Opstetrički i perinatalni ishodi u trudnoća začetih metodama potpomognute oplodnje

Magušić, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:254710

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Lucija Magušić

OPSTETRIČKI I PERINATALNI ISHODI U TRUDNOĆA ZAČETIH METODAMA POTPOMOGNUTE OPLODNJE

Diplomski rad

Osijek, 2018.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Lucija Magušić

OPSTETRIČKI I PERINATALNI ISHODI U TRUDNOĆA ZAČETIH METODAMA POTPOMOGNUTE OPLODNJE

Diplomski rad

Osijek, 2018.

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek na Klinici za ginekologiju i opstetriciju.

Mentor rada: doc. dr. sc. Andrijana Müller, dr. med., specijalist ginekologije i opstetricije, subspecijalist fetalne medicine i opstetricije

Rad ima 47 listova i 21 tablicu i 2 slike.

Zahvale

Iskreno zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Andrijani Müller, dr. med.,
na predloženoj temi i stručnom vodstvu
tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Veliko hvala i profesorici Kristini Kralik na pomoći oko statističke obrade podataka.

Od srca najveće zahvale upućujem svojim roditeljima i bratu
na bezuvjetnoj ljubavi, motivaciji, podršci i razumijevanju
tijekom svih godina studija.
Neizmjerno vam hvala što ste vjerovali
i bili uz mene kada je to bilo najpotrebnije.

I na kraju, posebnu zahvalu upućujem svom dečku Marinu,
svim svojim prijateljima, posebno Mateju, Marku i Juri
koji su sa mnom prolazili kroz najljepše i najteže trenutke studija,
davali mi snage za dalje
i učinili mi vrijeme provedeno na fakultetu
nezaboravnim razdobljem mog života.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1 Neplodnost 1
1.2. Starija dob žena 2
1.3. Metode medicinski potpomognute oplodnje (MPO) 2
1.3.1. *In vitro* fertilizacija (IVF) i embriotransfer (ET) 2
1.3.2. Ostale metode medicinski potpomognute oplodnje 3
1.4. Komplikacije MPO 3
1.4.1. Neonatalne komplikacije 4
1.4.2. Maternalne komplikacije 6
2. HIPOTEZE 11
3. CILJEVI 12
4. ISPITANICI I METODE 13
4.1. Ustroj studije 13
4.2. Ispitanici 13
4.3. Metode 13
4.4. Statističke metode 14
5. REZULTATI 15
5.1. Osnovna obilježja ispitanica 15
5.2. Navike ispitanica 18
5.3. Praćenje trudnoće 20
5.4. Maternalne komplikacije 20
5.5. Tijek poroda 24
5.6. Ishodi novorođenčadi 28
6. RASPRAVA 32
7. ZAKLJUČCI 40
8. SAŽETAK 41
9. SUMMARY 42
10. LITERATURA 43
11. ŽIVOTOPIS 46

I. POPIS KRATICA

MPO – metode potpomognute oplodnje (engl. *ART, assisted reproductive techniques*)

ITM – indeks tjelesne mase (engl. BMI, *body mass index*)

IVF – *in vitro* fertilizacija

AJS – aspiracija jajnih stanica

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

OHSS – sindrom hiperstimulacije ovarija (engl. *ovarian hyperstimulation syndrome*)

DET – prijenos 2 zametka (engl. *double ET*)

SET – prijenos jednog zametka (engl. *single ET*)

IUI – intrauterina inseminacija (engl. *intrauterine insemination*)

ITI – intratubarna inseminacija (engl. *intratubar insemination*)

AIH – inseminacija sjemenom supruga (engl. *artificial insemination husband*)

AID – inseminacija sjemenom donora (engl. *artificial insemination donor*)

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

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

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

IUGR – unutarmaternični zastoj u rastu (engl. *intrauterine growth restriction*)

GDM – gestacijski dijabetes melitus

PHD – patohistološka dijagnostika

CCA – klinički koriokarcinom (engl. clinical chorioamnionitis)

HCA – histološki koriokarcinom (engl. histologic chorioamnionitis)

SIAI – sindrom intraamnijske infekcije

RVP – prijevremeno prsnuće vodenjaka u terminu (lat. *ruptura velamentorum praetemporaria*)

PRVP – prijevremeno prsnuće vodenjaka prije termina (lat. *praematura ruptura velamentorum praetemporaria*)

II. POPIS TABLICA

Tablica 1. Raspodjela ispitanica u promatranom razdoblju prema skupinama u odnosu na način začeća 15
Tablica 2. Dob ispitanica, broj prethodnih trudnoća, pobačaja i poroda, gestacijska dob i prosječni broj začetih plodova u odnosu na skupine prema začeću 16
Tablica 3. Vrijeme poroda prema tjednima trudnoće i broj plodova 16
Tablica 4. Osnovna obilježja ispitanica u odnosu na skupine prema načinu začeća 17
Tablica 5. Ispitanice prema navici pušenja 18
Tablica 6. Visina, tjelesna masa i indeks tjelesne mase ispitanica prije i tijekom trudnoće u odnosu na način začeća 18
Tablica 7. Raspodjela ispitanica u odnosu na dobitak na masi i uhranjenost 19
Tablica 8. Broj pregleda i ultrazvučnih pregleda u odnosu na način začeća 20
Tablica 9. Raspodjela ispitanica u odnosu na komplikacije u trudnoći i način začeća 20
Tablica 10. Patologije posteljice i pupkovine u odnosu na način začeća 21
Tablica 11. Povezanost PHD nalaza posteljice sa stanjem vodenjaka i prijevremenim rođenjem 22
Tablica 12. Parametri tijeka poroda u odnosu na način začeća 24
Tablica 13. Način dovršenja poroda obzirom na broj plodova u trudnoći 25
Tablica 14. Stav i položaj novorođenčeta u odnosu na način začeća 26
Tablica 15. Ozljede spolnih organa tijekom poroda u odnosu na način začeća 27
Tablica 16. Poteškoće tijekom poroda u odnosu na način začeća 28
Tablica 17. Raspodjela novorođenčadi u odnosu na donešenost i mrtvorođenje 29
Tablica 18. Raspodjela novorođenčadi u odnosu na spol i način začeća 29
Tablica 19. Porođajna masa i duljina novorođenčadi, Apgar-zbroj i pH fetalne krvi u odnosu na skupine 30
Tablica 20. Porođajna masa po kategorijama u odnosu na skupine 31
Tablica 21. pH vrijednost fetalne krvi u odnosu na skupine 31

III. POPIS SLIKA

Slika 1. Patologije posteljice i pupkovine razvrstane po patološkim skupinama 22
Slika 2. Patologije posteljice i pupkovine po patološkim dijagnozama u promatranim skupinama..... 23

1. UVOD

Metode medicinski potpomognute oplodnje (MPO) u zadnjih su nekoliko desetljeća doživjele veliki porast te se njihovom uporabom omugućilo postizanje prokreacije velikom broju neplodnih parova. Tehnološki napredak, porast globalne stope neplodnosti, kao i sve veći broj žena starije životne dobi, razlozi su porasta broja trudnoća začetih postupcima MPO s oko 1.7 % na 4 % živorođene djece u razvijenim zamljama svijeta (1). Prema objavljenim podatcima u stručnoj literaturi, trudnoće ostvarene nakon MPO imaju povećan rizik za višeplodne trudnoće, komplikacije tijekom trudnoće te rizik za lošiji perinatalni ishod (2, 3, 4, 5).

1.1 Neplodnost

Sve veća incidencija neplodnosti u svijetu dovela je do činjenice da se ona danas promatra kao važan socioekonomski uzrok depopulacije te se intenzivno radi na njezinom liječenju. Učestalost neplodnosti u svijetu kreće se od 8 % do 12 % reproduktivno zrelih parova, odnosno 186 milijuna ljudi (6). Procjenjuje se da u Hrvatskoj oko 80 tisuća parova bilježi neplodnost ili umanjenu plodnost od kojih se godišnje liječi njih 10 do 12 tisuća (7).

Najčešći uzroci ženske neplodnosti jesu poremećaji ovulacije, tubarna patologija i endometrioza (8). Osim navedenog, veliku ulogu u mogućoj neplodnosti ili smanjenoj plodnosti imaju i okolišni faktori, način života i stres.

Ubrzani način života i nezdrava prehrana doveli su do toga da se pretilost danas s pravom naziva globalnom pandemijom. Pretilost u trudnoći može uzrokovati ozbiljne neonatalne i maternalne posljedice. Prekomjerna tjelesna masa u trudnoći četiri puta povećava rizik za rođenje makrosomnog dijeteta, a žene s prekomjernom tjelesnom masom imaju visoku učestalost anovulacija, veći rizik od spontanog pobačaja i slabije rezultate liječenja MPO (9). Prema kategorizaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO, engl. World Health Organization, WHO), indeks tjelesne mase (ITM, engl. Body Mass Indeks, BMI) možemo podijeliti u 6 kategorija: pothranjost (ITM<18,5 kg/m^2), normalna masa (ITM od 18,5 do 24,9 kg/m^2), prekomjerna masa (ITM od 25 do 29,9 kg/m^2), umjerena pretilost (ITM od 30 do 34,9 kg/m^2), teža pretilost (ITM od 35 do 39,9 kg/m^2) i vrlo velika pretilost (ITM>40 kg/m^2) (10). U Hrvatskoj je među neplodnim ženama samo njih 37 % koje imaju ITM u granicama normalnih referentnih vrijednosti (7).

Osim prekomjerne tjelesne mase, životne navike, kao što je pušenje, značajno utječu na ishod liječenja neplodnosti, kao i na neonatalne i maternalne ishode trudnoće. Pušenje u trudnoći dva puta povisuje rizik od niske porođajne mase djeteta te rizike od razvoja abnormalne posteljice, disfunkcije pluća djeteta, kongenitalnih anomalija i perinatalnog mortaliteta (11).

Oko 70 % do 80 % svih uzroka neplodnosti liječi se MPO, čime je u Hrvatskoj rođeno više od 40 tisuća djece (7, 12).

1.2. Starija dob žena

Reprodukcijska sposobnost smanjuje se sa starenjem žene i muškarca. Navedena činjenica je od posebne važnosti kada se radi o ženi jer je gametogeneza bitno drugačija, nego u muškarca. Starenjem žene raste broj aneuploidnih oocita, opada njihova kvaliteta i kompetencija, čime se povećava neplodnost, rizik od spontanih pobačaja, incidencija kromosomskih abnormalnosti te se bitno smanjuje uspjeh samog liječenja. Uspješnost liječenja jednim postupkom MPO u mladih žena iznosi 30 % do 45 %, s 40 godina taj postotak opada na 12 % do 13 %, a nakon 44 godine on iznosi svega 1,5 % do 2 % (7). Sa starijom dobi žene povećavaju se i rizici od spontanih pobačaja, gestacijskog dijabetesa, hipertenzije, nisko nasjele posteljice i abrupcije posteljice, carskog reza, neonatalnog i maternalnog mortaliteta.

1.3. Metode medicinski potpomognute oplodnje (MPO)

U metode medicinski potpomognute oplodnje ubrajamo sve metode liječenja kojima se neplodnom paru pomaže da postignu prokreaciju, što podrazumijeva oplodnju, trudnoću i porođaj. Osnovni cilj MPO-a jest rađanje zdravog donešenog djeteta bez ugrožavanja zdravlja majke. Razlikujemo homologne i heterologne metode (12). Odabir metode koja će se koristiti u liječenju ovisi o trajanju neplodnosti, uzrocima, dobi partnera, prijašnjem liječenju i rezultatima (7).

1.3.1. *In vitro* fertilizacija (IVF) i embriotransfer (ET)

Izvantjelesna oplodnja ili *In vitro* fertilizacija (IVF) označava postupak kojim se oplodnja između jajne stanice žene i spermija partnera ili donora događa izvan tijela žene, u strogo kontroliranim laboratorijskim uvjetima (13). Smatra se da je IVF jedna od najučinkovitijih MPO te se primjenjuje kao zadnja opcija liječenja neplodnosti (12).

Ova se metoda najčešće primjenjuje u stanjima ženske neplodnosti, kao što su neprohodni jajovodi ili endometrioza (9). Međutim, može se koristiti i u slučaju blaže do umjerene muške neplodnosti koja se očituje u vidu slabije kvalitete ili kvantitete spermija.

Nakon pripreme pacijenta, jedna od najvažnijih stavki koja osigurava uspješnost IVF-a jest individualizirana kontrola ciklusa. Razlikujemo IVF u prirodnom i stimuliranom ciklusu. IVF u prirodnom ciklusu podrazumijeva da se za oplodnju koriste jajne stanice dobivene u spontanom menstruacijskom ciklusu, bez primjene lijekova.

Nakon 2, 3 do 5 dana od aspiracije jajnih stanica (AJS), selektiraju se najkvalitetniji embriji te se obavlja prijenos zametka u maternicu žene, odnosno embriotransfer (ET) (12). Ne tako davno su se ET-om u maternicu žene prenosila 3 i više zametaka jer su se primjenjivali protokoli stimulacije ovulacije visoke doze s namjerom dobivanja što većeg broja jajnih stanica. Ostali su se zametci zamrzavali postupkom krioprezervacije. Takav pristup omogućavao je brži uspjeh, ali i veći broj rizičnih višeplodnih trudnoća i sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS, engl. o*varian hyperstimulation syndrome*), a pojavio se i etički problem zamrznutih zametaka. Danas se po preporukama ginekoloških i opstetričkih društava preporučuju blaži protokoli stimulacije ovulacije, ET s dva zametka (DET, engl. *double ET*) ili sa samo jednim zametkom (SET, engl. *single ET*), čime se značajno smanjio broj visoko rizičnih višeplodnih trudnoća. Valja napomenuti da SET daje oko 25 % vjerojatnosti za trudnoću, za razliku od DET-a gdje ta vjerojatnost iznosi 40 % do 45 % (12).

Vlada Republike Hrvatske donijela je u prosincu 2012. godine Zakon o medicinski potpomognutoj oplodnji, prema kojemu je dopušteno prenijeti najviše dva, a iznimno u žena starijih od 38 godina i kod ponavljanog neuspjeha IVF-a, tri zametka (14).

1.3.2. Ostale metode medicinski potpomognute oplodnje

U ostale MPO ubrajaju se: intrauterina inseminacija (IUI) ili intratubrana inseminacija (ITI) koje mogu biti sjemenom supruga (AIH) ili sjemenom darovatelja (AID), intracitoplazmatska mikroinjekcija spermija (ICSI), koja je najčešća metoda korištena za liječenje muške neplodnosti te prijenos gameta u jajovod (GIFT) i prijenos zigota u jajovod (ZIFT) (15).

1.4. Komplikacije MPO

Prilikom korištenja MPO može doći do komplikacija uslijed AJS i manipulacije gametama, stimulacije ovulacije, prijenosa zametka, komplikacija zbog samih uzroka

neplodnosti, perinatalnih komplikacija te psihosocijalnih komplikacija zbog stresa i/ili neuspjeha liječenja (12, 13). Perinatalno razdoblje započinje s navršena 22 tjedna trudnoće (154 dana), a završava s navršenih 6 dana djetetova života (16). U komplikacije koje se mogu dogoditi u tom razdoblju ubrajamo neonatalne i maternalne komplikacije.

Višeplodna trudnoća predstavlja najznačajniji rizik korištanja MPO, a nastaje uslijed prenošenja većeg broja zametaka. Važno je napomenuti da je to rizično stanje te da višeplodne trudnoće uslijed MPO-a imaju isti ishod kao višeplodne trudnoće začete spontano (7). Jedna od glavnih posljedica višeplodne trudnoće jest povećana učestalost unutarmaterničnog zastoja u rastu (IUGR) jer se višeplodnim trudnoćama rađaju djeca koja su u pravilu manja i lakša od jednoplodne djece iste gestacijske dobi (15). Povećana je i incidencija od spontanog pobačaja, a najveći rizik imaju monozigotni blizanci (16). Osim navedenog, višeplodna trudnoća nosi rizike i od prijevremenog poroda, abnormalne implantacije posteljice, insuficijencija posteljice, abnormalnosti pupkovine i kongenitalnih malformacija. Raste i rizik od fetalne smrti. Učestalost smrti jednog blizanca kreće se od 2,5 % do 5 % (7).

1.4.1. Neonatalne komplikacije

Najčešće neonatalne komplikacije koje su rezultat postupaka MPO su: prijevremeno rođenje, IUGR i mala porođajna masa te kongenitalne malformacije. Sve navedene komplikacije nastaju uglavnom zbog visoke stope višeplodnih trudnoća nastalih uslijed prijenosa više zametaka ET-om. Osim navedenih, mogu se javiti i patološki stavovi i položaji djeteta koji mogu dodatno zakomplicirati porod. Uslijed komplikacija u trudnoći i tijekom poroda može doći do fetalne asfiksije (lat. *asphyxio fetalis*) i pojave fetalne stolice, odnosno mekonija u plodovoj vodi (lat. *liquor amnii meconialis*) koji je dijagnostički znak fetalne patnje. Važni čimbanici neonatalnog ishoda i pokazatelji vitalnosti novorođenčeta su i porođajna masa i duljina, Apgar-zbroj te pH vrijednost fetalne krvi koja je normalno po rođenju u rasponu od 7,25 do 7,35.

Višeplodna trudnoća sama po sebi nosi rizik za prijevremeni porod (17). To je ujedno i najčešća komplikacija višeplodnih trudnoća jer se s povećanjem broja plodova smanjuje gestacijska dob (16). Ostali čimbenici koji mogu dovesti do prijevremenog rođenja djeteta jesu: majčina dob, bolesti majke, čimbenici vrata maternice i posteljice te infekcije i stres u trudnoći (15). Prijevremeni porod predstavlja najveći rizični čimbenik za fetalni mortalitet i morbiditet. Djeca rođena prije vremena često imaju potrebu za mehaničkom ventilacijom, hipotenziju i

otvoren arterijski ductus, nezrel gastrointestinalni sustav i probleme s hranjenjem te retinopatije (17).

Porođajna duljina zdravog donešenog djeteta iznosi od 49 do 51 cm, a masa između 2.500 i 4.000 grama (prosječno 3.400 grama). Niska porođajna masa djeteta definirana je kao masa manja od 2.500 grama, vrlo niska je manja od 1.500 grama, a izrazito niska je ona manja od 1.000 grama. IUGR se definira kao masa djeteta manja od 10 percentile za gestacijsku dob te ona također može biti komplikacija višeplodnih trudnoća i MPO. Masa takve djece može biti i do 1.000 grama niža od normalne za gestacijsku dob. Rezultat je genetike i uvjeta za rast koje fetusu osiguravaju posteljica i majka (15). Uzroci IUGR-a, osim višeplodnih trudnoća, mogu biti primarno fetalni (kromosomske abnormalnosti, intrauterine infekcije), kombinirani maternalni i fetalni (malnutricija, alkohol, pušenje), primarno maternalni (majčina dob, bolesti majke) te uteroplacentarni čimbenici (patologije maternice i posteljice) (16). Posljedice IUGR-a po dijete su: asfikcija i aspiracija mekonija, hipoglikemija, hipotermija te rizik za usporen daljnji psihomotorni razvoj.

Normalni stav tijekom poroda djeteta jest stav glavicom (lat. *praesentatio capitis*). Međutim, i kada se dijete rađa s glavicom kao vodećom česti, ona može biti u nepravilnom stavu. Jedan od najčešćih jest dorzoposteriorni okcipitalni stav (lat. *praesentatio dorsoposterior occipitalis*). Takav stav je isključivo anomalija namještaja u kojemu vodi zatiljak fetusa koji je okrenut prema križnoj kosti majke, dok je čelo fetusa okrenuto prema simfizi majčine pubične kosti. Ovakav stav predstavlja velik rizik za duboke laceracije i rupture međice majke (17). Za razliku od navedenog, kada uzdužna os djeteta siječe os majke pod oštrim kutem, govorimo o kosom položaju (lat. *situs obliqus*), a kada ju siječe pod pravim kutem, tada je riječ o poprečnom položaju (lat. s*itus trensversus*). Poprečni položaj često nalazimo kod malog djeteta, višeplodnih trudnoća i niskog sijela posteljice. Ako se dijete nalazi u nekom od ovih položaja, vaginalni porod nije moguć i govorimo o apsolutnoj indikaciji za carski rez. Ukoliko se ovi položaji zanemare ili ne prepoznaju, život je ugrožen i majci i djetetu. Oba položaja zahtijevaju hospitalizaciju i strogo praćenje zadnjih tjedana trudnoće zbog visoke stope smrtnosti (16). Stav zadkom (lat. *praesentatio pelvina*) jest patološki stav u kojem je vodeća čest djetetov zadak. Javlja se ukoliko ne nastupi fiziološki okret djeteta pred porod, što se najčešće događa zbog nepravilnosti zdjelice majke, anomalija maternice, niskog sijela posteljice, mioma, fetalnih malformacija, polihidramnija i oligohidrmanija, ovijenosti ili kratke pupkovine i višeplodnih trudnoća (16). Češći je u prijevremenih poroda jer tada fiziološki okret još nije dovršen. Posljedice ovog stava mogu biti prijevremeno prsnuće plodovih ovoja, spala ili ispala

pupkovina, slabost trudnova, fetalna hipoksija i infekcija, a perinatalni mortalitet povećava se 5 do 7 puta. Kod ovog stava prednost se daje carskom rezu, iako se porod može dovršiti i vaginalno. Jedna od podvrsta stava zadkom jest stav nožicama (lat. *praesentatio peddaria*).

Apgar-zbroj predstavlja sustav bodovanja koji se primjenjuje za brzu procjenu vitalnosti novorođenčeta, a određuje se u prvoj i petoj minuti od rođenja djeteta. Kriteriji koji se promatraju jesu: disanje, srčana akcija, boja kože, refleksna podražljivost i tonus. Svaki od navedenih kriterija boduje se ocjenom od 0 do 2. Ukupna vrijednost Apgar-zbroja u konačnici iznosi od 0 do 10 (17).

1.4.2. Maternalne komplikacije

Kada govorimo o komplikacijama MPO koje su vezane za majku, razlikujemo one koje se javljaju u trudnoći, one koje kompliciraju porod i one koje se javljaju nakon poroda. U prvu skupinu ubrajamo stanja poput gestacijskog dijabetesa melitusa (GDM), urinarnih infekcija, anemija, hipertenzije u trudnoći (gestacijske hipertenzije, preeklampsije i eklampsije), poremećaja u količini plodove vode i patologije posteljice. U drugu skupinu ubrajamo prijevremeno prsnuće vodenjaka, omotanu pupkovinu i potrebu za carskim rezom i epiziotomijom. Treća skupina komplikacija koje se događaju nakon poroda jesu različite ozljede majke u vidu ruptura i laceracija mekih tkiva porođajnog kanala (vrata maternice, vagine i međice).

Gestacijski dijabetes melitus (GDM) označava dijabetes koji se prvi puta javlja za vrijeme trudnoće. Žene u kojih se javi GDM imaju povećan rizik za razvoj dijabetesa nakon trudnoće, infekcija, preeklampsije, povećan perinatalni mortalitet i morbiditet i moguće dugotrajne posljedice. Embriji ili fetusi koji su izloženi hiperglikemijskim uvjetima u trudnoći mogu se roditi s kongenitalnim malformacijama, neonatalnom asfiksijom i metaboličkim promjenama (17). Majke s GDM-om karakteristično rađaju makrosomnu djecu (težu od 4.000 grama), imaju veliku posteljicu i debelu pupkovinu, a često postoji i polihidramnij. Makrosomno dijete zbog veličine glavice često otežano prolazi kroz porođajni kanal majke što se naziva cefalopelvina disproporcija.

Urinarne infekcije u trudnoći nastaju zbog promjena u funkciji i građi urinarnog trakta koje se najviše očituju u vidu dilatacije bubrežnih nakapnica i vezikouretralnom refluksu, što pogoduje razvoju infekcija.

Fiziološka anemija u trudnoći javlja se zbog porasta volumena plazme na račun mase eritrocita i koncentracije hemoglobina (17). Tri najčešće vrste anemija koje se javljaju u trudnoći su: sideropenična, megaloblastična i anemija uslijed manjka folne kiseline. Bilo koja anemija u trudnoći koja nije fiziološka predstavlja opasnost jer dolazi do smanjenja volumena plodove vode, povećava se učestalost spontanih pobačaja i prijevremenih poroda te može doći do fetalne tahikardije i moguće smrti majke.

Hipertenzija u trudnoći dijeli se na gestacijsku hipertenziju, preeklampsiju i eklampsiju. Gestacijska hipertenzija definirana je kao povišenje krvnog tlaka nakon 20. tjedna trudnoće do gornje granice normale koja za sistolički tlak iznosi 140 mm Hg, a za dijastolički 90 mm Hg. Preeklampsija označava stanje u kojem se uz takav povišen krvni tlak javlja i proteinurija i posljedično edemi. Ukoliko trudnica uz takvu kliničku sliku razvije i konvulzije, tada govorimo o eklampsiji. Sva prethodno navedena stanja važni su uzroci pobola i smrtnosti majke i fetusa. Hipertenzija općenito predstavlja razlog za 25 % antenatalnih hospitalizacija (17).

Količina plodove vode, njezin sastav i izgled direktni su pokazatelji stanja fetusa. Polihidramnij i oligohidramnij označavaju stanja prekomjerne, odnosno nedostatne količine plodove vode. Polihidramnij nastaje ukoliko je došlo do poremećaja razvoja gastrointestinalnog sustava fetusa, odnosno u stanjima kada se plodova voda ne može eliminirati pa se pojačano nakuplja. Do polihidramnija dolazi i prilikom stvaranja pretjerane količine fetalnog urina. Oligohidramnij najčešće nastaje uslijed anomalija fetalnog urogenitalnog sustava, odnosno kada fetus ne može urinirati ili je količina urina smanjenja. To se najčešće događa u stanjima kao što su preeklampsija ili IUGR. Dugotrajni oligohidramnij nosi rizik od nastanka hipoplazije fetalnih pluća.

Kada govorimo o patohistološkoj dijagnostici (PHD) i patološkim stanjima posteljice i pupkovine razlikujemo nekoliko skupina. Prva obuhvaća poremećaje oblika i sijela posteljice. Naime, posteljica se umjesto jednog, patološki može sastojati od dva režnja podjednake veličine (lat. *placenta bilobata*) ili od dva režnja od kojih je jedan značajno manji od drugoga (lat. *placenta succenturiata*) (18). Nadalje, predležeća posteljica (lat. *placenta previa*) je stanje kada posteljično tkivo u potpunosti ili djelomično prekriva donji uterini segment te time djelomično ili posve onemogućava porod djeteta (16). Ova patologija predstavlja jedan od najčešćih uzorka krvarenja u drugom tromjesečju trudnoće. Neki od mogućih uzroka nastanka su: starija životna dob žene, paritet, prethodni porod carskim rezom, prethodni pobačaji i pušenje (16). Predstavlja rizik za majku u vidu mogućeg nastanka urasle posteljice, krvarenja i teškog hemoragijskog

šoka, kao i za dijete zbog mogućeg prijevremenog poroda, niskog Apgar-zbroja, anemije i kongenitalnih malformacija. Ukoliko rubni dio korionske ploče nije prekriven plodovim ovojima, a na mjestu završetka ovoja nalazimo fibrinski prsten sa područjem krvarenja govorimo o podvrsti ekstrakorijalne posteljice pod nazivom lat. *placenta circumvallata* (18). Zadržana posteljica (lat. *placenta retenta*) jest stanje u kojem dolazi do nepotpunog odlupljenja posteljičnog tkiva prilikom poroda. Predstavlja uzrok za postpartalno krvarenje i moguću infekciju majke (16).

U drugu skupinu ubrajamo stanja koja nastaju zbog poremećaja u dotoku ili protoku majčine krvi u posteljicu ili kroz nju. Intervilozno (perivilozno) nakupljanje fibrina uočava se u većine terminskih posteljica. Nastaje zbog staze krvi, a u umjerenoj količini ne mora imati utjecaj na fetus. S druge strane ukoliko taloženje fibrina pogađa veći broj resica, fetusu može biti uskraćena ponuda kisikom i hranjivim tvarima (18). Subkorijalna tromboza posteljice (lat. *thrombosis subcorialis placentae*) nodularna je promjena na fetalnoj strani posteljice u obliku velikog ugruška. Postoje različita mišljena kada se radi o ovoj patologiji od onog da je bezopasna do onog da je povezana s povećanjem mortaliteta i morbiditeta. Marginalni hematom (lat. *haematoma marginale*) lokaliziran je, kako mu samo ime kaže, na rubu posteljice, a nastaje zbog pucanja uteroplacentarnih vena. Karakteristično uzrokuje antepartalno krvarenje, dok na fetus nema utjecaja (18). Kronični infarkt posteljice (lat. *infractus chronicus placentae*) predstavlja ishemijsku nekrozu koja nastaje zbog začepljenja uteroplacentarnih žila. Mogu biti lokalizirani ili zahvaćati više područja posteljice. Stanje fetus ovisi o zahvaćenosti posteljice nekrozom i sposobnosti kompenzacije. Ukoliko posteljica ne može obavljati svoje funkcije ona postaje insuficijentna (lat. *insuficientia chronica placentae*).

Treća skupina obuhvaća stanja koja nastaju zbog poremećaja protoka fetalne krvi kroz posteljicu. Kao glavni poremećaj u ovoj se skupini ističe intervilozna tromboza (lat. *thrombosis intervilosa*). Tromb koji nastaje je miješani, tj. sastoji se i od majčine i od fetalne krvi. Češće se javlja u trudnoća kompliciranih maternalnim komorbiditetima (18).

Promjene pupkovine čine četvrtu skupinu. Ako se mjesto na kojem se pupkovina povezuje s posteljicom nalazi na slobodnom rubu plodovih ovoja govorimo o stanju koje se naziva velamentozna insercija (lat. *insertio velamentosa funiculli umbilicalis*). Ovo je stanje opasno jer je na slobodnom rubu plodovih ovoja pupkovina sklona pritisku i posljedičnoj trombozi što može uzrokovati slabiji razvoj fetusa. Normalno je pupkovina zavijena (spirilizirana) i to

najčešće ulijevo. Jaka spirilizacija pupkovine može dovesti do torzije što se posebno viđa u maceriranih fetusa (18).

Kao peta skupina patologija posteljice ističu se upale posteljičnog tkiva i pupkovine. Intramnijska infekcija kao opstetričko patološko stanje obuhvaća infekciju plodove vode, plodovih ovoja i/ili decidue (17). Razlikujemo klinički korioamnionitis (engl. CCA, *clinical chorioamnionitis*) i histološki korioamnionitis (engl. HCA, *histologic chorioamnionitis*). Kada su prisutni i vidljivi simptomi upale u vidu febriliteta, osjetljive maternice, genitalnog iscjetka, fetalne tahikardije i fetalne infekcije riječ je o CCA. S druge strane, ako je PHD-om posteljice utvrđeno postojanje upale plodovih ovoja govorimo o HCA (18). Etiologija nastanka ovakve upale jest ascenzija bakterija iz donjih dijelova ženskog genitalnog sustava najčešće, ali ne nužno, nakon prsnuća vodenjaka. U ranom stadiju bolesti upalom je zahvaćena maternica, tj. decidualni dio plodovih ovoja (lat. *deciduitis membranosa acuta*) (18). Upala se dalje širi i zahvaća prvo korion (lat. *chorionitis*), a ubrzo nakon toga i amnion. Tako nastali akutni korioamnionitis (lat. *chorioamnionitis acuta*) predstavlja akutnu upalu plodovih ovoja (koriona i amniona) i najčešća je patološka promjena plodovih ovoja (17). Rizični čimbenik za njezin nastanak jest prijevremeno prsnuće vodenjaka koje omogućuju neometan prodor bakterijama. Suprotno, prijevremeno prsnuće vodenjaka može biti i posljedica upale jer se ona može dogoditi i na netaknutim plodovim ovojima (održan vodenjak) te posljedično izazvati prijevremeno prsnuće vodenjaka (16). Korioamnionitis uz održan vodenjak može biti uzrokom kasnih spontanih pobačaja (nakon 16. tjedna trudnoće) i prijevremenih poroda (prije 22. tjedna trudnoće) (16). Osim navedenog rizične čimbenike predstavljaju i nuliparitet i mekonijska plodova voda. Ovakvo stanje za posljedicu može imati kongenitalne infekcije. Kronični korioamnionitis (lat. *chorioamnionitis chronica*) se javlja rjeđe od akutnog, a označava dulje trajanje infekcije i sporiji tijek upale. Infekcija se sa plodovih ovoja može proširiti na posteljicu i uzrokovati upalu resica posteljičnog tkiva (lat.*vilitis*) i/ili na pupkovinu uzrokujući funikulitis (lat. *funisitis*/*funiculitis acuta*). Vilitis obično ne nastaje ascedentnim nego hematogenim širenjem patogena iz krvi majke do posteljice (18). Na posljetku infekcija može doći do fetusa. Korioamnionitis potvrđen PHD-om znači da je fetus bio izložen infekciji, ali ne i da je nužno bio inficiran. Sindrom intraamnijske infekcije (SIAI) obuhvaća infekciju plodovih ovoja i fetusa. Ovo je stanje odgovorno za oko 50 % prijevremenih poroda (prije 30. tjedna trudnoće), 10 % povišenja tjelesne temperature majki u peripartalnom dobu i 20 do 40 % neonatalnih sepsi i pneumonija. Jedna od glavnih obilježja SIAI-je je recidiviranje u sljedećim trudnoćama (16).

Šesta skupina patoloških promjena obuhvaća promjene na krvim žilama posteljice. Vilozna fibroza posteljice (lat. *fibrosis villorum placentae*) označava pojavu fibroznog tkiva u resicama posteljice, najčešće kao kasni stadij kroničnog vilitisa. (18). Javlja u stanjima kao što su GDM, prenošenje i IUGR. Korangiomatoza korijalnih resica označava posteljicu koja je hipervaskularizirana. Obliterirajući endarteritis (lat. *endarteritis obliterans*) je upalni proces, a karakterizira ga suženje krvnih žila posteljice (18).

U sedmu skupinu se ubrajaju ciste posteljice koje mogu biti subkorionske i subamnijske.

Posljednju skupinu promjena obuhvaćaju posteljice u višeplodnim trudnoćama. S obzirom na broj plodovih ovoja razlikujemo tri oblika: BiBi (lat. *placenta biamniata bichoriata*), BiMo (lat. *placenta biamniata monochoriata*) i MoMo (lat. *placenta monoamniata monochoriata*) (18).

Pri normalnom porodu, vodenjak spontano prsne tek u vrijeme potpune otvorenosti vrata maternice. Prijevremeno prsnuće vodenjaka u terminu (lat. RVP, *ruptura velamentorum praetemporaria*) jest ono koje nastupi 2 ili više sati od početka trudova i događa se u 25 % trudnoća. Prijevremeno pucanje vodenjaka prije termina odnosno prije 37. tjedna trudnoće (lat. PRVP, *praematura ruptura velamentorum praetemporaria*) susreće se u manje od 3 % trudnoća (17). Uslijed RVP-a postoji opasnost od mogućeg intraventrikularnog krvarenja, periventrikularne leukomalacije i infekcija. PRVP povećava rizik i od abrupcije posteljice, ispadanja pupkovine, hipoplazije fetalnih pluća, ortopedskih fetalnih defekata i anomalija lica fetusa (17).

Aktivno vođenje poroda obuhvaća indukciju ili stimulaciju poroda. Indukcija poroda koristi se ukoliko porođajne kontrakcije nisu počele pa ih je potrebno umjetno izazvati. U tu svrhu može se koristiti prostaglandin E2 (Prepidil gel) ili oksitocin (Syntocinon). Ako kontrakcije postoje, ali porod usporeno napreduje, pribjegava se postupku stimulacije već spomenutim oksitocinom (Syntocinon). I pri indukciji i pri stimulaciji važno je da je vrat maternice zreo jer u suprotnom oksitocin može djelovati kontraproduktivno.

Zbog svih dosada navedenih komplikacija, potreba za izvođenjem carskog reza često je neizbježna, a često se radi i epiziotomija, odnosno rez koji se izvodi tijekom izgona radi zaštite dna zdjelice, ubrzavanja drugog porođajnog doba i sprečavanja produljene fetalne patnje (16).

2. HIPOTEZE

1. Trudnoće začete metodama potpomognute oplodnje imaju veću vjerojatnost za maternalne komplikacije tijekom trudnoće i poroda.

2. Novorođenčad iz trudnoća začetih metodama potpomognute oplodnje ima povišen rizik za pojavu novorođenačkih komplikacija.

3. Kod trudnoća ostvarenih nakon metoda potpomognute oplodnje postoji veća vjerojatnost upalnih promjena posteljice i plodovih ovoja.

3. CILJEVI

Ciljevi ovog diplomskog rada jesu:

1. Ispitati jesu li različiti sociodemografski, antropometrijski i anamnestički čimbenici više zastupljeni kod trudnoća začetih metodama potpomognute oplodnje.

2. Ispitati imaju li trudnoće nakon postupaka potpomognute oplodnje veću učestalost maternalnih komplikacije tijekom trudnoće i poroda.

3. Ispitati ima li novorođenčad rođena iz trudnoća nakon postupaka potpomognute oplodnje veći rizik neonatalnih komplikacija.

4. Ispitati i usporediti postoji li razlika u patohistološkim nalazima posteljica.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Istraživanje je oblikovano kao retrospektivno po tipu istraživačkog para (case-control) (19).

4.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na Klinici za ginekologiju i opstetriciju, KBC Osijek, a prikupljeni podaci odnosili su se na porođaje u razdoblju od 1. siječnja 2014. godine do 31. prosinca 2016. godine. Trudnice su bile odabrane analizom knjige poroda u navedenom razdoblju, gdje su se odabrale sve trudnice koje su začele nakon postupaka MPO. U 2014. godini bilo je 37 takvih trudnica, u 2015. godini 40 trudnica, a u 2016. godini njih 33. Za promatrano razdoblje, promatranu skupinu čini 110 ispitanica. Nakon detekcije takvih trudnoća, analizirale su se njihove povijesti bolesti. Kontrolna skupina odabrana je iz knjige poroda po principu redoslijeda upisa u knjigu poroda, a predstavlja svaku iduću porođenu ženu upisanu u knjigu poroda nakon trudnice porođene iz postupka MPO koja je rodila na Klinici. Kontrolna skupina sačinjavala je isti broj ispitanica kao i rizična. Ovim je istraživanjem obuhvaćena i novorođenčad svih ispitanica.

4.3. Metode

Podaci su se analizirali iz dostupnih povijesti bolesti, PHD nalaza posteljica i protokola poroda Klinike za ginekologiju i opstetriciju, KBC Osijek, koji se odnose na ishode i rizike u tijeku trudnoća, porodima i perinatalnom razdoblju. Od varijabli, prikupljali su se, analizirali i uspoređivali sljedeći podaci o trudnicama i njihovoj novorođenčadi: dob i paritet majki, broj pobačaja, broj plodova, bolesti i stanja u trudnoći (gestacijski dijabetes melitus (GDM), anemija, urinarne infekcije, hipertenzija u trudnoći koja podrazumijeva gestacijsku hipertenziju, preeklampsiju i eklampsiju, patologije posteljice, polihidramnij, oligohidramnij), pušenje u trudnoći, visina, masa, ITM, gestacijska dob (prema zadnjoj menstruaciji ili korigirano prema ultrazvučnoj procjeni), stav i položaj fetusa za vrijeme poroda, komplikacije u porodu (anomalije stava i položaja fetusa, anomalije pupkovine, rupture i laceracije genitalnih organa), način dovršenja poroda, učestalost epiziotomije i carskog reza, spol djeteta, porođajna masa i duljina, Apgar-zbroj, učestalost i duljina boravka na odjelu intenzivnog liječenja novorođenčadi i nedonoščadi, učestalost fetalnih malformacija.

Sve navedene varijable uspoređivale su se između ispitanica koja su začele i rodile pomoću metoda potpomognute oplodnje i ispitanica koje su začele i rodile prirodnim putem.

4.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su $\chi 2$ testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli između skupina prema načinu začeća testirane su Mann Whitneyevim U testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na Alpha=0,05 (20). Za statističku analizu koristio se statistički program MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; http://www.medcalc.org; 2018).

5. REZULTATI

5.1. Osnovna obilježja ispitanica

Istraživanje je provedeno na 220 trudnih ispitanica, od kojih je 110 (50 %) trudnoća začeto MPO (konkretno je korišten IVF i ET), a isti je broj spontanih začeća (Kontrolna skupina) (χ^2 test) (Tablica 1).

Nema značajne razlike u broju ispitanika u odnosu na promatrano vremensko razdoblje (χ^2 test) (Tablica 1).

Tablica 1. Raspodjela ispitanica u promatranom razdoblju prema skupinama u odnosu na način začeća

Godina praćenja	Broj (%) ispitanika			P*
	IVF	Kontrola	Ukupno	
2014.	37 (33,6)	37 (33,6)	74 (33,6)	
2015.	40 (36,4)	40 (36,4)	80 (36,4)	> 0,99
2016.	33 (30)	33 (30)	66 (30)	
Ukupno	110 (100)	110 (100)	220 (100)	

*χ^2 test

Promatrana skupina ispitanica koje su začele postupkom IVF-a značajno su starije dobi (Mann Whitney U test, P<0,001), imaju veći broj prethodnih pobačaja prije uspješnog postupka IVF-om i veći prosječan broj začetih plodova (Mann Whitney U test, P<0,001). Ispitanice kontrolne skupine imaju značajno više potvrđenih prethodnih trudnoća (Mann Whitney U test, P=0,02), a samim time i veći broj poroda (Mann Whitney U test, P<0,001) (Tablica 2).

Ispitanice koje su začele IVF-om općenito rađaju ranije, prosječne gestacijske dobi 37+1, za razliku od kontrolne skupine gdje je prosječna gestacijska dob prilikom poroda 39+3 (Mann Whitney U test, P<0,001) (Tablica 2).

Tablica 2. Dob ispitanica, broj prethodnih trudnoća, pobačaja i poroda, gestacijska dob i prosječni broj začetih plodova u odnosu na skupine prema začeću

	Medijan (interkvartilni raspon)		**P***
	IVF	**Kontrola**	
Dob ispitanica (godine)	35 (32 – 38)	31 (27 – 35)	**< 0,001**
Broj prethodno potvrđenih trudnoća	0 (0 – 1)	1 (0 – 1)	**0,02**
Broj pobačaja prije uspješnog IVF-a	1 (1 – 2)	1 (1 – 1)	**< 0,001**
Redni broj poroda	1 (1 – 1)	2 (1 – 2)	**< 0,001**
Gestacijska dob (tjedni)	37+1 (36+2 do 39+2)	39+3 (38+2 do 40+1)	**< 0,001**
Gestacijska dob kod prijevremenog poroda	33+6 (29+5 do 36+2)	34+4 (31+4 do 36+1)	0,75
Prosječan broj začetih plodova	1 (1 – 2)	1 (1 – 1)	**< 0,001**

*Mann Whitney U test

Prijevremeni porod značajno češće (prije 37. tjedna trudnoće) imaju ispitanice u IVF skupini u odnosu na kontrolnu skupinu (Fisherov egzaktni test, P<0,001). Višeplodne trudnoće značajno češće imaju ispitanice u IVF skupini. Blizanačku trudnoću imalo je 29 (26,4 %) ispitanica, a troplodnu trudnoću imale su dvije ispitanice (1,8 %) (Fisherov egzaktni test, P<0,001) (Tablica 3).

Tablica 3. Vrijeme poroda prema tjednima trudnoće i broj plodova

	Broj (%) ispitanika			**P***
	IVF	**Kontrola**	**Ukupno**	
Porod prema tjednima trudnoće				
Porod do 37. tjedna	37 (33,6)	12 (10,9)	49 (22,3)	**< 0,001**
Porod nakon 37. tjedna	73 (66,4)	98 (89,1)	171 (77,7)	
Broj plodova u trudnoći				
Jedno	79 (71,8)	110 (100)	189 (85,9)	
Dvoje	29 (26,4)	0	29 (13,2)	**< 0,001**
Troje	2 (1,8)	0	2 (0,9)	
Ukupno	110 (100)	110 (100)	220 (100)	

*Fisherov egzaktni test

U skupini ispitanica od 36 i više godina značajno je više ispitanica koje su začele postupkom IVF-a, dok je u skupini do 35 godina značajno više ispitanica iz kontrolne skupine (Fisherov egzaktni test, P<0,001) (Tablica 4).

Veći broj prethodno potvrđenih trudnoća značajnije više imaju ispitanice iz kontrolne skupine (Fisherov egzaktni test, P<0,001). Kod 63 (78,8 %) ispitanice radi se o jednoj potvrđenoj prethodnoj trudnoći, a dva pobačaja prije uspješnog IVF postupka značajnije više imaju ispitanice koje su začele IVF-om, njih 7 (28 %) (Fisherov egzaktni test, P=0,03) (Tablica 4).

Tablica 4. Osnovna obilježja ispitanica u odnosu na skupine prema načinu začeća

	Broj (%) ispitanika			**P***
	IVF	**Kontrola**	**Ukupno**	
Dob ispitanica				
Do 35 godina	59 (53,6)	86 (78,2)	145 (65,9)	**< 0,001**
36 i više godina	51 (46,4)	24 (21,8)	75 (34,1)	
Ukupno	110 (100)	110 (100)	220 (100)	
Postojanje prethodnih trudnoća				
Ne	95 (86,4)	45 (40,9)	140 (63,6)	**< 0,001**
Da	15 (13,6)	65 (59,1)	80 (36,4)	
Ukupno	110 (100)	110 (100)	220 (100)	
Broj prethodnih trudnoća				
1	15 (100)	48 (73,8)	63 (78,8)	
2	0	3 (4,6)	3 (3,8)	
3	0	10 (15,4)	10 (12,5)	
4	0	1 (1,5)	1 (1,3)	0,67
5	0	1 (1,5)	1 (1,3)	
7	0	1 (1,5)	1 (1,3)	
13	0	1 (1,5)	1 (1,3)	
Ukupno	15 (100)	65 (100)	80 (100)	
Broj pobačaja prije uspješnog IVF-a				
1	17 (68)	22 (95,7)	39 (81,3)	
2	7 (28)	1 (4,3)	8 (16,7)	**0,03**
4	1 (4)	0	1 (2,1)	
Ukupno	25 (100)	23 (100)	48 (100)	

*Fisherov egzaktni test

5.2. Navike ispitanica

Naviku pušenja imaju 184 (83,6 %) ispitanice, bez značajne razlike na način začeća. Broj popušenih cigareta na dan je 6 u skupini ispitanica koje su začele IVF-om (interkvartilnog raspona od 2 do 10), a u kontrolnoj skupini medijan je 7 cigareta (interkvartilnog raspona od 5 do 10 cigareta) bez značajne razlike prema skupinama. (Tablica 5).

Tablica 5. Ispitanice prema navici pušenja

	Broj (%) ispitanika			**P***
	IVF	**Kontrola**	**Ukupno**	
Navika pušenja				
Puše	96 (87,3)	88 (80)	184 (83,6)	0,20
Ne puše	14 (12,7)	22 (20)	36 (16,4)	
Ukupno	110 (100)	110 (100)	220 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Nema značajnih razlika u visini, tjelesnoj masi te indeksu tjelesne mase (ITM) prije i tijekom trudnoće u odnosu na promatrane skupine ispitanica. Dobitak na masi u ispitanica koje su začele IVF-om medijana je 12,5 kg (interkvartilnog raspona od 8 kg do 17 kg), a u kontrolnoj skupini 13 kg (interkvartilnog raspona od 9 kg do 16 kg) (Tablica 6).

Tablica 6. Visina, tjelesna masa i indeks tjelesne mase ispitanica prije i tijekom trudnoće u odnosu na način začeća

	Medijan (interkvartilni raspon)		**P***
	IVF	**Kontrola**	
Visina (cm)	168 (164 - 171)	167 (163 - 172)	0,25
Tjelesna masa prije trudnoće (kg)	64,8 (60 - 75)	68 (58 - 77)	0,52
Tjelesna masa u trudnoći (kg)	78 (71 - 87)	79 (71 - 91,33)	0,47
Dobitak na masi (kg)	12,5 (8 - 17)	13 (9 - 16)	0,83
ITM prije trudnoće (kg/m^2)	22,8 (21,5 - 26,6)	23,9 (21,1 - 27,3)	0,37
ITM u trudnoći (kg/m^2)	27,7 (25,6 - 31,3)	28,2 (25,5 - 32,2)	0,26

*Mann Whitney U test

Dobitak na masi u rasponu 8 do 16 kg ima 125 (56,8 %) ispitanica. Prije trudnoće, prema ITM pothranjeno je 7 (3,2 %) ispitanica, njih 134 (61,2 %) je normalne mase, a težu pretilost imaju 4 (1,8 %) ispitanice. Tijekom trudnoće prema ITM normalnu masu imaju 43 (19,7 %) ispitanice, težu pretilost 18 (8,3 %) ispitanica, a vrlo tešku pretilost 2 (0,9 %) ispitanice (Tablica 7).

Tablica 7. Raspodjela ispitanica u odnosu na dobitak na masi i uhranjenost

	Broj (%) ispitanika			**P***
	IVF	**Kontrola**	**Ukupno**	
Dobitak na masi				
Do 8 kg	21 (19,1)	19 (17,3)	40 (18,2)	
8 do 16kg	60 (54,5)	65 (59,1)	125 (56,8)	0,79
Više od 16 kg	29 (26,4)	26 (23,6)	55 (25)	
Ukupno	110 (100)	110 (100)	220 (100)	
Indeks tjelesne mase prije trudnoće				
pothranjenost (ITM < 18 kg/m^2)	3 (2,7)	4 (3,6)	7 (3,2)	
normalna masa (ITM 18,5 – 24,9 kg/m^2)	72 (65,4)	62 (56,4)	134 (60,9)	
prekomjerna masa (ITM 25 – 29,9 kg/m^2)	28 (25,5)	26 (23,6)	54 (24,5)	0,21
umjerena pretilost (ITM 30 – 34,9 kg/m^2)	6 (5,5)	15 (13,6)	21 (9,6)	
teža pretilost (ITM 35 –39,9 kg/m^2)	1 (0,9)	3 (2,7)	4 (1,8)	
Ukupno	110 (100)	110 (100)	220 (100)	
Indeks tjelesne mase u trudnoći				
normalna masa (ITM 18,5 – 24,9 kg/m^2)	21 (19,1)	22 (20)	43 (19,5)	
prekomjerna masa (ITM 25 – 29,9 kg/m^2)	57 (51,8)	45 (40,9)	102 (46,4)	
umjerena pretilost (ITM 30 – 34,9 kg/m^2)	26 (23,6)	29 (26,4)	55 (25)	0,27
teža pretilost (ITM 35 – 9,9 kg/m^2)	5 (4,6)	13 (11,8)	18 (8,2)	
vrlo teška pretilost (ITM > 40 kg/m^2)	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (0,9)	
Ukupno	110 (100)	110 (100)	220 (100)	

*χ^2 test

5.3. Praćenje trudnoće

Nema značajne razlike u medijanu broja pregleda kod ispitanica koje su začele medicinski potpomognutom oplodnjom od onih u kontrolnoj skupini, dok su ispitanice koje su začele IVF-om imale značajno više ultrazvučnih pregleda od kontrolne skupine (Mann Whitney U test, P=0,003) (Tablica 8).

Tablica 8. Broj pregleda i ultrazvučnih pregleda u odnosu na način začeća

	Medijan (interkvartilni raspon)		**P***
	IVF	**Kontrola**	
Broj pregleda	9 (7 – 11)	9 (7 – 10)	0,46
Broj ultrazvučnih pregleda	7 (5 – 9)	6 (5 – 8)	**0,003**

*Mann Whitney U test

5.4. Maternalne komplikacije

Gestacijski dijabetes, kao najučestaliju maternalnu komplikaciju, značajnije češće imaju ispitanice koje su bile na medicinski potpomognutoj oplodnji (Fisherov egzaktni test, P=0,001). Isto vrijedi i za anemiju (Fisherov egzaktni test, P=0,03) (Tablica 9).

Tablica 9. Raspodjela ispitanica u odnosu na komplikacije u trudnoći i način začeća

Maternalne komplikacije	**Broj (%) ispitanica**			**P***
	IVF	**Kontrola**	**Ukupno**	
Gestacijski DM	20 (18,2)	4 (3,6)	24 (10,9)	**0,001**
Urinarne infekcije	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (0,9)	> 0,99
Anemija	6 (5,5)	0	6 (2,7)	**0,03**
Gestacijska hipertenzija	5 (4,5)	5 (4,5)	10 (4,5)	> 0,99
Preeklampsija	8 (7,3)	4 (3,6)	12 (5,5)	0,37
Eklampsija	0	1 (0,9)	1 (0,5)	> 0,99
Polihidramnij	3 (2,7)	1 (0,9)	4 (1,8)	0,37
Oligohidramnij	6 (5,5)	2 (1,8)	8 (3,6)	0,28

*Fisherov egzaktni test

Od ukupno 76 ispitanica iz obje skupine čija je posteljica analizirana PHD-om, 52 analize napravljene su ispitanicama iz IVF skupine. Više je ispitanica iz obje skupine imalo patološke nalaze. Najveći zabilježen broj dijagnoza je 5, a primijećen je u 3 (6,7 %) ispitanice. Najviše je bilo ispitanica s jednom dijagnozom, njih 29 (64,4 %). (Tablica 10).

Tablica 10. Patologije posteljice i pupkovine u odnosu na način začeća

	Broj (%) ispitanika			**P***
	IVF	**Kontrola**	**Ukupno**	
PHD				
Uredan nalaz	21 (40,4)	10 (41,7)	31 (40,8)	> 0,99
Patološki nalaz	31 (59,6)	14 (58,3)	45 (59,2)	
Ukupno	52 (100)	24 (100)	76 (100)	
Broj dijagnoza po ispitanici				
1	20 (64,5)	9 (64,3)	29 (64,4)	> 0,99
2	5 (16,1)	2 (14,3)	7 (15,6)	
3	3 (9,7)	2 (14,3)	5 (11,1)	
4	1 (3,2)	0	1 (2,2)	
5	2 (6,5)	1 (7,1)	3 (6,7)	
Ukupno	31 (100)	14 (100)	45 (100)	

*Fisherov egzaktni test

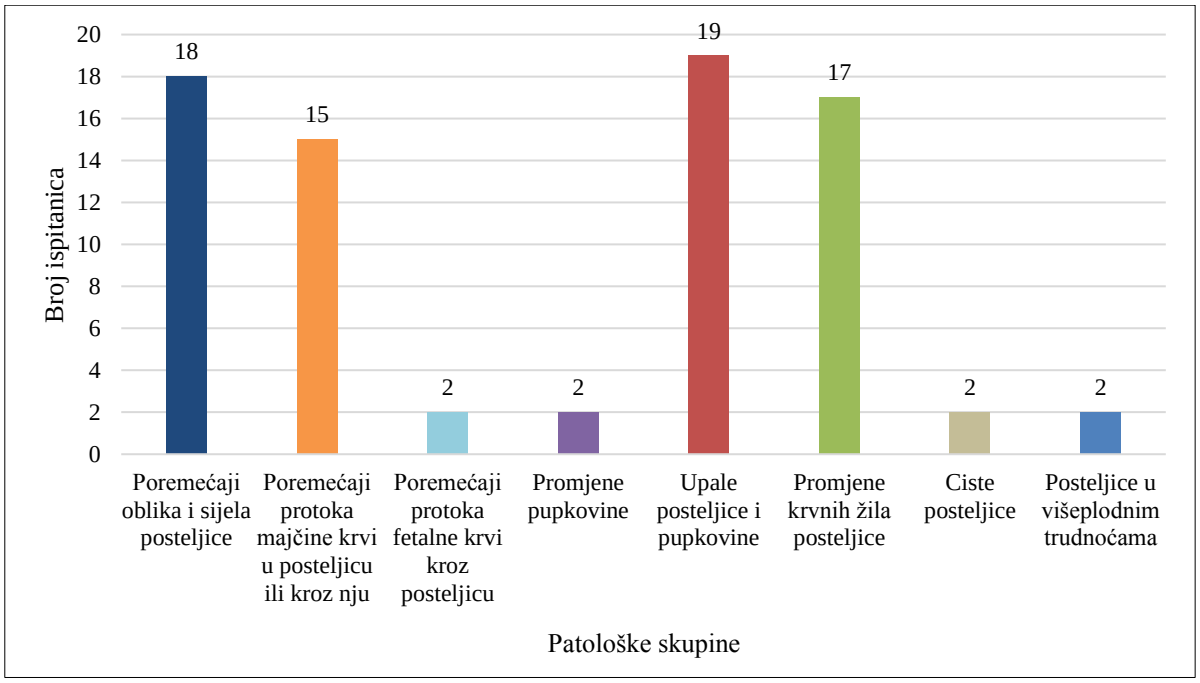
Nije uočena značajna statistička razlika u povezanosti prijevremenog rođenja i stanja vodenjaka sa rezultatom PHD analize posteljice. Od ukupno 76 ispitanica kojima je posteljica analizirana PHD-om, prijevremeno je rodilo njih 29 (38,2 %), podjednako u ispitanica sa urednim i ispitanica sa patološkim nalazom. RVP se češće javljao u grupi ispitanica koje su PHD-om imale utvrđen patološki nalaz. PRVP se javljao podjednako u ispitanica sa urednim i ispitanica sa patološkim nalazom PHD-a. Održan vodenjak imale su 53 (69,7 %) ispitanice. (Tablica 11.)

Tablica 11. Povezanost PHD nalaza posteljice sa stanjem vodenjaka i prijevremenim rođenjem

	Broj (%) ispitanika			P*
	Uredan nalaz	**Patološki nalaz**	**Ukupno**	
Prijevremeno rođenje				
Da	14 (45,2)	15 (33,3)	29 (38,2)	0,34
Ne	17 (54,8)	30 (66,7)	47 (61,8)	
Ukupno	31 (100)	45 (100)	76 (100)	
Vodenjak				
RVP	2 (6,5)	6 (13,3)	8 (10,5)	
PRVP	8 (25,8)	7 (15,6)	15 (19,7)	0,44
Održan vodenjak	21 (67,7)	32 (71,1)	53 (69,7)	
Ukupno	31 (100)	45 (100)	76 (100)	

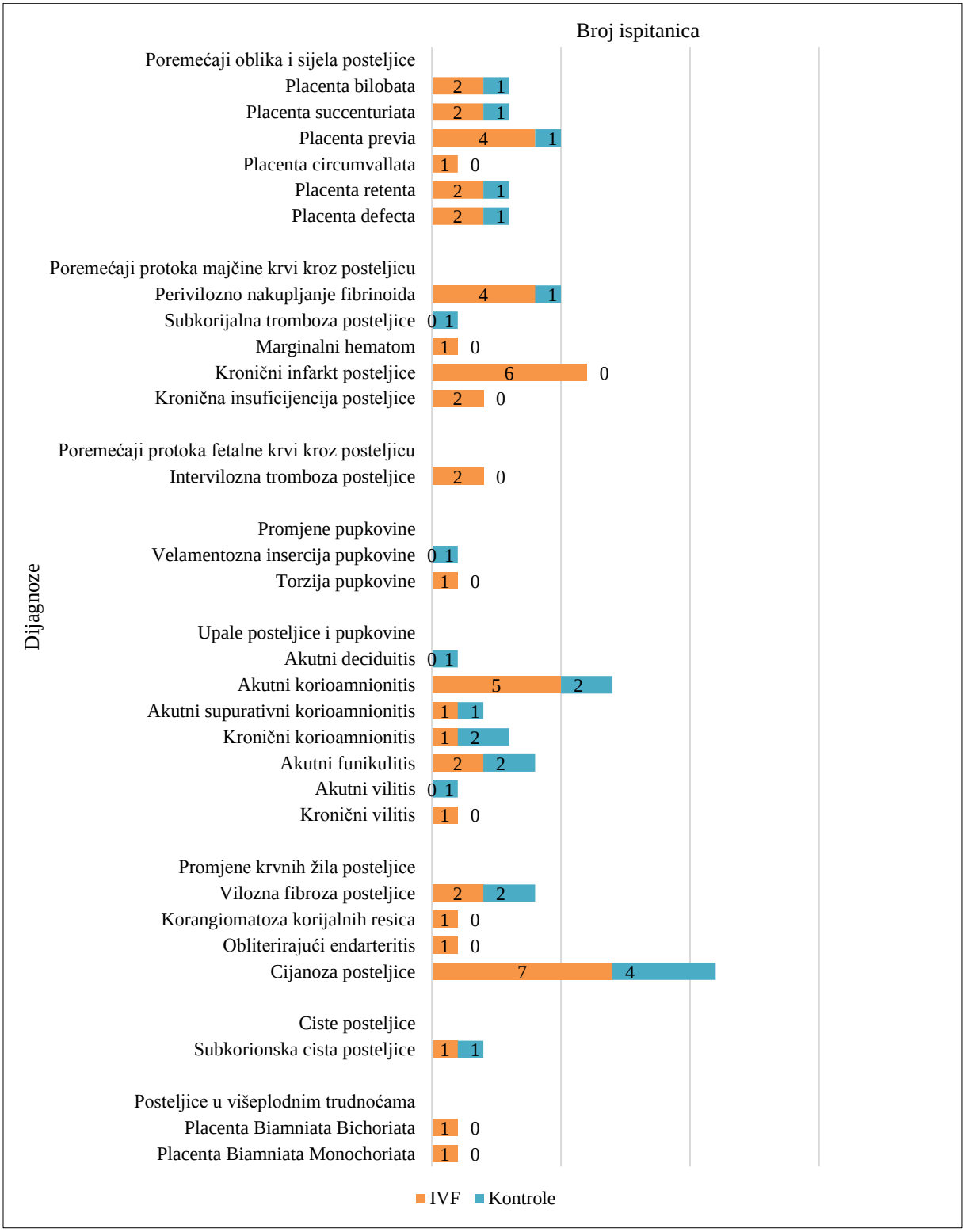
*Fisherov egzaktni test

Od 8 promatranih patohistoloških dijagnostičkih skupina bolesti posteljice i pupkovine, 19 je ispitanica imalo neku od dijagnoza iz skupine upala posteljice i pupkovine. Druga najučestalija skupina obuhvaća poremećaje oblika i sijela posteljice. Zatim promjene krvih žila te poremećaje protoka majčine krvi u posteljicu ili kroz nju (Slika 1).



Slika 1. Patologije posteljice i pupkovine razvrstane po patološkim skupinama

Od 28 promatranih dijagnoza najučestalije su se javljale cijanoza posteljice (zabilježena u 11 ispitanica), kronični infarkt posteljice (u 6 ispitanica) i akutni korioamnionitis (u 7 ispitanica). Više je patoloških nalaza zabilježeno u IVF skupini (Slika 2).



Slika 2. Patologije posteljice i pupkovine po patološkim dijagnozama u promatranim skupinama

5.5. Tijek poroda

Od ukupno 110 (50 %) ispitanica koje su imale carski rez, značajno je više ispitanica koje su začele IVF-om (χ^2 test, P<0,001) (Tablica 12).

Prijevremeno prsnuće vodenjaka prije 37. tjedna trudnoće (PRVP) uočeno je kod 25 (41,7 %) ispitanica, značajno više u IVF skupini. Pucanje vodenjaka u terminu (RVP) uočeno je kod 35 (58,3 %) ispitanica, značajno više u kontrolnoj skupini (Fisherov egzaktni test, P=0,02) (Tablica 12).

Stimulacija poroda Syntocinonom korištena je kod 64 (29,1 %) ispitanice, značajno više u ispitanica kontrolne skupine (χ^2 test, P<0,001). Indukcija poroda Prepidil gelom primijenjena je kod 10/19 ispitanica, a indukcija Syntocinonom kod 9/19 ispitanica (Tablica 12).

Cefalopelvina disproporcija, tj. nerazmjer u veličini djetetove glavice i veličini i građi zdjelice majke (lat. *Dysproportio cephalopelvina*) uočen je kod 17 (7,7 %) ispitanica (Tablica 12).

Tablica 12. Parametri tijeka poroda u odnosu na način začeća

	Broj (%) ispitanika			**P***
	IVF	**Kontrola**	**Ukupno**	
Način poroda				
Leđni - vaginalno	35 (31,8)	75 (68,2)	110 (50)	**< 0,001**
Carski rez	75 (68,2)	35 (31,8)	110 (50)	
Ukupno	110 (100)	110 (100)	220 (100)	
Pucanje vodenjaka				
RVP	11(40,7)	24 (72,7)	35 (58,3)	**0,02**
PRVP	16 (59,3)	9 (27,3)	25 (41,7)	
Ukupno	27 (100)	33 (100)	60 (100)	
Stimulacija poroda	20 (18,2)	44 (40)	64 (29,1)	**< 0,001**
Indukcija poroda				
Prepidil gel	3/8	7/11	10/19	0,37
Syntocinon	5/8	4/11	9/19	
Ukupno	8/8	11/11	19/19	
Cefalopelvina disproporcija	6 (5,5)	11 (10)	17 (7,7)	0,31

*Fisherov egzaktni test

Carskim rezom dovršene su 82 (43,4 %) jednoplodne trudnoće, značajno više iz IVF skupine (Fisherov egzaktni test, P<0,001). Vaginalnim porodom dovršeno je 107 (56,6 %) jednoplodnih trudnoća, značajno više u kontrolnoj skupini (Fisherov egzaktni test, P<0,001) (Tablica 13).

Tablica 13. Način dovršenja poroda obzirom na broj plodova u trudnoći

	Broj (%) ispitanika			**P***
	IVF	**Kontrola**	**Ukupno**	
Jednoplodne trudnoće				
Leđni - vaginalno	32 (40,5)	75 (68,2)	107 (56,6)	**< 0,001**
Carski rez	47 (59,5)	35 (31,8)	82 (43,4)	
Ukupno	79 (100)	110 (100)	189 (100)	
Blizanačke trudnoće				
Leđni - vaginalno	3 (10,3)	-	3 (10,3)	-
Carski rez	26 (89,7)	-	26 (89,7)	
Ukupno	29 (100)	-	29 (100)	
Troplodne trudnoće				
Leđni - vaginalno	-	-	-	-
Carski rez	3 (100)	-	3 (100)	
Ukupno	3 (100)	-	3 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Stavom glavicom (lat. *praesentatio capitis*) porodilo se 189 (85,9 %) prvorođene novorođenčadi, značajno više iz kontrolne skupine (Fisherov egzaktni test, P=0,01) (Tablica 14).

Dorzoposteriornim okcipitalnim stavom (lat. *praesentatio occipitalis dorsoposterior*) porođeno je 10 prvorođene novorođenčadi (4,5 %), značajno više iz skupine ispitanica koje su začele IVF-om (Fisherov egzaktni test, P=0,01). Stavom zadkom (lat. *praesentatio pelvina*) porodilo se 16 (7,3 %) prvorođene novorođenčadi iz obje skupine, češće u skupini ispitanica koje su začele IVF-om (Fisherov egzaktni test, P=0,01) (Tablica 14).

Poprečnim stavom, stavom nožicama i kosim stavom značajnije se češće rađala novorođenčad iz postupka IVF-a (Fisherov egzaktni test, P=0,01) (Tablica 14).

Uočeno je da se drugorođeni/a (ukoliko se radi o višeplodnim trudnoćama u postupku IVF-a) porađa najčešće normalnim stavom glavicom, kod 13 (44,8 %) ispitanica koje su začele IVF-om, a kod trećerođenog/e, po jedno novorođenče iz IVF postupka ima poprečni stav lat. *situs transversus*) ili stav nožicama (lat. *praesentatio peddaria*) (Tablica 14).

Tablica 14. Stav i položaj novorođenčeta u odnosu na način začeća

Stav i položaj novorođenčeta	**Broj (%) ispitanika**			**P***
	IVF	**Kontrola**	**Ukupno**	
Prvorođeni/a				
Stav glavicom	86 (78,2)	103 (93,6)	189(85,9)	
Dorzoposteriorni okcipitalni stav	8 (7,3)	2 (1,8)	10 (4,5)	
Stav zadkom	11 (10)	5 (4,5)	16 (7,3)	**0,01**
Poprečni stav	2 (1,8)	0	2 (0,9)	
Stav nožicama	2 (1,8)	0	2 (0,9)	
Kosi stav	1 (0,9)	0	1 (0,5)	
Ukupno	110(100)	110 (100)	220 (100)	
Drugorođeni/a				
Stav glavicom	14 (45,2)	-	14 (45,2)	
Stav zadkom	6 (19,3)	-	6 (19,3)	-
Poprečni stav	7 (22,6)	-	7 (22,6)	
Stav nožicama	4 (12,9)	-	4 (12,9)	
Ukupno	31 (100)	-	31 (100)	
Trećerođeni/a				
Poprečni	1/2	-	1/2	-
Stav nožicama	1/2	-	1/2	
Ukupno	2/2	-	2/2	

*Fisherov egzaktni test

Od ozljeda mekih tkiva porođajnog kanala majke, najučestalija je ruptura vagine (lat. *ruptura vaginae*), kod 14 (6,4 %) ispitanica te kod 10 (4,5 %) ispitanica ruptura međice (lat. *ruptura perinei*) ili ruptura vrata maternice (lat. *ruptura cervicis uteri*) (Tablica 15).

Tablica 15. Ozljede spolnih organa tijekom poroda u odnosu na način začeća

	Broj (%) ispitanica			P*
	IVF	**Kontrola**	**Ukupno**	
Ruptura međice				
Gradus I	2/4	3/6	5/10	> 0,99
Gradus II	2/4	3/6	5/10	
Laceracija međice	0	5 (4,5)	5 (2,3)	0,06
Ruptura vagine	5 (4,5)	9 (8,2)	14 (6,4)	0,41
Laceracija vagine	0	4 (3,6)	4 (1,8)	0,12
Ruptura vrata maternice	8 (7,3)	2 (1,8)	10 (4,5)	0,10
Laceracija vrata maternice	2 (1,8)	0	2 (0,9)	0,49

*Fisherov egzaktni test

Omotanu pupkovinu oko vrata ima 45 (20,4 %) novorođenčadi, najviše jednom, njih 36 (80 %) (Tablica 16).

Mekonij u plodovoj vodi (lat. *liquor amnii meconialis*) ima 26 (11,8 %) ispitanica, a kod 14 (6,4 %) ispitanica uočena je fetalna asfiksija (lat. a*sphyxio fetus imminens*) (Tablica 16).

Unutarmaternični zastoj u rastu fetusa (IUGR) uočen je kod 8 (3,6 %) fetusa (Tablica 16).

Hitni carski rez po metodi Misgav Ladach imala je 21 (84 %) ispitanica, a od 49 (57,6 %) hitnih carskih rezova po metodi Döerfler, značajno je više bilo iz skupine ispitanica koje su začele IVF postupkom (Fisherov egzaktni test, P=0,008) (Tablica 16).

Tablica 16. Poteškoće tijekom poroda u odnosu na način začeća

	Broj (%) ispitanica			P*
	IVF	**Kontrola**	**Ukupno**	
Omotana pupkovina oko vrata				
Numerus I (omotana jednom)	16 (80)	20 (80)	36 (80)	0,91
Numerus II (omotana dva puta)	3 (15)	4 (16)	7 (15,6)	
Numerus III (omotana tri puta)	0	1 (4)	1 (2,2)	
Numerus IV (omotana četiri puta)	1 (5)	0	1 (2,2)	
Ukupno	20 (100)	25 (100)	45 (100)	
Mekonij u plodovoj vodi	17 (15,5)	9 (8,2)	26 (11,8)	0,14
Fetalna asfiksija	9 (8,2)	5 (4,5)	14 (6,4)	0,41
Unutarmaternični zastoj u rastu fetusa (IUGR)	6 (5,5)	2 (1,8)	8 (3,6)	0,28
Epiziotomija	25 (22,7)	32 (29,1)	57 (25,9)	0,36
Carski rez po metodi Misgav Ladach				
Hitni	15/16	6/9	21 (84)	0,12
Elektivni	1/16	3/9	4 (16)	
Ukupno	16/16	9/9	25 (100)	
Carski rez po metodi Döerfler				
Hitni	40 (67,8)	9 (34,6)	49 (57,6)	**0,008**
Elektivni	19 (32,2)	17 (65,4)	36 (42,4)	
Ukupno	59 (100)	26 (100)	85 (100)	

*Fisherov egzaktni test

5.6. Ishodi novorođenčadi

Ispitanice IVF skupine značajnije su češće rađale nedonoščad. U kontrolnoj su skupini ispitanice značajnije češće rađale terminsku novorođenčad (Fisherov egzaktni test, P<0,001) (Tablica 17).

Ukupno je 4 (1,69 %) mrtvorođenčadi, tri drugorođena i jedan trećerođeni, svi iz IVF skupine (Tablica 17).

Tablica 17. Raspodjela novorođenčadi u odnosu na donešenost i mrtvorođenje

	Broj (%) ispitanica			P*
	IVF	**Kontrola**	**Ukupno**	
Donešenost				
Nedonoščad	63 (44,1)	12 (10,9)	75 (29,6)	**< 0,001**
Donešena novorođenčad	80 (55,9)	98 (89,1)	178 (70,4)	
Ukupno	143 (100)	110 (100)	253(100)	
Mrtvorođenje				
Drugo novorođenče	3 (2,7)	0	3 (1,4)	0,25
Treće novorođenče	1 (0,9)	0	1 (0,5)	> 0,99

*Fisherov egzaktni test

Ukupno je rođeno 71 (53 %) muško novorođenče i 72 (54 %) ženska novorođenčeta u skupini ispitanica koje su začele IVF-om, a u kontrolnoj skupini 64 (58,2 %) muškog spola i 46 (41,8 %) novorođenčadi ženskog spola (Tablica 18).

Tablica 18. Raspodjela novorođenčadi u odnosu na spol i način začeća

Spol novorođenčeta	**Broj (%) ispitanika**			**P***
	IVF	**Kontrola**	**Ukupno**	
Prvorođeni/a				
Muški spol	52 (47,3)	64 (58,2)	116 (52,7)	0,14
Ženski spol	58 (52,7)	46 (41,8)	104 (47,3)	
Ukupno	110 (100)	110 (100)	220 (100)	
Drugorođeni/a				
Muški spol	18 (58,1)	-	18 (58,1)	-
Ženski spol	13 (41,9)	-	13 (41,9)	
Ukupno	31 (100)	-	31 (100)	
Trećerođeni/a				
Muški spol	1/2	-	1/2	-
Ženski spol	1/2	-	1/2	
Ukupno	2/2	-	2/2	

*Fisherov egzaktni test

Kod prvog novorođenčeta značajno je veća porođajna masa u kontrolnoj skupni (Mann Whitney U test, P<0,001), kao i porođajna duljina novorođenčeta (Mann Whitney U test, P<0,001) (Tablica 19).

Vrijednosti Apgar-zbroja značajno se ne razlikuju između skupina, kao ni pH vrijednosti fetalne krvi (Tablica 19).

Tablica 19. Porođajna masa i duljina novorođenčadi, Apgar-zbroj i pH fetalne krvi u odnosu na skupine

	Medijan (interkvartilni raspon)		**P***
	IVF	**Kontrola**	
Porođajna masa (g)			
Prvo novorođenče	3.025 (2.348,8 – 3.355)	3.370 (3.000 – 3.772,5)	**< 0,001**
Drugo novorođenče	2.075 (908 – 2.610)	-	-
Treće novorođenče	613 (382,5 - 694,5)	-	-
Porođajna duljina (cm)			
Prvo novorođenče	49 (46 - 50)	50 (48 - 51)	**< 0,001**
Drugo novorođenče	45,5 (36 - 48)	-	-
Treće novorođenče	34 (n = 1)	-	-
Apgar-zbroj - prvo novorođenče			
1. minuta	10 (10 – 10)	10 (10 – 10)	0,56
5. minuta	10 (10 – 10)	10 (10 – 10)	0,18
Apgar-zbroj- drugo novorođenče			
1. minuta	9 (6 – 10)	-	-
5. minuta	10 (8 – 10)	-	-
Apgar-zbroj– treće novorođenče			
1. minuta	8 (n = 1)	-	-
5. minuta	8 (n = 1)	-	-
pH fetalne krvi		-	-
Prvo novorođenče	7,33 (7,28 – 7,35)	7,32 (7,28 – 7,35)	0,50
Drugo novorođenče	7,30 (7,26 – 7,32)	-	-

*Mann Whitney U test

Makrosomne novorođenčadi bilo je ukupno 20 (7,9 %), značajnije više u kontrolnoj skupini (Fisherov egzaktni test, P<0,001). Nisku, vrlo nisku i izrazito nisku porođajnu masu značajnije češće su imala novorođenčad ispitanica IVF skupine (Fisherov egzaktni test, P<0,001) (Tablica 20).

Tablica 20. Porođajna masa po kategorijama u odnosu na skupine

	Broj (%) ispitanika			P*
	IVF	**Kontrola**	**Ukupno**	
Makrosomija (> 4.000 g)	5 (3,5)	15 (13,6)	20 (7,9)	
Normalna (2.500 – 4.000 g)	83 (58)	88 (80)	171 (67,6)	
Niska (1.500 – 2.500 g)	30 (21)	5 (4,5)	35 (13,8)	**< 0,001**
Vrlo niska (1.000 – 1.500 g)	7 (4,9)	2 (1,9)	9 (3,6)	
Izrazito niska (<1.000 g)	18 (12,6)	0	18 (7,1)	
Ukupno	143 (100)	110 (100)	253 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Kod prvorođenih, pH vrijednost fetalne krvi je ispod referentne kod 11 (11,5 %) novorođenčadi, u referentnom rasponu je kod 62 (64,6 %) novorođenčadi, a iznad referentne vrijednosti kod njih 23 (24 %) (Tablica 21).

Kod drugorođenih, 18 (78,3 %) novorođenčadi je u referentnoj vrijednosti, manje od referentne ima troje (13 %) novorođenčadi, iznad referentne njih dvoje (8,7 %) (Tablica 21).

Tablica 21. pH vrijednost fetalne krvi u odnosu na skupine

pH vrijednost fetalne krvi	Broj (%) ispitanika			P*
	IVF	**Kontrola**	**Ukupno**	
Prvorođeni				
Ispod referentne vrijednosti (< 7,25)	6 (9,4)	5 (15,6)	11 (11,5)	
Referentne vrijednosti (7,25 – 7,35)	41 (64,1)	21 (65,6)	62 (64,6)	0,55
Iznad referentne vrijednosti (> 7,35)	17 (26,6)	6 (18,8)	23 (24)	
Ukupno	64 (100)	32 (100)	96 (100)	
Drugorođeni				
Ispod referentne vrijednosti (< 7,25)	3 (13)	-	3 (13)	
Referentne vrijednosti (7,25 – 7,35)	18 (78,3)	-	18 (78,3)	-
Iznad referentne vrijednosti (> 7,35)	2 (8,7)		2 (8,7)	
Ukupno	23 (100)	-	23 (100)	

*Fisherov egzaktni test

6. RASPRAVA

Sve brži napredak tehnologije osigurao je porast u korištenju metoda MPO u svrhu liječenja neplodnosti. Taj trend porasta naveo je mnoge kliničare na istraživanja vezana za ishode trudnoća začetih MPO u odnosu na trudnoće koje su začete spontano. Od samih početaka korištenja ovakvih postupaka do danas značajno se radilo na smanjivanju komplikacija koje su se javljale uslijed primjene MPO. Prvo dijete u svijetu koje je začeto MPO rodilo se prije točno 40 godina (7). Hrvatska je bila 7. zemlja u svijetu u kojoj se rodilo dijete koje je začeto MPO (7). Od tada do današnjeg dana, promatranjem novorođenčadi, stručnjaci su brojim studijama utvrdili da postoje razlike između novorođenčadi koja je začeta MPO i novorođenčadi koja je začeta spontano. Treba napomenuti i u literaturi utvrđene razlike u anamnestičkim podacima i komorbiditetima majki koje su se podvrgle postupcima MPO.

Ovo istraživanje rađeno je na uzorku od 220 ispitanica u razdoblju od početka 2014. godina do kraja 2016. godine. Promatranu skupinu sačinjavalo je 110 ispitanica (50 %) koje su začele postupkom MPO. Sve ispitanice u toj skupini začele su metodom *in vitro* fertilizacije i embriotransfera (lat. *IVF et ET*). U 2014. godini bilo je 37 (33,6 %) takvih ispitanica, u 2015. godini 40 (36,4 %) ispitanica, a u 2016. njih 33 (30 %). Jednak je broj ispitanica za svaku godinu bio i u kontrolnoj skupini ispitanica koje su začele spontano, dakle također 110 ispitanica (50 %). U ovom je istraživanju obuhvaćena i sva novorođenčad svih ispitanica, njih ukupno 249.

Od 253 začeta ploda, živorođeno je 249 novorođenčadi, a mrtvorođeno 4. Od 249 živorođenih, 143 pripada IVF skupini, a 110 kontrolnoj skupini. U skupini žena koje su začele IVF-om bilo je 79 (79,8 %) jednoplodnih, 29 (26,3%) dvoplodnih i 2 (1,8%) troplodne trudnoće. U kontrolnoj je skupini bilo 110 jednoplodnih trudnoća. U toj skupini nije zabilježena niti jedna višeplodna trudnoća.

Prva statistički značajna razlika uočena u ovom istraživanju jest starija dob žena u skupini ispitanica koje su začele IVF-om ($P<0,001$). U toj skupini gotovo polovica ispitanica (46,4 %) starija je od 35 godina. Sličan statistički rezultat dobili su Smiljan Severinski, Mamula i Vlašić u svojem istraživanju na Klinici za ginekologiju i porodništvo KBC Rijeka. U njihovom retrospektivnom istraživanju 30.553 trudnoća i poroda tijekom desetogodišnjeg razdoblja, uočeno je da je srednja životna dob ispitanica koje su začele metodama MPO značajno viša u odnosu na žene koje su začele spontano. Od 102 žene koje su začele metodama

MPO i koje su bile promatrane u njihovom istraživanju, njih 44 (43,13 %) bilo je starije od 35 godina (P<0,001) (21). Veliko istraživanje u Švedskoj, rađeno u svim centrima i bolnicama u kojima se radi IVF, promatralo je i razliku između žena koje su IVF postupkom imale blizanačku trudnoću od onih žene koje su istim postupkom imale jednoplodnu trudnoću. Utvrdili su da je 46,2 % ispitanica starijih od 35 godina u skupini žena koje su IVF postupkom rodile blizance, za razliku od 29,4 % ispitanica starijih od 35 godina u skupini koje su IVF-om imale jednoplodnu trudnoću (22). Statistički značajan rezultat uočio je i Zlopaša u svojem istraživanju na Klinici za ženske bolesti i porode Zagreb, gdje je utvrdio da je 44,60 % ispitanica u IVF skupini starije od 34 godine, dok je 16,59 % ispitanica iste dobne skupine bilo u kontrolnoj grupi (23). Luke i suradnici u Massachusettsu su na 459.623 ispitanice utvrdili da su ispitanice u IVF skupini u prosjeku 5 do 6 godina starije od žena koje su začele spontano te da imaju 5 do 7 puta veću vjerojatnost da imaju više od 40 godina (24).

U ovom istraživanju utvrđeno je da ispitanice koje su začele postupkom IVF-a imaju veći broj prethodnih pobačaja od kontrolne skupine (P<0,001). Međutim, nije utvrđeno nastaju li ti pobačaji zbog neuspjelih prethodnih postupaka MPO ili do njih dolazi zbog samih uzroka neplodnosti. U IVF skupini, 7 ispitanica (28 %) imalo je 2 prethodna pobačaja, dok su 22 ispitanice (95,7 %) u kontrolnoj skupini imale uglavnom jedan (P<0,001). Belgijska studija iz 2003. godine proučavala je učestalost pobačaja nakon IVF postupka. Utvrdili su da je od 1200 jednoplodnih trudnoća, 262 (21,8 %) završilo spontanim pobačajem. Od 397 višeplodnih trudnoća, 48 (12,1 %) je završilo inkompletnim pobačajem, a 20 (5,1 %) kompletnim pobačajem. Iz njihovog zaključka proizlazi da je navedeni rezultat posljedica sve ranije detekcije trudnoće i činjenice da žene odgađaju porod i sve kasnije rađaju (25).

Gotovo sve studije novijih datuma izdanja bavile su se problematikom višeplodnih trudnoća kao glavnom komplikacijom postupaka MPO. Naravno, nastanak višeplodne trudnoće direktno ovisi o broju prenesenih zametaka ET-om, zbog čega se u današnje vrijeme sve više pribjegava prenošenju jednog do dva zametka, u iznimnim slučajevima tri. I u ovom je istraživanju utvrđeno da ispitanice koje su začele postupkom IVF-a imaju češće višeplodne trudnoće (P<0,001) za razliku od kontrolne skupine u kojoj u ovom istraživanju nije uočena niti jedna višeplodna trudnoća. Od 110 trudnoća u IVF skupini, višeplodnih je bilo 31 (28,2 %). U Sjedinjenim je Američkim državama nakon postupka MPO 2000. godine čak 54,4 % trudnoća bilo višeplodno. Od toga su 44,5 % bile blizanačke trudnoće, 9,3 % troplodne trudnoće, a 0,6 % zauzele su trudnoće sa 4 i više plodova (26). U studiji iz KBC Rijeka utvrđen je sličan rezultat. Od 102 trudnice u skupini ispitanica koje su začele MPO bilo je 19,6 % višeplodnih

trudnoća, a u kontrolnoj skupini od 30.553 trudnice, 1,33 % je bilo višeplodnih trudnoća (21). Na Klinici za ženske bolesti i porode Zagreb u skupini trudnica koje su začele MPO bilo je 40,2 % višeplodnih trudnoća, a u skupini spontano začetih 1,53 % (23). Ovakvi su rezultati očekivani obzirom na ET dva ili tri zametka.

Među ispitanicama kontrolne skupine, njih 65 (59,1 %) u ovom je istraživanju imalo prethodno potvrđenu trudnoću, uglavnom jednu, a sukladno tome i veći broj poroda. Za 95 ispitanica (86,4 %) iz IVF skupine, promatrana trudnoća bila je prva. To se može objasniti time da se kod ispitanica u IVF skupini u većini slučajeva radi o primarnom sterilitetu koji je ujedno i razlog liječenja, a MPO je u tom slučaju zadnja metoda liječenja.

Promatrajući gestacijsku dob, za ispitanice koje su začele IVF-om, medijan gestacijske dobi prilikom poroda iznosio je 37+1 (260 dana), dok je za kontrolnu skupinu on iznosio 39+3 (276 dana), iz čega se može zaključiti da su žene koje su začele postupkom IVF-a rađale ranije. Stoga iz prethodno utvrđenog ne čudi da je i veći broj prijevremenih poroda uočen u IVF-skupini. Od 110 poroda u toj skupini, 37 (33,6 %) je bilo prijevremeno, za razliku od samo 12 (10,9 %) u kontrolnoj skupini ($P<0,001$). Statistički značajan rezultat uočen je i u studiji iz Irana gdje je prijevremeno rođeno 58,3 % nedonoščadi iz skupine ispitanica koje su začele IVF-om (27). U studiji iz Massachusettsa na 459.623 ispitanice, 441.420 ispitanica bilo je plodno, 8.054 smanjene plodnosti, a 10.149 trudnice podvrgle su se IVF postupku. U navedenoj je studiji prijevremeno rođeno 10,3 % nedonoščadi iz skupine trudnica koje su začele IVF postupkom (24). Na Klinici za ženske bolesti i porode Zagreb, od 636 IVF-om začetih trudnoća, 49,85 % je porođeno prije 37. tjedna trudnoće, a od 20.730 spontano začetih trudnoća u kontrolnoj skupini, prijevremeno je porođeno 8,24 % trudnoća (23).

U ovoj studiji nije uočen statistički značaj vezan za naviku pušenja ispitanica s obzirom na promatrane skupine. Medijan popušenih cigareta na dan u IVF skupini bio je 6 cigareta, a medijan u kontrolnoj skupini iznosio je 7 cigareta dnevno. Slični rezultati uočeni su i u prijašnjim studijama (24, 22).

Nije primijećena niti značajna statistička razlika u visini, masi i ITM prije i nakon trudnoće u obje skupine promatranih ispitanica. Medijan za dobitak na masi u trudnoći za IVF skupinu iznosio je 12,5 kg, dok je u kontrolnoj skupini medijan iznosio 13 kg. Smatra se da dozvoljen prirast na masi u trudnoći iznosi od 8 do 16 kg pa su navedeni rezultati u referentnom intervalu (28). Promatrajući ITM, normalnu tjelesnu masu imao je najveći broj ispitanica u obje skupine.

Općenito se smatra se da je ženama koje se začele IVF-om ili bilo kojom drugom MPO potrebna veća antenatalna skrb. U ovom istraživanju utvrđeno je da ispitanice koje su začele IVF-om imaju veći broj obavljenih ultrazvučnih pregleda u trudnoći od ispitanica u kontrolnoj skupini koje su začele spontano. To se može objasniti činjenicom da su ispitanice u IVF-skupini žene koje su neplodne ili smanjene plodnosti pa su zbog uzroka same neplodnosti zbog koje se liječe bile intenzivnije prenatalno praćene, posebno ultrazvučno. Klemetti, Gissler i Hemminki u svojoj su studiji uspoređivali perinatalne ishode novorođenčadi u Finskoj u dva različita razdoblja. Primijetili su da su u razdoblju od 1998. do 1999. godine ispitanice koje su začele IVF-om imale bolju antenatalnu skrb od ispitanica koje su začele IVF-om u ranijem razdoblju od 1991. do 1993. godine. Poboljšanje u antenatalnoj skrbi bilo je izraženije u ispitanica u IVF skupini koje su imale višeplodnu trudnoću te su primijetili da su i ishodi takve novorođenčadi poboljšani (29).

Od svih maternalnih komplikacija koje su se promatrale u ovom istraživanju, statistički značajna razlika uočena je u pojavnosti gestacijskog dijabetesa melitusa (P<0,001) i anemija (P =0,03) koje su se češće javljale u IVF skupini. GDM je imalo 20 (18,2 %) ispitanica u IVF skupini i 4 (3,6 %) u kontrolnoj skupini. Rezultati studije iz Rijeke malo se razlikuju prvenstveno zbog korištenja većeg broja ispitanica. GDM je imalo 5 (4,9 %) ispitanica iz IVF skupine i 354 (1,15 %) ispitanica iz kontrolne skupine (21). Moguć razlog za različit statistički značaj u ovom istraživanju i istraživanju iz Rijeke mogli bi predstavljati i različiti kriteriji za dijagnozu GDM-a. Naime, međunarodna udruga koja objedinjuje skupine za istraživanje dijabetesa u trudnoći (IADPSG, engl.*international association of diabetes and pregnancy study groups*) donijela je preporuke za nove kriterije i klasifikaciju GDM-a 2008. godine u Pasadeni (Kalifornija SAD) (30). Iako se u dosada objavljenim studijama GDM povezuje s povećanim ITM-om u žena, u ovom se istraživanju nije uočila statistički značajna razlika između ITM-a promatranih skupina. Zhu, Zhang, Liu i suradnici ustanovili su da je od 2.327 ispitanica koje su začele IVF-om, njih 272 (11,7 %) razvilo GDM, dok je u kontrolnoj grupi od 5.282 ispitanica GDM razvilo njih 342 (6,5 %) (1). Što se anemije tiče, u ovom je istraživanju 6 (5,5 %) ispitanica u IVF grupi imalo anemiju, dok u kontrolnoj skupini nije zabilježena niti jedna ispitanica s anemijom. Jedina studija koja je pronađena, a promatra povezanosti anemije i MPO jest studija iz Irana koja nije uočila statistički značajnu razliku. Od 106 ispitanica u kontrolnoj skupini anemiju je imalo njih 8 (9,5 %), dok je u skupini ispitanica koje su začele IVF-om od njih 84, anemiju imalo 5 (4,7 %) ispitanica (P=0,1)(27). Među ostalim maternalnim

komorbiditetima nije uočena statistički značajna razlika u pojavnosti među promatranim skupinama.

Od ukupno 220 ispitanica koje su obuhvaćene ovim istraživanjem, PHD analiza posteljice učinjena je za njih 76. Od navedenih 76 analiza, 52 analize pripadale su IVF skupini, a 24 kontrolnoj skupini. Uredan PHD nalaz imala je ukupno 31 ispitanica (40,8 %), a patološki 45 (59,2 %) ispitanica. Jedan od ciljeva ovog istraživanja bilo je utvrditi javljaju li se upalna stanja posteljice i plodovih ovoja češće u ispitanica IVF skupine. Od 8 skupina patoloških dijagnoza posteljice promatranih u ovom istraživanju, upalna stanja zauzela su prvo mjesto po učestalosti, a najčešća dijagnoza u toj skupini bila je akutni korioamnionitis, dijagnosticiran u 7 ispitanica od kojih je 5 bilo iz IVF skupine. Upalna stanja posteljice i plodovih ovoja povezuju se s prijevremenim porodom i prsnućem vodenjaka. U ovom istraživanju nije utvrđena statistička značajnost u povezanosti prijevremenih poroda, RVP-a i PRVP-a sa upalnim stanjima posteljice i plodovih ovoja, što se može objasniti malim uzorkom i različitim brojem PHD nalaza napravljenih u promatranim skupinama. Osvrt na 16 objavljenih slučajeva potvrđenog koriomnionitisa uzrokovanog gljivicom kandidom (lat. *Candida glabrata*) ustanovilo je da je 63 % tih slučajeva povezano s IVF-om. U navedenoj studiji smatraju da je korioamnionitis češće povezan s IVF postupkom zbog instrumenata koji se uvode u maternicu žene prilikom samog postupka IVF-a i ET-a. Takvim postupcima se određeni patogeni normalne flore rodnice žene mogu unijeti u maternicu i izazvati infekciju (31).

Što se tiče tijeka i načina poroda, u ovom je istraživanju, kao i u prijašnjoj literaturi, uočeno da ispitanice koje su začele IVF-om češće rađaju carskim rezom, nego spontanim vaginalnim porodom. Od 110 ispitanica IVF skupine, 75 (68,2 %) ih je rodilo carskim rezom. Promatrajući jednoplodne trudnoće u IVF skupini, 32 (40,5 %) je dovršeno vaginalnim porodom, a 47 (59,5 %) carskim rezom. U kontrolnoj je skupini bilo 75 (68,2 %) vaginalnih poroda, što je značajno više nego u IVF skupini. Od 29 blizanačkih trudnoća začetih IVF-om, njih 26 (89,7 %) dovršeno je carskim rezom, a 3 (10,3 %) vaginalnim porodom. Obje troplodne trudnoće u IVF skupini dovršene su carskim rezom. U studiji iz Rijeke, trudnoće 9 (8,82 %) ispitanica iz IVF skupine dovršene su elektivnim carskim rezom, a 32 (31,37 %) hitnim carskim rezom. Ispitanice kontrolne skupine (87,35 %) češće su rađale spontano (21). Sazonova i suradnici su u svojoj studiji ustanovili da je u grupi ispitanica koje su IVF-om imale višeplodnu trudnoću, 571 (60,7 %) trudnoća dovršena carskim rezom, dok je u grupi ispitanica koje su IVF-om imale jednoplodnu trudnoću, 252 (27,4 %) dovršeno carskim rezom (22). Zlopaša je promatrao razlike između jednoplodnih, blizanačkih i troplodnih trudnoća začetih IVF-om ili

spontano. Utvrdio je da je u skupini jednoplodnih trudnoća začetih IVF-om 112 (45,34 %) završeno vaginalnim porodom, a 134 (54,25 %) carskim rezom. U kontrolnoj skupini spontano začetih jednoplodnih trudnoća, 17.790 (88,46 %) je bilo dovršeno vaginalnim porodom, a 2.164 (10,76 %) carskim rezom. U skupini blizanačkih trudnoća začetih IVF-om sve su trudnoće bile dovršene carskim rezom (100 %), a u kontrolnoj skupini spontano začetih blizanačkih trudnoća, vaginalnim porodom dovršeno je 128 (41,3 %) trudnoća, a carskim rezom 180 (58,1 %) trudnoća. Sve troplodne trudnoće, začete spontano ili IVF-om dovršene su carskim rezom (23).

Neke do sada objavljene studije ustanovile su veću incidenciju prijevremenog prsnuća vodenjaka u ispitanica koje su začele IVF-om. U studiji iz Irana, PRVP je uočen kod 29 (34,5 %) ispitanica koje su začele MPO, dok je u kontrolnoj skupini bilo 22 (20,7 %) ispitanica s PRVP-om (P=0,03) (27). Također, studija iz Kine navodi da je PRVP utvrđen u 231 (9,9 %) ispitanica koje su začele IVF-om i 176 (3,3 %) ispitanica koje su začele spontano (P<0,016) (1). U literaturi nije pronađena niti jedna studija koja je uspoređivala pojavnost RVP-a u promatranim skupinama. U ovom istraživanju uočeno je da je prijevremeno prsnuće vodenjaka prije termina, tj. 37. tjedna trudnoće (PRVP), zabilježeno kod ukupno 25 (41,7 %) ispitanica, značajno više iz IVF skupine (59,3 %). Za razliku od toga, prijevremeno prsnuće vodenjaka kod trudnoća u terminu (RVP) uočeno je kod ukupno 35 (58,3 %) ispitanice, značajno više iz kontrolne skupine (72,7 %) (P=0,02).

Stimulacija poroda oksitocinom (Syntocinone) u ovom je istraživanju znatnije češće korištena kod kontrolne skupine. Ovakav se statistički značajan rezultat može objasniti prethodno utvrđenim rezultatom da je kod velikog postotka ispitanica iz IVF skupine porod dovršen carskim rezom pa u tom slučaju stimulacija poroda nije bila potrebna.

U ranije objavljenim istraživanjima utvrđeno je da se novorođenčad začeta IVF postupkom češće rađa stavom zadkom, za razliku od spontano začete novorođenčadi koja se uglavnom rađaju stavom glavicom. U Norveškoj je rađena studija koja je proučavala incidenciju stava zatkom u žena koje su začele IVF-om u usporedbi sa ženama koje su začele spontano. Od 8.229 jednoplodnih IVF trudnoća, 372 (5 %) je bilo stavom zadkom. Među IVF trudnoćama koje su dovršene prije 28. tjedna trudnoće, čak 42,3 % je bilo stavom zadkom (32). Ovakav podatak ne začuđuje jer su svi patološki stavovi, uključujući i stav zadkom, češće prisutni u prijevremenih poroda zbog izostanka fiziološkog okreta fetusa koji obično uslijedi krajem trećeg tromjesečja trudnoće (17). U ovom se istraživanju stavom glavicom porodila velika većina novorođenčadi ispitanica iz kontrolne skupine, njih 103 (93,6 %). Stavom zadkom

porodilo se sveukupno 16 (7,3 %) prvorođene novorođenčadi i 6 (19,3 %) drugorođene novorođenčadi. Od toga 17 (11,9 %) iz IVF skupine i 5 (4,5 %) iz kontrolne skupine. Patološki stavovi, osim stava zadkom, promatrani u ovom istraživanju, uključuju dorzoposteriorni okcipitalni stav, poprečni stav, stav nožicama i kosi stav. Svi su bili češće zastupljeni u IVF skupini. U dosada objavljenoj literaturi nisu pronađeni podaci koji ispituju pojavnost navedenih patoloških stavova obzirom na način začeća. Promatrajući stavove fetusa u višeplodnih trudnoća začetih IVF-om, uočeno je da se prvorođeno novorođenče rađalo najčešće stavom glavicom (78,2 %), drugorođeno također (44,8 %), dok se trećerođeno novorođenče u jednom slučaju porodilo stavom nožicama, a u drugom poprečnim stavom.

Promatrajući ozljede mekih tkiva porođajnog kanala majke koje se događaju tijekom poroda u ovom istraživanju nije utvrđena statistički značajna razlika među promatranim skupinama. Primijećeno je da se od ozljeda koje su se promatrale najčešće javljala ruptura vagine, kod 14 (6,4 %) ispitanica. Ovakav se rezultat također može objasniti velikim postotkom izvedenih carskih rezova kojim se izbjegavaju ovakve ozljede.

Statistički značajna razlika nije se uočila ni u promatranju učestalosti pojavnosti omotane pupkovine, prisutnosti mekonija u plodovoj vodi, fetalne asfiksije, IUGR-a i epiziotomije među promatranim skupinama.

Sveukupno je, promatrajući obje skupine, rođeno 75 (29,6 %) nedonoščadi i 178 (70,4 %) donešene novorođenčadi. Od 75 nedonoščadi, 63 (44,1 %) je bilo iz IVF skupine. Od 253 začeta ploda, 4 (1,58 %) se rodilo mrtvorođeno. Tri drugorođena i jedan trećerođeni. Svi su bili iz IVF skupine. Studija iz Rijeke zabilježila je da je od 102 IVF-om začete novorođenčadi mrtvorođeno 3 (2,94 %), te 128 (0,41 %) iz skupine kontrola (21).

Od 253 začeta ploda rodilo se 71 (53 %) muško novorođenče i 72 (54 %) ženska novorođenčeta u IVF skupini i 64 (58,2 %) muške novorođenčadi i 46 (41,8 %) novorođenčadi ženskog spola u kontrolnoj skupini. Nije utvrđena statistički značajna razlika u raspodjeli novorođenčadi u odnosu na spol u promatranim skupinama.

Ovim je istraživanjem ustanovljeno da novorođenčad kontrolne skupine ima veću porođajnu masu i porođajnu duljinu od novorođenčadi začete IVF-om. Prosječna porođajna masa prvorođenog novorođenčeta u kontrolnoj skupini iznosila je 3.370 grama, dok je u IVF skupini za prvorođeno novorođenče ona iznosila 3.025 grama, što je u prosjeku 345 grama manje. Prosječna porođajna duljina novorođenčadi u IVF grupi iznosila je 49, dok je u

kontrolnoj skupini ona iznosila 50. Također, primijećeno je da su drugorođena i trećerođena novorođenčad u prosjeku manje porođajne mase i duljine od prvorođene novorođenčadi. Osim navedenog, u ovom je istraživanju napravljena i razdioba novorođenčadi obzirom na porođajnu masu po kategorijama kao u pregledanoj literaturi. Makrosomne novorođenčadi bilo je ukupno 20 (7,9 %), značajnije više u kontrolnoj skupini ispitanica. Nisku porođajnu masu imalo je 35 (13,8 %) novorođenčadi, od toga 30 (21 %) iz IVF skupine. Vrlo nisku porođajnu masu imalo je 9 (3,6 %) novorođenčadi, od toga čak 7 (4,9 %) u IVF skupini. Izrazito nisku porođajnu masu imalo je 18 (7,1 %) novorođenčadi, svi iz IVF skupine. Ovakvi se rezultati podudaraju s rezultatima iz do sada objavljenih studija. Nisku porođajnu masu u studiji iz Klinike za ženske bolesti i porode Zagreb u ispitivanoj skupini imalo je 57,55 % novorođenčadi (23). Luke i suradnici u svojoj su studiji utvrdili da je niska porođajna masa bila prisutna u 5,4 % novorođenčadi, od toga 7,7 % u IVF skupini, dok je vrlo nisku porođajnu težinu od ukupno 0,8 % novorođenčadi, 1,5 % bilo iz IVF skupine (24).

Promatrajući Apgar-zbroj i pH vrijednosti fetalne krvi, nije uočena statistički značajna razlika među novorođenčadi promatranih skupina. U obje skupine većina novorođenčadi bila je u referentnom intervalu za pH vrijednosti. Ovakav se rezultat, posebice vezan uz Apgar-zbroj ne podudara s do sada objavljenom literaturom. U studiji iz Kine utvrđeno je da je Apgar-zbroj u prvoj minuti u vrijednosti ≤ 7 imalo 5,1 % novorođenčadi iz IVF skupini i 3 % novorođenčadi iz kontrolne skupine. Sličan rezultat utvrdili su i za rezultate u petoj minuti gdje je Apgar-zbroj u vrijednosti ≤ 7 imalo 0,9 % novorođenčadi iz IVF skupine i 0,2 % novorođenčadi iz skupine kontrola (1).

7. ZAKLJUČCI

Na temelju rezultata dobivenih u provedenom istraživanju može se zaključiti:

- u ispitanica IVF skupine zabilježena je starija dob u odnosu na ispitanice kontrolne skupine
- ispitanice IVF skupine imaju značajno veći broj prethodnih pobačaja od ispitanica kontrolne skupine
- ispitanice kontrolne skupine imale su veći broj prethodno potvrđenih trudnoća, dok je za ispitanice koje su začele IVF-om promatrana trudnoća uglavnom bila prva
- sve višeplodne trudnoće zabilježene u ovom istraživanju pripadaju IVF skupini
- ispitanice u IVF skupini rađale su ranije od ispitanica u kontrolnoj skupini te je u toj skupini bio prisutan i veći broj nedonoščadi
- ispitanice IVF skupine imale su veći broj obavljenih ultrazvučnih pregleda tijekom trudnoće od kontrolne skupine
- od maternalnih komplikacija tijekom trudnoće, GDM i anemija javljale su se češće u ispitanica IVF skupine
- ispitanice IVF skupine imale su češće patološke nalaze posteljice utvrđene PHD-om
- najčešće patološke dijagnoze utvrđene PHD-om bile su iz skupine upalnih stanja posteljice i plodovih ovoja
- trudnoće ispitanica IVF skupine češće su dovršavane carskim rezom nego vaginalnim porodom
- novorođenčad ispitanica IVF skupine češće je zauzimala patološke stavove pri porodu, uključujući stav zatkom, dorzoposteriorni okcipitalni stav, stav nožicama te kosi i poprečni stav
- porođajna težina i duljina novorođenčadi IVF skupine bila je manja od iste u kontrolnoj skupini, te je sva novorođenčad izrazito niske porođajne mase pripadala IVF skupini
- sva mrtvorođenčad zabilježena ovim istraživanjem bila je iz IVF skupine
- nije primijećena značajna statistička razlika vezana za: naviku pušenja, ITM, visinu i masu, broj pregleda u trudnoći, indukciju poroda, cefalopelvinu disproporciju, ozljede porođajnog kanala majke, pojavnost omotane pupkovine, prisutnosti mekonija u plodovoj vodi, fetalne asfiksije, IUGR-a, epiziotomije, spola novorođenčadi, Apgar-zbroja i pH vrijednosti fetalne krvi među promatranim skupinama

8. SAŽETAK

Ciljevi istraživanja: Ispitati jesu li različiti sociodemografski, antropometrijski i anamnestički čimbenici više zastupljeni kod trudnoća začetih MPO, ispitati imaju li trudnoće nakon postupaka MPO veću učestalost maternalnih i neonatalnih komplikacija tijekom trudnoće i poroda, ispitati i usporediti postoji li razlika u patohistološkim nalazima posteljica

Nacrt studije: Retrospektivna po tipu istraživačkog para (case-control)

Ispitanici i metode: Istraživanje je provedeno na 110 ispitanica koje su začele IVF-om i 110 ispitanica kontrolne skupine koje su začele spontano na Klinici za ginekologiju i opstetriciju, KBC Osijek u razdoblju od 1. siječnja 2014. godine do 31. prosinca 2016. godine. Podaci su se dobili analizom knjige poroda i povijesti bolesti. Ovim je istraživanjem obuhvaćena i novorođenčad svih ispitanica. Za statističku obradu podataka korišten je $\chi 2$ testa, Fisherov egzaktni test i Mann-Whitney U test, a razina statističke značajnosti postavljena je na Alpha=0,05.

Rezultati: Ispitanice koje su začele IVF-om starije su dobi od ispitanica koje su začele spontano, imaju veći broj prethodnih pobačaja i uglavnom su prvorotke. Sve višeplodne trudnoće u ovom istraživanju su iz IVF skupine. Ispitanice IVF skupine rađale su ranije od ispitanica kontrolne skupine te je posljedično veći broj nedonoščadi pripadao toj skupini. Veći broj maternalnih komplikacija prisutan je u ispitanica IVF skupine. Ispitanice IVF skupine imale su češće patološke nalaze posteljice. Novorođenčad IVF ispitanica češće su zauzimali patološke stavove u trudnoći i porodu te su imali manju porođajnu masu i duljinu. Trudnoće su dovršavane podjednako carskim rezom i vaginalnim porodom s tim da je carski rez dominirao u IVF skupini.

Zaključak: Trudnoće začete MPO imaju veću vjerojatnost za maternalne komplikacije (uključujući upalne promjene posteljice i plodovih ovoja) tijekom trudnoće i poroda. Novorođenčad iz trudnoća začetih MPO imaju povišen rizik za pojavu novorođenačkih komplikacija vezanih uz prijevremeni porod.

Ključne riječi: *In vitro* fertilizacija **(**IVF**),** maternalne komplikacije, metode potpomognute oplodnje (MPO), neplodnost, novorođenče, neonatalne komplikacije, posteljica

9. SUMMARY

Obstetrics and perinatal outcomes in pregnancies after assisted reproductive techniques

Objectives: To examine whether different sociodemographic, anthropometric and 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, to examine and compare whether there is a difference in pathohistological analysis of placental tissue.

Study design: Retrospective, case-control type

Participants and methods: A survey was conducted on 110 subjects who conceived after IVF and 110 subjects of the control group who conceived naturally at the Clinic for Gynecology and Obstetrics, KBC Osijek, in the period from 1st January 2014to 31st December 2016. The data were obtained by analyzing the book of birth and history of the disease. This survey also includes newborns of all subjects. Statistical data processing used $\chi 2$ test, Fisher's exact test and Mann-Whitney U test, and the level of statistical significance was set at Alpha = 0.05.

Results: Subjects who conceived after IVF were older than subjects who conceived naturally, had a larger number of previous abortions and are mostly primiparae. All of the multiple pregnancies in this research were from the IVF group. Subjects of the IVF group gave birth earlier than the control group, and consequently a greater number of prematures belonged to that group. A greater number of maternal complications are present in the IVF group. Subjects of the IVF group had more frequent pathological placental findings. Newborns form IVF group were more likely to have abnormal presentation in pregnancy and during birth and had a lower birth weight. Pregnancy was completed equally with Caesarean section and vaginal delivery, with the Caesarean section dominated in the IVF group.

Conclusion: Pregnancies after ART are more likely for have maternal complications (including inflammatory changes in the placenta and fetal membranes) during pregnancy and delivery. Newborns from ART pregnancies have an increased risk of developing neonatal complications.

Key words: *In vitro* fertilization (IVF), maternal complications, assisted reproductive techniques (ART), infertility, newborns, neonatal complications, placenta

10. LITERATURA

1. Zhu L, Zhang Y, Liu Y etal. Maternal and live-birth outcomes of pregnancies following assisted reproductive technology: a retrospective cohort study. Sci Rep 2016;6:35141.
2. Jiabi Q, Xiaoying L, Xiaoqi S etal. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy -related complications and adverse pregnancy outcome sinsingleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. Fertil Steril 2016;105:73-85.
3. Pandey S., Shetty A, Hamilton M etal. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2012;18(5):485-503.
4. Zollner U, Dietl J. Perinatal risks after IVF and ICSI. J Perinat Med 2013;41:17–22.
5. Okun N, Sierra S. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. J Obstet Gynaecol Can 2014;36:64-83.
6. Inhorn M, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. 2015;21:411-426.
7. Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost - Medicinski potmognuta oplodnja, IVF. 1.izd. Zagreb: Školska knjiga; 2012.
8. Corabian P. In vitro fertilization and embryo transfer as a treatment for infertility Canada: Alberta Heritage Foundation for Medical Research; 1997.
9. Moragianni VA, Jones SM, Ryley DA. The effect of body mass index on th eoutcomes of first assisted reproductive technology cycles. Fertil Steril 2012;98:102-108.
10. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:1-253.
11. Ilijić M, Krpan M, Ivanišević M i sur. Utjecaj pušenja tijekom trudnoće na rani i kasni razvoj djeteta. Gynaecol Perinatol 2006;15:30–36.
12. Šimunić V. Kliničke smjernice za medicinski potpomognutu oplodnju. Medix. 2013;104/105:132-146.
13. Dickey P, Brinsden PR, Pyrzak R. Manual of Intrauterine Insemination and Ovulation Induction. Cambridge University Press, 2010.
14. Zakon o medicinski potpomognutoj oplodnji („Narodne novine“, broj 86/2012)
15. Šimunić V i sur. Ginekologija. 1.izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.
16. Kurjak A, Kuvačić I, Đelmiš J. Porodništvo. 1.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.

17. Đelmiš J, Orešković S. Fetalna medicina i opstetricija. 1.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
18. Kos M, Leniček T. Osnove patologije posteljice. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
19. Marušić M. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
20. Ivanković D i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
21. Smiljan Severinski N, Mamula O, Vlašić H. Tijek trudnoća i poroda u žena koje su začele metodama potpomognute oplodnje. Medicina 2007;43:267-269.
22. Sazonova A, Källen K, Thurin-Kjellberg A etal. Neonatal and maternal outcomes comparing women undergoing two in vitro fertilization (IVF) singleton pregnancies and women undergoing one IVF twin pregnancy. Fertil Steril. 2013;99(3):731-7.
23. Zlopaša G. Metode asistirane reprodukcije (MAR) – ishodi trudnoća. Gynaecol Perinatol 2006;15:59-65.
24. Luke B, Gopal D, Cabral H etal. Pregnancy, birth, and infant outcomes by maternal fertility status: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology. Am J Obstet Gynecol 2017;217(3):327.
25. Tummers P, De Sutter P, Dhont M. Risk of spontaneous abortion in singleton and twin pregnancies after IVF/ICSI. Hum Reprod 2003;18(8):1720-3.
26. Smiljan Severinski N, Mamula O, Vlastelić I. Nepovoljni perinatalni ishod nakon začeća medicinski potpomognutom oplodnjom. Gynaecol Perinatol 2006;1:73-76.
27. Kaveh M, Ghajarzadeh M, Davari Tanha F etal. Pregnancy Complications and Neonatal Outcomes in Multiple Pregnancies: A Comparison between Assisted Reproductive Techniques and Spontaneous Conception. Int J Fertil Steril 2015;8(4):367-72.
28. Šegregur J. Utjecaj tjelesne težine, indeksa tjelesne težine i prirasta tjelesne težine u trudnica na ishod trudnoće. Gynaecol Perinatol 2008;17(1):9-14.
29. Klemetti R, Gissler M, Hemminki E. Comparison of perinatal health of children born from IVF in Finland in the early and late 1990s. Hum Reprod 2002;17(8):2192-8.
30. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. Diabetes Care Mar 2010;33(3):676-682.

31. Jackel D, Lai K. Candida glabrata Sepsis Associated With Chorioamnionitis in an In Vitro Fertilization Pregnancy: Case Report and Review, Clinical Infectious Diseases, 2013;56(4):555-558.
32. Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A etal. Assisted fertilization and breech delivery: risks and obstetric management. Hum Reprod 2009 Dec;24(12):3205-10.

11. ŽIVOTOPIS

Lucija Magušić

Medicinski fakultet Osijek

J. Huttlera 4, 31000 Osijek

lmagusic@mefos.hr

Datum i mjesto rođenja:

28.10.1993.,

Osijek, Republika Hrvatska

Kućna adresa:

Andrije Hebranga 70, 31 000 Osijek

tel: +385989397051

lucija.magusic@gmail.com

OBRAZOVANJE:

od 2012.:	Studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku
od 2008. do 2012.	Prirodoslovno – matematička gimnazija Osijek
od 2002. do 2011.	Glazbena škola Franje Kuhača Osijek
od 2000. do 2008.	Osnovna škola Ivana Filipovića Osijek

STRUČNE AKTIVNOSTI:

Potvrda o sudjelovanju na jednodnevnom seminaru „Prisilna hospitalizacija psihijatrijskih bolesnika“, Osijek

Certifikat jednomjesečne studentske IFMSA znanstvene razmjene na Odjelu za imunologiju i histologiju, Cordoba, Španjolska

SUDJELOVANJE U NASTAVI:

Demonstrator na Katedri za anatomiju i neuroznanost, Medicinski fakultet Osijek

OSTALE AKTIVNOSTI:

Tajnik studentskog zbora Medicinskog fakulteta Osijek

Provođenje radionica o spolno prenosivim bolestima u srednjim školama, WAD, CroMSIC Osijek

Sudjelovanje na Tečaju kirurškog šivanja, CroMSIC Osijek

Akcija mjerenja krvnog tlaka i glukoze u krvi u sklopu dana hipertenzije, CroMSIC Osijek

Provođenje predavanja o najčešćim karcinomima u srednjim školama, mRAK kampanja, CroMSIC Osijek

Humanijada, SPORT MEFOS

Tečaj znanja i vještina, EMSA