet u skupini djece rođene nakon postupka IVF pripisuju višeplođnosti i posljedičnom prematuritetu i dismaturitetu, što je dokazao i ovaj rad, jer su nosioci visokog fetalnog, ranog neonatalnog mortaliteta višeplođne trudnoće (kod jednoplođnih trudnoća perinatalni mortalitet je bio nevjerovatnih 0 ‰).

Od ukupnog broja djece rođene nakon postupka IVF, 32,55% je bilo primljeno na odjelu intenzivnog liječenja, te u prosjeku tamo boravilo 8,6 dana, za razliku od ostale djece od kojih je svega 9,12% primljeno na odjelu intenzivnog liječenja, a ta su djeca tamo i kraće boravila, u prosjeku 5,3 dana. Ovi rezultati su sukladni s ostalim studijama^{6-9,12-39,46}, a navedena razlika proistječe iz većeg broja višeplođnih trudnoća, s posljedičnim većim brojem djece niske i vrlo niske gestacijske dobi (u našoj studiji djeca iz IVF-a čine 13,3% od ukupnog broja djece između 24 i 31⁺⁶ tjedana trudnoće). Dodajmo još i to da djeca rođena nakon postupka IVF dulje borave na mehaničkoj ventilaciji, tako su

djeca rođena nakon postupka IVF u prosjeku bila ventilirana 11,1 dan, a ostala djeca 7,18 dana. U nekoliko studija ta razlika je uočena, ali njezin uzrok nije objašnjiv^{21,27,39}.

U skupini djece rođene nakon postupka izvantjelesne oplodnje ukupno je bilo 24 velike malformacije (tablice 4, 6) ili 3,77%, a u skupini ostale djece taj je postotak manji i iznosi 1,67%, te je prisutna statistički značajna razlika ($p < 0,01$). U svim studijama učestalost malformacija je viša u skupini djece rođene nakon postupka IVF od ostale djece i kreće se od 2,5–4,0%^{6-9,12-39,46}. Tome je opet objašnjenje višeploidnost, jer je i kod prirodno začetih višeploidnih trudnoća bitno veća učestalost malformacija³⁻⁵.

Uz jasnu povezanost visokog udjela višeploidnih trudnoća sa svim posljedicama i lošijeg perinatalnog ishoda kod djece rođene nakon izvantjelesne oplodnje, važno je napomenuti da je u toj skupini 97,1% prvorođkinja, te da je 81,3% žena starije od 30 godina života.

ZAKLJUČAK

- Djeca rođena nakon izvantjelesne oplodnje čine značajnu skupinu na Klinici za ženske bolesti i porode.
- Predstavljaju visokorizičnu skupinu s visokim fetalnim, ranim neonatalnim i perinatalnim mortalitetom.
- Visokom riziku ove skupine prije svega doprinosi visoka učestalost višeploidnih trudnoća, s posljedičnom visokom učestalošću prijevremenog poroda i niske porođajne težine.
- Jednoplodni porodi, osim veće učestalosti niže porođajne težine, nemaju drugih rizičnih čimbenika, a time im je perinatalni ishod mnogostruko bolji.
- Trudnoće nakon izvantjelesne oplodnje zahtijevaju posebnu pažnju i odnos kao i prema svakoj rizičnoj trudnoći.
- Prilikom embrio transfera treba voditi računa o broju embrija koji se vraćaju (nikako više od 2) i samoj sposobnosti žene da iznese višeploidnu trudnoću.
- Osim višeploidnosti, drugi nosilac visokog rizika trudnoća nakon izvantjelesne oplodnje je i dob samih roditelja koje su u velikoj većini i prvorođkinje.
- I konačno, ako je sama skupina visokorizična, pojedino novorođenče rođeno nakon izvantjelesne oplodnje ne razlikuje se ni po jednom pokazatelju od novorođenčeta začetog prirodnim putem iste porođajne težine i gestacijske dobi.

LITERATURA

1. Peter B. Klinička svojstva novorođenčadi začetih postupkom izvantjelesne oplodnje. Zagreb: Medicinski fakultet, 2000. Magistarski rad.
2. Andersen-Nyboe A, Ginaroli L, Felberbaum R et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2001. Results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod 2005;20:1158-76.
3. Šimunić V. Izvantjelesna oplodnja i ostale metode potpomognute reprodukcije u čovjeka. Zagreb: Litograf 1998.
4. Radaković B. Perinatalni ishod trudnoća nakon metoda potpomognute oplodnje. Gynaecol Perinatol 2006;15:53-59.
5. Avery GB, Fletcher MA, Donald MG. Neonatology. The intensive care nursery, J.B. Lippincott comp., Philadelphia 54:68, 7. editon, 1994,
6. Nelson WE. Textbook of Pediatrics, S.P.Gotoff: The Fetus and the Neonatal Infant, 421:524,14. edition, 1992, W.B.Saunders comp., Philadelphia
7. Koudstaal J et al. Obstretic outcome of singleton pregnancies after IVF: a matched control study in four Dutch university hospitals. Human Reproduction 2000;15:1819-1825.
8. Anonymus. Medical Research International Society for Assited Reproductive Technology (SART) and the American Fertility. Society in vitro Fertilizatio-embryo Transfer (IVF_ET) in the United States: 1900 results from the IVF-ET registry. Fertil Steril 1992;57:15-24.
9. Rizk B, Doyle P, Tan SL, Rainsbury P, Betts J, Brinsden P, Edwards RG. Perinatal outcome and congenital malformations in in vitro fertalization babies from the Bourn-Hallam group. Hum Reprod 1991;6: 1259-64.
10. Cohen J, Mayaux MJ, Gihard-Moscato I. Pregnancy outcomes after in vitro fertilization. A collaborative study on 2342 pregnancies. Ann NY Acad Sci 1988;541:1-6.
11. Adler A, Schattaman G, Alikani M, Rosenwaks Z, Cohen J. Micromanipulation to assist the human fertilization process. Proccedings of the Vth International Congress of Andrology, Tokyo, May 1993.
12. Cohen J, Schattamav G, Suzman M, Adler A, Alikani M, Rosenwaks Z. Micromanipulating human gametes. Procceding of FSA Symposium, Adelaide, December 1992, Reprod Fertil Dev 1994;6:69-83.
13. Mardešić D. Pedijatrija. Novorođenče. Zagreb: Školska knjiga 1989:267-346.
14. Wada I, Macnamee MC, Wick K, Bradfield JM, Brinsden PR. Birth characteristics and perinatal outcome of babies conceived from cryopreserved embryos. Hum Reprod 1994;9:543-6.
15. Anonymous. Births in Great Britain resulting from assisted conception, 1978-87. MRC Working Party on Children Conceived by In Vitro Fertilisation. BMJ 1990;300(6734):1229-33.
16. Marešić T, Zetova I, Muller P, Mikova M, Struoufova S. Mutiple pregnancies as a result of IVF and ET in a

- program without cryopreservation possibility. Zentralblatt fur Gyn 1993;115(1):24-6.
17. Brandes JM, Scher A, Itzkovits J, Thaler I, Sarid M, Greshoni-Brauch R. Growth and development of children conceived by IVF. *Pediatrics* 1992;90(3):424-9.
 18. Doyle P, Beral V, Maconochie N. Preterm delivery, low birthweight and small for gestational age in liveborn singleton babies resulting from IVF. *Hum Reprod* 1992;7(3):425-8.
 19. Rufat P, Olivennes F, De Mouzon J, Dehan M, Frydman R. Task force report on the outcome of pregnancies and children conceived by IVF (France:1987-1989). *Fertil Steril* 1994;61(2):324-30.
 20. Gissler M, Malin-Silverio M, Hemminki E. IVF pregnancies and perinatal health in Finland 1991-1993. *Hum Reprod* 1995;10(7):1856-61.
 21. D'Souza SW, Rivilin E, Cadman J, Richards B, Buck P, Lieberman B A. Children conceived by in vitro fertilisation after fresh embryo transfer. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:70-74.
 22. Friedler S, Mashiach S, Laufer N. Births in Israel resulting from in vitro fertilization / embryo transfer, 1982-1989: National Registry of the Israeli Association for Fertility Research. *Hum Reprod* 1992;7:1159-63.
 23. Moise J, Laor A, Armon Y, Gur I, Gale R. The outcome of twin pregnancies after IVF. *Hum Reprod* 1998;13:1702-5.
 24. Parkinson J, Cuong Tran, Tan T, Nelson J, Batzofin J, Serafini P. Perinatal outcome after in vitro fertilization-surrogacy. *Hum Reprod* 1999;14(3):671-76.
 25. Bouduelle M, Legein J, Derde MP, Buysse A, Schietecatte, Wisanto A, Devroey P, Van Steirteghem A, Liebaers I. Comparative follow up study of 130 children born after intracytoplasmic sperm injection and 130 children born after in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995;10:3327-31.
 26. Olivennes F, Rufat P, Andre B, Pourade A, Quiros MC, Frydman R. The increased risk of complication observed in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization does not seem to be related to the IVF method itself. *Hum Reprod* 1993;8:1297-1300.
 27. Saunders K, Spensley J, Munro J, Halasz G. Growth and physical outcome of children conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics* 1996;97(5):688-92.
 28. Luckas MJ, Fishwick K, Martin-Hiero M, Shaw GC, Walkinshaw SA. Survival of intrauterine twins and an interstitial singleton fetus from a heterotopic in vitro fertilisation-embryo transfer pregnancy. *BJ of Obst & Gyn* 1997;104(6):751-2.
 29. Palermo GD, Colombero LT, Schattman GL, Davis OK, Rosenwaks Z. Evolution of pregnancies and intal follow-up of newborns delivered after intracytoplasmic sperm injection. *JAMA* 1996;276(23):1893-7.
 30. Gissler M, Hemminki E. The danger of overmatching in studies of the perinatal mortality and birthweight of infants born after assisted conception. *Eur J of Obst & Gyn, Reprod Biol* 1996;69(2):73-5.
 31. Bouduelle M, Wilikens A, Buysse A, Van Assche E, Wisanto A, Devroey P i sur. Prospective follow-up study of 877 children born after intracytoplasmic sperm injection (ICIS), with ejaculated epididymal and testicular spermatozoa and after replacment of cryopresrvd embryos obtained after ICSI. *Hum Reprod* 1996;11(4):131-59.
 32. Kantenich H, Stauber M. Follow up of "IVF couples" and their children. *Psychoterapy, Med Psych* 1992;42(7):228-35.
 33. Tallo CP, Vorh B, Oh W, Rubin LP, Seifer DB, Haning RV. Maternal and neonatal morbidity associated with in vitro fertilization. *J Pediatr* 1995;127(5):794-800.
 34. Petersen K, Hornnes PJ, Ellingesen S, Jensen F, Brocks V, Starup J i sur. Perinatal outcome after in vitro fertilisation. *Act Obst & Gyn Scand* 1995;74(2):129-31.
 35. Yeh J, Leipzig S, Friedman EA, Seibel MM. Results of in vitro fertilisation pregnancies: experience at Boston's Beth Israel Hospital. *Int J Fertil* 1990;35(2):116-9.
 36. Wang JX, Clark AM, Kirby CA, Philipson G, Petrucco O, Andreson G, Matthews CD. The obstretic outcome of singleton pregnancies following in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994;9(1):141-6.
 37. Rufat P, Olivennes F, De Mouzon J, Dehan M, Frydman R. Task force report on the outcome of pregnancies and children conceived by in vitro fertilisation. *Fertil & Steryl* 1994;61(2):324-30.
 38. Anonymous. In vitro fertilization – embryo transfer (IVF-ET) in the United States: 1989 results from the IVF-ET Registry. *Fertil & Steril* 1991;55(1):14-22.
 39. Anonymous. In vitro fertilization – embryo transfer (IVF-ET) in the United States: 1990 results from the IVF-ET Registry. *Fertil & Steril* 1992;57(1):15-23.
 40. Reubinoff BE, Samueloff A, Ben-Haim M, Friedler S, Schenker JG, Lewin A. Is the obstretic outcome of in vitro fertilized singleton gestations different from natural ones? A controlled study. *Fertil & Steril* 1997;67(6):1077-83.
 41. Lancaster PAL. Registers of in vitro fertilization and assisted conception. *Hum Reprod* 1996;11(4):89-109.
 42. Meeker CI. Quality improvement: then and now. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37:115-21.
 43. Loegering L, Reiter RC, Gambone JC. Measuring the quality of health care. *Clin Obst Gynecol* 1994;37:122-36.
 44. Buekens P. Outcome measures of obstetrical and perinatal care. *Qual Assur Health Care* 1990;2:253-62.
 45. WHO. The OBSQUID Project. Quality Development in Perinatal Care, final report. WHO/EURO, May 1995.
 46. European Association of Perinatal Medicine. Perinatal Audit – A Report Produced for the European Association of Perinatal Medicine. New York/London Parthenon Publishing 1996.
 47. Shefer WC. Statistics for the Biological Sciences. Addison-Wesley Co., (2. izd.) 1979;poglavlje 8:121-44.
 48. Monset-Cochard M, De Betbmann O, Relier JP. Neonatal outcome from assisted reproduction technologies. *Gynaecol Perinatol* 1998;7(2):59-62.