Način dovršenja trudnoće – poroda i perinatalni ishod trudnoća iz medicinski potpomognute oplodnje (MPO) : KBC Split 2018.

Garmaz, Filip

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:688895

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Filip Garmaz

NAČIN DOVRŠENJA TRUDNOĆE – PORODA I PERINATALNI ISHOD TRUDNOĆA IZ MEDICINSKI POTPOMOGNUTE OPLODNJE (MPO); KBC SPLIT 2018.

Diplomski rad

Akademska godina:

2019./2020.

Mentor:

prof. dr. sc. Jelena Marušić, dr. med

Split, srpanj 2020.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Filip Garmaz

NAČIN DOVRŠENJA TRUDNOĆE – PORODA I PERINATALNI ISHOD TRUDNOĆA IZ MEDICINSKI POTPOMOGNUTE OPLODNJE (MPO); KBC SPLIT 2018.

Diplomski rad

Akademska godina:

2019./2020.

Mentor:

prof. dr. sc. Jelena Marušić, dr. med

Split, srpanj 2020.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. NEPLODNOST 2
1.1.2. Povijest medicinski potpomognute oplodnje 2
1.1.3. Epidemiologija neplodnosti 3
1.1.4. Neplodnost u svijetu 3
1.1.5. Etiologija neplodnosti 5
1.2. METODE POTPOMOGNUTE OPLODNJE 7
1.2.1. *In-vitro* fertilizacija 8
1.2.2. Intrauterina inseminacija i intracitoplazmatska injekcija spermija 9
1.2.3. Ostale metode MPO 10
1.3. SIGURNOST MPO 11
1.3.1. Glavni prediktivni faktori ishoda trudnoće 12
1.3.2. eSET kao čimbenik sigurnosti 12
1.3.3. ICSI i fetalne malformacije 13
1.4. KOMPLIKACIJE MPO 13
1.4.1. Komplikacije postupka IVF-a (OHSS) 14
1.4.2. Maternalne komplikacije 15
1.4.3. Opstetričke komplikacije 16
1.4.4. Perinatalne komplikacije 17
1.5. ANTENATALNA SKRB TRUDNICE IZ MPO 19
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 20
3. ISPITANICI I POSTUPCI 22
3.1. Ustroj istraživanja 23
3.2. Ispitanice 23
3.3. Mjere ishoda 23
3.4. Statističke metode 23
4. REZULTATI 25
4.1. Ishodi trudnoća rodilja iz MPO i iz spontanih trudnoća 26
4.2. Osobitosti trudnice i ishodi trudnoće 29
4.3. Učestalost komplikacija 30
4.4. Tijek poroda 32
4.5. Rodilje iz KBC Split 33
5. RASPRAVA 35

6. ZAKLJUČCI 45
7. LITERATURA 47
8. SAŽETAK 59
9. SUMMARY 61
10. ŽIVOTOPIS 63

POPIS KRATICA (prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu):

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

MPO – medicinski potpomognuta oplodnja

IVF – *in-vitro* fertilizacija

HIV – virus humane imunodeficijencije

UN – Ujedinjeni narodi

LCIVF – *low-cost in-vitro* fertilizacija

ESHRE (*eng. European Society of Human Reproduction and Embryology)* – Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju

PCOS (*eng. polycystic ovary syndrome*) – sindrom policističnih jajnika

BMI (*eng. body mass index*) – indeks tjelesne mase

FSH – folikulostimulacijski hormon

LH – luteinizirajući hormon

TSH – tiroidni stimulirajući hormon

AMH – anti-müllerov hormon

E_2 – estradiol

AFC (*eng. antral follicle count*) – broj antralnih folikula

HSG – histerosalpingografija

HyCoSy (*eng. hysterosalpingo contrast sonography*) – kontrastna sonohisterosalpingografija

ELISA (*eng. enzyme-linked immunosorbent assay*) – imunoenzimski test

RPR (*eng. rapid plasma reagin*) – test brze reakcije u plazmi

VDRL (*eng. venereal disease research laboratory*) – reakcija kardiolipina s nespecifičnim protutijelima

NAAT (*eng. nucleic acid amplification test*) – test amplifikacije nukleinskih kiselina

UZV – ultrazvuk

mL – mililitar

CBAVD (*eng. congenital bilateral absence of the vas deferens*) – kongenitalna bilateralna odsutnost sjemenovoda

IUI – intrauterina inseminacija

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

NC-IVF (*eng. natural cycle in vitro fertilization*) – *in-vitro* fertilizacija u prirodnom ciklusu

OHSS (*eng. ovarian hyperstimulation syndrome*) – sindrom hiperstimulacije jajnika

cIVF (*eng. conventional in-vitro fertilization*) – konvencionalna *in-vitro* fertilizacija

GnRH (*eng. gonadotropin-releasing hormone*) – gonadotropin-oslobađajući hormon

mm – milimetar

hCG (*eng. human chorionic gonadotropin*) – humani korionski gonadotropin

HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

MESA (*eng. microsurgical epididymal sperm aspiration*) – mikrokirurška ekstrakcija spermija iz epididimisa

TESE (*eng. testicular sperm extraction*) – ekstrakcija spermija iz biopsije sjemenika

PGD – prenatalna genetska dijagnostika

PCR (*eng. polymerase chain reaction*) – lančana reakcija polimeraze

FISH – fluorescentna *in-situ* hibridizacija

NN – Narodne novine

SAD – Sjedinjene Američke Države

JAR – Južnoafrička Republika

ET – embriotransfer

SGA (*eng. small for gestational age)* – malen za gestacijsku dob

eSET (*eng. elective single-embryotransfer*) – elektivni transfer jednog embrija

DET – dvostruki embriotransfer

COH (*eng. controlled ovarian hyperstimulation*) – kontrolirana hiperstimulacija jajnika

VEGF (*eng. vascular endothelial growth factor*) – faktor rasta vaskularnog endotela

IVM – *in-vitro* maturacija jajne stanice

GDM (*eng. gestational diabetes mellitus*) – gestacijska šećerna bolest

ICP (*eng. intrahepatic cholestasis of pregnancy*) – trudnička intrahepatalna kolestaza

APGAR – sustav bodovanja za brzu procjenu vitalnosti novorođenog djeteta

IUGR (*eng. intrauterine growth restriction*) – intrauterini zastoj rasta

Rh-faktor – rezus faktor

μg – mikrogram

g – gram

cm – centimetar

HbA1c – glikozilirani hemoglobin

PAPP (*eng. pregnancy-associated plasma protein A*) – trudnički plazmatski protein A

mg – miligram

KBC – klinički bolnički centar

RVP (*lat. ruptura velamentorum praetemporaria*) – prijevremeno puknuće vodenjaka

SIAI – sindrom intraamnijske infekcije

IDDM (*eng. insulin-dependent diabetes mellitus*) – inzulinovisna šećerna bolest

HELLP (*eng. hemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet levels*) – hemoliza, povišeni testovi jetrene funkcije, niski trombociti

AIH – homologna arteficijalna inseminacija

FET (*eng. frozen embryo transfer*) – krioembriotranfer

VEF – vakuum-ekstrakcija fetusa

SC (*lat. sectio caesarea*) – carski rez

LBW (*eng. low body weight*) – niska porođajna masa

VLBW (*eng. very low body weight*) – vrlo niska porođajna masa

ELBW (*eng. extremely low body weight*) – ekstremno niska porođajna masa

CDC (*eng. Centers for Disease Control*) – Centar za kontrolu i prevenciju bolesti

AMA (*eng. advanced maternal age*) – majka uznapredovale dobi

DVT – duboka venska tromboza

fT4 (*eng. free T4*) – slobodni T4

TOPS (*eng. twin oligohydramnios-polyhydramnios sequence*) – blizanačka oligohidramnij-polihidramnij sekvenca

OAA (*eng. Obstetric Anaesthetists' Association*) – udruženje anesteziologa u porodništvu

ART (*eng. arteficial reproductive techniques*) – tehnike asistirane reprodukcije

HFEA (*eng. Human Fertilisation and Embryology Authority)* – Britanski odbor za ljudsku oplodnju i embriologiju

1. UVOD

1.1. NEPLODNOST

1.1.1. Definicija i terminologija

Neplodnost je prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) opisana kao izostanak kliničke trudnoće nakon 12 ili više mjeseci redovitih nezaštićenih odnosa (1). Temeljna svrha ljudske vrste je dobivanje potomaka, a ljudima je kroz povijest ideja da će njihova vrsta propasti uvijek budila strah i ledila krv u žilama (2). Već se u Bibliji povezuje stanje neplodnosti s patnjom žene u dijelu Knjige Postanka (30:1) gdje Rahela govori Jakovu: „Daj mi djecu, inače ću umrijeti“ i na taj način pokazuje bol koju osjeća žena bez djece. U trenutku kada dobiju dijete ona izgovara rečenicu: „Ukloni Bog moju sramotu!“ iz koje se vidi koliku stigmu su u to vrijeme podnosile žene bez djece, ali nažalost podnose i danas.

U znanstvenim radovima koji se bave ovom tematikom koristi se različita terminologija. Najčešće korišteni pojam je neplodnost (sterilitet), a označava stanje žene nesposobne za rađanje živa i za život sposobna djeteta (3). U svrhu definiranja uzroka neplodnosti možemo govoriti o primarnoj i sekundarnoj neplodnosti. Primarna neplodnost se odnosi na stanje u kojemu kod para u reprodukcijskom razdoblju uz redovite, nezaštićene odnose tijekom godine dana ne dolazi do trudnoće. Sekundarna neplodnost je stanje nemogućnosti postizanja trudnoće nakon barem jedne prethodne trudnoće. Pojam neplodnosti se često miješa s pojmom umanjene plodnosti (subfertiliteta). U hrvatskoj terminologiji postoji jedinstven pojam – neplodnost (uključuje i apsolutnu nemogućnost začeća i smanjenu stopu plodnosti) (3).

Pojam prosječne mogućnosti zanošenja po ciklusu (fekundabilnost) treba razlikovati od pojma fekunditeta koji označava vjerojatnost rađanja živog djeteta po jednom menstruacijskom ciklusu. Primjerice, žena može imati uredan fekunditet, ali se odlučila za kontracepciju i ne želi biti plodna. Suprotno tome, žena može biti plodna unatoč smanjenom fekunditetu uz pomoć specijaliziranih postupaka poput *in-vitro* fertilizacije (IVF) (4).

1.1.2. Povijest medicinski potpomognute oplodnje

Krajem 20. stoljeća dogodio preokret u medicini po pitanju liječenja neplodnosti. Ono o čemu je čovjek u prošlosti mogao samo sanjati, tada je u biomedicinskoj znanosti postala stvarnost. Vrlo bliska suradnja liječnika i znanstvenika, profesora *Cambridge* sveučilišta – Edwardsa i Steptoea, dovela je do prve izvantjelesne oplodnje U periodu od 1965. do 1970. godine Edwards i Steptoe rade odvojeno, a od 1968. godine započeli su suradnju koja je rezultirala rođenjem prvog djeteta začetog medicinski potpomognutom oplodnjom - zdrave

djevojčice Louise Brown u srpnju 1978. godine (5). Trudnoća je bila začeta u prirodnom ciklusu bez indukcije ovulacije, a s obzirom da je majka razvila preeklampsiju završena je carskim rezom u 38. tjednu. Ovaj prvi primjer trudnoće iz medicinski potpomognute oplodnje (MPO) već govori u prilog shvaćanju takvih trudnoća kao rizičnih (6).

1.1.3. Epidemiologija neplodnosti

Neplodnost danas pogađa između 10-15% svjetske spolno zrele populacije, s prevalencijom od oko 12% na razini Europe (7,8). Procijenjeno je da će 1 od 6 parova potražiti pomoć specijalista. Posljednji podaci navode kako se u svijetu godišnje provede 1,6 milijuna ciklusa MPO, a da je više od 5 milijuna djece već rođeno ovim tehnikama (9). U Hrvatskoj se procjenjuje da 80 tisuća parova bilježi neplodnost ili umanjenu plodnost od kojih se godišnje liječi njih 10 do 12 tisuća (10). Iz tih razloga neplodnost se danas smatra globalnim problemom, a metode za liječenje te broj centara u svijetu koji ih provode su u stalnom porastu. Porastom broja izvedenih oplodnji raste i broj rizičnih trudnoća, a niz znanstvenih radova je i dokazao kako su trudnoće iz MPO postupaka povezane s većim rizikom u odnosu na trudnoće koje su spontano začete (11-14).

1.1.4. Neplodnost u svijetu

Podatci SZO upućuju kako je veća učestalost neplodnosti u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju (15). Taj podatak je dijelom povezan s nedostupnošću medicinske tehnologije i metoda potpomognute oplodnje u manje razvijenim krajevima svijeta, ali i s lošijom razinom zdravstvene skrbi općenito. U takvim sredinama žene koje ne mogu zanijeti su često prepuštene same sebi, muškarci ih napuštaju, a obitelji odbacuju. Često se dogodi da su one žrtve kućnog, verbalnog pa i emocionalnog nasilja. Iz tog razloga pokrenuto je više globalnih inicijativa za razvoj MPO u manje razvijenim državama svijeta (16,17).

Unatoč masivnom širenju i otvaranju novih medicinskih centara, centri za medicinski potpomognutu oplodnju i tehnike MPO-a ipak nisu dostupne u mnogim dijelovima svijeta, a tu se posebno ističe područje subsaharske Afrike. U apsolutnom broju gledano, žene u tom dijelu svijeta uglavnom pate od sekundarne neplodnosti, a subsaharska Afrika taj podatak i potvrđuje. Ženama u tom području je medicinska njega manje dostupna, higijena je slabija, a novčani resursi su skromniji i čest je slučaj da žene u reprodukcijskom razdoblju života ne mogu ostvariti trudnoću. Uzroci sekundarnih neplodnosti u tom slučaju su: učestale infekcije reproduktivnog sustava, nemedicinski izvedeni pobačaji koji često dovedu do postpartalnih, tj. postabortivnih infekcija te spolno prenosive bolesti. Iz tog razloga se područje subsaharske

Afrike u medicinskim krugovima naziva *hot-spot*-om (žarištem) za sekundarnu neplodnost, odnosno geografsko područje koje obuhvaća te zemlje se označava kao afrički *infertility-belt* (pojas neplodnosti). Slikovito rečeno, pacijentima u tim područjima HIV (virus humane imunodeficijencije) uzrokuje fizičku smrt, a neplodnost socijalnu smrti (18). Kako je već navedeno, zbog nedostupnosti medicinske njege i lijekova, pojedincima u reprodukcijskom razdoblju nisu dostupne ni kontracepcijske tehnike u mjeri koje su dostupne u razvijenim zemljama. Paradoksalno, u istom području gdje vlada epidemija sekundarne neplodnosti zbog nekorištenja kontracepcije rađa se istovremeno i najviše novorođenčadi. Taj demografski entitet je opisan kao *barrenness amid plenty* (neplodnost među mnoštvom) (15).

Inicijativa Ujedinjenih naroda (UN) „*ICPD Beyond 2014*“ u svom programu ističe da su najvažnije medicinske usluge koje trebaju biti dostupne ženama u reproduktivnom razdoblju kontracepcija, njega majke u trudnoći i nakon trudnoće, siguran medicinski izvedeni pobačaj, prevencija i liječenje spolno prenosivih bolesti te prepoznavanje i liječenje malignih bolesti ženskog spolnog sustava (19). Isti program ne uključuje zbrinjavanje i liječenje neplodnosti. Zbrinjavanje neplodnosti je ostalo kao otvoreno pitanje, a svakoj državi na svijetu ne preostaje ništa drugo nego da sama određuje po kojim pravilima će provoditi liječenje neplodnih parova. Svjesna financijskih teškoća koje predstavljaju problem pri MPO, Turska je odlučila svojim mladim parovima koji imaju poteškoća pri začeću pružiti usluge medicinski potpomognute oplodnje po niskim cijenama, a u nekim slučajevima čak i besplatno. Ovaj primjer, premda pohvalan, nije zaživio u ostalim državama u svijetu pa se kao posljedica javio LCIVF (*Low-cost in-vitro fertilization*) pokret. LCIVF se zalaže za spuštanje cijena MPO, a članovi toga pokreta se pozivaju na članak 16. Opće deklaracije o ljudskim pravima iz 1948. godine koji kaže da svi „Punoljetni muškarci i žene bez ikakvih ograničenja u pogledu rase, državljanstva ili vjere, imaju pravo sklopiti brak i osnovati obitelj“ (20). U Europi je pokret LCIVF podržao ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*), a predvodi ga prof. Willem Ombelet sa instituta za plodnost u Genku u Belgiji.

Uzevši u obzir da se svijet susreće s tihom epidemijom neplodnosti važno je poduzeti mjere za smanjenje širenja iste. Prvi korak je prevenirati neplodnost, a odnosio bi se na ranu dijagnostiku i liječenje upalnih te spolno prenosivih bolesti, liječenje policistične bolesti jajnika (PCOS), liječenje pretilosti i smanjenje štetnih navika. Drugi korak ka smanjenju neplodnosti temelji se na pružanju potpore neplodnim parovima (destigmatizacija, osnivanje grupa podrške, olakšavanje procesa posvajanja), a posljednji korak podrazumijeva poticanje LCIVF-a.

1.1.5. Etiologija neplodnosti

Detaljnom analizom je utvrđeno da u 20-30% slučajeva nalazimo muški čimbenik neplodnosti, a 20-35% ženski čimbenik, u 25-40% slučajeva čimbenik neplodnosti je dokazan kod oba partnera, a u 10-20% neplodnost je nepoznate etiologije (21). Svaki par treba promatrati na individualnoj razini i nema jedinstvenog odgovora na pitanje kada treba započeti s dijagnostikom i liječenjem. Liječenje neplodnosti u prvom redu podrazumijeva liječenje specifičnog problema koji može, ali i ne mora biti dijagnosticiran.

Najčešći uzroci smanjene plodnosti u žena su poremećaji ovulacije, poremećaji na razini jajovoda i endometrioza. Poremećaji ovulacije mogu biti uzrokovani primarnim poremećajima jajnika (Turnerov sindrom, autoimuni uzroci, jatrogena oštećenja) ili sekundarnim poremećajima (PCOS, nagli gubitak tjelesne težine ili pretjerana sportska aktivnost, hipopituitarizam, Kallmanov sindrom, hiperprolaktinemija). Pri suočavanju s problemom neplodnosti kod žena iznimno je važno uzeti iscrpnu anamnezu uz poseban oprez jer se radi o temi o kojoj većini žena nije ugodno govoriti. Parovi često po pomoć dolaze zajedno pa je liječniku teško naći pravi način da postavi osjetljivo pitanje, u tom slučaju može dogovoriti termin sa svakim partnerom zasebno. Pri uzimanju anamneze treba prije svega uzeti u obzir dob žene i na temelju tog podatka voditi dalje razgovor. Nakon osobnih podataka pažnju treba obratiti na trajanje neplodnosti, pravilnost menstrualnog ciklusa, postojanje ranijih trudnoća ili na postojanje upalnih bolesti. Posebnu pozornost treba obratiti na navike žene (pušenje, konzumacija alkohola) jer postoji niz znanstvenih radova koji su dokazali povezanost štetnih navika sa smanjenom plodnošću (22). Danski znanstvenici su dokazali da žene koje nisu nikada rađale (nulipare) konzumirajući >10 cigareta dnevno imaju značajno smanjenu fekundabilnost (4). Ista skupina znanstvenika je provela i prospektivnu studiju kojom su dokazali da čak i umjereno konzumiranje alkohola (1-5 pića/tjedno) utječe na fekundabilnost (23). Nakon pažljivo uzete anamneze treba obaviti detaljan klinički pregled koji bi obuhvaćao opći pregled (mjerenje indeksa tjelesne mase, znakove koji bi ukazivali na endokrini poremećaj poput akni, hirzutizma, *acanthosis nigricans* itd.) te ginekološki pregled. Od laboratorijskih pretraga treba svakako testirati pacijenticu na aerobe, anaerobe, *Chlamydia trachomatis* (urin ili bris grlića maternice), *Myoplasmu* i *Ureaplasmu*, izmjeriti bazalnu razinu hormona 2.-5. dan menstruacijskog ciklusa (FSH, LH, E2, P4, TSH, prolaktin, testosteron, slobodni testosteron, AMH) te izmjeriti razinu progesterona sredinom lutealne faze ciklusa (21. dan ciklusa). Ultrazvučno se određuje AFC (broj antralnih folikula) i volumen jajnika. Detaljna procjena ovarijske rezerve je potrebna zbog određivanja početne doze gonadotropina koja će se koristiti

u postupku. Nakon primarne obrade specijalist pacijenticu može uputiti na pretrage kojima bi se utvrdila prohodnost jajovoda i maternične šupljine (histerosalpingografiju – HSG, kontrastnu histerosalpingografiju – HyCoSy) ili histeroskopiju – HSC ukoliko postoji potreba. Konačno, oba para je potrebno testirati na spolno prenosive bolesti. Za hepatitis B potrebno je odrediti razinu površinskog antigena, a za hepatitis C razinu protutijela te učiniti testiranje na HIV 1/2 ELISA testom. Planiranje aspiracije jajnih stanica i embriotransfera obuhvaća utvrđivanje rizika od anestezije ili analgosedacije te UZV dijagnostiku za utvrđivanje položaja, veličine i gibljivosti jajnika kao i točnih dimenzija uterusa. U slučaju da u anamnezi postoji prethodni zahvat na cerviksu ili ranije poteškoće, provodi se probni embriotransfer. Provođenje probnog embriotransfera kod ovih pacijentica, poboljšava klinički ishod i povisuje stopu trudnoće (24,25).

Liječenje smanjene plodnosti ovisi o trajanju i mogućim uzrocima neplodnosti. Parovi trebaju biti informirani o načinima liječenja, a dužnost liječnika je dati medicinski savjet koji je temeljen na dokazima kako bi parovi sami za sebe donijeli konačnu odluku o liječenju. Kod svih oblika liječenja prvi korak je promjena načina života oba partnera (zdrava prehrana, prestanak pušenja i konzumiranja alkohola, redovita tjelovježba). Nakon uspješnog prvog koraka pacijentica koja boluje od neplodnosti može se podvrgnuti liječenju kod ginekologa subspecijalista za reproduktivnu medicinu koji će suvremenim tehnikama, a shodno stanju pacijentice inducirati ovulaciju. Konačno, neplodnost i njezino liječenje može kod pacijentice i njezinog partnera uzrokovati stresnu reakciju pa se nekim parovima može ponuditi psihološko savjetovanje prije i/ili nakon postupka.

Muški uzroci neplodnosti se javljaju kod 20-30% neplodnih parova. Dijagnostiku treba započeti nakon jedne godine trajanja neplodnosti ili čak ranije u slučaju uroloških zahvata, liječenja zloćudnih bolesti itd. Globalni fekunditet nije samo pogođen smanjenjem kvalitete sjemene tekućine već i povećanim brojem slučajeva kriptorhizma, karcinoma testisa i hipospadija. Preduvjet za uredan fertilitet muškarca su uredna spermatogeneza, erektilna funkcija i ejakulacija. Prvi postupak kod ispitivanja uzroka neplodnosti kod muškaraca je analiza sjemene tekućine. SZO je 2010. godine donijela kriterije normalnog nalaza sjemene tekućine (26). Kod urednog nalaza volumen mora biti >1,5 mL, koncentracija mora biti >15 x 10^6/mL, progresivni motilitet >32%, a ukupni motilitet >40%. Azoospermija je odsutsvo spermija u ejakulatu, a oligozoospermija je smanjen broj spermija u ejakulatu. Patološki nalazi sjemena su najčešći razlog smanjene plodnosti u muškaraca. U manjem postotku javljaju se azoospermija (danas česta kod zlouporabe anaboličkih steroida), imunološki uzroci (protutijela

na spermije) te koitalna disfunkcija (mehaničke zapreke ejakulacije ili retrogradne ejakulacije). Pretrage koje se trebaju poduzeti su mjerenje FSH (povišen kod oštećenja testisa), kariotipizacija (za isključivanje 47, XXY) te skrining na cističnu fibrozu koja može dovesti do kongenitalnog bilateralnog odsustva *vas deferensa* (CBAVD).

Liječenje muških uzroka neplodnosti se kao i kod žena temelji na promjeni životnih navika. Uz modifikaciju životnih navika liječenje se može provoditi medikamentno i kirurški. Kod medikamentnog liječenja najčešće se koriste gonadotropini u slučaju hipogonadotropnog hipogonadizma ili simpatomimetici (imipramin) u slučaju retrogradne ejakulacije. Kirurški načini liječenja su uklanjanje mehaničke opstrukcije te povratna vazektomija. Metode potpomognute oplodnje koje se koriste za liječenje muške neplodnosti su: intrauterina inseminacija (IUI), IVF/ICSI (intracitoplazmatska injekcija spermija) i doniranje spermija. Uspjeh postizanja trudnoće nakon IVF/ICSI metode opisan je u 30-40% slučajeva i ovisi o dobi pacijentice te svim ostalim popratnim nalazima (27).

1.2. METODE POTPOMOGNUTE OPLODNJE

Od ukupnog broja trudnoća danas začetih u svijetu 2-4% je postignuto tehnikama potpomognute oplodnje (28). Tehnike potpomognute oplodnje se tradicionalno dugi niz godina koriste za liječenje primarne i sekundarne neplodnosti. Okun i suradnici u svome radu iz 2014. godine navode širi spektar indikacija za liječenje tim medicinskim tehnikama (28). Naime, metode potpomognute oplodnje mogu poslužiti za očuvanje fertiliteta kod pojedinaca koji trebaju gonadotoksičnu terapiju zbog maligne bolesti tzv. onkofertilitetni postupci. Metodama potpomognute oplodnje može se omogućiti istospolnim parovima te samcima (bilo muškarcima ili ženama) da imaju djecu. Etička i filozofska pitanja javljaju se u svakom aspektu potpomognute oplodnje, a svaka država na svijetu je pronašla jedinstveni način da zakonom regulira rad u tom području medicine.

Metode potpomognute oplodnje obuhvaćaju sve manipulacije spermija i jajne stanice u cilju ostvarivanja trudnoće. Glavne metode MPO-a u svijetu danas su IVF, ICSI (intracitoplazmatska injekcija spermija), IUI (intrauterina inseminacija), PGD (predimplantacijska genetska dijagnostika) i PGS (preimplantacijski genetski skrining), donacija jajne stanice i surogat-majčinstvo. Na zavodu za humanu reprodukciju KBC-a Split u najvećem broju se koriste: IUI, IVF i ICSI metoda.

1.2.1. *In-vitro* fertilizacija

IVF je metoda u kojoj su jajne stanice oplođene spermijima izvan maternice. Za razvoj IVF postupka je zaslužan prof. Edwards s *Cambridge* sveučilišta koji je 2010. godine za svoj rad dobio i Nobelovu nagradu za područje medicine. IVF metoda je u početku bila korištena da savlada neprohodni jajovod, a daljnim razvitkom metode u posljednjih 30 godina postavljene su brojne druge indikacije za liječenje IVF-om. Po NICE smjernicama iz 2013. godine IVF je indiciran u slučajevima: bolesti jajovoda, muških uzroka neplodnosti, endometrioze, anovulacija, smanjenog fekunditeta zbog dobi majke te u slučaju neobjašnjene neplodnosti duže od dvije godine (29). Uspjeh IVF-a ovisi o raznim čimbenicima, a neki od njih uključuju: trajanje neplodnosti (smanjen uspjeh što je trajanje neplodnosti duže), dob majke, ranije trudnoće (veća uspješnost postupka ako su postojale ranije trudnoće), raniji neuspjesi IVF-a (loš prognostički faktor), pojava hidrosalpinksa ili intramuralnog fibroida (loši prognostički faktori) te pušenje i pretilost kao dva izvanjska faktora koje je poželjno što ranije promijeniti.

Od navedenih čimbenika možemo izdvojiti dob majke kao jedan od onih čimbenika na koje se ne može utjecati. Poznato je da je stopa začeća (fekundabilnost) najveća u žena dobi 25 i 35 godina. Porastom dobi smanjuje se i ukupan broj uspješno izvedenih IVF postupaka. Tako je postotak ciklusa IVF-a koji rezultiraju živorođenim djetetom u žena mlađih od 35 godina 47,9%, za one od 35 do 37 godina 40,2%, od 38 do 40 godina 26,7%, od 41 do 42 godine 16,7%, a žene starije od 42 godine rodit će živorođeno dijete nakon svega 13% ciklusa (podaci iz 2017. godine (30)). Porastom dobi dolazi i do porasta bazalne razine FSH i pada AMH pa nam ti podatci mogu ukazati na loš ishod stimulacije jajnika.

Odabir odgovarajućeg protokola stimulacije ovulacije preduvjet je za uspjeh IVF-a. Prirodni ciklus (NC-IVF, *natural cycle IVF*) primjenjuje se kod mlađih žena, žena sa slabijom rezervom jajnika te kod parova koji ne žele da dođe do selekcije njihovih embrija, odnosno krioprezervacije (31). Uspješnost prirodnog ciklusa IVF-a je niža od stimulirajućeg, prirodni ciklus IVF-a rezultira trudnoćom u manje od 10% slučajeva (32). Prirodni ciklus se može ponoviti u kraćem vremenskom intervalu u odnosu na stimulirajući IVF.

Temelji modernog postupka danas se odnose na stimulirajući IVF (cIVF, konvencionalni gonadotropin-stimulirajući IVF), a oni čine transvaginalnu aspiraciju zrelih oocita iz gonadotropin-stimuliranih jajnika uz istodobnu supresiju hipofize. Uvođenjem GnRH agonista izaziva se *down*-regulacija, odnosno supresija hipofize da endogeno proizvodi gonadotropine (LH, FSH) te se na taj način spriječi preuranjeni porast LH, a time i preuranjena

ovulacija. GnRH agonisti se danas uglavnom daju od 21. dana prethodnog ciklusa (dugi protokol) ili što je danas češći oblik protokola stimulacije od 2. dana ciklusa započinje primjena GnRH antagonista, a nakon čega se pacijentici uvode gonadotropini (rekombinantni FSH ili humani menopauzalni gonadotropini). Učinak terapije se prati mjerenjem razine estrogena i ultrazvukom. U trenutku kada se uoče minimalno 3 folikula veličine barem 17 mm pacijentici se aplicira hCG koji izaziva završno sazrijevanje oocite (33). Otprilike 36 sati od aplikacije hCG-a žena dolazi na aspiraciju jajnih stanica u ambulantu. Muškarac daje uzorak sjemene tekućine koji se pročišćuje, a kultivacija sa pročišćenim uzorkom sjemene tekućine uslijedi uglavnom nakon četiri do šest sati od aspiracije. Svaka oocita se inkubira sa 50 000 – 100 000 spermija/mL tokom 12-18 sati na 37°C u atmosferi sa 5% CO_2 i relativnom vlažnošću od 98% (34). Oplodnja je uspješna ako dođe do nastanka dvaju pronukleusa i odbacivanja sekundarnog polarnog tjelešca 18 sati nakon IVF-a. Nakon uspješne oplodnje planira se transfer embrija. Embriji se prenose u maternicu 2.-3. dan (stadij diobe) od aspiracije ili 5. dan (stadij blastociste). Embriotransfer u stadiju blastociste povećava uspjeh IVF-a na otprilike 40-50% (35). Broj embrija koji se prenose u maternicu reguliran je Zakonom o medicinski potpomognutoj oplodnji, a on kaže da se u spolne organe žene unose dva zametka, iznimno tri u slučaju žene starije od 38 godina, žena s nepovoljnim testovima pričuve jajnika, ponavljanog neuspjeha u liječenju, onkoloških bolesnika i težeg oblika muške neplodnosti (Zakon o medicinski potpomognutoj oplodnji NN 86/2012, članak 7.). Isti Zakon kaže da se preostali zameci krioprezerviraju na račun HZZO-a do pet godina, a kasnije na teret bračnih, odnosno izvanbračnih drugova. Nakon uspješnog embriotransfera ženi se daju progestageni (vaginalete ili intramuskularne injekcije) tokom lutealne faze za održavanje endometrija. Nakon dva tjedna učini se test na trudnoću ili 12. dan izmjeri beta hCG iz krvi.

1.2.2. Intrauterina inseminacija i intracitoplazmatska injekcija spermija

Kada govorimo o muškoj neplodnosti, dvije su glavne tehnike koje se provode – IUI i ICSI. IUI je postupak pripreme sjemene tekućine i njezinog vraćanja u šupljinu maternice kako bi došlo do željene trudnoće. IUI se radi često kod pacijenata koji pate od blagog oblika neplodnosti, a čiji parametri sjemene tekućine nisu poboljšani unatoč medikamentnim ili kirurškim postupcima. Druge indikacije za provedbu IUI su koitalne poteškoće i oplodnja kod istospolnih parova. Parametri koji trebaju biti ispunjeni za uspješan IUI su $>10x10^6$ ukupno pokretnih spermija te minimalno 14% spermija uredne morfologije koja je definirana Krugerovim kriterijima (34,36).

Kod muškaraca kod kojih su parametri sjemene tekućine značajnije narušeni izvodi se ICSI. To je metoda injekcije jednog spermija u ooplazmu oocite, a prvi puta je izvedena 1993. godine (32). Značajnije narušeni parametri sjemene tekućine bi bili: teška oligospermija (<5x10^6/mL pokretnih spermija), teška astenospermija (<5% spermija progresivnog motiliteta) i teška teratospermija (<4% normalne morfologije prema Krugerovim kriterijima) (37). Osim patološkog nalaza sjemene tekućine ICSI se provodi i u slučaju ranijih neuspjeha sa IVF-om, u slučaju kirurških postupaka dobivanja spermija (MESA, TESE – mikrokirurška aspiracija spermija i testikularna ekstrakcija spermija), kod pacijenata čija je sjemena tekućina bila krioprezervirana, kod dokazane prisutnosti protutijela na spermije, kod *in-vitro* maturiranih i krioprezerviranih oocita te kod pacijenata koji su u postupku IVF-a i PGD-a zbog dijagnostike genetskih defekata (jer uobičajenom inseminacijom može doći do vezanja dvaju spermija na *zonu pellucidu* te interferencija tokom PCR analize u sklopu PGD) (38,39,40,41). Preporučljivo je muškarcima s oligozoospermijom prije ICSI postupka napraviti kariotipizaciju i skrining na cističnu fibrozu. Prilikom ICSI metode postoje opasnosti od prijenosa genetskih mutacija jer je tim postupkom i spermijima s oštećenom DNA omogućena oplodnja oocite. Često se dogodi da muškarci koji pate od neplodnosti imaju deleciju Y kromosoma koja je upravo razlog njihove smanjene plodnosti, a ICSI metoda omogućava takvim muškarcima oplodnju te će oni tako prenijeti mutaciju na svoje potomstvo (35). ICSI se provodi na zreloj oociti u metafazi II. Kumulusne stanice koje okružuju oocitu se uklanjaju hijaluronidazom kako bi se oocita bolje prikazala. Pod mikroskopom se odabire najuredniji pokretni spermij koji je dostupan te ga se pipetira. Pipetom lagano namještamo oocitu da polarno tjelešce bude na 12 sati. Pipeta sa spermijem se injicira na 3 sata kroz *zonu pellucidu*. ICSI se izvodi pod 90° u odnosu na polarno tjelešce da bi se sa sigurnošću izbjeglo mejotičko diobeno vreteno (34). Spermij se ispušta, a pipeta lagano izvlači. Daljni razvitak događaja se prati, pojava dvaju pronukleusa nakon 18-22 h dokaz je uspješne oplodnje.

1.2.3. Ostale metode MPO

PGD (predimplantacijska genetska dijagnostika) je postupak kojim se smanjuje rizik za pojavnost genetske mutacije ploda, kod parova kod kojih je poznato da postoji neželjeno nasljedno svojstvo. Parovi koji se podvrgavaju ovoj tehnici mogu biti skroz urednog fertiliteta, no uvode se u postupak IVF-a kako bi se omogućila biopsija embrija prije implantacije. Nakon biopsije i analize u postupak embriotransfera ulaze samo oni embriji kod kojih nije izražena tražena mutacija. Biopsije embrija se uglavnom rade u stadiju diobe, a za genetsku dijagnostiku koriste se laboratorijske metode PCR i FISH.

U slučaju gonadalne disgeneze (Turnerov sindrom), preuranjene menopauze, bilateralne ooforektomije zbog maligne bolesti, oštećenja jajnika zbog radioterapije ili kemoterapije te kod ponavljanih neuspjelih IVF ciklusa, žena se može uključiti u program doniranja jajne stanice. Davateljima i primateljima jajne stanice treba biti ponuđeno psihološko savjetovanje zbog okolnosti kojima se oni, ali i njihova buduća djeca izlažu (32).

Postupak doniranja sjemene tekućine (heterologna inseminacija) indiciran je kod muškaraca s teškom azoospermijom kod koje spermiji nisu uspješno izolirani ni mikrokirurškim tehnikama. Rjeđe situacije kod kojih je rješenje doniranje sjemene tekućine su bolesnici s genetskim poremećajima koji se u velikom postotku prenose na potomstvo (npr. Huntingtonova bolest) ili situacije kod kojih je visok rizik prijenosa HIV infekcije na plod. Heterologna inseminacija može ženama bez partnera omogućiti dobivanje potomstva. Uspjeh oplodnje pri heterolognoj inseminaciji varira između 4% i 12%, ovisno o dobi žene (35).

Kao posljednji oblik liječenja neplodnosti navodi se surogat-majčinstvo. Taj oblik liječenja neplodnosti ilegalan je u Hrvatskoj (Zakon o medicinski pomognutoj oplodnji NN 86/2012, članak 31.), ali i u velikom broju drugih zemalja Europe (Španjolska, Francuska, Njemačka, Danska, Švedska, Norveška). Surogat-majčinstvo je zakonom odobreno u Rusiji, većini država SAD-a, JAR-u, Ukrajini, Gruziji i Cipru. Surogat-majčinstvo se može ostvariti IVF-om. Par koji želi dijete se uključuje u postupak IVF-a, a ET se provodi u maternicu zamjenske majke. Ovakav postupak bi bio indiciran u pacijentica s kongenitalnim Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser sindromom (nedostatak uterusa i rodnice) ili kod žena kod kojih je provedena histerektomija (35).

1.3. SIGURNOST MPO

U posljednjih nekoliko godina u skladu s povećanjem broja provedenih MPO dolazi i do provođenja većeg broja studija o rizicima koje MPO nosi i njihovoj učestalosti. Većina studija je uspoređivala trudnoće začete pomoću MPO sa spontanim trudnoćama na temelju majčine dobi, pariteta, broja plodova (jednoplodne, višeplodne), zigotnosti u slučaju blizanaca, spola djeteta itd. Uz to, kriteriji za uspješnost IVF-a nisu u svakoj studiji bili jednaki. Neke studije su za kriterij uspješnosti uzimale broj potvrđenih trudnoća, a neke broj živorođene djece. Većina tih studija (11, 42-48) je dokazala poveznicu MPO s prijevremenim porodima i rađanjem većeg broja hipotrofične djece (SGA – novorođenče malo za gestacijsku dob, <10. centile, nedostašče) u odnosu na spontane trudnoće. Ipak, postoje i studije koje nisu našle poveznicu takvih ishoda i MPO (49-51). Razlika između ishoda trudnoća prve i druge skupine

studija bi se mogla temeljiti na promjenama koje su se vremenom uvodile kod izvođenja IVF/ICSI metoda, napretka znanosti, uvođenja eSET (*elective single-embryo transfer*) metode i većem postotku transfera embrija u stadiju blastociste.

1.3.1. Glavni prediktivni faktori ishoda trudnoće

Dob majke i višeplodne trudnoće su najsnažniji prediktivni faktori za prateće majčine, opstetričke i neonatalne ishode (28). Iz tog razloga svaka višeplodna trudnoća smatra se visokorizičnom. Važno je naglasiti da rizici postoje i kod jednoplodnih trudnoća, a pravi primjer za to je upravo i sam prvi slučaj IVF trudnoće Louise Brown. Meta-analiza koja uključuje 25 studija je pokazala da je prevalencija prijevremenog poroda ili djeteta mase <1500 g tri puta češća nakon MPO u odnosu na spontano začete jednoplodne trudnoće (52). Američka i australska studija su dobile slične rezultate, dvostruko veću prevalenciju hipotrofične novorođenčadi i prijevremenih poroda kod jednoplodnih trudnoća začetih MPO-om u odnosu na spontane jednoplodne trudnoće, a rizik od morbiditeta i mortaliteta raste sa svakim dodatnim fetusom (46,53,54).

Osim broja fetusa jednako važan prediktivni faktor je i spomenuta dob majke. Studije su pokazale da je u posljednjih 30 godina prosječna dob dobivanja prvog djeteta porasla za 5 godina, s 24 na 29 (6). Dob žene ne utječe samo na ishod trudnoće već je u uskoj korelaciji i sa stopom neplodnosti. Majčini faktori poput dobi ili indeksa tjelesne mase (BMI) su nedvojbeno povezani s neplodnošću, a znanstvena istraživanja su pokazala kako je neplodnost zaseban rizični faktor kada je riječ o komplikacijama pri porodu, čak neovisno o tome je li trudnoća spontana nakon prethodne neplodnosti ili medicinski potpomognuta (28). Dakle, opstetrički rizik je povećan već i kod starije dobi ili kod pretile trudnice, čak i ako je ona spontano začela. Šimunić i suradnici su pokazali da rastom dobi žene raste i broj aneuploidnih oocita, a time i neplodnosti pa su tako naveli da je u žena dobi od 25 godina učestalost aneuploidnih oocita do 24%, između 35. i 40. godine više od 50%, a nakon 40. godine čak 90% (10). Zbog povećanog rizika od nepovoljnih ishoda budući roditelji moraju biti na vrijeme upozoreni o mogućim komplikacijama.

1.3.2. eSET kao čimbenik sigurnosti

eSET je metoda transfera samo jednog embrija u maternicu, a time se postiže smanjenje učestalosti višeplodnih trudnoća. Studija iz 2012. godine pokazala je da rutinsko provođenje SET-a ne dovodi do manjeg broja novorođenčadi ukupno gledano, ali dovodi do itekako manjeg broja višeplodnih trudnoća (56). Rizik višeplodne trudnoće je pri SET-u doveden na gotovo

jednaku razinu kao i kod spontanih trudnoća. Meta-analiza Gradyija i suradnika (57) provedena također 2012. godine usporedila je ishode trudnoća nakon eSET i DET (*double embryo transfer*) postupaka s ishodima spontanih trudnoća. Pokazali su da trudnoća nakon transfera jednog embrija ima značajno manji rizik od prijevremenog poroda i male rodne mase u odnosu na DET trudnoće. Međutim, u usporedbi sa spontanim trudnoćama dokazali su da je značajno veći perinatalni rizik kod eSET trudnoća.

1.3.3. ICSI i fetalne malformacije

Rizici koji se pojavljuju kod IVF metoda, jasno je da se mogu javiti i prilikom oplodnje ICSI tehnikom. Uz to, neka istraživanja su povezala ICSI metodu s pojavnošću fetalnih malformacija (6,28,48). Brojne studije o ishodima nakon ICSI oplodnje nisu pokazale nikakav značajniji rizik za razvoj fetalnih malformacija (58-63), međutim studija Katalinića i suradnika iz 2004. godine je dokazala stopu mutacija od 8,9% u 16. tjednu trudnoća začetih ICSI-jem (64). U ovoj studiji je dokazano da su faktori koji utječu na pojavu fetalnih malformacija: dob majke, mutacije u roditelja, mrtvorođeno dijete ili blizanci s mutacijama. Prema Kataliniću i suradnicima, ICSI kao metoda sama za sebe nije rizična u smislu malformacija ukoliko ne postoje ostali rizični faktori. Starije skandinavske studije navode povećanu prevalenciju defekata neuralne cijevi i atrezije jednjaka, omfalokela i hipospadija nakon oplodnji potpomognutih ICSI metodom u usporedbi sa spontano začetim kontrolama (42,65). Kanadska retrospektivna kohortna studija iz 2010. godine utvrdila je da postoji veća prevalencija novorođenčadi s urođenim srčanim manama kod onih koji su začeti ICSI metodom u odnosu na spontano začete (66). U istoj studiji se majčin BMI >30 kg/m^2 pokazao kao faktor koji tu prevalenciju povećava. Zaključno, zbog malog uzorka provedenih oplodnji ICSI metodom (mala snaga studije) ne može se sa sigurnošću govoriti o teškim komplikacijama poput perinatalne smrti ili kongenitalnih malformacija.

1.4. KOMPLIKACIJE MPO

Komplikacije prilikom MPO mogu se odnositi na komplikacije prilikom gonadotropinske stimulacije i komplikacije prilikom aspiracijskih postupaka. Osim komplikacija prilikom izvedbe MPO, trudnoće začete potpomognutom oplodnjom mogu biti povezane i s majčinim, opstetričkim i perinatalnim komplikacijama. Rizik za svaki oblik komplikacije povećava se s majčinom dobi i s brojem fetusa (veći broj fetusa uvjetuje kraću gestacijsku dob), kao što je navedeno ranije. Cilj svake potpomognute oplodnje je dobar perinatalni ishod, odnosno rađanje zdravog djeteta. Zdravim djetetom se smatra svako

terminsko (gestacijska dob ≥37 tj.) novorođenče porođajne duljine 49 do 51 cm, mase 2500-4000 g (u prosjeku 3400 g). Niska porođajna masa djeteta definirana je kao masa manja od 2500 g, vrlo niska je manja od 1500 g, a izrazito niska je ona manja od 1000 g.

1.4.1. Komplikacije postupka IVF-a (OHSS)

Kada govorimo o komplikacijama prilikom postupka IVF-a pažnju teba obratiti na tri glavna neželjena ishoda – ovarijski sindrom hiperstimulacije (OHSS), infekcije i traumu genitalnog sustava. Incidencija OHSS-a je 0,4-10%, a u jednom od 200 slučajeva radi se o teškom obliku koji zahtijeva hospitalizaciju (67). U razvoju OHSS-a početnu ulogu ima kontrolirana hiperstimulacija jajnika (COH) egzogenim gonadotropinima koji uzrokuju nastanak multiplih folikula. Dodavanjem egzogenog hCG, uz visoku proizvodnju endogenog hCG-a iz žutog tijela dolazi do pojačanog otpuštanja vazoaktivnih faktora (najvažniji je VEGF, *vascular endothelial growth factor*), pojačane propusnosti vaskularne membrane i posljedične transudacije tekućine bogate proteinima iz intravaskularnog u ekstravaskularni prostor. Tekućina se nakuplja u pleuralnoj i peritonealnoj šupljini, a smanjenje intravaskularnog volumena dovodi do hemokoncentracije i hiperkoagulabilnosti. Cilj liječenja OHSS-a je aktivna prevencija, a to bi značilo niže doze gonadotropina, prekid postupka ili *coasting* tijekom stimulacije (prekid gonadotropinske stimulacije i odgađanje hCG dok se razina estradiola ne snizi). Pod posebnim rizikom su pacijentice koje pate od PCOS, mlađe pacijentice s niskim BMI ili pacijentice s prijašnjim OHSS-om (35). Profilaktička primjena kabergolina nakon indukcije ovulacije hCG-om, također se pokazala uspješnom. Inhibirajući fosforilaciju VEGFR-2 izazvanu hCG-om, smanjuje vaskularnu propusnost, bez utjecaja na angiogenezu i receptivnost endometrija (68). OHSS se može javiti u tri oblika (blaži, umjereni i jači), a samo u slučaju jačeg oblika pacijenticu je potrebno zaprimiti u bolnicu, iako su mogućnosti liječenja vrlo ograničene. Temelj terapije je potporno liječenje uz nadoknadu proteina ili drugih hiperosmolarnih otopina kako bi se održao intravaskularni volumen, paracenteza za uklanjanje ascitesa, niskomolekularni heparin i druga potporna terapija (32). Ako stanje postane kritično i prijeti otkazivanje funkcije bubrega valjda dati dopamin. Razvije li se akutni respiratorni distres sindrom ili afunkcija bubrega, a žena je trudna, valja u teško ugroženih pacijentica trudnoću i prekinuti (69). Od ostalih komplikacija prilikom IVF-a zdjelične infekcije se javljaju u 0,4% slučajeva, intraperitonealno krvarenje u 0,2% slučajeva, a trauma adneksa i okolnih organa u 0,1-0,2% slučajeva (32).

1.4.2. Maternalne komplikacije

Najvažnije maternalne komplikacije vezane za medicinski potpomognutu trudnoću bi bile – spontani pobačaj, ektopična i heterotopična trudnoća, razvoj gestacijskog dijabetesa (GDM), gestacijske hipertenzije, preeklampsije i intrahepatalne trudničke kolestaze (ICP).

Rizik za spontani pobačaj nakon MPO je znatno povećan (70). Studije su zaključile da povećani rizik nije rezultat samog postupka već neplodnosti (71,72). Pacijenti koji se spremaju za postupak MPO trebaju biti upozoreni o povećanom riziku od spontanih pobačaja, ali ne zbog tehnika postupka već zbog njihovih vlastitih rizičnih faktora. Ludwig i suradnici navode da stopa spontanih pobačaja ovisi o tehnici oplodnje, a za IVF ona iznosi 15-30% (70).

Kod pacijentica koje se liječe tehnikama potpomognute oplodnje povećan je rizik i za ektopičnu (izvanmaterničnu) i za heterotopičnu (istovremenu izvanmaterničnu i unutarmaterničnu) trudnoću, a razlozi za povećanu učestalost ovakvih trudnoća nakon MPO postupaka su brojni: prošireni i deformirani jajovodi, visoko postavljen kateter pri embriotransferu, višak medija u kateteru prilikom embriotransfera itd. (10). Izvanmaternične trudnoće se javljaju u 4-5% pacijentica koje su uključene u postupak IVF-a (73), a američka studija iz 1977. godine je procijenila da je stopa općenito ektopičnih trudnoća u odnosu na svako živorođeno dijete otprilike 1:87-1:250, oko 0,5-1% (74). S druge strane, heterotopične trudnoće se javljaju mnogo rjeđe, među spontanim trudnoćama u tek 1: 30 000 slučajeva, ali zato taj podatak raste i do 300 puta kod potpomognutih trudnoća i višestrukog embriotransfera (75). Zbog toga pacijentice moraju biti temeljito praćene dok se na ultrazvuku jasno ne pokaže gestacijska vrećica unutar maternične šupljine, a i tada treba imati na umu da se može raditi o heterotopičnoj trudnoći ako pacijentica ima nejasne simptome.

Studije Reddyja i suradnika te Allena i suradnika su pokazale da je kod trudnoća začetih potpomognutom oplodnjom veća učestalost javljanja GDM (svaki dijabetes koji se po prvi puta javlja u trudnoći) (76,77). Jasno je da je MPO neovisan čimbenik rizika za razvoj GDM, no sami uzrok nastanka GDM nije jasan. Pretpostavlja se da inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija mogu biti dijelom krivci za razvoj GDM (78), pa je tako objašnjena i velika prevalencija GDM kod pacijentica koje pate od PCOS, a liječe se postupcima MPO. Osim toga, neke studije su pokazale da tehnike MPO potiču epigenetske promjene (aktivnu demetilaciju) koje su povezane sa nastankom GDM (79,80). Majke s GDM-om često rađaju makrosomnu djecu (težu od 4000 g), imaju veliku posteljicu i debelu pupkovinu, a nerijetko postoji i polihidramnij (prekomjerni volumen plodove vode).

Brojne studije govore u prilog tome kako trudnoće začete MPO-om imaju veću učestalost razvoja gestacijske hipertenzije i preeklampsije. Gestacijska hipertenzija je svaka ona hipertenzija (RR ≥140/90 mmHg) koja se javi u drugoj polovici trudnoće uz odsutsvo proteinurije i drugih obilježja preeklampsije. Preeklampsija je povećanje krvnog tlaka ≥140/90 mmHg uz prisustvo ≥300 mg proteinurije u 24 sata (35). Kod žena koje su hipertoničarke od ranije, porast sistoličkog tlaka ≥30 mmHg ili dijastoličkog ≥15 mmHg označava preeklampsiju. Kada se uz kliničku sliku preeklampsije jave toničko-klonički grčevi govorimo o eklampsiji. Eklampsija se javlja u 1-2% svih slučajeva preeklampsija. Brojne studije govore u prilog tome kako trudnoće začete MPO-om imaju veću učestalost razvoja gestacijske hipertenzije i preeklampsije (81,82). Točna etiologija preeklampsije i eklampsije nije utvrđena, ali se zna da su one vodeći uzroci morbiditeta i mortaliteta trudnica i novorođenčadi. Novije studije ukazuju na razvoj preeklampsije kao posljedicu nepravilne vaskularizacije posteljice, imunološke intoleracije, aktivacije endotelnih stanica i pretjeranog sistemskog upalnog odgovora (83,84). Uzroci isključivo vezani za MPO koji uzrokuju preeklampsiju do sada nisu poznati. Neke studije su povezale razvoj preeklampsije s kirurškim metodama izoliranja sjemene tekućine u svrhu IVF-a u odnosu na ejakuliranu sjemenu tekućinu, međutim postoje i druge studije koje to nisu potvrdile (85,86).

Trudnička kolestaza (ICP) je najblaži oblik maternalnih komplikacija od navedenih, a odnosi se na svrbež udova, bol u epigastriju, steatoreju i taman urin koji se javljaju u trećem trimestru i spontano prolaze nakon porođaja. Bolest se javlja s većom prevalencijom među Azijatkinjama, a povezana je s većom stopom fetalnog morbiditeta i mortaliteta te povećanim rizikom za razvoj koagulopatije majke. Najbolja terapija za ovaj oblik kolestaze je što raniji porod. Zhu i suradnici su pokazali da je prevalencija trudničke kolestaze češća kod MPO trudnoća u odnosu na skupinu kontrola (87).

1.4.3. Opstetričke komplikacije

Opstetričke komplikacije se same po sebi ne razlikuju značajno od onih koje se javljaju kod spontanih trudnoća, međutim razlikuju se u učestalosti. Komplikacije koje se javljaju s većom učestalošću prilikom MPO su: *placenta previa* (implantacija posteljice preko ili blizu unutarnjeg cervikalnog ušća), abrupcija placente (prijevremeno odvajanje posteljice od maternice), prijepartalna i postpartalna krvarenja. U retrospektivnom pregledu iz 2011. godine dokazana je povećana učestalost *placente accrete* (urasle posteljice) prilikom IVF trudnoća u odnosu na spontane trudnoće (87), a velika australska studija iz 2010. godine koja je usporedila IVF/ICSI trudnoće sa spontanima je dokazala veću prevalenciju prijepartalnih krvarenja,

placente previje, abrupcije posteljice i postpartalnih krvarenja u prvoj skupini (88). Trenutak izvođenja embriotransfera može uvelike imati utjecaj na opstetričke ishode. Najbolji trenutak za provedbu ET je stadij blastociste, a dokazano je da je stopa živorođene novorođenčadi veća što je uspjeh ET u stadiju blastociste veći (89).

Carski rez kao metoda dovršenja trudnoće je pridonijela boljim ishodima i za majku i za novorođenče, naravno u strogo definiranim indikacijama (90). Međutim treba imati na umu komplikacije koje se kratkoročno ili dugoročno mogu javiti kao posljedica dovršenja trudnoće carskim rezom. Trend porasta broja carskih rezova ne vlada samo među spontanim trudnoćama, već posebno među trudnoćama iz medicinski potpomognute oplodnje. Studije jasno pokazuju da majka koja je začela IVF/ICSI metodom ima više nego dvostruko veće šanse da rodi carskim rezom nego prirodnim putem (52,70). Nakon provedenih studija postavlja se pitanje što se smatra „normalnim" porodom kod žena koje su začele potpomognutom oplodnjom. Jedan od razloga zašto je tome tako vjerojatno leži u činjenici da su često i liječnik i roditelji više zabrinuti oko ishoda potpomognute trudnoće nego spontanih trudnoća. S druge strane, veća incidencija carskih rezova kod MPO može biti odraz većeg broja insuficijencija posteljice, preeklampsije i ostalih neželjenih komplikacija trudnoće. Ipak, liječnik treba imati na umu da ne postoje objektivni dokazi zašto bi se potpomognuta trudnoća trebala dovršiti carskim rezom, a ne prirodnim putem.

1.4.4. Perinatalne komplikacije

Perinatalno razdoblje je period od poroda iza navršenog 22. tjedna gestacije do 6. dana nakon poroda. Glavni pokazatelji vitalnosti novorođenčeta osim duljine i porođajne mase su svakako i APGAR indeks te pH vrijednost fetalne krvi koja je normalno po rođenju u rasponu od 7,25 do 7,35. Perinatalno razdoblje je iznimno osjetljivo kako za majku, tako i za fetus odnosno novorođenče. Ranije su navedene komplikacije koje se odnose na majke, a ovdje su navedene one koje se odnose na samo novorođeče. Tu ubrajamo prijevremeno rođenje, IUGR (zastoj fetalnog rasta), SGA (mala porođajna masa) i kongenitalne malformacije (spomenute ranije). Svaka od ovih komplikacija javlja s uglavnom zbog visoke stope višeplodnih trudnoća prilikom višestrukog embriotransfera. Ipak, meta-analiza iz 2004. godine koja je uspoređivala jednoplodne trudnoće, 12 283 iz IVF-a s 1,9 milijuna spontanih, pronašla je veću stopu perinatalnog mortaliteta, prijevremeno rođenih (nedonoščadi) i nedostaščadi (SGA) kod jednoplodnih trudnoća iz IVF-a (14). Zanimljivo, perinatalni mortalitet blizanačkih trudnoća je manji kod potpomognutih oplodnji u odnosu na spontane što je vjerojatno posljedica veće učestalosti monkorionskih blizanaca kod spontanih trudnoća (lošija placentacija), no taj

podatak govori i u prilog tome da tehnike MPO nemaju nužno negativan utjecaj na konačan ishod trudnoće (93).

Vjerojatnije je da su perinatalne komplikacije posljedica samog uzroka neplodosti ili smanjene plodnosti. To potvrđuje i činjenica da je kod žena smanjene plodnosti (koje nisu liječene tehnikama potpomognute oplodnje) dokazano da što je više vremena prošlo do željene trudnoće to veći rizik od prijevremenog porođaja u istoj trudnoći (94). Žene koje ulaze u postupke MPO su ukupno gledano starije od onih koje spontano rađaju, a dob čini zaseban faktor rizika.

Neovisno o metodi oplodnje, vjeruje se da fetus ima nasljeđeni potencijal za rast koji u idealnim uvjetima dođe do izražaja i dovede do rađanja zdravog novorođenčeta primjerene veličine. Potencijal za rast je pod utjecajem majčinih i fetalnih faktora, a preduvjet za njegovo ostvarenje je dobra funkcija posteljice. Ako su uvjeti *in-utero* imalo lošiji od idealnih dolazi do zastoja u rastu fetusa (IUGR, *intrauterine growth restriction*). Studije su pokazale da medicinski potpomognute oplodnje češće završavaju rađanjem djeteta sa zastojem u rastu u odnosu na spontane trudnoće (14). Kod trudnoća sa zastojem u rastu veći je perinatalni mortalitet, incidencija za cerebralnu paralizu je 4 puta veća, a veća je i stopa mrtvorođene djece. Fetusi sa zastojem u rastu češšće pate od fetalnog distresa i asfiksije, aspiracije mekonija i nekrotizirajućeg enterokolitisa (35).

U skupini nedostaščadi razlikujemo djecu niske porođajne mase (<2500 g) i vrlo niske porođajne mase (<1500 g), kao što je ranije navedeno. Studije su pokazale da je incidencija rađanja djece vrlo niske porođajne mase veća nakon IVF postupka (5,7%) nego prilikom oplodnje ICSI tehnikom (4,4%), a najveća je prilikom donacije jajne stanice (14,9%) (95,96). Ti podaci su važni jer je poznato da nedostaščad imaju povećanu stopu mortaliteta u novorođenačkom i dojenačkom periodu, a oni koji prežive češće razvijaju dugoročne zdravstvene poteškoće.

Govoreći o nedonoščadi, studije su pokazale kako je kod IVF i ICSI trudnoća itekako veći broj prijevremeno rođene djece u odnosu na spontane trudnoće, čak i kada se zanemare varijable poput majčine dobi i pariteta (42). Prema podacima, učestalost nedonošenosti kod ICSI trudnoća je 31,8%, a kod IVF začetih 29,3% (95). Najčešći uzroci prijevremenog porođaja su slabost grlića maternice i upala koja dovede do prijevremenog puknuća plodovih ovoja. Prijevremeni porođaj može dovesti do dugoročnih posljedica za zdravlje djeteta, a rizik se povećava što je gestacijska dob kraća.

1.5. ANTENATALNA SKRB TRUDNICE IZ MPO

Nedonošenost i ostali neželjeni perinatalni ishodi se najbolje mogu spriječiti redovitom i pravilnom antenatalnom skrbi. S obzirom da su navedena istraživanja pokazala povećanu učestalost komplikacija kod potpomognutih trudnoća, tim trudnicama se savjetuje pojačan nadzor nad trudnoćom. Prilikom prvog pregleda trudne žene, nakon pomno uzete anamneze i obavljenog pregleda, potrebno je napraviti ultrazvučni pregled da bi se ustanovila gestacijska dob i broj plodova. U slučaju višeplodne trudnoće potrebno je odrediti korionicetet, a kasnije tokom trudnoće pratiti razvoj i veličinu oba fetusa. Nakon pregleda ženi se učine rutinski testovi među koje ubrajamo kompletnu krvnu sliku, krvnu grupu i Rh faktor (po potrebi detekcija drugih antitijela) te druga testiranja ovisno o dosadašnjim bolestima i anamnezi trudnice. Trudnici se preporuča nadoknada 400 μg folne kiseline dnevno, počevši 3 mjeseca prije planiranog začeća pa sve do samog poroda. Folna kiselina umanjuje rizik nastanka defekata neuralne cijevi. Ovisno o ranijim bolestima trudnice po potrebi će se raditi testovi za provjeru funkcije štitnjače, HbA1c u slučaju trudnice dijabetičarke te urea i kretatinin kod trudnica koje pate od kronične hipertenzije. Krajem prvog trimestra trudnici se preporuča test probira na Downov sindrom (kombinirani test ili drugi neinvazivni prenatalni testovi) (35). U drugom trimestru naglasak je na otkrivanje anomalija fetusa i posteljice, poremećaja u smislu prezentacije, položaja, držanja i stava te otkrivanju simptoma maternalnih komplikacija (GDM, preeklampsija). U periodu između 24. i 28. tjedna trudnoće svakoj trudnici se radi test tolerancije na glukozu kako bi se eliminiralo postojanje gestacijskog dijabetesa. Doppler-ultrazvukom se određuje protok kroz posteljicu i pupkovinu, a bilo kakav odmak od urednog nalaza treba detaljno ispitati kako bi se isključio rani razvoj preeklampsije. Ulaskom u treći trimestar ženu treba pripremiti za porod i objasniti joj što može očekivati. Prijevremeni porođaj je jedna od najčešćih komplikacija medicinski potpomognutih trudnoća kako je ranije spomenuto, takav ishod treba na vrijeme predvidjeti i pravilno postupiti. Prijevremeni porođaj se pokušava odgoditi tokolizom (nifedipin, atosiban) dok fetalna pluća ne sazriju za život izvan majčine utrobe. U slučaju nemogućnosti odgode prijevremenog porođaja trudnici se daju kortikosteroidi koji potiču razvoj fetalnih pluća i smanjuju rizik respiracijskog distresa, intraventrikularnih krvarenja i neonatalne smrti (35).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je usporedba ishoda trudnoće iz MPO (medicinski potpomognute oplodnje) i ishoda spontanih trudnoća u KBC Split u 2018. godini.

1. Dovršenje trudnoće carskim rezom ili epiziotomija bit će češći u trudnica iz MPO.
2. U skupini trudnica iz MPO elektivni carski rez će biti češći od hitnog carskog reza.
3. Skupine se neće razlikovati prema živorođenosti i spolu rođene djece.
4. Skupina trudnica iz MPO će češće rađati prijevremeno.
5. Skupina trudnica iz MPO će češće rađati djecu malu za gestacijsku dob (SGA, <10. centile za dob).
6. Višeplodne trudnoće će biti češće u skupini trudnica iz MPO.
7. Trudnice koje su začele iz MPO će rađati prvo dijete u starijoj dobi.
8. U skupini MPO neće biti razlika u ishodima trudnoće uspoređujući dob majke.
9. Neće biti razlika u pojavnosti maternalnih komplikacija među skupinama.
10. Neće biti razlika u pojavnosti ostalih komplikacija vezanih za porod i dijete (IUGR, placenta praevia, oligohidramnij, polihidramnij, RVP, SIAI, abrupcija placente) među skupinama.
11. U skupini MPO potreba za korištenjem analgezije (epiduralna, spinalna, opća) i ostalih medicinskih postupaka (amniotomija, drip, dolantin) će biti veća .
12. Ishodi trudnoća iz skupine MPO će biti jednaki neovisno o tehnici izvođenja MPO-a.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ustroj istraživanja

Istraživanje je oblikovano kao retrospektivna analiza podataka. Podaci su uzeti iz rađaoničkog protokola, statističkog izvješća za 2018. godinu i ostale dostupne medicinske dokumentacije. Istraživanje je provedeno u periodu od ožujka do srpnja 2020. godine.

3.2. Ispitanice

U istraživanje je uključeno 4399 rodilja koje su rodile na Klinici za ženske bolest i porode u periodu od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2018. godine. Od ukupnog broja 4168 je iz spontano začete trudnoće, a 231 rodilja je rodila iz medicinski potpomognute oplodnje. Unutar skupine od 231 trudnoće iz MPO odvojene su dvije podskupine koje su dodatno analizirane. Glavni kriterij je bilo mjesto izvođenja MPO. Prvu podskupinu od 90 ispitanica čine sve one rodilje koje su začele i rodile u KBC Split, a drugu podskupinu od 141 ispitanice sve one rodilje koje su začele u drugim centrima za MPO u Hrvatskoj ili izvan Hrvatske, a rodile su u KBC Split. U ovo istraživanje nismo uključili trudnice koje su začele u KBC Split, a koje su rodile u drugim centrima. Ovim istraživanjem obuhvaćena je i sva novorođenčad ispitanica (4539 djece).

3.3. Mjere ishoda

Analizirane varijable bile su: način zanošenja (MPO ili spontano), dob majke (u godinama), paritet majke (brojkom), broj plodova (jednoplodne, dvoplodne i troplodne trudnoće), vrijeme poroda (prijevremeni <37 tjedana gestacije, terminski 37-41 tjedan gestacije, prenešeni ≥42 tjedna gestacije), način dovršetka poroda (carski rez, vaginalno), porođajna masa djece (u gramima), trofičnost djece (odnos porođajne mase i trajanja trudnoće korigiran za spol djeteta i paritet majke, u centilima), APGAR indeks (brojkom), pH vrijednost (brojkom), bolesti i stanja u trudnoći (GDM, IDDM, gestacijska hipertenzija, preeklampsija, eklampsija, HELLP sindrom, trudnička kolestaza, trombofilija, hipotireoza i hipertireoza majke, IUGR, *placenta praevia*, oligohidramnij, polihidramnij, RVP, SIAI, abrupcija placente), potreba za korištenjem analgezije ili druge medikacije, nalaz plodove vode.

3.4. Statističke metode

Statistička obrada podataka rađena je pomoću računalnog programa SPSS. Za analizu su korištene deskriptivna i inferencijalna statistika. Od testova inferencijalne statistike korišteni

su Pearsonov χ^2-test za razlike kategorijskih varijabli, a za numeričke varijable jednosmjerna analiza varijance (ANOVA) uključujući post hoc test (Scheffe). Vrijednost $P<0,05$ uzimana je kao granica statističke značajnosti.

4. REZULTATI

4.1. Ishodi trudnoća rodilja iz MPO i iz spontanih trudnoća

Svi dobiveni rezultati odnose se na 4399 trudnoća i 4539 djece koja su rođena iz tih trudnoća. U skupinu ispitivane novorođenčadi uzeta je sva novorođenčad iz jednoplodnih i iz višeplodnih trudnoća koje su ostvarene metodama potpomognute oplodnje. Metode potpomognute oplodnje izvedene su ili u KBC Split ili u ostalim medicinskim centrima, a rodilja je o mjestu izvođenja informirala liječnika porodničara. Kontrolnu skupinu su činila sva ona novorođenčad iz jednoplodnih i višeplodnih spontano začetih trudnoća. Ishodi su podijeljeni u dvije skupine, a glavni kriterij je bio način začeća.

U periodu od 1.1.2018. do 31.12.2018. godine u KBC Split dovršen je 4399 porod, od čega je njih 4168 (94,7%) iz spontano začetih trudnoća, a njih 231 (5,3%) iz jedne od tehnika potpomognute oplodnje (AIH, IVF, ICSI, FET). Ukupno je rođeno 4539 djece, od čega su njih 4262 (93,9%) iz spontanih trudnoća, a njih 277 (6,1%) iz potpomognutih trudnoća. U populaciji djece iz spontanih trudnoća živorođeno je 4189 (98,3%) novorođenčadi, a u populaciji iz MPO živorođenih je 272 (98,2%). U skupini djece iz MPO rođeno je 142 (51,3%) muške djece i 135 (48,7%) ženske. Nije pronađena statistički značajna razlika između novorođenčadi ispitivane (P=0,727) i kontrolne (P=0,899) skupine prema živorođenosti i spolu (tablica 1). Djeca rođena nakon postupaka potpomognute oplodnje sudjeluju s 27,8% u ukupnom broju mrtvorođenih. P<0,05 je vrijednost koja je uzeta za granicu statističke značajnosti.

Tablica 1. Živorođenost i spol.

	Ukupno	**ŽR**	**M**	**Ž**	**MR**	**M**	**Ž**	***P****
MPO	277	272	139	133	5	3	2	0,727
Ostali	4262	4189	2214	1975	13	7	6	0,899

ŽR-živorođeni, MR-mrtvorođeni, M-muški, Ž-ženske, MPO-medicinski potpomognuta oplodnja, * χ^2 test, P>0,05

Način dovršenja poroda prikazan je u Tablici 2, iz koje se jasno vidi kako carski rez dominira u skupini MPO (54,1%), odnosno vaginalni porod u skupini spontanih trudnoća (74,5%), a razliku označavamo kao statistički značajnu (P<0,001). Od 106 trudnica ispitivane skupine koje su rodile vaginalno, 11 ih je rodilo pomoću vakuum-ekstrakcije fetusa (VEF), a u kontrolnoj skupini VEF metoda je korištena u 49 slučajeva.

Tablica 2. Način dovršenja poroda.

	Vaginalno	SC	VEF	P*
MPO	106 (45,9%)	125 (54,1%)	11	<0,001
Ostali	3107 (74,5%)	1061 (25,5%)	49	<0,001

SC-carski rez, VEF- vakuum ekstrakcija fetusa, MPO – medicinski potpomognuta oplodnja, * χ^2 test, P<0,001

U skupini MPO trudnica većina carskih rezova su bilI elektivni (52%), dok je u skupini spontanih trudnoća udio elektivnih carskih rezova bio manji (41,4%). Razlika carskih rezova prema hitnoći među skupinama je statistički značajna (P=0,023) s većom učestalošću elektivnih carskih rezova u skupini MPO (Tablica 3).

Tablica 3. Podjela carskih rezova na hitne i elektivne.

	Ukupno	Hitni	Elektivni	P*
MPO	125	60 (48%)	65 (52%)	0,023
Ostali	1061	622 (58,6%)	439 (41,4%)	0,023

MPO – medicinski potpomognuta oplodnja, * χ^2 test, P<0,05

U Tablici 4 prikazani su podaci o broju žena koje nisu imale nijednu medicinsku intervenciju (carski rez ili epiziotomija), a razlika među skupinama trudnica iz MPO i spontanih trudnoća je statistički značajna (P<0,001) s većom učestalošću provođenja medicinskih zahvata u skupini trudnica iz MPO (90% : 68,1%).

Tablica 4. Odnos trudnoća dovršenih medicinskim zahvatom i onih bez zahvata.

	Ukupno	Epiziotomija/SC	Bez zahvata	P*
MPO	231	208 (90%)	23 (10%)	<0,001
Ostali	4168	2840 (68,1%)	1328 (31,9%)	<0,001

SC – carski rez, MPO – medicinski potpomognuta oplodnja, * χ^2 test, P<0,001

Dovršenje poroda medicinskim zahvatom često je i u slučaju višeplodnih trudnoća. U kontrolnoj skupini bilo je 4075 (97,7%) jednoplodnih trudnoća dok je u promatranoj skupini bilo 187 (81%) istih. Višeplodnih poroda je u promatranoj skupini bilo 19%, a u kontrolnoj skupini 2,2%. Razlika među skupinama je statistički značajna (P<0,001), a Tablica 5 prikazuje raspodjelu trudnoća prema broju plodova.

Tablica 5. Raspodjela trudnoća prema broju plodova.

	Ukupno	Jednoplodne	Dvoplodne	Troplodne	P*
MPO	231	187 (81%)	42 (18,1%)	2 (0,9%)	<0,001
Spontane	4168	4075 (97,7%)	92 (2,2%)	1 (0,02%)	<0,001
Trudnoće MPO KBC ST	90	70 (77,8%)	18 (20%)	2 (2,2%)	<0,001

MPO – medicinski potpomognuta oplodnja, KBC ST – Klinički bolnički centar Split, * χ^2 test, P<0,001

Rezultat tako visokog udjela višeplodnih trudnoća u promatranoj skupini je znatno veća učestalost djece niske (LBW), vrlo niske (VLBW) i ekstremno niske (ELBW) porođajne mase i znatno veća učestalost nedonoščadi (djeca rođena prije napunjenih 37 tjedana gestacije). Vrijednost χ^2 testa prilikom usporedbe težine djece među skupinama je iznosila 50,62, a prilikom usporedbe trajanja gestacije 96,15. Sve razlike koje su prikazane među skupinama su statistički značajne i za oba parametra (porođajna masa i termin) vrijedi P<0,001. Prema učestalosti, skupine se najviše razlikuju prema kategoriji LBW kada je riječ o porođajnoj masi i prema broju prijevremenih poroda kada je riječ o terminu poroda. Ovi rezultati izneseni su u Tablici 6.

Tablica 6. Raspodjela prema porođajnoj masi i gestacijskoj dobi.

	MPO	Ostali	P*
≥4500 g	3 (1,1%)	98 (2,3%)	<0,001
2500-4499 g	222 (85,1%)	3913 (92,9%)	<0,001
LBW (1500-2499 g)	24 (9,2%)	149 (3,5%)	<0,001
VLBW (1000-1499 g)	4 (1,5%)	30 (0,7%)	<0,001
ELBW (500-999 g)	8 (3,1%)	21 (0,5%)	<0,001
≥ 42 tj.	0 (0%)	6 (0,1%)	<0,001
37-41 tj.	217 (78,3%)	3933 (93,4%)	<0,001
< 37 tj.	60 (21,7%)	272 (6,5%)	<0,001

LBW – niska porođajna masa, VLBW – vrlo niska porođajna masa, ELBW – esktremno niska porođajna masa, MPO – medicinski potpomognuta oplodnja, * χ^2 test, P<0,001

Velika razlika između promatrane i kontrolne skupine postoji i ako uspoređujemo porođajnu masu i percentilne krivulje prema gestacijskoj dobi. Unutar promatrane skupine 7,4% djece je malo za gestacijsku dob i svrstava se u skupinu nedostaščadi (<10. centile) dok je u kontrolnoj skupini takvih tek 2,7% (Tablica 7). Takva razlika je statistički značajna (Fisherov egzaktni test, P<0,001), a pojavnost nedostaščadi je češća u skupini trudnica iz MPO.

Tablica 7. Učestalost nedostaščadi.

	MPO	Ostali	P*
<10. centile	19 (7,4%)	111 (2,7%)	<0,001
≥10. centile	238 (92,6%)	4042 (97,3%)	<0,001

MPO – medicinski potpomognuta oplodnja, * Fisherov egzaktni test, P<0,001

4.2. Osobitosti trudnice i ishodi trudnoće

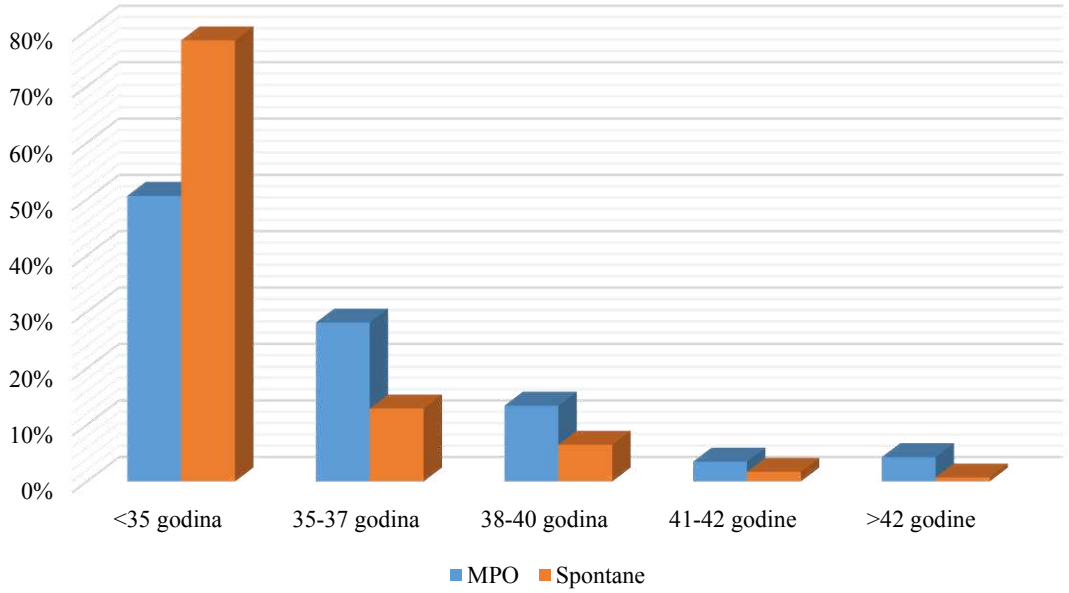
U razdoblju od 1.1.2018 do 31.12.2018. godine od ukupnog broja rodilja njih 44,9% bile su prvorotkinje (nulipare), kod skupine MPO-a prvorotkinje čine 77,5%, a kod ostalih čine 43,1% od svih rodilja. Razlika između promatrane i kontrolne skupine je statistički značajna (P<0,001), a znatno veći udio nulipara je kod skupine MPO (Tablica 8).

Tablica 8. Paritet rodilja.

	MPO	Ostali	P*
nulipare	179 (77,5%)	1795 (43,1%)	<0,001
multipare	52 (22,5%)	2367 (56,9%)	<0,001
ukupno	231	4162	

MPO – medicinski potpomognuta oplodnja, * χ^2 test, P<0,001

U MPO skupini 50,6% rodilja su mlađe od 35 godina, a u skupini spontanih trudnoća one čine čak 78,2%. Ipak, detaljnijom analizom utvrđeno je da u obje skupine dominiraju rodilje životne dobi između 30-34 godina i to u skupini MPO sa udjelom od 43% od ukupnog broja, a u skupini spontanih s udjelom od 34,9%. Starijih rodilja (≥35 godina) je više u skupini MPO (50,4%), dok je u kontrolnoj skupini starijih rodilja manje od jedne četvrtine (23,3%). Podaci se među skupinama i statistički znatno razlikuju, a Slika 1 prikazuje dobne razlike među skupinama.



Slika 1. Razdioba rodilja prema dobi.

Dob majke smo korelirali s parametrima koji govore o neonatalnom ishodu, a to su: APGAR indeks u prvoj minuti, pH fetalne krvi, trajanje gestacije u tjednima i trofičnost djeteta u centilima za dob. Testom korelacija između dobi majke i APGAR indeksa došli smo do značajnosti od 0,087 (P>0,05) što govori kako ne postoji korelacija između dobi majke i APGAR indeksa u prvoj minuti. Jednosmjerna analiza varijance (ANOVA) nam je pokazala da ne postoji ni statistički značajna razlika među dobnim skupinama i pH vrijednosti fetalne krvi (P=0,796). Povezanost godina života trudnice i trajanja gestacije nije se pokazala statistički značajnom (P=0,131). ANOVA testom smo pokazali da nema statističke značajnosti među skupinama uzimajući u obzir težinu prema centilima i dob majke.

4.3. Učestalost komplikacija

Statistički je značajno veća pojavnost komplikacija majke kao što su gestacijska hipertenzija ili HELLP sindrom (Fisherov egzaktni test, P<0,001). Gestacijski dijabetes kao najčešća trudnička komplikacija se javlja češće u skupini MPO (5,2%) u odnosu na kontrolnu skupinu (4,2%), međutim, to ne čini statistički značajnu razliku. Eklampsija se u 2018. godini nije javila ni u jedne trudnice iz MPO, a u skupini spontanih trudnoća je bio samo jedan slučaj. Od ostalih bolesti koje se mogu javiti u trudnoći statistički značajno veću pojavnost u skupini MPO imaju kolestaza, trombofilija i hipotireoza (Fisherov egzaktni test je za kolestazu pokazao vrijednost P=0,014, dok je za trombofiliju i hipotireozu ta vrijednost P<0,001). Tablica 9 detaljnije prikazuje iznesene podatke.

Tablica 9. Raspodjela ispitanica u odnosu na maternalne komplikacije u trudnoći.

Maternalne komplikacije	MPO	Ostali	P*
Gestacijski DM	12 (5,2%)	176 (4,2%)	0,282
Inzulin-ovisni DM	2 (0,9%)	6 (0,1%)	0,062
Gestacijska hipertenzija	23 (10%)	71 (1,7%)	**<0,001**
Preeklampsija	4 (1,7%)	60 (1,4%)	0,434
Eklampsija	0 (0%)	1 (0,02%)	0,948
HELLP	3 (1,3%)	3 (0,1%)	**0,002**
Kolestaza	6 (2,6%)	33 (0,8%)	**0,014**
Trombofilija	12 (5,2%)	33 (0,8%)	**<0,001**
Hipotireoza	37 (16,2%)	161 (3,9%)	**<0,001**
Hipertireoza	1 (0,4%)	12 (0,3%)	0,502

* Fisherov egzaktni test. P<0,05. DM – diabetes mellitus, MPO – medicinski potpomognuta oplodnja

Zastoj u rastu fetusa je u 3,5% slučajeva uzrok smanjene mase za gestacijsku dob u MPO skupini, a u skupini spontanih trudnoća IUGR se javio u 2,4% trudnoća. *Placenta praevia* i prerano puknuće vodenjaka (RVP) češće su se javljale u skupini MPO, no to nije činilo statistički značajnu razliku. Statistički značajno češći u trudnica iz MPO su oligohidramnij i abrupcija placente (Fisherov egzaktni test, P<0,019; P<0,04). SIAI se u promatranoj skupini nije nijednom javio, a polihidramnij samo jednom (Tablica 10).

Tablica 10. Raspodjela ispitanica u odnosu na ostale komplikacije u trudnoći.

Ostale komplikacije	MPO	Ostali	P*
IUGR	8 (3,5%)	98 (2,4%)	0,187
Placenta praevia	3 (1,3%)	26 (0,6%)	0,190
Oligohidramnij	8 (3,5%)	57 (1,4%)	**0,019**
Polihidramnij	1 (0,4%)	22 (0,5%)	0,661
RVP	64 (27,9%)	1115 (26,8%)	0,374
SIAI	0 (0%)	8 (0,2%)	0,651
Abrupcija placente	3 (1,3%)	12 (0,3%)	**0,040**

* Fisherov egzaktni test, P<0,05. IUGR – zastoj u rastu fetusa, RVP – prijevremena ruptura vodenjaka, SIAI – sindrom intraamnijske infekcije

4.4. Tijek poroda

Od ukupnog broja poroda iz MPO u 2018. godini, većina (54%) ih je rođena carskim rezom. U većini slučajeva elektivnog carskog reza koristila spinalna anestezija dok je u hitnim situacijama bilo riječ o općoj anesteziji. Spinalna anestezija se statistički značajno više koristila kod skupine MPO u odnosu na spontane trudnoće (Fisherov egzaktni test, P<0,001), dok se opća anestezija također više koristila kod promatrane skupine (tablica 11), ali bez statističke značajnosti (Fisherov egzaktni test, P=0,083). Epiduralna anestezija je korištena kod 6,5% trudnica iz skupine MPO, a u kontrolnoj skupini kod njih 3,5% što čini statitički značajnu razliku među skupinama (Fisherov egzaktni test, P=0,020). U 2018. godini svaki oblik indukcije poroda (amniotomija i sintocinon), a i korištenje Dolantina, rjeđe su korišteni u skupini MPO. Amniotomija i sintocinon su i statistički značajno rjeđe korišteni u promatranoj skupini (Fisherov egzaktni test, P<0,001), a Dolantin bez statističke značajnosti među skupinama (Tablica 11).

U sklopu ovog istraživanja kao usputni nalaz dobili smo da je kod trudnoća iz MPO statistički značajno (Fisherov egzaktni test, P<0,025) manje trudnica imalo mekonijsku plodovu vodu dok je kod kontrolne skupine takvih nalaza bilo više kao što prikazuje Tablica 12. Ostali nalazi plodove vode opisani su kao očekivani nalazi (bistra, mliječna i sukrvava).

Tablica 11. Postupci pri porodu po skupinama.

Medikacija	MPO	Ostali	P*
Epiduralna anestezija	15 (6,5%)	145 (3,5%)	**0,020**
Spinalna anestezija	107 (46,3%)	763 (18,3%)	**<0,001**
Opća anestezija	16 (6,9%)	194 (4,7%)	0,083
Amniotomija	94 (40,7%)	2286 (54,8%)	**<0,001**
Sintocinon	122 (52,8%)	3176 (76,2%)	**<0,001**
Dolantin	36 (15,6%)	785 (18,8%)	0,124

* Fisherov egzaktni test, P<0,05, MPO – medicinski potpomognuta oplodnja

Tablica 12. Nalaz plodove vode u odnosu na način začeća.

Plodova voda	MPO	Ostali	P*
Očekivani nalaz	202 (91%)	3524 (86,3%)	P<0,025
Mekonijska voda	20 (9%)	559 (13,7%)	

* Fisherov egzaktni test, P<0,05. MPO – medicinski potpomognuta oplodnja

4.5. Rodilje iz KBC Split

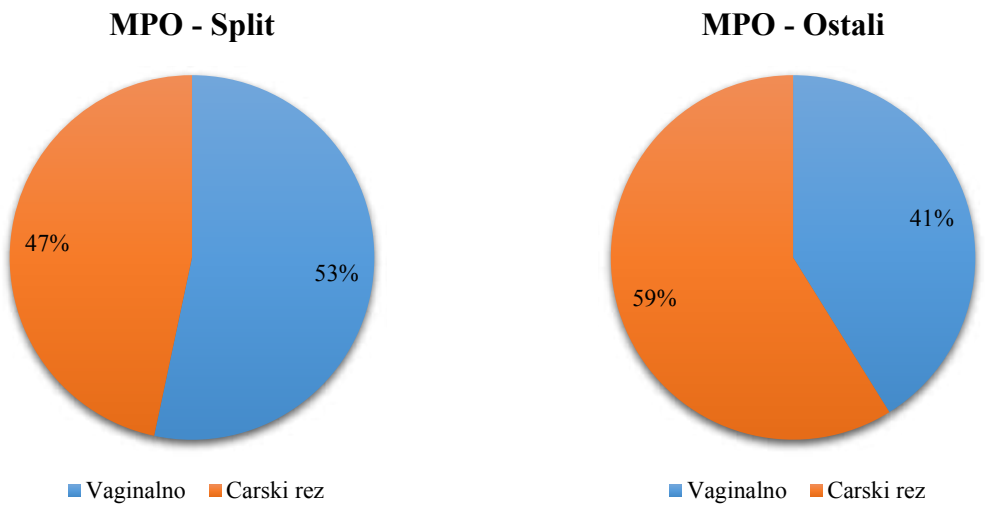
Od 231 rodilje koja je rodila u KBC-u Split iz MPO, njih 90 je oplodnju izvršilo u Centru za MPO KBC-a Split. U daljnjem tekstu osvrnuli smo se na tu podskupinu (trudnice iz MPO postupaka KBC-a Split) unutar MPO i proučili te trudnoće u odnosu na trudnice iz drugih centara za MPO postupke. Srednja dob svih MPO rodilja bila je 34,3 godine, a dok su rodilje iz odabrane podskupine rađale nešto mlađe, s prosječnom dobi od 33,7 godina. Većina rodilja iz MPO postupaka iz KBC-a Split su bile prvorotke. Od njih 90 čak 78 je začelo IVF ili IVF/ICSI postupkom. Iz 70 jednoplodnih i 20 višeplodnih trudnoća rodilo se čak 112 djece. U tablici 13 prikazani su svi podaci o trudnicama iz MPO postupaka KBC-a Split.

Način poroda je kod većine rodilja iz MPO postupaka KBC-a Split bio vaginalni, a u slučaju kada se radilo o carskom rezu on bi uglavnom bio elektivan. Usporedili smo učestalost izvođenja carskog reza u podskupini 90 rodilja s podskupinom ostalih rodilja iz MPO (njih 141). Rezultati pokazuju da postoji statistička razlika među skupinama i da je carski rez češće izvođen u podskupini ostalih 141 rodilje u odnosu na podskupinu od 90 rodilja (Fisherov egzaktni test, P=0,047). Od 90 odabranih rodilja njih 42 su rodile carskim rezom (46,7%), a u skupini ostalih MPO od 141 rodilje njih 83 su rodile carskim rezom (58,9%).

Tablica 13. Osnovni podaci o trudnoćama KBC Split.

Osnovni podaci	Brojkom:	Udio u ukupnom broju
Nulipare	65	72,2%
Multipare	25	27,8%
AIH	9	10%
IVF	51	56,7%
IVF+ICSI	27	30%
FET	3	3,3%
Jednoplodne	70	77,8%
Višeplodne	20	22,2%
Djeca >10. centile	102	94,4%
Djeca < 10. centile	6	5,6%
Prijevremenih	16	17,8%
Terminskih	74	82,2%

AIH – arteficijalna inseminacija, IVF – in vitro fertilizacija, ICSI – intracitoplazmatska injekcija spermija, FET - krioembriotransfer



Slika 2. Način poroda kod MPO podskupina.

U daljnjem pregledu rezultata usporedili smo razlike u ishodima trudnoća iz MPO kod 90 odabranih rodilja iz MPO postupaka KBC-a Split u ovisnosti o korištenoj tehnici oplodnje. Ukupno je iz 90 trudnoća rođeno 112 djece. Kod tih 112 djece smo uzeli podatke o APGAR indeksu, pH vrijednost, trajanju gestacije i pripadnosti na percentilnoj krivulji za dob. Na osnovu navedena četiri parametara o neonatalnom ishodu novorođenčadi možemo tvrditi da nema statistički značajne razlike među skupinama s obzirom na tehniku izvođenja MPO (Tablica 14). Za dokaz nam je poslužila jednosmjerna analiza varijance (ANOVA, P>0,05).

Tablica 14. Ishodi trudnoće u ovisnosti od tehnike izvođenja.

Metoda	AIH	IVF	IVF+ICSI	FET	P*
APGAR	9,78 ± 0,667	9 ± 1,97	9,63 ± 0,629	9, 67 ± 0,577	0,257
pH	7,33 ± 0,05	7,32 ± 0,07	7,3 ± 0,05	7,31 ± 0,07	0,946
Trajanje gestacije (u tjednima)	39,22 ± 1,86	37,39 ± 3,35	38,48 ± 2,06	39,33 ± 0,58	0,154
Centili (brojkom)	3	2,95 ± 0,43	2,97 ± 0,17	3,25 ± 0,5	0,417

Oznake centila: 1= <5. centile, 2.=5.-10. centile, 3.=10.-90. centile, 4.=90.-95. centile, 5.=>95. centile. Podaci su izraženi kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. *- ANOVA, P>0,05

5. RASPRAVA

Neplodnost je problem koji pogađa sve više parova današnjice. 84% parova uspije ostvariti trudnoću tijekom godine dana nezaštićenih odnosa, a 92% parova u roku dvije godine (97). Za smanjenje plodnosti glavni uzrok je sve starija dob začeća prvog djeteta. Žena se rađa s 300 000 primordijalnih folikula, s 30 godina starosti ženi od početnog broja preostaje tek 12% folikula, a sa 40 godina svega 3% folikula. Posljednji način liječenja neplodnosti para je tehnikama medicinski potpomognute oplodnje. Od prve MPO u svijetu 1978. godine do danas tehnike su se unaprjeđivale, a centri diljem svijeta objavljuju detalje o uspješnosti svojih laboratorija u izvođenju potpomognute oplodnje. U Hrvatskoj je prva medicinski potpomognuta oplodnja izvedena 1983. u Petrovoj bolnici u Zagrebu. Od tih početaka do danas uspješnost se IVF-a povećala 10 puta, a stručnjaci koji rade u centrima za reproduktivnu medicinu daju sve od sebe da ishod svake oplodnje bude povoljan za ženu i njezino dijete (10). Uspješan rad svakog laboratorija ocjenjuje se prema udjelu zdrave i na termin rođene djece.

S obzirom da se prvi uspješni dovršetak trudnoće iz MPO zbio prije četrdesetak godina, znanstvenici sa sigurnošću mogu tvrditi da ne postoje promjene u psihomotornom razvoju između djece koja su uspješno oplođena u laboratoriju i rođena u rodilištu u odnosu na one koji su začeti spontano (33). Jednakost psihomotornog razvoja pokazuje i druga generacija potomaka djece iz MPO u odnosu na ostalu novorođenčad. Ipak, glavni problemi ovakvog liječenja neplodnosti i danas ostaju aktualni, a to su – OHSS i višeplodnost. Preporuke krovnih organizacija ESHRE (eng. *European Society of Human Reproduction and Embryology)* i ASRM (eng. *American Society for Reproductive Medicine*) su takve da se omogući svakoj pacijentici individualni pristup u terapiji, čime se smanjuje rizik OHSS-a, te vraćanje jednog ili dva zametka čime se smanjuje rizik od višeplodovih trudnoća.

U radu su uspoređeni ishodi trudnoća svih žena koje su rodile u KBC-u Split u 2018. godini. Od ukupno 4399 žena, promatranu skupinu od 231 rodilje čine one žene koje su začele tehnikama MPO, a kontrolnu skupinu njih 4168 koje su začele spontano. Od ukupno 231 MPO rođeno je 277 djece. Od tih 277 novorođenčadi, 272 je bilo živorođeno, a 5 mrtvorođenih. Od 231 trudnoće iz MPO, 90 njih je začeto u KBC-u Split. Ostale 141 trudnoće su začete u privatnim ustanovama u Splitu ili ostalim centrima u Hrvatskoj i Europi i šire. Detaljniju analizu smo proveli u podskupini od 90 rodilja iz MPO postupaka KBC-a Split. Iz tih 90 trudnoća rođeno je 112 djece. Od njih 112, 111 ih je živorođeno, a jedno je mrtvorođeno. Jedno mrtvorođeno dijete je iz blizanačke trudnoće. U daljnjem istraživanju obratili smo pažnju na način poroda, učestalost višeplodnih trudnoća i prijevremenih poroda te učestalost komplikacija vezanih za majku i dijete. Na kraju je dana analiza 90 odabranih rodilja iz MPO postupaka KBC-a Split.

Među promatranim skupinama dokazali smo statistički značajnu razliku u načinu dovršetka poroda. U skupini MPO češći način rađanja je carskim rezom što je u skladu s postojećim dosadašnjim istraživanjima (11,13,98). Glavni razlog većeg broja carskih rezova je u povećanoj učestalosti višeplodnih trudnoća u promatranoj skupini. Prilikom višeplodnih trudnoća veća je šansa za razvoj maternalnih komplikacija (preeklampsija, gestacijski dijabetes, kolestaza) te nepravilnog stava jednog od fetusa prilikom porođaja, što sve uvjetuje završetak poroda carskim rezom. Važno je naglasiti da se povećani broj carskih rezova u skupini MPO uglavnom temeljio na povećanom broju elektivnih carskih rezova (65:60). Povećan broj elektivnih carskih rezova je moguća posljedica povećane prosječne dobi majke iz skupine MPO te činjenice da se uglavnom radi o nuliparama (11,99,100,101). Dodatan razlog za donošenje odluke o elektivnom carskom rezu može biti pritisak trudnice i rodbine zbog straha od neuspjeha iako pritisak i strah nikada ne bi smjeli biti razlog izvođenja nepotrebne i rizične operacije kao što je carski rez. Veća učestalost programiranih carskih rezova kod MPO trudnoća opisana je kao „mit o dragocjenom djetetu“ u članku iz 2005. godine (102). Od svih rodilja iz promatrane skupine koje su rodile vaginalno većina njih je završila porod presijecanjem međice što zajedno s carskim rezom čini skupinu od 90% potpomognutih trudnoća koje su dovršene uz neku kiruršku intervenciju. S druge strane, učestalost bilo kojeg kirurškog zahvata u kontrolnoj skupini je 68,1% što također čini statistički značajnu razliku. Indikacije za carski rez ili za epiziotomiju bi kod trudnoće iz MPO trebale biti jednake kao i kod ostalih trudnoća. Konkretno kada govorimo o epiziotomiji, jasno je da će se ona provesti u slučaju kompliciranog vaginalnog poroda (zadak, distocija ramena, forceps, VEF), u slučaju fetalnog distresa ili produljene perinealne traume. Svaka neopravdana epiziotomija ili carski rez govori u prilog rađanja „dragocjenog djeteta“.

U našem istraživanju utvrdili smo da je u skupini MPO daleko veća učestalost višeplodnih trudnoća u odnosu na spontano začete. Povišenoj učestalosti te pojave doprinosi: prijenos više zametaka, ICSI, asistirani *hatching* i transfer blastociste. Osim toga, Sazonova i suradnici su 2013. godine pokazali kako je starija dob majke također čimbenik koji povećava učestalost višeplodnih trudnoća (98). Povećana učestalost višeplodnih trudnoća u Splitu podudara se i s analizom MPO trudnoća iz Rijeke i Zagreba (104,105). Studije su pokazale da se blizanci iz IVF/ICSI oplodnje rađaju u prosjeku 3 tjedna prije jednoplodne trudnoće, imaju 1000 grama manje i dvostruko viši perinatalni mortalitet (10). Takva statistika je i u našoj studiji potvrđena. Dokazano je da je četverostruko više djece niske porođajne mase rođeno u podskupini MPO s blizancima, a učestalost prijevremenog poroda je trostruko veća također u

toj promatranoj skupini. Smatra se da je uzrok prijevremenog poroda kod višeplodnih trudnoća pretjerano rastezanje stijenke maternice.

Prijevremeni porođaj nije uvjetovan isključivo višeplodnom trudnoćom. Naprotiv, Helmerhorst i suradnici su u svojoj meta-analizi iz 2004. godine obuhvatili 25 istraživanja i utvrdili dva puta veći rizik prijevremenog poroda u jednoplodnih trudnoća iz MPO u usporedbi s trudnoćama začetim spontano (52). Ako isključimo višeplodnost kao uzrok prijevremenog poroda u skupini MPO, ostaje nam da dodatnom analizom utvrdimo zašto je tome tako. U tablici 14 pokazali smo kako nema razlike u trajanju gestacije s obzirom na korištenu tehniku oplodnje. Time smo potvrdili i činjenicu koja je ranije dokazana, učestalost prijevremenih poroda ne ovisi o tehnici MPO (11,106). Važno je za napomenuti kako je istraživanje iz 2019. godine usporedilo ishode eSET-a zamrznutih i svježih zametaka te zaključilo da kod svježih transfera nestaje rizik za prijevremene porode, smanjenu porođajnu masu i nedostaščad (106). Dakle, ishod trudnoće koja nastane iz FET-a je ipak nešto lošiji. Zaključno možemo reći da je neplodnost kao takva ipak glavni razlog prijevremenog poroda i smanjene porođajne mase djeteta.

Tablica 8 u poglavlju s rezultatima prikazuje podjelu promatranih rodilja po paritetu na nulipare i multipare. Tri četvrtine rodilja iz promatrane skupine su prvorotkinje, što čini statistički značajnu razliku u odnosu na spontane trudnoće. Naši rezultati slažu se s rezultatima ostalih hrvatskih i svjetskih studija koje govore da su trudnice koje rađaju dijete iz MPO uglavnom prvorotke (103,107). Glavni razlog zbog čega su trudnice promatrane skupine prvorotoke je ustvari njihov temeljni problem – primarni sterilitet. S obzirom da se kod većine njih radi o primarnom sterilitetu, a MPO je zadnja metoda liječenja istog, one stoga čine većinu rodilja u ovoj skupini. Osim pariteta, važan kriterij za uspjeh trudnoće je i majčina dob. U rezultatima smo pokazali kako su trudnice iz skupine MPO u prosjeku starije dobi. Kako napretkom medicine raste dob majke kada ostvaruje prvu spontanu trudnoću, tako raste i dob majki koje rađuju prvo dijete iz MPO. Na primjeru Finske vidimo, kako je 1991. godine prosjek dobi majke koja se liječi tehnikama MPO bio 33 godine, a 2017. godine ta brojka se popela na više od 35 godina (108). Starije trudnice su pod većim rizikom od rađanja djece smanjene porođajne mase, nedonošenosti, perinatalnog mortaliteta i češće zahtjevaju posebnu respiratornu njegu (108). Uzroci starije dobi su uglavnom socioekonomski, žene u naprednijim zemljama svijeta češće daju prednost ostvarivanju željene karijere nego osnivanju obitelji i rađanju djece. Prema podacima iz HFEA-a (*eng. Human Fertilisation and Embryology Authority*) za 2010. godinu, kasnijoj životnoj dobi pridnosi i činjenica da MPO rezultira trudnoćom u tek u 24,7% slučajeva kod žena u dobi 38-42 godine dok ostatak parova zahtjeva

ponavljanje postupka. Kritična dob koja je određena kao *cut-off* vrijednost za uvrštavanje u kategoriju majke uznapredovale dobi (AMA, eng. *advanced maternal age*) je dob od 35 godina (109). Takva podjela majki se uglavnom temelji na genetskim istraživanjima koja su zaključila kako porast aneuploidije raste sa 30% na 90% u četrdesetima (110,111). Odnosno, prilika za proizvodnju kromosomski uredne blastociste u žene starije od 43 godine je manja od 5% (112,113). Majčina dob nije isključivi faktor rizika za loš ishod, već povećanje dobi uključuje i povećanje prevalencije pretilosti, ali i ostalih komorbiditeta. Povećanje indeksa tjelesne mase može uvjetovati kasniji češći nastanak gestacijskog dijabetesa, a on pak veću učestalost rađanja makrosomnog djeteta. Osim toga, pretile trudnice češće zahtjevaju porod carskim rezom, a u tom slučaju češće su i infekcije pa je svakako preporučljivo prije trudnoće postići željenu tjelesnu masu. Trudnice o kojima govorimo spadaju u specifičnu skupinu trudnica koje pate od neplodnosti, a svjetska statistika je pokazala da se kod njih ne preporuča odgađanje IVF-a kako bi žena smršavjela jer dob u tom trenutku preuzima primat nad pretilošću, a svaka sljedeća ovulacija ima manje šanse da bude uspješna od prošle. Uz komplikacije koje se tiču samog djeteta, kod starijih rodilja veća je šansa i razvoja maternalnih komplikacija. Svjetski podaci pokazuju linearni porast maternalnih komplikacija (gestacijska hipertenzija, preeklampsija, GDM) s povećanjem dobi majke (114). Problemu starije dobi majke pokušalo se doskočiti darivanjem jajne stanice. Žene koje su spadale u kategoriju AMA bi teoretski u tom slučaju mogle ostvariti trudnoću pomoću jajne stanice mlade donorice. Ipak, istraživanja su pokazala da su i prilikom trudnoće iz donirane jajne stanice jednaki rizici kao i kod trudnica iz grupe AMA, neovisno o tome je li donorica mlađa ili ne (115,116).

Ranije spomenute komplikacije nisu samo vezane za dob majke. Kada se taj parametar ukloni, komplikacije se u skupini MPO opet javljaju češće u odnosu na spontane trudnoće (12,99,107,117). Naše istraživanje je također utvrdilo da postoji statistički značajna razlika među skupinama s obzirom na učestalost javljanja maternalnih komplikacija (gestacijska hipertenzija, HELLP, kolestaza, trombofilija, hipotireoza). Preeklampsija se prema našim rezultatima neznatno češće javljala u skupini MPO u odnosu na spontane trudnoće. Povezanost preeklampsije i hitnog dovršetka poroda s tehnikama MPO i danas izaziva kontroverze, a naša studija je potvrdila da povezanost nije statistički značajna. Studija iz 2009. godine potvrdila je da oplodnja prilikom intrauterine inseminacije (IUI) nije pod povećanim rizikom od preeklampsije (82). S druge strane, postoje studije koje ipak potvrđuju povezanost tehnika potpomogute oplodnje s hipertenzijom u trudnoći i njezinim komplikacijama npr. preeklampsijom (14,117). Jedna od takvih studija usporedila je ishode trudnoće kod nakon oplodnje programiranim FET-om (118) i zaključili su da je nedostatak žutog tijela povezan s

nesposobnošću majke da se adaptira na trudnoću i posljedično tome razvije trudničku hipertenziju, preeklampsiju i HELLP. Razlog tome je u manjku vazoaktivnih hormona (aktin, relaksin) zbog nedostatka žutog tijela prilikom oplodnje FET-om. Uzrok razlika u ostalim istraživanjima možda je u činjenici da se stopa hipertenzije na svjetskoj razini povećava, neovisno radi li se o trudnici ili ne. Kada govorimo o kolestazi, naša studija je pokazala znatno veću prevalenciju u promatranoj skupini. Rezultate naše studije potvrđuju i veće studije (117). Uz kolestazu, statistički značajno veću pojavnost u promatranoj skupini ima i trombofilija. Trudnoća je sama po sebi hiperkoagulabilno stanje, a uz postojeću trombofiliju rizik od tromboze ili embolije postaje znatan. Neliječena DVT se u 16% slučajeva komplicira plućnom embolijom i to predstavlja vodeći uzrok maternalne smrtnosti tijekom trudnoće u najrazvijenijim zemljama svijeta (119). Zbog pojačane sklonosti trombozama i neusklađenosti koagulacijskih i fibrinolitičkih mehanizama u trudnica s trombofilijom, postojala je osnovana sumnja i strah od loše placentacije i posljedičnog zastoja u rastu kod takvih trudnoća. Istraživanja iz 2009. godine su utvrdila da nema povezanosti između primarnih trombofilija i IUGR, a isto mogu potvrditi i rezultati naše studije (120). Prilikom analize trudnoća u KBC-u Split u 2018. godini uz povećanu učestalost trombofilije u skupini MPO nije pronađena statistički značajno veća prevalencija IUGR-a u istoj skupini (vjerojatni razlog tome je pravodobno uvođenje profilakse heparinom). Trombofilija se danas navodi kao jedan od mogućih uzroka neuspjeha liječenja neplodnosti tehnikama MPO. Zbog straha od pojave ostalih patoloških stanja koja su povezana s trombofilijom, danas je ženama koje se liječe od neplodnosti omogućen skrining na trombofilije prije samog postupka IVF-a. Kada usporedimo povezanost uspjeha liječenja neplodnosti sa sekundarnim (stečenim) trombofilijama koje bi uključivale postojanost antifosfolipidnih protutijela, dolazimo do zaključka da prisutnost jednog ili više antifosfolipidnih protutijela povećava rizik od neuspjeha IVF-a tri puta (121). Takve nalaze ipak treba uzeti s oprezom. Naime, nedostatak standardizacije testova za dokazivanje prisutnosti protutijela, različiti setovi proučavanih protutijela i uključivanje žena s prolazno pozitivnim protutijelima mogući su uzroci heterogenosti. U strahu od lošijeg ishoda trudnoće liječnici se kod žene s trombofilijom u trudnoći često odluče za profilaksu heparinom. Sher i suradnici su 1998. godine pokazali da kombinirana terapija aspirinom i heparinom povećava stopu implantacija i urednih trudnoća nakon IVF-a (122). Uspjeh tromboprofilakse u slučaju ponavljanih IVF postupaka su dokazale i novije studije pa možemo reći da je davanje heparina kao jeftinog lijeka djelomično i opravdano u slučaju ponavljanih neuspjeha liječenja neplodnosti (123). U žena koje neplodnost liječe MPO-om učestalost hipotireoze u našoj studiji je bila 16,2% što je četiri puta više nego u spontanih trudnoća. Te brojke ukazuju na visoku

pojavnost u apsolutnom broju, pa zbog toga nije rijetkost da se pri rutinskoj obradbi neplodnosti utvrdi hipofunkcija štitnjače. Nadoknadom tiroksina nekad može doći i do liječenja neplodnosti. Nedijagnosticirana hipotireoza može umanjiti rezultate IVF-a i uzrokovati IUGR. Djeca kasnije mogu biti i psihomotorno zaostala. Također treba imati na umu da stimulacija ovulacije i IVF mogu pogoršati hipotireozu zbog povećanih vrijednosti estradiola (124). Iz navedenih razloga preporučuje se odrediti TSH u svih žena koje se pripremaju za MPO, a vrijednosti TSH niže od 2,5 povezuju se s boljim rezulatima uspjeha nakon IVF-a. Naše istraživanje nije pokazalo veću pojavnost GDM u ispitivanoj skupini u odnosu na kontrolnu, međutim većina svjetskih istraživanja je pokazala da postoji veća učestalost GDM kod žena koje se liječe postupcima potpomognute oplodnje (12,76,77,117). Razlike u istraživanjima se moguće temelje na različitim kriterijima za postavljanje dijagnoze gestacijskog dijabetesa.

Rezultati našeg istraživanja ukazuju na veću učestalost IUGR-a, *placente previje*, prijevremenog puknuća vodenjaka, oligohidramnija i preranog odljuštenja placente (*abruptio placentae*) u ispitivanoj skupini. Statistički značajna razlika postoji samo u prevalenciji oligohidramnija i preranog odljuštenja placente kod skupine trudnica iz MPO. Povećan broj slučajeva oligohidramnija je vjerojatno poljedica istovremeno većeg broja zastoja u rastu fetusa (IUGR). Osim toga, s obzirom na povećanu stopu višeplodnih trudnoća u skupini MPO, veća je vjerojatnost razvoja komplikacija tipičnih za blizanačke trudnoće. Rezultati koji ukazuju na povećanu sklonost preranom odljuštenju posteljice slažu se s američkom studijom iz 2005. godine (81). Naime, abrupcija placente i nisko sijelo placente povezani su s anomalijama položaja i funkcije placente. Stoga, kada su trudnoća i formiranje koriona inicirani u *in-vitro* uvjetima, urođene razlike u stanicama iz kojih se razvija placenta mogu uzrokovati kasnije anomalije posteljice. Prema Schieve i suradnicima rizik od nisko nasjele posteljice i preranog ljuštenja je 3,8 puta veći u trudnoća s MPO nego u spontanih (107). Prijevremeno odljuštenje posteljice najčešći je uzrok opstetričkih koagulopatija te je životno ugrožavajuće stanje kako za fetus tako i za majku. Nisko sjelo posteljice u potpunosti ili djelomično prekriva donji uterini segment i na taj način djelomice ili posve sprječava rađanje djeteta. S obzirom na trend porasta dobi majke, rizik nastanka *placente previje* je 2-3 puta veći kod trudnica iz skupine MPO nego kod mlađih (125).

Prema dobivenim rezultatima, skupina trudnica iz MPO je pod povećanim rizikom od prijevremene rupture vodenjaka (RVP) u odnosu na kontrole. Iako je uzrok nepoznat, RVP je glavni razlog prijevremenih poroda i smanjene porođajne mase novorođenčadi u promatranoj skupini. Naši podaci idu tome u prilog (povećanje RVP-a prati povećanje broja nedonoščadi i novorođenčadi iz skupine LBW), a tu činjenicu podupire i istraživanje iz 2015. godine (126).

Prilikom dovršetka poroda (vaginalno ili instrumentalno) postoji mogućnost davanja anestezije rodilji ukoliko postoje indikacije za istu. Regionalna anestezija (spinalna, epiduralna) može poslužiti u slučaju da rodilja trpi neizdržive bolove, a ostali medicinski pripravci ne pomažu dovoljno ili u slučaju kada rodilja zahtjeva dovršetak poroda carskim rezom. Oba oblika regionalne anestezije mogu se koristiti kod vaginalnog, ali i kod kirurškog poroda. Spinalna anestezija odnosi se na ubrizgavanje lokalnog anestetika direktno u subarahnoidalni prostor dok se epiduralna anestezija odnosi na davanje lokalnog anestetika epiduralno. Prednosti spinalne anestezije su dobra kvaliteta neuralnog bloka i mogućnost titriranja doze, a nedostaci su teškoće pri rukovanju kateterima, glavobolja, opasnost od infekcije, sindrom kaude ekvine. Davanjem spinalne anestezije postoji opasnost od hipotenzije pa se profilaktički mogu dati vazopresori (127). Naši rezultati pokazuju da je spinalna anestezija statistički značajno češće korištena u skupini MPO trudnica u odnosu na spontane. Razlog tome se vjerojatno krije u činjenici da je takav oblik anestezije korišten kod većine elektivnih carskih rezova. Shodno povećanju elektivnih carskih rezova u promatranoj skupini povećan je i broj slučajeva sa spinalnom anestezijom. Ako je u promatranoj skupini od 231 trudnice njih 125 rodilo carskim rezom, a od tih 125 čak 107 pomoću spinalne anestezije to čini 86% trudnoća. Englesko udruženje anesteziologa pri porodništvu (OAA) procjenjuje da je kod polovice do dvije trećine carskih rezova u Engleskoj korištena spinalna anestezija (128). Usporedimo li naše i engleske rezultate, jasno je da je u našoj skupini češće korištena spinalna anestezija, no razlog tome je svakako veći broj elektivnih carskih rezova. Epiduralna analgezija je najčešće korištena u svrhu ublažavanja bolova kod vaginalnog poroda. Moderne tehnike podrazumijevaju korištenje niske doze lokalnog anestetika (bupivakaina) s opioidom (fentanil). Epiduralna anestezija je visokoučinkovita, ali invazivna tehnika povezana s nuspojavama i mogućim po život opasnim komplikacijama. Stoga trudnica koja dobije epiduralnu anesteziju zahtjeva trajan nadzor specijalista anesteziologa. U svijetu se vode znatne polemike oko sveukupnog učinka epiduralne anestezije na ishod poroda. Meta-analiza iz 2018. godine (129) je dokazala da epiduralna anestezija može produžiti drugo porođajno doba s posljedično povećanom potrebom za dovršavanje poroda instrumentalno (VEF, forceps). Kada govorimo o korištenju epiduralne anestezije u našoj i u svjetskim klinikama ono se znatno razlikuje od klinike do klinike. U Engleskoj postoje rodilišta gdje se epiduralna anestezija uopće ne daje dok se kod drugih koristi u čak 50% slučajeva (128). Znatno više epiduralnih anestezija u skupini MPO možemo povezati sa povećanom brigom i strahom majke koja onda češće, u želji da prođe sve kako treba, zahtijeva epiduralnu anesteziju bez da je svjesna komplikacija koje se mogu dogoditi. Proučavanjem ostalih postupaka izvedenih u rađaonici utvrdili smo da je u skupini MPO

trudnica statistički značajno manja učestalost amniotomije i davanja sintocinona (tzv. dripa). Uzrok se ponovno krije u povećanom broju carskih rezova promatrane skupine. S obzirom da je u skupini MPO trudnica češće dovršenje poroda carskim rezom iz tog razloga nije potrebna indukcija pa su rjeđe korišteni amniotomija i drip.

Nadalje, u skupini MPO pronašli smo statistički značajno rjeđe nalaz mekonijske plodove vode nego kod spontanih trudnoća. Rezultati koji govore o nalazu mekonijske plodove vode u skupini MPO u dostupnim studijama nisu jednoznačni. Možemo napomenuti da se studija Kozinszkog i suradnika iz 2003. godine podudara s našim rezultatima (13). Zanimljivo je spomenuti kako su neke studije povezale učestalost trudničke kolestaze s nalazom mekonijske plodove vode (130). Prema njima, kod trudnoća iz MPO veći je broj slučajeva kolestaze s mekonijskom plodovom vodom u odnosu na spontane. U našoj studiji učestalost je kolestaza značajno veća u promatranoj skupini, međutim u istoj skupini je manji broj nalaza mekonijske plodove vode. Zbog navedenog potrebna su daljnja istraživanja koja bi potvrdila ili odbacila povezanost tih dvaju nalaza.

Na kraju smo analizirali 90 trudnoća začetih tehnikama MPO u KBC-u Split. Podaci koji se odnose na prosječnu dob majke i paritet ne razlikuju se statistički značajno od podskupine ostalih 141 MPO. Kada pogledamo učestalost tehnika koje su se izvodile u KBC-u Split u 2018. godini možemo ih usporediti s podacima iz ostatka Hrvatske i Europe. Intrauterina inseminacija činila je 10% svih poroda iz MPO u našem slučaju dok su u ostatku Hrvatske i Europe ti brojevi nešto veći. Udio trudnoća iz IUI u ukupnim MPO u Hrvatskoj je 23,6%, a u Europi 26,7% (10). Četvrtina svih MPO u Europi je iz IUI. Ako detaljnije analiziramo europsku statistiku, možemo zaključiti da klasični IVF nije više najčešće korištena metoda MPO. Učestalost IVF-a se razlikuje među državama, primjerice u Španjolskoj on nosi 10% svih MPO, a u Danskoj 40% (131). Na našoj klinici IVF je i dalje najpopularnija metoda i čini 56,7% svih MPO. ICSI je u većini europskih centara zamijenio IVF (131). Razlog veće učestalosti ICSI-ja nije posve jasan. Vjerojatno je razlog u većoj stopi muške neplodnosti kojoj se često ne otkrije uzrok zbog fenomena kojeg su znanstvenici opisali kao „problematika muškarca“, a odnosi se na demografske poteškoće pri analiziranju mogućih uzroka muške neplodnosti (132). Ako bismo usporedili konkretne brojke ICSI je u 2010. godini na razini Europe činio čak 68% svih trudnoća iz MPO (131), a u našoj klinici udio ICSI-ja je oko 30%. Preporuka ESHRE je ograničiti ICSI zbog dugoročnih posljedica koje se mogu javiti, a odnose se na povećani kardiometabolički rizik i neusklađenu srčanožilnu funkciju (133,134). Prema ESHRE, ICSI metoda bi trebala biti zastupljena u 40-60% slučajeva među svim tehnikama MPO. Četvrta po zastupljenosti u Splitu (treća u Europi) korištena metoda je FET, sa stopom od 6% u Italiji među

MPO tehnikama do 31% u Belgiji (135). Na našoj klinici zastupljenost FET-a je svega 3,3%. Razlike u brojkama izvedenih FET-ova uglavnom se razlikuju zbog zakona svake države pojedinačno jer neke europske države ne dopuštaju krioprezervaciju embrija osim u izvanrednim okolnostima (npr. Italija). Konačno, možemo primijetiti kako trebamo povećati učestalost AIH i FET metoda na račun IVF-a i ICSI-ja u našem centru.

Parametri koji se odnose na ishod novorođenčeta (APGAR indeks, pH fetalne krvi, trajanje gestacije i trofičnost djeteta) također ne pokazuju statistički značajne razlike među podskupinama. U tablici 14 smo pokazali da nema statistički značajnih razlika u ishodu novorođenčadi s obzirom na tehniku izvođenja MPO. Wang i suradnici su 2002. godine pokazali kako rizik za nepovoljni ishod trudnoće iz MPO raste među tehnikama od jednostavnije (AIH) ka složenijima (IVF, ICSI) i postaje sve veći (136). Ukazali su na veću stopu prijevremenih poroda i veću prevalenciju hitnih carskih rezova kod složenijih tehnika oplodnje. Različiti rezultati našeg i istraživanja Wanga i suradnika se vjerojatno temelje na različitim parametrima koje smo uzeli kao glavna obilježja ishoda trudnoće. Uz to, važno je napomenuti kako je za jednako dobar ishod među skupinama vrlo odgovoran specijalist koji vodi trudnoću. Da se radi o dobroj suradnji liječnika i pacijentice govore upravo naši rezultati, neovisno o tehnici izvođenja oplodnje. Za kraj, kao usputni nalaz možemo istaknuti veću prevalenciju dovršetka trudnoće carskim rezom kod podskupine ostalih rodilja iz MPO postupaka (59%) u odnosu na 90 rodilja iz MPO postupaka KBC-a Split (47%). Iako smo u početku ovoga istraživanja postavili hipotezu da su carski rezovi češći u podskupini od 90 rodilja, pokazalo se da to uistinu nije tako, a tu hipotezu možemo odbaciti.

6. ZAKLJUČCI

1. Trudnoće iz MPO se češće dovršavaju kirurški (carski rez, epiziotomija).
2. U skupini trudnoća iz MPO češći je elektivni carski rez od hitnoga.
3. S obzirom na živorođenost i spol novorođenčeta među skupinama nema razlike.
4. Trudnice iz skupine MPO češće rađaju prijevremeno.
5. Trudnice iz skupine MPO imaju veću stopu rađanja djece male za gestacijsku dob.
6. U skupini trudnica iz MPO veća je stopa višeplodnih trudnoća.
7. Trudnice iz skupine MPO rađaju u kasnijoj životnoj dobi prvo dijete i uglavnom su prvorotkinje.
8. Nema razlika među skupinama kada govorimo o utjecaju dobi majke na ishod novorođenčeta (prema parametrima: APGAR indeks, pH fetalne krvi, trajanje gestacije, trofičnost novorođenčeta).
9. Gestacijska hipertenzija, HELLP, kolestaza, trombofilija i hipotireoza se češće javljaju kod trudnica iz MPO.
10. Oligohidramnij i abrupcija placente su češći u skupini MPO.
11. Učestalost korištenja epiduralne i spinalne anestezije u skupini MPO je veća.
12. Indukcija poroda amniotomijom i sintocinonom u skupini MPO je manje zastupljena.
13. Ishodi trudnoće unutar skupine MPO ne ovise o tehnici izvođenja oplodnje.
14. Trudnoće u podskupini MPO postupaka KBC-a Split češće se dovršavaju vaginalno nego carskim rezom.

7. LITERATURA

1. Zegers-Hochschild F, Adamson G, Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, i sur. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology. Human reproduction. 2009.

2. Johnston DR. The History of Human Infertility. American Society for Reproductive Medicine. 1963; 14(3).

3. Šimunić V. Ginekologija Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.

4. Goldman M, Troisi R, Rexrode K. Women and Health: Academic Press; 1999.

5. Matulić T. Neologizam »predembrij« u suvremenoj bioetičkoj diskusiji. In Bogoslovska smotra; 1996. p. 638-9.

6. Zollner U, Dietl J. Perinatal risks after IVF and ICSI. Journal of Perinatal Medicine. 2013; 17-22.

7. Quinn C. Exclusive Breastfeeding and Assisted Reproductive Technologies: A Calgary Cohort. Reproductive System and Sexual Disorders. 2012; 1.

8. Nygren K, Lazdane G. Current trends of fertility – and infertility-in Europe. Entre nous. 2006;63:10-11.

9. Chambers G. Acceptable cost for the patient and society. Fertility and Sterility. 2013; 100:1.

10. Šimunić V. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost - Medicinski potmognuta oplodnja. 1st ed. Zagreb: Školska knjiga; 2012.

11. Dhont M, De Sutter P, Ruyssinck G, Martens G, Bekaert A. Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: A case-control study. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1999;181(3):688-95.

12. Ballesta-Castillejos A, Gomez-Salgado J, Rodriguez-Almagro J, Ortiz-Esquinas I, Hernández-Martínez A. Obstetric and perinatal complications associated with assisted reproductive treatment in Spain. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2019.

13. Kozinszky Z, Zadori J, Orvos H, Katona M, Pal A, Kovács L. Obstetric and neonatal risk of pregnancies after assisted reproductive technology: a matched control study. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 2003;82:850-6.

14. Jackson R, Gibson K, Wu Y, Croughan M. Perinatal Outcomes in Singletons Following In Vitro Fertilization: A Meta-Analysis. Obstetrics and gynecology. 2004;103(3):551-63.

15. Inhorn M, van Balen F. Infertility around the Globe: New Thinking on Childlessness, Gender, and Reproductive Technologies. 1st ed. Berkeley, CA: University of California Press; 2002.

16. Ombelet W. Global access to infertility care in developing countries: a case of human rights, equity and social justice. Facts, Views & Vision in ObGyn. 2011;257-66.

17. Ombelet W. The Walking Egg Project: Universal access to infertility care – from dream to reality. Facts, Views & Vision in ObGyn. 2013;161-75.

18. Quest for conception in times of HIV/AIDS – (In)fertility care in Botswana. Facts, Views & Vision in ObGyn. 2012;81-6.

19. United Nations. International Conference on Population and Development beyond 2014. [Online].; 2014. Available from: http://www.unece.org/pau/icpd_beyond_2014.html.

20. United Nations. Universal Declaration of Human Rights 1948. [Online]. Available from: https://www.ohchr.org/EN/UDHR/Pages/Language.aspx?LangID=eng.

21. European Society of Human Reproduction and Embryology. [Online].; 2014. Available from:https://web.archive.org/web/20160304060954/https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/ART-fact-sheet.aspx.

22. Taylor K. Alcohol, Smoking, and Caffeine in Relation to Fecundability, with Effect Modification by NAT2. Annals of Epidemiology. 2011;864-72.

23. Jensen T. Does moderate alcohol consumption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy. British Medical Journal. 1998;317:505-10.

24. Mansour R, Aboulghar M, Serour G. Dummy embryo transfer: a technique that minimizes the problems of embryo transfer and improves the pregnancy rate in human in vitro fertilization. Fertility and Sterility. 1990;54:678-81.

25. Matotek I. Digitalni akademski arhivi i repozitoriji. [Online].; 2019. Available from: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:748743.

26. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Human Reproduction Update. 2010;16:231-45.

27. Kahraman S. High implantation and pregnancy rates with testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia. Human Reproduction. 1996;11:673-6.

28. Okun N, Sierra S. Pregnancy Outcomes After Assisted Human Reproduction. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2014;302.

29. NICE. Fertility problems: assessment and treatment. [Online].;2013. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg156.

30. Society for Assisted Reproductive Technology. National Summary Report. [Online].; 2017. Available from: https://www.sartcorsonline.com/Csr/Public?ClinicPKID=0.

31. von Wollf M. The role of Natural Cycle IVF in assisted reproduction. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2019;33(1):35-45.

32. McVeigh E, Guillebaud J, Homburg R. Oxford Handbook of Reproductive Medicine and Family Planning. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2013.

33. Hoffmann B, Schorge J, Bradshaw K, Halvorson L, Schaffer J, Corton M. Williams Gynecology. 3rd ed.: McGraw-Hill Education; 2016.

34. Rosenwaks Z, Wassarman P. Human Fertility: Humana Press; 2014.

35. Collins S, Arulkumaran S, Hayes K, Jackson S, Impey L. Oxford handbook of obstetrics and gynaecology. 3rd ed. Oxford: Oxford university press; 2013.

36. Kruger T, Acosta A, Simmons K, Swanson R, Matta J, Oehninger S. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. Fertility and sterility. 1988;49:112-7.

37. Vawda A, Gunby J, Younglai E. Semen parameters as predictors of in-vitro fertilization: the importance of strict criteria sperm morphology. Human Reproduction. 1996;11:1445-50.

38. Devroey P, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Silber S, van Steirteghem A. Normal fertilization of human oocytes after testicular sperm xtraction and intracytoplasmic sperm injection. Fertility and Sterility. 1994;62:639-41.

39. Marcus-Braun N, Braun G, Potashnik G, Har-vardi I. Effect of cryopreservation on quality and fertilization capacity of human sperm. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2004;116:63-6.

40. Witkin S, Viti D, David S, Stangel J, Rosenwaks Z. Relation Between Antisperm Antibodies and the Rate of Fertilization of Human Oocytes in Vitro. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 1992;9:9-13.

41. Chian R. Obstetric outcomes following vitrification of in vitro and in vivo matured oocytes. Fertility and Sterility. 2009;91:2391-98.

42. Bergh T, Ericson A, Hillensjö T, Nygren K, Wennerholm U. Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. Lancet. 1999; 354:1579-85.

43. Gissler M, Malin Silverio M, Hemminki E. In-vitro fertilization pregnancies and perinatal health in Finland 1991-1993. Human reproduction. 1995;10:1856-61.

44. Verlaenen H, Cammu H, Derde M, Amy J. Singleton pregnancy after in vitro fertilization: expectations and outcome. Obstetrics and Gynecology. 1995;86:906-10.

45. Wang J, Clark A, Kirby C, Philipson G, Petrucoo O, Anderson G, i sur. The obstetric outcome of singleton pregnancies following in-vitro fertilization/gamete intra-fallopian transfer. Human reproduction. 1994;9:141-6.

46. Schieve L, Meikle S, Ferre C, Peterson H, Jeng G, Wilcox L. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. The New England Journal of Medicine. 2002;346(10):731-7.

47. Wang J, Norman R, Kristiansson P. The effect of various infertility treatments on the risk of preterm birth. Human reproduction. 2002;17(4):945-9.

48. Koivurova S, Hartikainen A, Gissler M, Hemminki E, Sovio U, Järvelin M. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization. Human reproduction. 2002;17(5):1391-8.

49. Maman E, Lunenfeld E, Levy A, Vardi H, Potashnik G. Obstetric outcome of singleton pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. Fertility and Sterility. 1998;70(2):240-5.

50. Reubinoff B, Samueloff A, Ben-Haim M, Friedler S, Schenker J, Lewin A. Is the obstetric outcome of in vitro fertilized singleton gestations different from natural ones? A controlled study. Fertility and Sterility. 1997;67(6):1077-83.

51. Dhont M, De Neubourg F, Van der Elst J, De Sutter P. Perinatal Outcome of Pregnancies After Assisted Reproduction: A Case–Control Study. The Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 1997;14(10):575-80.

52. Helmerhorst F, Perquin D, Donker D, Keirse M. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. British Medical Journal. 2004;328(7434):261-6.

53. Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk J. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects--a systematic review. Human reproduction. 2005;20(2):328-8.

54. Salihu H, Aliyu M, Rouse D, Kirby R, Alexander G. Potentially preventable excess mortality among higher-order multiples. Obstetrics and Gynecology. 2003;102(4):679-84.

55. Drobnjak P. Initial Results of the in Vitro Fertilization Program: 1983. Journal of in Vitro Fertilization and Embryo Transfer. 1984;1:83-4.

56. Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology; Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Elective single-embryo transfer. Fertility and Sterility. 2012;97(4):835-42.

57. Grady R, Alavi N, Vale R, Khandwala M, McDonald S. Elective single embryo transfer and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. Fertility and Sterility. 2012;97(2):324-31.

58. Bonduelle M. A follow-up study of children born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) with epididymal and testicular spermatozoa and after replacement of cryopreserved embryos obtained after ICSI. Human reproduction. 1992;13:196-207.

59. Bowen J, Gibson F, Leslie G, Saunders D. Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. Lancet. 1998;351:1529-34.

60. Palermo G, Colombero L, Schattman G, Davis O, Rosenwaks Z. Evolution of pregnancies and initial follow-up of newborns delivered after intracytoplasmic sperm injection. JAMA. 1996;276:1893-97.

61. Sutcliffe A, Taylor B, Li J, Thornton S, Grudzinskas J, Libereman B. Children born after intracytoplasmic sperm injection: population control study. British Medical Journals. 1999;

318:704-5.

62. Wennerholm U. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. Human reproduction. 2000;15:944-8.

63. Reefhuis J, Honein M, Schieve L, Correa A, Hobbs C, Rasmussen S. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. Human reproduction. 2009;24(2):360-6.

64. Katalinic A, Christine R, Ludwig M. Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. Fertility and Sterility. 2004;81:1604-16.

65. Ericson A, Källén B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. Human reproduction. 2001;16(3):504-9.

66. Wen S, Leader A, White R, Léveillé M, Wilkie V, Zhou J, i sur. A comprehensive assessment of outcomes in pregnancies conceived by in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2010;150(2):160-5.

67. MacDougall M, Tan S, Balen A, Jacobs H. A controlled study comparing patients with and without polycystic ovaries undergoing in-vitro fertilization. Human reproduction. 1993;8(2):233-7.

68. Tang H, Hunter T, Hu Y, Zhai D, Sheng X, Hart R. Cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome [Cochrane Database of Systematic Reviews. Cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome.].; 2012. Available from: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008605.pub2/full.

69. Navot D, Bergh P, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. Fertility and Sterility. 1992;58(2):249-61.

70. Ludwig M. Pregnancy and Birth After Assisted Reproductive Technologies. 1st ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 2002.

71. Pezeshki K, Feldman J, Stein D, Lobel S, Grazi R. Bleeding and spontaneous abortion after therapy for infertility. Fertility and Sterility. 2000;74(3):504-8.

72. Wang J, Norman R, Wilcox A. Incidence of spontaneous abortion among pregnancies produced by assisted reproductive technology. Human reproduction. 2004;19(2):272-7.

73. Diedrich K, Weiss J, Felberbaum R. Weibliche Sterilität. In. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1998. p. 380-407.

74. Schneider J, Berger C, Cattell C. Maternal mortality due to ectopic pregnancy. A review of 102 deaths. Obstetrics and Gynecology. 1977;49(5):557-61.

75. Ludwig M, Kaisi M, Bauer O, Diedrich K. The forgotten child--a case of heterotopic, intra-abdominal and intrauterine pregnancy carried to term. Human Reproduction. 1999;14(5):1372-4.

76. Reddy U, Wapner R, Rebar R, Tasca R. Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. Obstetrics and Gynecology. 2007;109(4):967-77.

77. Allen, V; Wilson, R; Cheung, A; GENETICS COMMITTEE; REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY AND INFERTILITY COMMITTEE. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2006;28(3):220-33.

78. Kopp W. Role of high-insulinogenic nutrition in the etiology of gestational diabetes mellitus. Medical Hypotheses. 2005;64(1):101-3.

79. Li T, Vu T, Ulaner G, Littman E, Ling J, Chen H, i sur. IVF results in de novo DNA methylation and histone methylation at an Igf2-H19 imprinting epigenetic switch. Molecular human reproduction. 2005;11(9):631-40.

80. Zhang Y, Chen T, Jiang Y, Zhong Z, Liu S, Hou Y, i sur. Active demethylation of individual genes in intracytoplasmic sperm injection rabbit embryos. Molecular reproduction and development. 2005;72(4):530-3.

81. Shevell T, Malone F, Vidaver J, Porter T, Luthy D, Comstock C, i sur. Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. Obstetrics and Gynecology. 2005; 106(5):1039-45.

82. Chen X, Wen S, Bottomley J, Smith G, Leader A, Walker M. In vitro fertilization is associated with an increased risk for preeclampsia. Hypertension in Pregnancy. 2009;28(1):1-12.

83. Sibai B. Preeclampsia: an inflammatory syndrome? American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2004;191(4):1061-2.

84. Eastabrook G, Hu Y, von Dadelszen P. The role of decidual natural killer cells in normal placentation and in the pathogenesis of preeclampsia. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2008;30(6):467-76.

85. Wang J, Knottnerus A, Schuit G, Norman R, Chan A, Dekker G. Surgically obtained sperm and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. Lancet. 2002;359(9307):673-4.

86. Ludwig M, Katalinic A. Pregnancy course and health of children born after ICSI depending on parameters of male factor infertility. Human Reproduction. 2003;18(2): 351-7.

87. Esh-Broder E, Ariel I, N AB, Bdolah Y, Celnikier D. Placenta accreta is associated with IVF pregnancies: a retrospective chart review. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2011;118(9):1084-9.

88. Healy D, Breheny S, Halliday J, Jaques A, Rushford D, Garrett C, i sur. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia. Human Reproduction. 2010;25(1):265-74.

89. Blake D, Farguhar C, Johnson N, Proctor M. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception [The Cochrane Database of Systematic Reviews. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception.].; 2007. Available from: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002118.pub3/full.

90. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Caesarean Section. NICE Clinical Guidelines. London: RCOG Press; 2011.

91. Villar J, Carroli G, Zavaleta N, Donner A, Wojdyla D, Faundes A, i sur. Maternal and neonatal individual risks and benefits associated with caesarean delivery: multicentre prospective study. British Medical Journal. 2007; 335(7628):1025.

92. MacDorman M, Declercq E, Menacker F, Malloy M. Neonatal mortality for primary cesarean and vaginal births to low-risk women: application of an "intention-to-treat" model. Birth (Berkeley, Calif.). 2008;35(1):3-8.

93. Fitzsimmons B, Bebbington M, Fluker M. Perinatal and neonatal outcomes in multiple gestations: assisted reproduction versus spontaneous conception. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1998;179(5):1162-67.

94. Henriksen T, Baird D, Olsen J, Hedegaard M, Secher N, Wilcox A. Time to pregnancy and preterm delivery. Obstetrics and gynecology. 1997;89(4):594-9.

95. Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde M, Camus M, Devroey P, i sur. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). Human Reproduction. 2002;17(3):671-94.

96. Sheffer-Mimouni G, Mashiach S, Dor J, Levran D, Seidman D. Factors influencing the obstetric and perinatal outcome after oocyte donation. Human Reproduction. 2002;17(10):2636-40.

97. Baldwin A, Hjelde N, Goumalatsou C, Myers G. Oxford Handbook of Clinical Specialties. 10th ed. Oxford: Oxford University Press; 2016.

98. Sazonova A, Källen K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm U, Bergh C. Neonatal and maternal outcomes comparing women undergoing two in vitro fertilization (IVF) singleton pregnancies and women undergoing one IVF twin pregnancy. Fertility and Sterility. 2013;99(3):731-7.

99. Tanbo T, Dale P, Lunde O, Moe N, Abyholm T. Obstetric Outcome in Singleton Pregnancies After Assisted Reproduction. Obstetrics & Gynecology. 1995;86(2):188-92.

100. Gillet E, Marten E, Martens G, Cammu H. Prelabour Caesarean Section following IVF/ICSI in Older-Term Nulliparous Women: Too Precious to Push? Journal of Pregnancy. 2011.

101. Chien L, Lee Y, Lin Y, Tai C. Women who conceived with infertility treatment were more likely to receive planned cesarean deliveries in Taiwan. Human Fertility. 2015;18(2):141-8.

102. Minkoff H, Berkowitz R. The Myth of the Precious Baby. Obstetrics&Gynecology. 2005;106(3):607-9.

103. Severinski N, Mamula O, Vlašić H. Tijek trudnoća i poroda u žena koje su začele metodama potpomognute oplodnje. Medicina. 2007;43:267-9.

104. Zlopaša G. Metode asistirane reprodukcije (MAR) – ishodi trudnoća. Gynaecologia et perinatologia. 2006;15:59-65.

105. Filicori M, Cognigni G, Gamberini E, Troilo E, Parmegiani L, Bernardi S. Impact of Medically Assisted Fertility on Preterm Birth. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2005;112(1):113-7.

106. Smith A, Tilling K, Lawlor D, Nelson S. Live Birth Rates and Perinatal Outcomes When All Embryos Are Frozen Compared With Conventional Fresh and Frozen Embryo Transfer: A Cohort Study of 337,148 in Vitro Fertilisation Cycles. BMC Medicine. 2019;17(1):202.

107. Schieve L, Cohen B, Nannini A, Ferre C, Reynolds M, Zhang Z, i sur. A Population-Based Study of Maternal and Perinatal Outcomes Associated With Assisted Reproductive Technology in Massachusetts. Maternal and child health journal. 2007;11(6):517-25.

108. Barbuscia A, Martikainen P, Myrskylä M, Remes H, Somigliana E, Klemetti R, i sur. Maternal age and risk of low birth weight and premature birth in children conceived through medically assisted reproduction. Evidence from Finnish population registers. Human Reproduction. 2020;35(1):212-20.

109. Goossens V, Harton G, Moutou C, Traeger-Synodinos J, Rij M, Harper J. ESHRE PGD Consortium Data Collection IX: Cycles From January to December 2006 With Pregnancy Follow-Up to October 2007. Human Reproduction. 2009;24(8):1786-810.

110. Capalbo A, Hoffmann E, Cimadomo D, Ubaldi F, Rienzi L. Human Female Meiosis Revised: New Insights Into the Mechanisms of Chromosome Segregation and Aneuploidies From Advanced Genomics and Time-Lapse Imaging. Human Reproduction Update. 2017;23(6):706-22.

111. Franasiak J, Forman E, Hong K, Werner M, Upham K, Treff N, i sur. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: A review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. Fertility and Sterility. 2014;101(3):656-63.

112. Ubaldi F, Cimadomo D, Capalbo A, Vaiarelli A, Buffo L, Trabucco E, i sur. Preimplantation Genetic Diagnosis for Aneuploidy Testing in Women Older Than 44 Years: A Multicenter Experience. Fertility and Sterility. 2017;107(5):1173-80.

113. Vaiarelli A, Cimadomo D, Ubaldi N, Rienzi L, Ubaldi F. What Is New in the Management of Poor Ovarian Response in IVF? Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2018;30(3):155-62.

114. Yogev Y, Melamed N, Bardin R, Tennenbaum-Gavish K, Ben-Shirit G, Ben-Haroush A. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2010;203:558.e1-e7.

115. Krieg S, Henne M, Westphal L. Obstetric Outcomes in Donor Oocyte Pregnancies Compared With Advanced Maternal Age in in Vitro Fertilization Pregnancies. Fertility and Sterility. 2008;90(1):65-70.

116. Henne M, Zhang M, Paroski S, Kelshikar B, Westphal L. Comparison of Obstetric Outcomes in Recipients of Donor Oocytes vs. Women of Advanced Maternal Age With Autologous Oocytes. The journal of reproductive medicine. 2007;52(7):585-90.

117. Zhu L, Zhang Y, Liu Y, Zhang R, Wu Y, Huang Y, i sur. Maternal and Live-birth Outcomes of Pregnancies Following Assisted Reproductive Technology: A Retrospective Cohort Study. Scientific Reports. 2016;6:35141.

118. Versen-Höynck F, Narasimhan P, Tierney E, Martinez N, Conrad K, Baker V, i sur. Absent or Excessive Corpus Luteum Number Is Associated With Altered Maternal Vascular Health in Early Pregnancy. Hypertension. 2019;73(3):680-90.

119. Rodger M. Evidence Base for the Management of Venous Thromboembolism in Pregnancy. Hematology. American Society of Hematology. Education Program.. 2010; 173-80.

120. Facco F, You W, Grobman W. Genetic Thrombophilias and Intrauterine Growth Restriction: A Meta-Analysis. Obstetrics and Gynecology. 2009;113(6):1206-16.

121. Di Nisio M, Rutjes A, Ferrante N, Tiboni G, Cuccurullo F, Porreca E. Thrombophilia and Outcomes of Assisted Reproduction Technologies: A Systematic Review and Meta-Analysis. Blood. 2011;118(10):2670-8.

122. Sher G, Matzner W, Feinman M, Maassarani G, Zouves C, Chong P, i sur. The Selective Use of heparin/aspirin Therapy, Alone or in Combination With Intravenous Immunoglobulin G, in the Management of Antiphospholipid Antibody-Positive Women Undergoing in Vitro Fertilization. American Journal of Reproductive Immunology. 1998;40(2):74-82.

123. Qublan H, Amarin Z, Dabbas M, Farraj AE, Beni-Merei Z, Al-Akash H, i sur. Low-molecular-weight Heparin in the Treatment of Recurrent IVF-ET Failure and Thrombophilia: A Prospective Randomized Placebo-Controlled Trial. Human fertility (Cambridge, England). 2008;11(4):246-53.

124. Arafah B. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. New England Journal of Medicine. 2001;344(23):1743-9.

125. Đelmiš J. Placenta praevia. U Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J. Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. p. 282-6.

126. Kaveh M, Ghajarzadeh M, Tanha F, Nayeri F, Keramati Z, Shariat M, i sur. Pregnancy Complications and Neonatal Outcomes in Multiple Pregnancies: A Comparison between Assisted Reproductive Techniques and Spontaneous Conception. International Journal of Fertility and Sterility. 2015;8(4):367-72.

127. Heesen M, Kölhr S, Rossaint R, Straube S. Prophylactic Phenylephrine for Caesarean Section Under Spinal Anaesthesia: Systematic Review and Meta-Analysis. Anaesthesia. 2014;69(2):143-65.

128. Monteiro R, Salman M, Malhotra S, Yentis S. Analgesia, anaesthesia and pregnancy: a practical guide Cambridge: Cambridge University Press; 2019.

129. Anim-Somuah M, Md Smyth R, Cyna A, Cuthbert A. Epidural Versus Non-Epidural or No Analgesia for Pain Management in Labour [Cochrane Database of Systematic Reviews. Epidural versus non-epidural or no analgesia for pain management in labour.].; 2018. Available from: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000331.pub4/full.

130. Shan D, Hu Y, Qiu P, Mathew B, Chen Y, Li S, i sur. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in Women With Twin Pregnancy. Twin Research and Human Genetics. 2016;19(6):697-707.

131. Kupka M, Ferraretti A, Mouzon J, Erb K, D'Hooghe T, Castilla J, Calhaz-Jorge C, Geyter C, Goossens V. European IVF-Monitoring Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology. Assisted Reproductive Technology in Europe, 2010: Results Generated From European Registers by ESHRE†. Human Reproduction. 2014; 29(10): 2099-2113.

132. Greene M, Biddlecom A. Absent and Problematic Men: Demographic Accounts of Male Reproductive Roles. Population and Development Review. 2000;26(1):81-115.

133. Guo X, Liu X, Jin L, Wang T, Ullah K, Sheng J, i sur. Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. Fertility and Sterility. 2017;107(3):622-31.

134. Elsner S, Katalinic A, Ludwig A, Sonntag B, Martensen M, Kixmüller D, i sur. A comparison of metabolic health parameters in ICSI-conceived and naturally conceived adolescents. Reproductive BioMedicine Online. 2020.

135. Kreyenfeld M, Konietzka D. Childlessness in Europe: Contexts, Causes, and Consequences: Springer International Publishing; 2017.

136. Wang J, Norman R, Kristiansson P. The effect of various infertility treatments on the risk of peterm birth. Human Reproduction. 2002;17(4):945-9.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Ispitati povezanost anamnestičkih čimbenika (uključujući dob majke i paritet) sa stopom uspješno dovršenih trudnoća iz medicinski potpomognute oplodnje. Ispitati učestalost maternalnih, opstetričkih i perinatalnih komplikacija kod trudnoća iz medicinski potpomognutih oplodnji u odnosu na spontane trudnoće.

Materijali i metode: Retrospektivno je pregledana medicinska dokumentacija Klinike za ženske bolesti i porode u periodu od 1.1.2018. do 31.12.2018. godine te su izdvojene žene koje su rađale tehnikama MPO. Promatranu skupinu činila je 231 ispitanica, a 4168 žena činile su kontrolnu skupinu. U rad smo uključili i sve podatke o novorođenčadi izdvojenih ispitanica. Promatrane varijable su bile: način zanošenja, dob majke, paritet majke, broj plodova, vrijeme poroda, način dovršetka poroda, porođajna masa djece, trofičnost djece, APGAR indeks, pH vrijednost fetalne krvi, bolesti i stanja u trudnoći, potreba za korištenjem analgezije ili druge medikacije, nalaz plodove vode.

Rezultati: Među ispitivanim skupinama trudnoće iz MPO se češće dovršavaju kirurški (P<0,001). Programirani carski rez je češći oblik dovršetka poroda u skupini MPO od hitnog carsko reza (P=0,023). Ako gledamo živorođenost i spol novorođenčadi među skupinama nema razlike. Trudnice iz promatrane skupine češće su prijevremeno rađale (P<0,001). U skupini MPO češći je slučaj rađanja nedostaščadi (P<0,001). Stopa učestalosti višeplodnih trudnoća češća je u skupini MPO (P<0,001). Anamnestički čimbenici majke pokazuju da trudnice iz promatrane skupine rađaju u starijoj životnoj dobi, no to ne čini razliku među skupinama s obzirom na ishod trudnoće (P>0,05 za sve parametre). Pokazali smo da su trudnice iz skupine MPO znatno češće prvorotkinje od onih u kontrolnoj skupini (P<0,001). Sljedeće maternalne komplikacije češće se javljaju u skupini MPO: gestacijska hipertenzija (P<0,001), HELLP (P=0,002), kolestaza (P=0,014), trombofilija (P<0,001), hipotireoza (P<0,001). Od drugih komplikacija u trudnoći, kod MPO trudnica češći su oligohidramnij (P=0,019) i abrupcija placente (P=0,040). Trudnice iz skupine MPO su češće zahtijevale epiduralnu (P=0,020) i spinalnu (P<0,001) anesteziju. Ista skupina rjeđe je zahtjevala indukciju poroda amniotomijom (P<0,001) i dripom (P<0,001). Nalaz mekonijske plodove vode u promatranoj skupini je rjeđi (P<0,025). Ishodi trudnoće unutar skupine MPO ne ovise o tehnici izvođenja iste (P>0,05 za sve parametre). Trudnoće u podskupini 90 rodilja iz MPO postupaka KBC-a Split statistički značajno češće se dovršavaju vaginalno nego carskim rezom (P=0,047).

Zaključci: Majke koje rađaju iz MPO su starije životne dobi od ostalih. Trudnoće iz medicinski potpomognute oplodnje su pod većim rizikom i zahtijevaju intenzivniju antenatalnu i perinatalnu skrb.

9. SUMMARY

Objective: To examine whether different anamnestic factors are more prevalent in pregnancies after assisted reproductive techniques (ART), to investigate whether pregnancies after ART increase the incidence of maternal and neonatal complications during pregnancy and childbirth and to compare it with a control (women who conceived naturally).

Materials and Methods: Medical documentation of Department of Gynecology and Obstetrics has been collected and retrospectively analyzed in one year period (from January 1st, 2018 to December 31st, 2018). A survey was conducted on 231 subjects who conceived after ART and 4168 subjects of the control group who conceived naturally. This survey also includes newborns of all subjects. The observed variables were: mode of conception, maternal age, parity, number of fetuses, week of delivery, mode of delivery, birth weight, newborn's trophicity, Apgar score, pH value, pathological conditions during pregnancy, usage of anaesthesia or other medication, the incidence of meconium stained amniotic fluid.

Results: In the ART group pregnancy was mostly completed in a surgical way (P<0,001). In the same group planned cesarean deliveries were more often than emergency procedures (P=0,023). There is no difference concerning live-birth and sex of newborns between groups. Subjects of the ART group gave birth earlier than the control group (P<0,001), and consequently a greater number of SGA newborns belonged to that group (P<0,001). Majority of multiple pregnancies in this research were from the ART group (P<0,001). Subjects who conceived after ART were older than subjects who conceived naturally, but there is no difference in pregnancy outcomes concerning on maternal age (P>0,05 for all parameters). Women in ART group were mostly primiparae (P<0,001). These maternal complications are more often within ART group: gestational induced hypertension (P<0,001), HELLP (P=0,002), cholestasis (P=0,014), thrombophilias in pregnancy (P<0,001), hypothiroidism (P<0,001). Other complications which are more frequent in ART group are: oligohydramnios (P=0,019) and placental abruption (P=0,040). Women within ART group more often demanded epidural (P=0,020) and spinal (P<0,001) anaesthesia. Subjects from the same group less often needed labor induction, amniotomy (P<0,001) or drip (P<0,001). Incidence of meconium stained amniotic fluid was lower in ART group (P<0,025). Pregnancy outcomes in ART group don't depand on medical method (P>0,05 for all parameters). In subgroup consisted of 90 women vaginal delivery was more often than Caesarean section (P=0,047).

Conclusions: Mothers who give birth after ART are elder than others. Pregnancies after ART are more likely to have maternal complications during pregnancy and delivery. They demand more intensive antenatal and perinatal care.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

Ime i prezime: Filip Garmaz

Datum i mjesto rođenja: 06.05.1996., Split, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Terzićeva 17, 21 000 Split

Elektronska pošta: filipgarmaz03@gmail.com

Školovanje:

2002.-2008. Osnovna škola Sućidar, Split

2008.-2010. Osnovna škola Skalice, Split

2010.-2014. III. gimnazija, Split

2014.-2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, doktor medicine

Edukacija:

- 2017. 10. ISABS konferencija u Dubrovniku
- 2017. znanstveni skup *„St. Catherine's hospital symposium on advanced orthopedic treatment of osteogenesis imperfecta"* u Zaboku
- 2018., 2019. stručna praksa na *„Klinikum Schloß Winnenden Zentrum für Psychiatrie"* u Njemačkoj

Strani jezici:

Aktivno se služim engleskim (B2), njemačkim (B2) i španjolskim (B1) jezikom.

Ostale vještine:

- poznajem rad u MS Officeu, statističkom programu SPSS
- posjedujem vozačku dozvolu B kategorije