

ISHODI TRUDNOĆE NAKON MEDICINSKO POTPOMOĞNUTE OPLODNJE

Melkić, Edin

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:118466>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

**FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA RIJEKA
PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ PRIMALJSTVO**

Edin Melkić

**ISHODI TRUDNOĆE NAKON MEDICINSKI POTPOMOGNUTE OPLODNJE
(MPO); KBC RIJEKA**

ZAVRŠNI RAD

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

**FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA RIJEKA
PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ PRIMALJSTVO**

**ISHODI TRUDNOĆE NAKON MEDICINSKI POTPOMOGNUTE OPLODNJE
(MPO); KBC RIJEKA**

ZAVRŠNI RAD

MENTORICA:
Izv. prof. Tea Štimac, dr. med

STUDENT:
Edin Melkić

Rijeka, 2021.

Mentorica završnog rada: izv. prof. Tea Štimac, dr. med

Završni rad obranjen je dana _____ u/na _____, pred
povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

Zahvala

Velika zahvala mentorici prof. Tea Štimac, dr. med za pomoć pri izradi završnog rada i provedbi istraživanja. Također, veliku zahvalu dugujem svim osobama koje su na bilo koji način pružile pomoć u cjelokupnom istraživanju, prikupljanju podataka, pisanju završnog rada. Veliko hvala mojim roditeljima na svemu što su mi pružili u životu pa tako i mogućnosti studiranja i završetka preddiplomskog studija. Hvala svim bliskim mi osobama, prijateljima/prijateljicama i kolegama/kolegicama na pruženoj moralnoj i emocionalnoj podršci kroz sve godine studiranja i kroz proces pisanja završnog rada. Hvala svim profesorima, docentima, doktorima, predavačima na udijeljenom vremenu i trudu te pruženom znanju. Lijep i zanimljiv period kojeg ću pamtit po onim lijepim trenucima. Hvala!

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. NEPLODNOST	2
1.1.1. DEFINICIJA NEPLODNOSTI	2
1.1.2. DIJAGNOZA NEPLODNOSTI	2
1.1.3. POVIJEST MPO	3
1.1.4. EPIDEMIOLOGIJA I DEMOGRAFIJA	3
1.2. VRSTE METODA MEDICINSKI POTPOMOŽNE OPLODNJE	6
1.2.1. IN-VITRO FERTILIZACIJA	
1.2.2. INTRAUTERINA INSEMINACIJA I INTRACITOPLAZMATSKA INJEKCIJA	8
1.3. KOMPLIKACIJE KOD MPO	10
1.3.1. MATERALNE KOMPLIKACIJE	10
1.3.1.1. DIJABETES	10
1.3.1.2. HIPERTIREOZA	11
1.3.1.3. HIPERTENZIJA	12
1.3.2. OPSTETRIČKE KOMPLIKACIJE	12
1.3.3. IVF KOMPLIKACIJE	13
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	15
3. ISPITANICI I METODE	17
4. POSTUPAK I ETIČKI ASPEKTI ISTRAŽIVANJA	19
5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA	21
6. RASPRAVA	26
7. ZAKLJUČAK	29
8. SAŽETAK	31
9. SUMMARY	34
POPIS LITERATURE	37
PRILOZI	40

1. UVOD

1.1. NEPLODNOST

1.1.1. DEFINICIJA NEPLODNOSTI

Definicija neplodnosti prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji glasi „bolest reproduktivnog sustava definirana neuspješnim začećem kliničke trudnoće nakon 12 mjeseci ili više nakon spolnog odnosa bez zaštite ili kontracepcije“. Sterilitet je totalna nemogućnost razmnožavanja (0).

Naime neplodnost je prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) bolest reproduktivnog sustava definirana kao nemogućnost postizanja kliničke trudnoće nakon 12 ili više mjeseci bez korištenja zaštite ili dulje od 6 mjeseci ako je žena starija od 35 godina; ili žena može ostati trudna, ali ima stalne pobačaje. Čimbenici koji utječu na neplodnost su različiti kod muškaraca i kod žena. Primarni uzroci neplodnosti su poremećaj sjemena (35%), smanjena rezerva u jajniku ili poremećaj ovulacije (20%), poremećaji jajovoda i bolesti zdjelice (30%), abnormalnosti cervikalne sluznice (<5%) i neotkriveni čimbenici (10%). Kod muškaraca je najčešći uzrok lošija kvaliteta spermija odnosno sjemena. Riječ je o morfologiji spermija te njihovom broju i pokretljivosti. Kod žena najčešći uzrok neplodnosti su rjeđe ovulacije te samim time nedostatak jajnih stanica. Također, česti uzroci neplodnosti kod žena su kasna reprodukcijaska dob, oštećeni jajovodi, anovulacija, smanjena ovarijska rezerva, amenoreja te endometrioza (0).

Postavljanje dijagnoze započinje uzimanjem detaljne anamneze, pregledom te savjetovanjem oba partnera. Žena se obrađuje na poremećaje ovulacije i jajovoda te bolesti zdjelice, dok muškarac obrađuje i testira na poremećaje sjemena. Isto tako postoje i udruženi faktori neplodnosti te idiopatska neplodnost kod koje se još uvijek ne pronalazi razlog neplodnosti (0).

1.1.2. DIJAGNOZA NEPLODNOSTI

Vrhunac godina plodnosti kod žena je 25 godina. Evaluacija je opravdana kod žena mlađih od 35 godina koje nakon 12 mjeseci nezaštićenih odnosa ne mogu zatrudnjeti ili kod žena starijih od 35 godina koje ne mogu zatrudnjeti nakon 6 mjeseci regularnih ne zaštićenih odnosa. Evaluacija počinje s detaljnom anamnezom oba partnera i fizičkim pregledom istih. Inicijalna evaluacija za neplodnost započinje procjenom sjemena muškarca; dokumentacija ovulacije pomoću tjelesne temperature, procjena progesterona u serumu 6 do 8 dana prije menstruacije; količina hormona štitnjače, evaluacija ženskog spolnog sustava histerosalpingografijom ili sonohisterografijom (0).

1.1.3. POVIJEST MPO

Medicinski potpomognuta oplodnja (MPO) datira još iz 1839. godine kada je začeto prvo dijete inseminacijom. Sto godina nakon, dolazi do prve uspješne oplodnje jajne stanice izvan ljudskog tijela. Kako su godine prolazile tako je i stopa uspješnosti medicinski potpomognute oplodnje rasla. Broj uspješnih postupaka to jest trudnoće je s vrlo niske stope uspješnosti, porastao na veoma visoku stopu uspješnosti. Taj skok se zbio radi poboljšanja kvalitete provedbe postupka, ali i napretka medicine te razvoja modernije opreme. Jedan od bitnih čimbenika koji su utjecali na uspješnost MPO je kontrolirana stimulacija jajnika, što znači umjesto jedne jajne ili ni jedne jajne stanice, uspješno se proizvede njih cca. desetak. Ostatak stanica se može zamrznuti i iskoristiti ponovno u slučaju neuspjeha prvog pokušaja. Naime neki od većih problema koji su bili u vrijeme početka razvoja medicinski potpomognute oplodnje jesu etičke i moralne vrijednosti. Te vrijednosti su se zalagale za mišljenje kako je bog taj koji stvara ljude i djecu, a ne doktor neprirodnim/umjetnim metodama. Smatralo se da je ljudska svrha dobivanje potomaka, a sama pomisao da će bi ljudska vrsta mogla propasti budi strah. Napretkom i razvojem svijeta i medicine, moralna i etička načela prihvatila su MPO. Prvo dijete začeto uz pomoć MPO rodilo se 1987. godine.

Trudnoća je začeta u prirodnom ciklusu bez indukcije ovulacije te je završena carskim rezom u 38.tjednu trudnoće (0,0,0).

Od 1978. godine kada je prva trudnoća pomoću MPO-a dovršena rođenjem zdravog novorođenčeta carskim rezom (Louis Brown) postupcima MPO-a je dosad rođeno milijun djece, odnosno 250.000 djece godišnje. Također, na godišnjoj bazi se sprovede više od 500.000 ciklusa. Uspjeh MPO-a jest rađanje živog i zdravog djeteta, a pojedinačni uspjeh po ciklusu je 12-35%. Pojedinačni uspjeh ovisi o metodi koja je odabrana, komorbiditetu, ženinoj dobi, reprodukcijskoj prošlosti, kvaliteti indukcije ovulacije, opremljenosti MPO centra, iskustvu osoblja i kvaliteti rada laboratorija za MPO. Akumulacijski uspjeh metoda u 4-6 ciklusa je 45-75% (0).

1.1.4. EPIDEMIOLOGIJA I DEMOGRAFIJA

Jedan od osam parova reprodukcijске dobi doživi neplodnost. Ova prevalencija je konstantna u svim razvijenim zemljama te postoje dokazi o njezinoj povijesnoj stabilnosti. Po definiciji ovo je dijagnoza svih parova reproduktivne dobi. Neplodnost se povećava s godinama i kod muškaraca i kod žena, ali dramatičnije kod žena. Muški faktor je odgovoran za 40% neplodnosti kod parova. U istoj mjeri je zastupljen i ženski faktor (40%). Ostatak slučajeva su ili kombinirani slučajevi neplodnosti oba partnera ili idiopatski slučajevi, što znači da im se ne zna uzrok. Suptilno smanjenje ženske plodnosti započinje već s 30 godina. Stopa neplodnosti se dramatično povećava nakon što žena napuni 37 godina te ne potpomognute oplodnje postaju ekstremno neuobičajene kad žene dosegne sredine 40-ih godina. Kod muškaraca također postoji suptilno smanjenje plodnosti koja započinje u 30-im godinama (0).

Posljednji prikupljeni demografski podaci za Republiku Hrvatsku nisu ohrabrujući. Depopulacija je razvidna. U prosjeku se rađa 1,35 djece po bračnom paru. Kod okvirno 40%

parova roditelji su u dobi od 32 do 35 godina s prosjekom rađanja prvog djeteta u cijeloj državi u dobi od 28,5 godina. Neplodno je 12 – 15% bračnih parova (oko 80.000) od kojih se 50% ne liječi. Godišnje se od neplodnosti na liječenje odluči oko 9.000 parova (60-70% njih) postupcima MPO (0).

1.2. VRSTE METODA MEDICINSKI POTPOMOŽNUTE OPLODNJE

Radi primjene MPO-a na širi spektar uzroka neplodnosti, vjerojatnost živorođenog djeteta nakon ciklusa hormonalne stimulacije povećala se sa 6% koja je bila 1985. godine, na 37% u 2014.-oj godini. Ukoliko je MPO primijenjen kod žena mlađih od 35 godina vjerojatnost za uspjeh je izrazito velika. Za uspješnu promjenu, odnosno češći uspjeh MPO-a i bolje rezultate zaslužni su: poboljšanje laboratorijskih metoda, bolji putevi prikupljanja i tehnike prijenosa stanica (0).

1.2.1. IN-VITRO FERTILIZACIJA

Kulminacija velikog broja znanstvenih radova dovela je do prvog živorođenog djeteta putem inkubacije spermija i jajne stanice izvan majke kojoj su odstranjena oba jajovoda te implantiran embrij u maternicu (Steptoe Edwards, 1987). Početno iskustvo s in-vitro fertilizacijom (IVF-om) uključivalo je žene s različitim bolestima jajnika koje se nisu mogle kirurški izliječiti niti ispraviti. Utvrđena je djelotvornost IVF-a kod žena koje su imale raznovrsne uzroke neplodnosti kao što su neprohodnost jajovoda, teška neplodnost muškog partnera, smanjena rezerva jajnika, ovulacijska disfunkcija, endometrioza, idiopatska neplodnost, zatajenje jajnika, uterini faktori (0,0).

Čimbenici koji utječu na uspješnost IVF-a su: dob majke, rezerva jajnika, *Body mass indeks* (BMI), pušenje duhanskih proizvoda i konzumiranje alkohola, trajanje neplodnosti te ranije neuspješne trudnoće. Od navedenih čimbenika možemo izdvojiti dob majke kao jedan od onih čimbenika na koje se ne može utjecati. Poznato je da je stopa začeca najveća u žena dobi 25 i 35 godina. Porastom dobi smanjuje se i ukupan broj uspješno izvedenih IVF postupaka (0). Tako je postotak ciklusa IVF-a koji rezultiraju živorođenim djetetom u žena mlađih od 35 godina 47,9%, za one u dobi od 35 do 37 godina 40,2%, od 38 do 40 godina

26,7%, od 41 do 42 godine 16,7%, a žene starije od 42 godine rodit će živorođeno dijete u svega 13% od svih ciklusa (podaci iz 2017. godine) (0).

Porastom dobi dolazi i do porasta bazalne razine FSH i pada AMH. Ti podatci o porastu razine FSH i padu AMH mogu ukazati na loš ishod stimulacije jajnika.

Stimulacija jajnika - Prvi korak IVF postupka obično uključuje upotrebu lijekova za plodnost kako bi se povećao broj jajnih stanica (folikula) koje se razvijaju u jajnicima i kako bi se kontroliralo vrijeme ovulacije. Režim stimulacije odabire se na temelju dijagnoze postavljene kod žene i protokola IVF centra. Također je moguće izvesti IVF bez stimulacije jajnika. Ovo je poznato kao „IVF prirodnim ciklusom“, „nestimulirana IVF“ ili „modificirani prirodni ciklus IVF“. Obično se uzima samo jedna jajna stanica. Međutim, velika većina IVF ciklusa IVF-a se u svijetu provodi s nekom vrstom stimulacije jajnika jer je prirodni IVF ciklus povezan s vrlo niskom stopom trudnoće (0).

Konvencionalnom IVF metodom primjenjuje se stimulacija gonadotropinom (75 IU do 600 IU FSH ili hMG), obično supkutano, približno 10 dana. Početna dnevna doza obično se kreće od 75 do 600 IU FSH ili hMG (humani menopauzalni gonadotropin - tj. pripravci koji sadrže i 75 IU FSH i 75 IU LH). Početna doza uglavnom se određuje rezervom jajnika pacijentice i njezinoj dobi. Više doze se primjenjuju kod starijih pacijentica sa smanjenom rezervom jajnika, a niže doze su za pacijentice s robusnijom rezervom i za žene s PCOS-om. Tradicionalni protokol dugog ciklusa započinje regulacijom pomoću agonista gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH) dva tjedna prije primjene gonadotropina. Jednom kada se dokaže regulacija smanjenja s razinama estradiola <50 pg / ml, pacijentici se započinje sa stimulacijom gonadotropina, održavajući supresiju ovulacije svakodnevnom uporabom GnRH agonista. Međutim, sve češće se antagonist GnRH koristi za blokiranje spontane ovulacije nakon što se dogodi folikularni razvoj. Ovim „kratkim protokolom“ gonadotropini započinju

2. dan ciklusa, bez prethodne regulacije smanjenja, a antagonist se dodaje oko 6.-og dana stimulacije. Podaci podržavaju jednaku učinkovitost oba pristupa (0).

Vađenje jajne stanice - Otprilike 32 do 36 sata nakon ubrizgavanja hCG izvodi se postupak vađenja jajašaca. Liječnik umetne ultrazvučnu sondu u rodnicu, a zatim iglom izvuče jajašce iz svakog folikula. Postupak traje približno 15 do 30 minuta, ovisno o tome koliko je folikula prisutno. Izvodi se pod svjesnom sedacijom (0).

Oplodnja - Nakon postupka vađenja, jajašca se kombiniraju sa spermom u laboratorijskoj posudi. Na taj način dolazi do oplodnje jajne stanice. Općenito, približno 65 posto oocita se oplodi (0).

Prijenos embrija - Otprilike dva do pet dana nakon izvlačenja, jedno ili više oplodjenih jajnih stanica (embriji) stavlja se u maternicu žene pomoću tankog, fleksibilnog katetera umetnutog kroz vrat maternice. Najčešće se prijenos embrija vrši 3. ili 5. dan nakon uzimanja jajašaca. Mekani plastični kateter uvodi se što je nježnije moguće kako bi se minimaliziralo grčenje maternice; traumatični postupci prijenosa povezani su s nižim stopama uspjeha. Za ovaj postupak obično nije potrebna anestezija (0).

1.2.2. INTRAUTERINA INSEMINACIJA I INTRACITOPLAZMATSKA INJEKCIJA

Kada je riječ o muškoj neplodnosti, dvije su glavne tehnike koje se provode, a to su IUI i ICSI. Intrauterina oplodnja (IUI) postupak je u kojem se obrađena i koncentrirana pokretna sperma stavlja izravno u šupljinu maternice. Klinička primjena IUI temelji se na hipotezi da postavljanje velikog broja sperme visoko u reproduktivni trakt povećava vjerojatnost začeća. Minimalni zahtjevi za izvođenje postupka su ovulacija u IUI ciklusu, prohodnost barem jednog jajovoda, oplodnje s odgovarajućim brojem pokretnih spermija i odsutnost dokumentirane ili sumnje na aktivnu infekciju cerviksa, intrauterine maternice ili

zdjelice. IUI omogućuje spermiju da zaobiđe potencijalno neprijateljske cervikalne čimbenike, povećavajući tako broj spermija koji dobivaju pristup u šupljinu maternice (i oocita) (0).

Intracitoplazmatska injekcija sperme (ICSI) odnosi se na tehniku u kojoj se jedan spermij ubrizgava izravno u citoplazmu zrelog oocita. Ovaj postupak izvodi se kao dio ciklusa in-vitro fertilizacije (IVF) i pruža učinkovitu metodu za oplodnju kod muškaraca s neoptimalnim parametrima sjemena ili koji nisu doživjeli nikakve ili su pak doživjeli niske stope oplodnje nakon konvencionalne IVF. ICSI je prvi put primijenjen na ljudske spolne stanice 1988. godine.. Prvi put je korišten u slučajevima neuspjeha oplodnje nakon standardne IVF ili kada je bilo malo spermatozoida. Prve trudnoće zabilježene su u Belgiji 1992. godine. (0).

Kirurško vađenje spermatozoida iz testisa učinkovit je za muškarce s opstruktivnim/neopstruktivnom azoospermijom, disfunkcijom ejakulacije ili komplikacijama zbog liječenja karcinoma. MESA (engl. *Microsurgical epididymal sperm aspiration*) i PESA (engl. *percutaneously epididymal sperm aspiration*) su mikrokirurški načini prikupljanja epididimalnih spermija (0).

1.3. KOMPLIKACIJE KOD MPO

1.3.1. MATERALNE KOMPLIKACIJE

1.3.1.1. DIJABETES

Dijabetes ili šećerna bolest (*diabetes mellitus*, DM) je kronična bolest u kojoj su razine glukoze u krvi povećane. Hrana koju konzumiramo se pretvara u glukozu koju organizam pretvara u energiju. Gušterača (pankreas) proizvodi inzulin, hormon koji kontrolira razinu glukoze u krvi tako da omogućava ulazak šećera u stanice. Ukoliko su razine inzulina male ili ga skroz nema, šećer ne može ući u stanice te se tako povisuje razina šećera u krvi i dolazi do razvoja bolesti. Već postojeći dijabetes se može izraziti u 2 oblika. Tip I: inzulin ovisni dijabetes mellitus, Tip II: neinzulinski ovisni dijabetes mellitus. Gestacijski dijabetes mellitus (GDM) se dijagnosticira prvi put u trudnoći. Najčešće nastaje nakon 20.-og tjedna trudnoće zbog inzulinske rezistencije čiji nastanak potenciraju hormoni koje stvara posteljica (0).

Najozbiljniji ishod trudnoće s DM su fetalne abnormalnosti, makrosomija, pobačaj, mrtvorodeno dijete. Sve navedeno je jako ovisno o kontroli glukoze u krvi. Žene s GDM s hiperglikemijom i oskudno kontroliranim postojećim dijabetesom imaju značajno veću incidenciju na malformacije. Slaba glikemijska kontrola u ranoj trudnoći se udružuje s povećanim rizikom za kongenitivne srčane bolesti kod novorođenčadi. Značajnost dobre kontrole glukoze u krvi i snižen HbA1c u prekonceptijskom periodu smanjuje rizik od kongenitivnih abnormalnosti. Prekonceptijska folna kiselina bi se trebala uzimati 5mg/dan do 12.-og tjedna trudnoće. Takve žene vjerojatnije će razviti preeklampsiju i pod većim su utjecajem za infekcije. Trudnoća je stanje fiziološke netolerancije na glukozu i rezistentnost na inzulin, ciljana organska zahvaćenost je u velikom riziku od pogoršavanja. Početni probir za zahvaćenost organa treba obaviti prije početka tretmana (retinopatija i nefropatija). Žene je potrebno informirati o utjecaju dijeta, tjelesne težine, vježbanja, riziku hipoglikemije,

nesvjesnosti te kako jutarnje mučnine utječu na kontrolu dijabetesa. Ženama s *Body Mass Indexom* (BMI) iznad 27kg/m² treba ponuditi savjete o gubitku na težini te pravilnoj prehrani i tjelovježbi prilagođenoj tjednima trudnoće (0).

GDM se može primijeniti na 3-6% žena. Incidencija je veća kod određenih etničkih grupa, starijih žena, pretilih žena te žena s dijabetesom u obiteljskoj anamnezi. Žene koje razviju GDM su u većem riziku od obolijevanja ne inzulinskog ovisnog dijabetesa (0).

Žene koje se planiraju podvrgnuti medicinski potpomognutoj oplodnji, a imaju DM bi trebale biti informirane o uspostavljanju dobre glikemijske kontrole prije začeća i trebale bi se nastaviti kontrolirati kroz cijelu trudnoću. Potrebno ih je educirati te im objasniti da će takav pristup i takva kontrola smanjiti rizik od pobačaja, malformacija, mrtvorodenosti i neonatalne smrti. Tretman treba biti odgođen sve dok se ne dosegne dobra glikemijska razina. Ako je sigurno osigurano, žene s dijabetesom koje planiraju trudnoću trebaju ciljati na održavanje HbA1c ispod 6.1% iako je to teško održivo. Kod nekih žena se s tretmanom treba započeti od razine koju je odredio multidisciplinarni tim. Ženama s DM treba ponuditi strukturirani edukacijski plan ukoliko do tada nisu bile educirane i nisu imale nikakve informacije (0).

1.3.1.2. HIPERTIREOZA

Poremećaj štitnjače je jedan od osnovnih problema endokrinih poremećaja koji utječe na žene reproduktivne dobi. Poremećaj štitnjače je udružen je s negativnim reprodukcijским ishodima kao što su rani pobačaji, prijevremeni porod, preeklampsija, intrauterini zastoj u rastu, mrtvorodenost, nepovoljni neonatalni ishodi. Žene koje znaju da imaju probleme sa štitnjačom trebaju testirati funkciju štitnjače prije tretmana MPO. Prijedlog specijaliste i prilagodbu lijekova treba primijeniti ukoliko su rezultati abnormalni. Žene s poremećajem štitnjače trebaju nastaviti uzimati lijekove te im se treba objasniti važnost učestalog kontroliranja funkcije štitnjače i prilagođavanja doze po potrebi. Tretiranjem hipertireoze

treba se ciljati na postizanje eutireoze sa što manjom mogućom dozom lijekova. Pri tretmanu žena s hipertireozom cilja se da razina hormona štitnjače bude na najnižem kraju normalnog, ispod 2,5 mU/l jer ta razina poboljšava stopu trudnoće te smanjuje prijevremene pobačaje. Žene s hipertireozom trebaju čekati najmanje 4 mjeseca nakon terapije radiojodom prije početka MPO. Trebalo bi s tim ženama porazgovarati o pouzdanoj kontracepciji. Dobro kontroliran poremećaj štitnjače ne predstavlja velik rizik za uspjeh MPO (0).

1.3.1.3. HIPERTENZIJA

Hipertenzija može biti primarna ili sekundarna. Tijekom trudnoće, žene s hipertenzijom su u većem riziku da razviju preeklampsiju, IUGR, abrupciju placente. Rizik od preeklampsije je 25%. Brojne studije ističu kako trudnoće začete MPO-om imaju veću vjerojatnost razvoja gestacijske hipertenzije i preeklampsije te da su vodeći uzrok mortaliteta i morbiditeta novorođenčadi i trudnica. Gestacijska hipertenzija je svaka ona hipertenzija koja se pojavi nakon 20.-og tjedna gestacije bez simptoma proteinurije ili bilo kakvih drugih obilježja preeklampsije (0).

Preeklampsija je visok tlak (RR 140/90mmHg) uz prisustvo proteina u urinu 2-3g (proteinurija) unutar 24 sata. Nakalemljena preeklampsija je povišen krvni tlak prije trudnoće uz pojavu proteinurije nakon 20.-og tjedna gestacije. Ukoliko se uz simptome preeklampsije pojave toničko-klonički grčevi onda je riječ o eklampsiji. Eklampsija se rijetko pojavljuje. Pojavnost je u 2-3% svih slučajeva preeklampsije. Zabrinutost postoji i radi uzimanja lijekova i njihove sigurnosti. Lijekovi s najviše sigurnih podataka su metyldopa, beta-blokatori i hidralazine. Ukoliko su lijekovi neefektivni, mogu se zamijeniti modificiranim preparatom nifedipine kao alternativa (0).

1.3.2. OPSTETRIČKE KOMPLIKACIJE

Glavne perinatalne komplikacije potpomognute oplodnje uključuju urođene malformacije, kromosomske aberacije, višeploidnu trudnoću i nedonošćad. Ranije studije i registri in-vitro oplodnje (IVF) pokazali su da nije bilo povećane učestalosti kongenitalnih malformacija u djece začete IVF / intracitoplazmatskom injekcijom sperme (ICSI). Međutim, velika australska studija otkrila je da je do jedne godine starosti učestalost kongenitalnih malformacija u djece s IVF / ICSI -om povećana u usporedbi s onima koja su prirodno začeta. Nekoliko je istraživača otkrilo lagani, ali povećani rizik od kromosomskih aberacija u djece s ICSI-jem. Višeploidna trudnoća glavni je uzrok povećanog perinatalnog mortaliteta zbog povećane učestalosti nedonošćadi i kongenitalnih malformacija. Čak i u jednoploidnoj trudnoći začetoj pomoću tehnologija potpomognute reprodukcije, povećava se rizik od prerano rođene djece i novorođenčadi male za gestacijsku dob (0).

Naime povećanje fetalnih komplikacija koje dolaze iz medicinski potpomognute oplodnje su dio povećanja placentalnih komplikacija, ponajviše u rastu fetusa, mrtvorodenosti i jatrogenih prijevremenih poroda. *Vasa previa* je nagliji fatalni ishod za fetus ako nastupi krvarenje iz nezaštićenih krvnih žila bilo to zbog prijevremenog puknuća vodenjaka ili tijekom poroda. Preko 50% novorođenčadi rođeno tijekom *vasa previa* zahtijeva transfuziju nakon poroda (0). Pregled posteljice nakon blizanačke i novorođenačke trudnoće uz MPO je pokazala veću incidenciju insercije pupkovine, uključujući *vasa previa* te se procjenjuje da pojavnost velemantozne pupkovine kod blizanaca uz IVF može biti veća za 10%. *Placenta previa/accreta* povećava rizik od fetalnih komplikacija tijekom trudnoće, pogotovo kod antepartalnih krvarenja, mrtvorodenih te prijevremenih poroda. Sveukupna incidencija *placente previe* je od kliničke značajnosti zato što se češće pojavljuje što je duža trudnoća koja je začeta MPO, nego li ona koja je začeta spontano, uz to neke studije sugeriraju da je povećanje rizika čak šest puta veće (0).

1.3.3 IVF komplikacije

Rizici in-vitro fertilizacije (IVF) - Najčešći zabilježen rizik udružen s IVF je višeplodna trudnoća. To može rezultirati komplikacijama u trudnoći, prijevremenim porođajima i stalnim medicinskim i razvojnim problemima za djecu. Iako IVF može biti neugodan tretman i događaj, većina žena nastavlja normalne aktivnosti u roku od jednog dana nakon što se podvrgnu liječenju (0).

Kao i kod mnogih medicinskih tretmana, uvijek postoji rizik od negativnih interakcija s lijekovima i nuspojava. Lijekovi za plodnost mogu imati brojne nuspojave, uključujući glavobolju, promjene raspoloženja, bolove u truhu, valunge i nadutost. IVF koji se smatra kirurškim zahvatom te nosi uobičajene rizike kao i sve operacije, uključujući reakciju na anesteziju, gubitak krvi, oštećenje tkiva i organa te infekciju (0).

Također postoji vrlo mali rizik da će neke žene pretjerano reagirati na hormonske lijekove koji se koriste za poticanje rada jajnika, ali ultrazvuk i nadgledanje hormona tijekom ove faze liječenja lijekovima obično osiguravaju predviđanje pretjerane reakcije i izbjegavanje rizika (0).

Procjena rizika bi se trebala raditi kao rutinska provjera plodnosti prije početka MPO. Procjena rizika trebala bi se sastojati od multidisciplinarnog tima zdravstvenih radnika koji bi se trebao sastojati od liječnika za plodnost, liječnika opće prakse, ginekologa, opstetričara i drugih specijalista (0).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj ovog istraživačkog rada je usporedba ishoda trudnoće kod trudnica iz skupine MPO (Medicinski potpomognute oplodnje) i ishoda trudnoće kod kontrolne skupine (spontana trudnoća)

Specifični ciljevi istraživanja su:

1. Trudnice iz skupine MPO će češće dovršiti trudnoću carskim rezom u usporedbi sa spontanom (kontrolnom) skupinom.
2. Trudnice iz skupine MPO će učestalije prijevremeno rađati u usporedbi sa spontanom (kontrolnom) skupinom.
3. Trudnice iz skupine MPO će češće imati više plodnu trudnoću u usporedbi sa spontanom (kontrolnom) skupinom.
4. Trudnice iz skupine MPO će rađati prvo dijete u kasnijoj životnoj dobi u odnosu na spontanu (kontrolnu) skupinu

3. ISPITANICI I METODE

U ovo istraživanje je uključeno 186 rođilja koje su rodile na Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničkog bolničkog centra Rijeka (KBC Rijeka) u razdoblju od 1. siječnja 2020 do 31. prosinca 2020.. Od 186 rođilja, 93 rođilje su u skupini MPO te 93 rođilje su u spontanoj (kontrolnoj) skupini. Kontrolna skupina začela je na prirodan način. Podaci su prikupljeni iz knjige rađaonskog protokola i knjige za vođenje statistike Klinike za ginekologiju i porodništvo KBC-a Rijeka. Prvu skupinu čine rođilje koje su začele uz pomoć MPO te drugu skupinu čine spontane trudnoće. Podaci koji su se prikupili su: anamneza rođilje, podaci o sadašnjoj trudnoći, podaci o bolestima u trudnoći, podaci o porođajnoj masi djeteta i ishodu trudnoće.

4. POTUPAK I ETIČKI ASPEKTI ISTRAŽIVANJA

U ovom retrospektivnom kohortnom istraživanju koristit će se podaci dobiveni uvidom u medicinsku dokumentaciju – Knjige rađaonskog protokola i Knjige za vođenje statistike Klinike za ginekologiju i porodništvo KBC-a Rijeka. Svi prikupljeni podaci koristit će se isključivo za potrebe izrade završnog rada na Fakultetu zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, preddiplomskog sveučilišnog studija Primaljstva pod naslovom „Ishodi trudnoće nakon medicinski potpomognute oplodnje (MPO); KBC Rijeka“.

Ovo istraživanje se provodi u skladu sa svim primjenljivim smjernicama, čiji je cilj osigurati pravilno provođenje istraživanja i sigurnost osoba koje sudjeluju u ovom znanstvenom istraživanju poštujući Osnove dobre kliničke prakse. Istraživanjem će biti osigurano poštivanje temeljnih etičkih i bioetičkih principa – osobni integritet (autonomnost), pravednost, dobročinstvo i neškodljivost – u skladu s Nürnberškim kodeksom i najnovijom revizijom Helsinške deklaracije.

5. REZULTATI

Uvidom u medicinsku dokumentaciju dobiveni su podaci koji su uneseni u Microsoft Excel tablicu te su obrađeni metodama deskriptivne statistike. Za razinu značajnosti uzelo se 95% ($p < 0,05$). Dobiveni podaci će biti prikazani tabelarno i grafički u nastavku rada. Svi dobiveni rezultati se odnose na 186 trudnoća. Skupina MPO obuhvaća 93 roditelje koje su začele pomoću medicinski potpomognute oplodnje, dok se spontana (kontrolna) skupina sastoji od 93 roditelje koje su začele prirodnim putem te su birane nasumice.

Način dovršenja poroda je prikazan u Tablici 1.

Istraživanje MPO skupine je prikazalo da od 93 trudnice njih 33(36%) je rodilo uz epiziotomiju dok je 41 (44%) trudnica rodila uz carski rez. Tablica 1. prikazuje veći postotak carskog reza u skupini MPO (44,09%), nego li u kontrolnoj skupini (26,08%) te da vaginalni porod prevladava u kontrolnoj skupini sa 73,12%, dok je u skupini MPO zastupljen u 55,91% slučajeva. Kod MPO skupine 26 (63%) trudnica je završilo trudnoću hitnim carskim rezom dok je 15 (37%) trudnica trudnoću dovršilo elektivnim carskim rezom. U kontrolnoj skupini je izvršeno 25 carskih rezova od kojih je 19 (76%) hitnih carskih rezova, dok je 6 (24%) završeno elektivnim carskim rezom. Podaci se među skupinama statistički razlikuju.

Tablica 1. Prikaz ishoda poroda

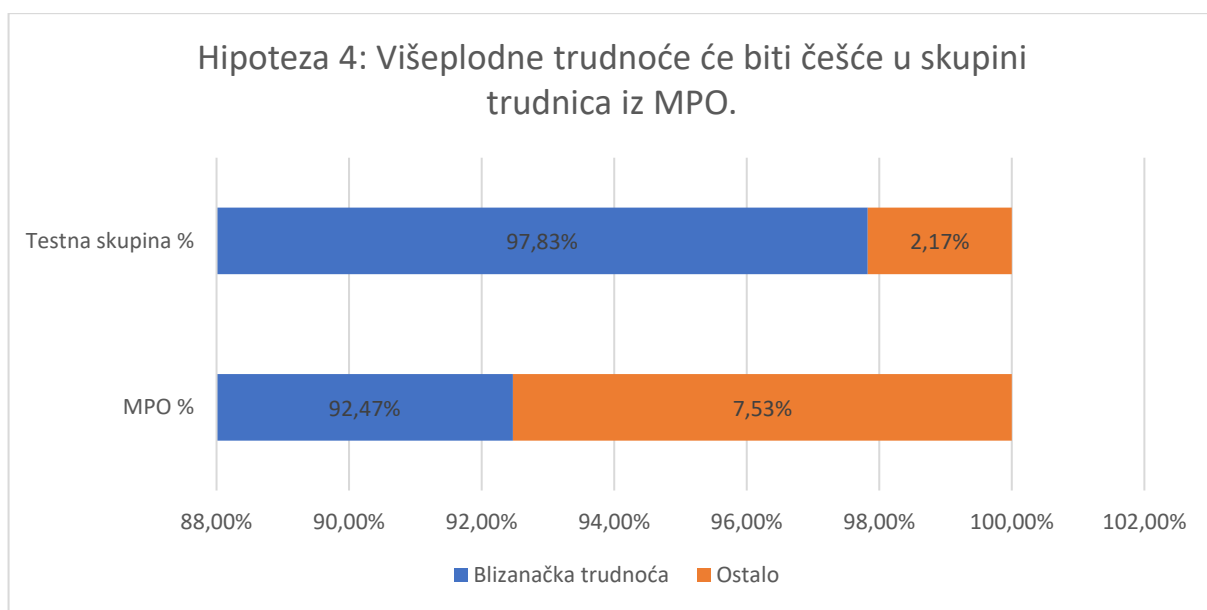
	Carski rez	Vaginalni porod
MPO	41 (44,09%)	52 (55,91%)
Kontrolna skupina	25 (26,88%)	68(73,12%)

Iz Tablice 2. vidljivo je da je u MPO skupini od 93 ispitanika njih 17 (18,28%) imalo prijevremeni porod, ostalih 76 (81,72%) je imalo terminski porod. Kod kontrolne skupine od 93 ispitanika bilo je 7 (7,61%) prijevremenih poroda, ostalih 85 (92,39%) je imalo terminsku trudnoću. Najčešći razlog prijevremenog poroda u MPO skupini je višeplodna trudnoća 5 (29,4%) , materalne komplikacije 4(23.5%), neonatalne komplikacije 2 (11.8%), te abnormalnosti posteljice 2 (11,8%). U kontrolnoj skupini najčešći razlog prijevremenog poroda su materalne komplikacije(preeklampsija,anemija,GDM 4(57.1%)), višeplodna trudnoća 1 (14,3%), neonatalne komplikacije 1 (14,3%). Podaci se među skupinama statistički razlikuju.

Tablica 2. Prikaz termina poroda

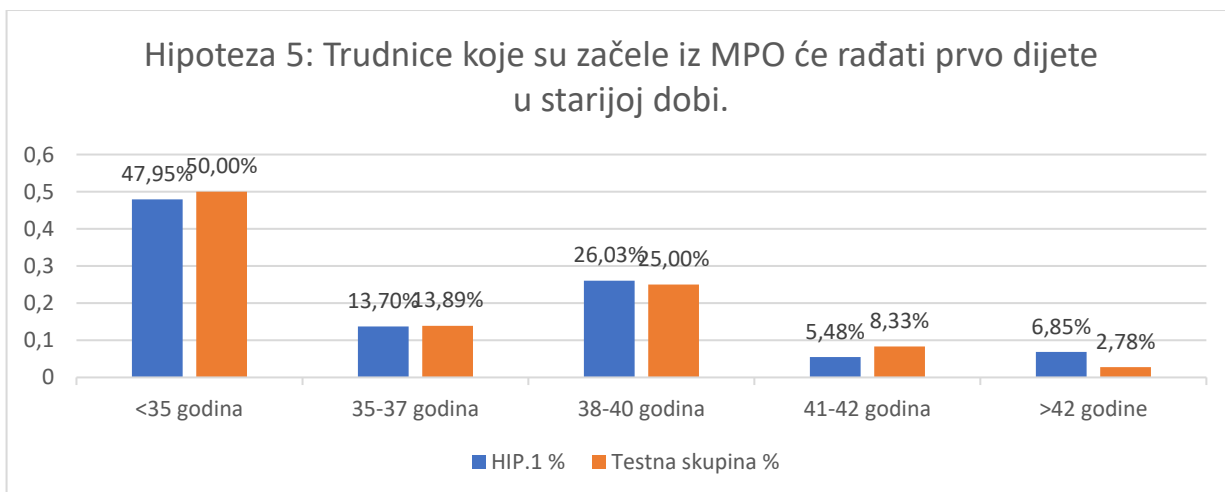
	Prijevremeni porod	Terminski porod
MPO	17 (18,28%)	76 (81,72%)
Kontrolna skupina	7 (7,61%)	85 (92,39%)

U skupini MPO od 93 žene čak 7 (7,53%) žena je imalo više plodnu trudnoću, dok su u kontrolnoj skupini od 93 žene, više plodnu trudnoću imale dvije žene (2,17%). Podaci se među skupinama se statistički razlikuju ($p < 0,05$) kao što je vidljivo na Grafu 1.



Graf 1. Razlika u učestalosti višeploidne trudnoće kod MPO i kontrolne skupine

U MPO skupini od 93 ispitanice njih 73 su prvorođene (nulipare), dok je u kontrolnoj skupini od njih 93, 36 prvorođene. Daljnjom analizom saznaje se da je iz MPO skupine njih 35 (47,95%) mlađe od 35 godina, dok je u kontrolnoj skupini njih 18 mlađih od 35 godina. Naime u MPO skupini dobnu granicu od 35 godina prelazi 38 ispitanica, a u kontrolnoj skupini dobnu granicu od 35 prelazi 18 ispitanica. Nije mjerodavno s obzirom na razliku ispitanika između skupina. Kao što je vidljivo na Grafu 2.



Graf 2. Grafički prikaz roditelja prema dobi

6. RASPRAVA

Dobro je poznato i ustanovljeno da je porod carskim rezom u većem postotku zastupljen kod trudnoće u skupini MPO, nego što je to kod spontane skupine, iako razlog povećanih kirurških intervencija nije jasan. Jedna mogućnost je da MPO trudnoće imaju veću vjerojatnost za opstetričke komplikacije koje zahtijevaju carski rez. Medicinski rizici su brojni kod trudnoće započete MPO-m te uključuju povećanu mogućnost preeklampsije, gestacijske hipertenzije, placentarne abnormalnosti te komplikacije tijekom poroda

Istraživanje koje se provelo u KBC-u Rijeka na Klinici za Ginekologiju i porodništvo prikazuje veći postotak carskog reza u skupini MPO (44,09%) u odnosu na kontrolnu skupinu (26,08%). Također rezultati su pokazali da je vaginalni porod prevladavao u kontrolnoj skupini sa 73,12%, dok je u skupini MPO učestalost vaginalnog poroda 55,91%, upravo o tome i govore ostala pronađena istraživanja. Istraživanje koje su proveli Judy E. Stern, i suradnici 2018. godine u radu „Fertility and sterility“ s razlogom da pojasne efekt medicinskog i opstetričkog faktora koji pridonosi carskom rezu te uspoređuju MPO trudnoće sa spontanim trudnoćama (0).

Također u ovom istraživanju ispostavilo se da žene koje su započele svoju trudnoću uz MPO su u većem postotku imale rizike za prijevremeni porod, iako se prijevremeni porodi dogode i kod spontane trudnoće. Postotak prijevremenog poroda kod spontane trudnoće je manji. Iz skupine MPO 18,28% trudnica je rodilo prijevremeno, a iz spontane skupine njih 7,61% je rodilo prijevremeno.

Kinesko istraživanje Xiaokui Yang-a i suradnika iz 2014. potvrđuje hipotezu da će trudnice iz skupine MPO učestalije prijevremeno rađati u usporedbi sa spontanom skupinom. Višestruka trudnoća značajno se povećava u MPO trudnoćama, u odnosu na spontane trudnoće. Sve veća učestalost i rizik od komplikacija kod majke je prisutna u skupini MPO, odnosno medicinski potpomognutim trudnoćama (npr. prijevremeni porođaj, *placenta previa*, gestacijski *diabetes mellitus*) te se nalaze u jednoplodnoj i blizanačkoj trudnoći. Veća stopa

carskog reza, dojenčad s malom porođajnom težinom i veća smrtnost dojenčadi također su češće prisutne kod MPO trudnoća (0).

S obzirom na to da je u istraživanju bila prevelika razlika među ispitanicima istraživanje jedne od hipoteza nije bilo moguće. Naime istraživanje na temu hoće li trudnice iz skupine MPO rađati prvo dijete u starijoj dobi slaže se s mnogobrojnim istraživanjima i rezultatima iz svijeta, ali i istraživanjima iz Hrvatske, Kao što je već poznato, povećanjem dobi se sve više javlja sterilitet, a samim time se povećavaju i materalne i opstetričke komplikacije. Rezultati su pokazali da je skupina MPO većim dijelom bila starije dobi. S obzirom na poboljšanje tehnika, a i same tehnologije prilikom MPO nije ni začuđujuće da se povećao broj prvorođene starije dobi. Upravo o tome govori i finsko istraživanje iz 2020. godine autora Barbuscia A. i suradnika (0). Naime jedno hrvatsko istraživanje iz 2007 godine uzelo je u obzir MPO trudnoće te kao cilj istraživanja istražiti razliku u perinatalnom ishodu jednoplodnih i blizanačkih trudnoća. Istraživanje je dokazalo da nije bilo razlike u paritetu ($\chi^2=0,0133$; $P=0,9081$), ali razlika je pronađena u prosječnoj dobi ($t=2,0486$; $P=0,0419$). Najveća razlika je nađena u učestalosti prijevremenog poroda te kao način dovršenja trudnoće je češći carski rez (21). Iako se rezultati razlikuju kod drugih država i bolnica većina ih ukazuje da upravo MPO trudnoća donosi znatno veći rizik za majku i za dijete te da višeplodna trudnoća snosi 20 puta veći rizik nego jednoplodna trudnoća. Upravo o tome govori istraživanje koje je obuhvatilo MPO trudnoće (N=2641) od 2006. do 2014. godine u usporedbi sa spontanom trudnoćama (N=5828). Utvrdili su da trudnoće začete in vitro oplodnjom (IVF) povezane sa značajno povećanom učestalošću gestacijskog dijabetesa melitusa, gestacijske hipertenzije, preeklampsije, intrahepatične kolestaze trudnoće, placente previje, abrupcije posteljice, adherencije posteljice, postporođajnog krvarenja, polihidramnija, prijevremenog poroda, niska porođajna težina. (22)

7. ZAKLJUČAK

Statističkom obradom dobivenih podataka u ovom istraživanju ispostavilo se da su veće šanse za dovršenjem trudnoće kirurškim putem, odnosno carskim rezom kod trudnica koje su začele putem medicinski potpomognute oplodnje. Time se potvrđuje prva hipoteza ovog istraživačkog rada „Trudnice iz skupine MPO će češće dovršiti trudnoću carskim rezom u usporedbi sa spontanom (kontrolnom) skupinom.“. Druga hipoteza „Trudnice iz skupine MPO će učestalije prijevremeno rađati u usporedbi sa spontanom (kontrolnom) skupinom.“ je također potvrđena obradom dobivenih podataka. Treća hipoteza „Trudnice iz skupine MPO će češće imati više plodnu trudnoću u usporedbi sa spontanom (kontrolnom) skupinom.“ je isto tako potvrđena. Četvrta hipoteza je upitna „Trudnice iz skupine MPO će rađati prvo dijete u kasnijoj životnoj dobi u odnosu na spontanu (kontrolnu) skupinu.“ radi nesrazmjera u podacima među dvjema skupinama. Sve potvrđene hipoteze su statističkom obradom podataka pokazale statistički značajne razlike u rezultatima između dvije skupine.

Razlozi koji potvrđuju hipoteze su brojni. Samo neki od njih su što su kod trudnica koje su začele uz pomoć MPO veće mogućnosti pojavnosti komplikacija, starija dob začeca, dodatni zdravstveni komorbiditeti i slično.

Ovo istraživanje može potaknuti daljnja istraživanja i usporedbe između MPO i spontanih trudnoća. Postoje mogućnosti istraživanja zastupljenosti MPO u različitim mjesecima i godinama kroz duži vremenski period. Daljnja istraživanja na ovu tematiku trebala bi uzeti u obzir veći broj podataka i trudnica u obje skupine, pridodati veću pozornost na zastupljenost komplikacija u trudnoći ili komorbiditeta prisutnih kod trudnica. Mogli bi se uspoređivati svi načini ishoda trudnoće i brojne druge stavke do kojih se može doći uvidom u knjige evidencija klinika za ginekologiju i porodništvo.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja:

Ispitati povezanost dob majke i pariteta, te ispitati način dovršenja trudnoće i vrijeme poroda (prijevremena ili terminska trudnoća)

Materijali i metode:

U ovom retrospektivnom kohortnom istraživanju koristit će se podaci dobiveni uvidom u medicinsku dokumentaciju – knjige rađaonskog protokola i knjige za vođenje statistike Klinike za ginekologiju i porodništvo KBC-a Rijeka. Prvu skupinu činiti će roditelje koje su začele MPO te drugu skupinu čine spontane trudnoće. Podaci koji će se prikupiti su: anamneza roditelje, podaci o sadašnjoj trudnoći, podaci o bolestima u trudnoći, podaci o porođajnoj masi djeteta i ishodu trudnoće. U ovo istraživanje je uključeno 186 roditelja koje su rodile na Klinici za ginekologiju i porodništvo od 1.siječnja.2020 do 31.prosinca.2020. Od 186 roditelja 93 roditelje su rodile iz MPO te 93 roditelje koje su rodile uz spontanu trudnoću

Rezultati:

Kod ispitivanih skupina, skupina MPO će češće trudnoću dovršiti carskim rezom odnosno kirurški ($p < 0,001$). Trudnice iz skupine MPO su prijevremeno rađale ($p < 0,001$). Trudnice iz skupine MPO imaju veću stopu učestalosti višeplođnih trudnoća ($p < 0,001$). Pokazalo se da od 93 ispitanika iz skupine njih 73 su prvorođke te da je od 73 njih 38 starije dobi od 35.godina,

Zaključci:

Trudnoće iz MPO su većinom majke starije životne dobi te prvorođke. Majke koje su začele uz MPO pod većim su rizikom od materalnih, opstetričkih i neonatalnih komplikacija te zahtijevaju intenzivnu antenatalnu i perinatalnu skrb. Za naredna istraživanja preporučam

širi spektar godina ili uzimanje uzorka u kojem su samo prvorotkinje u obje skupine ili da se filtrira odabir na temelju još nekih parametara.

Ključne riječi: *medicinski potpomognuta oplodnja, trudnice, spontana trudnoća, komplikacije u trudnoći*

9. SUMMARY

Research goal:

To examine the connection between mother's age and parity and to examine the way of finishing the pregnancy and parturition time (premature or term pregnancy)

Materials and methods:

In this retrospective cohort study I will be using data obtained by accessing and inspecting medical documentation - records of birth protocol and books for keeping statistics of the Clinic for Gynecology and Obstetrics of KBC Rijeka. First group will be made up of mothers who gave birth with medical assistance and the second group will be made up of mothers who had a spontaneous pregnancy. The data that will be collected is: maternity history, data on current pregnancy, data on diseases in pregnancy, data on the birth weight of the child and the outcome of pregnancy. This study included 186 mothers who gave birth at the Clinic of Gynecology and Obstetrics in the KBC Rijeka from January 1, 2020 to December 31, 2020. Out of 186 mothers, 93 mothers gave birth with MPO and 93 mothers who gave birth with a spontaneous pregnancy.

Results:

In the examined groups, the MPO group will more often complete the pregnancy by caesarean section or surgery ($p < 0.001$). Pregnant women from the MPO group gave birth prematurely ($p < 0.001$). Pregnant women from the MPO group have a higher incidence rate of multiple pregnancies ($p < 0.001$). Results show that out of 93 respondents from the group, 73 of them were first-born and that out of 73 of them, 38 were older than 35.

Conclusions:

Pregnancies from MPO are mostly elderly mothers and first-borns. Mothers who conceive with MPO are at higher risk of maternal, obstetric, and neonatal complications and

require intensive antenatal and perinatal care. For further research, I recommend a wider range of years or taking a sample in which only primiparous women are in both groups or to filter the selection based on some other parameters.

Key words: *medical assisted reproduction, pregnant women, pregnancy, complications in pregnancy*

POPIS LITERATURE

1. Dorlands Illustrated Medical Dictionary. 29th Edition, Saunders, Philadelphia 2000
2. Zegers-Hochschild F, Adamson G, Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, i sur. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology. Human reproduction. 2009. Dorlands Illustrated Medical Dictionary. 29th Edition, Saunders, Philadelphia 2000
3. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definition of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2008; 90:S60
4. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. Lancet. 1976 Apr 24;1(7965):880-2. doi: 10.1016/s0140-6736(76)92096-1. PMID: 58146.
5. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. Lancet. 1978 Aug 12;2(8085):366. doi: 10.1016/s0140-6736(78)92957-4. PMID: 79723.
6. Dubravko Habek, Ginekologija i porodništvo, drugo, pretiskano izdanje, Zagreb, Medicinska naklada, 2017
7. Emelia argyropoulos bachman MD, Infertility, Ferris clinical advisor 2021, 791-792.e2
8. Richard Paulson , Robert L Barbieri, Kristen Eckler; Patient education: In vitro fertilization (IVF) (Beyond the Basics), November 19, 2019. Available from:
https://www.uptodate.com/contents/in-vitro-fertilization-ivf-beyond-the-basics?search=in%20vitro%20fertilization&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
9. Kamath M.S., Bhattacharya S.: Demographics of infertility and management of unexplained infertility. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2012; 26: pp. 729-738.

10. Garmaz Filip, Način dovršenja trudnoće – poroda i perinatalni ishod trudnoća iz medicinski potpomognute oplodnje (MPO), <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:688895>
11. Richard Paulson , Robert L Barbieri, Kristen Eckler; Patient education: In vitro fertilization (IVF) (Beyond the Basics), November 19, 2019. Available from:
https://www.uptodate.com/contents/in-vitro-fertilization-ivf-beyond-the-basics?search=in%20vitro%20fertilization&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
12. Richard Paulson , Robert L Barbieri, Kristen Eckler; Patient education: In vitro fertilization (IVF) (Beyond the Basics), November 19, 2019. Available from:
https://www.uptodate.com/contents/in-vitro-fertilization-ivf-beyond-the-basics?search=in%20vitro%20fertilization&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
13. Lanzendorf SE, Maloney MK, Veeck LL, et al. A preclinical evaluation of pronuclear formation by microinjection of human spermatozoa into human oocytes. *Fertil Steril* 1988;49:835.
14. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340:17.
15. Kanna Jayaprakasan, Lucy Kean, *Clinical Management of Pregnancies following ART*, Chippenham, UK, Springer, 2017.
16. Aboulghar MA. Perinatal complications of assisted reproduction. *Croat Med J.* 2005 Oct;46(5):751-8. PMID: 16158467.
17. Oyelese Y, Catanzarite V, Prefumo F, Lashley S, Schachter M, Tovbin Y, Goldstein V, Smulian JC. Vasa previa: the impact of prenatal diagnosis on outcomes. *Obstet Gynecol.* 2004 May;103(5 Pt 1):937-42.

18. Stern, Judy E et al. "Factors associated with increased odds of cesarean delivery in ART pregnancies." *Fertility and sterility* vol. 110,3 (2018): 429-436.
doi:10.1016/j.fertnstert.2018.04.032
19. Xiaokui Yang, Ying Li, Changdong Li, Weiyuan Zhang, Current overview of pregnancy complications and live-birth outcome of assisted reproductive technology in mainland China, *Fertility and Sterility*, Volume 101, Issue 2, 2014
20. Barbuscia A, Martikainen P, Myrskylä M, Remes H, Somigliana E, Klemetti R, i sur. Maternal age and risk of low birth weight and premature birth in children conceived through medically assisted reproduction. Evidence from Finnish population registers. *Human Reproduction*. 2020;35(1):212-20.)
21. Vulić M, Roje D, Meštrović Z, Strinić T, Stipić I, Vrkić I. Is there Difference in Perinatal Outcome of Singleton and Twin Pregnancies after Assisted Conception: Two-Year Experience. *Acta clinica Croatica* [Internet]. 2013 [pristupljeno 19.09.2021.];52.(2.):241-245.
Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/111290>
22. Zhu, L. et al. Maternal and Live-birth Outcomes of Pregnancies following Assisted Reproductive Technology: A Retrospective Cohort Study. *Sci. Rep.* 6, 35141; doi: 10.1038/srep35141 (2016).

PRILOZI

Popis tablica:

Tablica 1. *Prikaz ishoda poroda, stranica 13*

Tablica 2. *Prikaz termina poroda, stranica 13*

Popis grafova:

Graf 1. *Razlika u učestalosti višeploidne trudnoće kod MPO i kontrolne skupine, stranica 14*

Graf 2. *Grafički prikaz roditelja prema dobi, stranica 15*