

IZVANTJELESNA OPLODNJA I NOVOROĐENČAD IZ IZVANTJELESNE OPLODNJE U SRBIJI - DESET GODINA KASNIJE

GEORGIOS KONSTANTINIDIS, VESNA PAVLOVIĆ*

Udio živorođene novorođenčadi začete nekom od metoda izvantjelesne oplodnje (asistirane reprodukcije tehnologije - ART) u stalnom je porastu. U nekim europskim zemljama dostiže i 6%. U pokušaju da se ovaj zdravstveni i u krajnjoj liniji društveni problem riješi, mnoge zemlje su, uključujući zemlje regije bivše Socijalističke Federativne Republike Jugoslavije pa i Srbija, započele s financiranjem programa izvantjelesne oplodnje. U razdoblju od 1997. do 2011. godine, prema podacima ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) referirano je 5.919.320 ART (uključujući sve poznate metode). Podaci ne obuhvaćaju sve cikluse niti svu novorođenčad već samo prijavljene. U analiziranom periodu regija bivše SFRJ je spadala u grupu s djelomično prijavljenim podacima ili potpuno bez prijavljivanja. U europskim zemljama sa 100% pokrivenošću uočava se gotovo 100% porast broja ART s 765 ciklusa/milijun stanovnika na 1269 ciklusa/milijun stanovnika. U ovom trenutku u Srbiji se, prema procjeni autora ovog teksta, oko 0,7-1% djece rodi iz ART, uz napomenu da precizne evidencije o broju i vrstama ART još uvijek nema. S druge strane udio ove djece u najtežoj patologiji i neonatalnom mortalitetu je znatno veći. Usporedbom rezultata iz razdoblja 2007./2008. i 2013./2014. na Institutu za zdravstvenu zaštitu djece i omladine Vojvodine (IZZDIOV) u Novom Sadu u odnosu na ukupan broj novorođenčadi iz ART ciklusa značajno je manji.

Deskriptori: ASISTIRANA REPRODUKCIJSKA TEHNOLOGIJA, MORBIDITET NOVOROĐENČADI, MORTALITET NOVOROĐENČADI

Udio živorođene novorođenčadi začete nekom od metoda izvantjelesne oplodnje (asistirane reprodukcije tehnologije - ART) u stalnom je porastu. U nekim europskim zemljama doseže i 6% (1-3). U pokušaju da se ovaj zdravstveni i u krajnjoj liniji društveni problem riješi, mnoge zemlje su, uključujući zemlje bivše SFRJ pa i Srbiju, započele s financiranjem programa izvantjelesne oplodnje. Novorođenčad iz ART su grupa novorođenčadi sa potencijalno lošijim perinatalnim ishodom, prije svega zbog veće stope višeplođnih trudnoća, većeg broja prijevremenih porođaja i neželjenih posljedica same tehnike ART-a. Usprkos tome u Srbiji, ali i u drugim državama

iz bivše SFRJ vrlo su rijetki radovi koji se bave utjecajem ART na perinatalnu i neonatalnu statistiku.

ART u Europi, zemljama regije i Srbiji, pregled stavova u odnosu na novorođenčad iz ART i onu začetu prirodnim putem

Prema podacima ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) u petnaestogodišnjem periodu od 1997. do 2011. godine referirano je 5.919.320 ART uključujući IVF (in vitro fertilisation - klasična izvantjelesna oplodnja), ICS (intracytoplasmatic sperm injection - izvantjelesna oplodnja putem intracitoplazmatske insercije spermatozoida, FER (frozen embryo replacement - izvantjelesna oplodnja s vraćanjem smrznutih embrija) i ED (egg donation - izvantjelesna oplodnja sa doniranim jajnim stanicama), sa preko milijun novorođenčadi iz ovih ciklusa (1). Podaci ne obuhvaćaju sve cikluse niti svu novorođenčad, već samo prijav-

ljene. Regija bivše SFRJ spada u grupu s djelomično prijavljenim podacima (Slovenija, Hrvatska, Srbija, Crna Gora) ili potpuno bez prijavljivanja (Bosna i Hercegovina, Makedonija, Kosovo).

U zemljama sa 100% pokrivenošću uočava se gotovo 100% porast broja ART sa 765 ciklusa/milijun stanovnika na 1269 ciklusa/milijun stanovnika. Porast je značajno usporen nakon jednog desetljeća (oko 2008. godine). Udio žena starijih od 39 godina je u stalnom porastu. Postotak transfera jednog embrija - SET (singl embrio transfer) je u značajnom porastu dok je broj transfera tri i više embrija manji od 1% i u stalnom je padu.

Kao što je već spomenuto ukupan broj ciklusa je bio 5.919.320, broj porođaja 931.722, a broj novorođenčadi 1.154.386. Interesantno je da je broj porođaja iz ICSI tehnologije veći nego standardne IVF tehnologije (455.787:302.492), a nije zanemariv ni broj "FER" porođaja - 129.629 (1).

*Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. Georgios Konstantinidis,
pedijatar - neonatolog
Redovni profesor na Katedri za pedijatriju
Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Novom Sadu
Hajduk Veljkova br. 10, Novi Sad
E-mail: srbgeorgios@gmail.com

Tijekom 2012. godine neke zemlje regije u potpunosti dostavljaju podatke za EIM (European IVF Monitoring) - Slovenija koja ima tri ustanove koje se bave izvantjelesnom oplodnjom i sve dostavljaju podatke, Hrvatska - 13 i sve dostavljaju podatke, dok neke i dalje samo djelomično: Srbija - od 14 ustanova njih 8 dostavlja podatke i Crna Gora od 4 ustanove 3 dostavljaju podatke, dok od ostalih zemalja regije još uvijek nema podataka. Tijekom 2012. godine odnos broja IVF:ICSI je za Hrvatsku 1397:1655, Srbiju 564:1500, Sloveniju 1349:2396, a Crnu Goru 2:521 (2).

Postotak žena koje ostaju trudne (PR - pregnancy rate) od zemalja regije najmanji je u Hrvatskoj 26,7%, nešto veći u Sloveniji 31,8%, a najveći u Srbiji 35,3%. Postotak rođenja (DR - delivery rate) novorođenčadi iz ART u Hrvatskoj je veoma mali i iznosi 7,2%, u Sloveniji je 25,3, a u Srbiji 27,1%.

Što se broja ubačenih embrija tiče (artificijelnih višestrukih trudnoća) na nivou europskog prosjeka je samo Slovenija koja ima samo 1,2% trudnoća sa tri embrija (uz 59,2% sa dva embrija), Hrvatska 15,4% sa tri i 52,2% sa dva embrija, a Srbija u istom periodu (2012. godine) ima 46,5% sa tri embrija i 24,1% sa dva embrija (2). Stavovi oko toga ima li asistirana reprodukcija negativnih posljedica na zdravlje djece začete na ovaj način su još uvijek podijeljeni.

Potvrđena činjenica je da je mrtvorodenost kao najlošiji perinatalni ishod, u ART 4 puta češća nego u prirodno začetim trudnoćama (3). Dokazano je i da je učestalost prijevremenog porođaja veća kod djece začete ART, kao i da je ova pojava neovisna od toga radi li se o jednoplodnim ili višeploidnim trudnoćama. Tako su u meta analizi McDonald i suradnici zaključili da je rizik za prijevremeni porođaj kod jednoploidnih trudnoća iz ART 1,52 do 2,27 puta veći u odnosu na prirodno začete trudnoće, dok je rizik da se rodi dijete sa malom tjelesnom masom veći za 2,65 puta (4). Slične, statistički značajne podatke, isti autori su dobili i za višeploidne ART trudnoće u odnosu na višeploidne trudnoće začete prirodnim putem (5).

Također, epigenetski fenomeni, poput genomskog "imprintinga" češće se sreću kod novorođenčadi iz ART-a (6). U najvećoj studiji koja je provedena u SAD, kod 6,2% ove novorođenčadi uočene su major kongenitalne malformacije (značajna kongenitalna strukturna ili kromosomska anomalija), nasuprot 4,4% novorođenčadi sa major malformacijama koja su spontano začeta. Najčešće su bile uočene kongenitalne malformacije srčanožilnog i mišićnokoštanog sustava i određeni sindromi (npr. Angelmanov i Beckwith-Wiedemannov sindrom) (7). Međutim, studija provedena u Finskoj nije uočila značajnu razliku u učestalosti kongenitalnih malformacija, izuzev rascjepa nepca (8). Primjena tehnologije intracitoplazmatske injekcije sperme (ICSI) vjerojatno ne povećava rizik od kongenitalnih malformacija (9, 10). Za sada nije utvrđen jasan uzrok eventualne veće učestalosti kongenitalnih malformacija, ali postoje mišljenja da je mogući uzrok produžena izloženost embrija mediju kulture.

Trenutno općeprihvaćen i vladajući stav je da je većina neželjenih posljedica povezana sa ART-om prouzročena prijevremenim porodom, višeploidnom trudnoćom ili intrauterinim zastojeom rasta, kao i uzrocima infertiliteta i starosnom dobi majki djece začete na ovaj način. U tom kontekstu to su i razlozi za češću mrtvorodenost i viši rani neonatalni mortalitet (11). S druge strane, većina istraživanja su pokazala da ne postoji značajna razlika u mortalitetu i strukturi morbiditeta između djece začete ART-om i djece začete prirodnim putem, a koja su iste gestacijske starosti (12).

Novorođenčad iz izvantjelesne oplodnje u Srbiji

U Republici Srbiji je oko 20% bračnih parova bez djece i ovaj postotak i dalje raste. ART se u Srbiji intenzivnije počeo primjenjivati u zadnjem desetljeću, a u posljednjih sedam godina država je uzela učešće u financiranju programa asistiranog reprodukcije u slučajevima bračnog steriliteta, tako da je sve veći broj djece začete na ovaj način. U ovom trenutku u Srbiji se, prema procjeni autora ovog teksta, oko 0,7-1% djece rodi iz ART,

uz napomenu da precizne evidencije o broju i vrstama ART još uvijek nema. S druge strane učešće ove djece u najtežoj patologiji i neonatalnom mortalitetu je proporcionalno znatno veće (13).

Gotovo istovremeno s pojavom ART u Srbiji, prema službenim statističkim podacima počinje rasti broj prijevremenih poroda, a također počinje rasti i broj carskih rezova. S obzirom na ukupan broj ART novorođenčadi moguće je da ona utječu na postotak ukupnog broja prijevremeno rođene djece u Srbiji. Što se tiče carskih rezova s obzirom na veliki porast u zadnjem desetljeću, sa 15% 2007. na preko 25% 2016. godine, malo je vjerojatno da ART trudnoće imaju presudan statistički utjecaj na ovaj pokazatelj. Ipak, da ih ne treba u potpunosti zanemariti svjedoči i jedna od rijetkih studija o ovoj problematici u Srbiji, gdje je nađeno da su gotovo sva novorođenčad iz ART trudnoća u periodu od 2007. do 2011. godine hospitalizirana na Odjelima intenzivne njege u Srbiji, rođena carskim rezom (13).

Prema službenim statističkim podacima izvjesno je da na veliki i rastući broj mrtvorodenčadi ART također ima negativan utjecaj. Naime, već spomenuta činjenica da je mrtvorodenost u ART višestruko češća nego u prirodno začetim trudnoćama, svakako doprinosi povećanju ovog negativnog pokazatelja perinatalne statistike. Navedeno se posebno odnosi na veće perinatalne centre tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite gdje se gotovo sve mrtvorodenosti i prijevremeni porođaji prije navršenog 28. tjedna gestacijske starosti (GS) i događaju. Ovaj utjecaj je, za sada, mali i u široj medicinskoj javnosti neprepoznat. Međutim s obzirom na sve veći broj financiranih ciklusa izvantjelesne oplodnje od strane Republike, Autonomne Pokrajine, ali i lokalnih samouprava i samih bračnih parova, vrlo je vjerojatno da će uskoro pokazati i statistički značajan upliv.

U ovom trenutku se ukupan broj ciklusa izvantjelesne oplodnje u Srbiji bliži brojcima od 1500. Sa sadašnjom uspješnošću koncepcije i živorodenosti od oko 27% to znači godišnje oko 500 novorođenčadi sa značajno većim

rizikom za mrtvorođenost, prijevremeni porođaj i patološka stanja koje on sa sobom nosi.

Analiza morbiditeta novorođenčadi iz ART trudnoća nije pokazala značajnu razliku u odnosu na opću populaciju prijevremeno rođene novorođenčadi bliske gestacijske starosti i porođajne tjelesne mase. Glavni razlog za prijem i liječenje na Odjelima ustanova tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite je respiratorni distres sindrom (RDS) - preko 90%, sa svojim komplikacijama: plućnom hemoragijom i sindromima "curenja zraka", kao i intrakranijalno krvarenje (HIC) - perintraventrikularno krvarenje kod više od polovine novorođenčadi primljene na Odjele intenzivne njege i terapije (31). Nešto veća učestalost kongenitalnih anomalija, prije svega kardiovaskularnog sustava, u rijetkim studijama na prostoru Srbije u skladu je s većinom objavljenih radova, u odnosu na učestalost kongenitalnih anomalija u populaciji novorođenčadi začelih ART-om (7). Uočen je i statistički značajno veći mortalitet novorođenčadi začete izvantjelesnom oplodnjom (više od 20%) na Odjelima intenzivne njege i terapije koji se može objasniti, prije svega, ekstremnom nezrelošću.

Usporedbom rezultata iz razdoblja 2007./2008. s razdobljem 2013./2014. na Institutu za zdravstvenu zaštitu djece i omladine Vojvodine (IZZZDIOV) u Novom Sadu u odnosu na ukupan broj novorođenčadi iz IVF ciklusa značajno je manje novorođenčadi na Odjelu intenzivne njege i terapije (ova razlika je gotovo izvjesno statistički značajna, ali bez konkretnih brojki obzirom na spomenutu nepotpunost podataka prije svega u odnosu na točan broj ciklusa). Također, značajno manje je bilo višeplođnih trudnoća, a novorođenčad su bila veće gestacijske starosti i veće tjelesne mase. Ipak, generalno gledano - "ART" novorođenčad su i u drugom periodu (2013./2014.) povećavala broj prijevremeno rođene novorođenčadi male, veoma male i ekstremno male porođajne mase, pa time i ukupni perinatalni i neonatalni morbiditet i mortalitet.

I u rijetkim studijama u Srbiji su se novorođenčad iz izvantjelesne oplodnje pokazala kao grupa sa lošijim perinatalnim ishodom. Potrebno je još jednom naglasiti da se radi o vrlo selektiranom uzorku novorođenčadi liječenoj na Odjelima intenzivne njege i terapije.

Zaključak

Perinatalna vitalna i morbiditetna statistika koja je u Srbiji u načelu nekonzistentna i nepotpuna, posebno je nedostatna u dijelu koji se odnosi na izvantjelesnu oplodnju i specifičnosti ove reproduktivne tehnologije. Iako je, općenito uzevši, broj novorođenčadi iz ART-a relativno mali, negativni utjecaj na sve pokazatelje perinatalne statistike nije više zanemariv i treba mu posvetiti posebnu pažnju s obzirom na uočene specifičnosti i mogućnosti utjecaja na njih. Tako bi se bolje i efikasnije planirala i organizirala zdravstvena zaštita i praćenje ove sve više zastupljene populacije pacijenata, posebno sa aspekta ranog razvoja i daljnjeg i dugoročnijeg praćenja ove djece.

Kratice:

ART - Asistirane reproduktivne tehnologije
 ESHRE - European Society of Human Reproduction and Embryology
 IVF - In vitro fertilizacija
 ICSI - Intracitoplazmatska injekcija sperme
 FER - Frozen embryo replacement - izvantjelesna oplodnja sa vraćanjem smrznutih embrija
 ED - Egg donation - izvantjelesna oplodnja sa doniranim jajnim stanicama
 SET - Single embryo transfer
 EIM - European IVF Monitoring
 GS - Gestacijska starost
 RDS - Respiratorni distres sindrom
 HIC - Haemorrhagia intracranialis

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ All authors have completed the *Unified Competing Interest form* at www.icmje.org/coi_disclosure.

pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

1. C. Calhaz-Jorge C, de Geyter MS, Kupka et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE. The European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Human Reproduction, Volume 31, Issue 8, 1 August 2016; 1638-52, <https://doi.org/10.1093/humrep/dew151>.
2. AP Ferraretti K, Nygren A, Nyboe Andersen et al. Trends over 15 years in ART in Europe: an analysis of 6 million cycles The European IVF-Monitoring Consortium (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Human Reproduction Open, Volume 2017, Issue 2, 12 July 2017; hox012, <https://doi.org/10.1093/hropen/hox012>.
3. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2013 Assisted Reproductive Technology National Summary Report. Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services; 2015.
4. Zeitlin J, Mohangoo AD, Delnord M, Cuttini M. EURO-PERISTAT Scientific Committee. The second European Perinatal Health Report: documenting changes over 6 years in the health of mothers and babies in Europe. J Epidemiol Community Health 2013; 67: 983-5.
5. Corchia C, Da Frè M, Di Lallo D, Gagliardi L, Macagno F, Carnielli V, Miniaci S, Cuttini M. Mortality and major morbidities in very preterm infants born from assisted conception or naturally conceived: results of the area-based ACTION study. BMC Pregnancy and Childbirth 2014; 14: 307.
6. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Murphy KE, Beyene J, Ohlsson A. Knowledge Synthesis Group. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009; 146: 138-48.
7. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Ohlsson A, Beyene J, Murphy KE. Knowledge Synthesis Group. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010; 148 (2): 105-13.
8. Vermeiden JP, Bernardus RE. Are imprinting disorders more prevalent after human in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection? Fertil Steril. 2013; 99: 642-51.

9. Fauser BC, Devroey P, Diedrich K, Balaban B, Bonduelle M, Delemarre-van de Waal HA et al. Health outcomes of children born after IVF/ICSI: a review of current expert opinion and literature. *Reprod Biomed* 2014; 28: 162-82.
10. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, Okun N, Sierra S. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014; 36: 64-83.
11. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Söderström-Anttila V, Nygren KG et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2013; 19: 87-104.
12. Pinborg A1, Loft A, Schmidt L, Andersen AN. Morbidity in a Danish national cohort of 472 IVF/ICSI twins, 1132 non-IVF/ICSI twins and 634 IVF/ICSI singletons: health-related and social implications for the children and their families. *Hum Reprod.* 2003; 18 (6): 1234-43.
13. Konstantinidis G, Spasojević S, Kostić-Todorović M. Newborns from in vitro fertilization conceived pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23 (13): 110-2.

Summary

ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY AND NEWBORNS FROM ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY IN SERBIA - TEN YEARS LATER

Georgios Konstantinidis, Vesna Pavlović

The percentage of live-born infants conceived with some of the methods for assisted reproductive technology (ART) is in a constant growth. In some European states the percentage goes up to 6%. In the attempt to solve this health and social issue many states, among them the states from the former SFRY (Social Federative Republic of Yugoslavia) including the Republic of Serbia, have started financing programmes for external fertilizations. In the period from 1997 to 2011, by the information collected by ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) there was 5.919.320 ARTs reported (including all known methods). In the analyzed period the region of the former SFRY falls into the group with the partially registered information or in the total absence of registering information. In the European states with a 100% coverage there is an almost 100% increase of ART from 765 cycles per million inhabitants to 1296 cycles per million inhabitants. In this moment, in the Republic of Serbia, about 0.7-1% children are born from ART, but it should be noted that a precise record about the number and type of ART does not exist. In the other hand, the participation of these children in the toughest pathology and neonatal mortality is higher. By comparing the results from 2007/2008 with 2013/2014 in the Institute for healthcare of children of Vojvodina in Novi Sad and comparing them with the total number of newborns from the ART cycle is significantly smaller in the Intensive care unit.

Descriptors: IN VITRO FERTILIZATION, MORBIDITY OF INFANTS, MORTALITY OF INFANTS

Primljeno/Received: 26. 2. 2018.

Prihvaćeno/Accepted: 19. 3. 2018.