

Nosečnost in porod dvojčkov po postopku IVF-ET* Twin pregnancy and birth after IVF-ET procedure*

Sara Korošec**, Vinko Boc***

Ključne besede
fertilizacija *in vitro*
embrio prenos
dvojčki
nosečnost večplodna
porod
nosečnost, komplikacije

Key words
fertilisation *in vitro*
embryo transfer
twins
pregnancy, multiple
labor
pregnancy complications

Izvleček. V primerjalni študiji enoplodnih nosečnosti po zunajtelesni IVF-ET niso našli večjih razlik v poteku in izidu nosečnosti. Mnogoplodna nosečnost pa predstavlja že sama po sebi dejavnik tveganja za potek in izid nosečnosti in poroda. Njena pogostnost je pri zunajtelesni oploditvi približno dvajsetkrat večja kot pri naravni zanositvi, zato predstavlja enega večjih problemov nosečnosti in poroda po postopku IVF-ET. V naši raziskavi želimo ugotoviti, ali se potek in izid nosečnosti in poroda pri dvojčkih, spočetih po postopku IVF-ET, razlikuje od tistih po spontani zanositvi. V retrospektivno raziskavo smo vključili 731 preiskovank z dvoplodnim izidom nosečnosti, ki so rodile dvojčke od aprila 1987 do maja 1995. Našo preiskovano skupino predstavlja 94 mater z dvoplodno nosečnostjo in 188 novorojenčkov, spočetih po postopku IVF-ET. Raziskavo smo razdelili na kohortno in kontrolirano študijo. Pri kohortni študiji smo primerjali preiskovano skupino s celotno ljubljansko kohorto 637 mater z dvoplodno nosečnostjo in 1274 novorojenčkov po spontani zanositvi. Pri kontrolirani študiji pa smo primerjali preiskovano skupino s 93 materami z dvoplodno nosečnostjo in 186 novorojenčki po spontani zanositvi. Pri tej skupini so se matere ujemale s preiskovano skupino po starosti, pariteti in letu poroda. Primerjali smo potek in zaplete nosečnosti, potek, zaplete in izid poroda ter značilnosti novorojenčkov. V poteku nosečnosti nismo pri skupini mater IVF z dvoplodnim izidom nosečnosti ugotovili nič več hujših zapletov, kot so hipertenzija v nosečnosti, eklampsija, polisimptomatska gestoza, nosečnostna sladkorna bolezen in grozeči prezgodnji porod, kot pri kon-

Abstract. A comparative study of singleton pregnancies after an IVF procedure revealed no significant differences in the course or outcome of pregnancy. On the other hand, multiple pregnancy itself is a risk factor for the course and outcome of pregnancy and birth. Since it is approximately twenty times more frequent in medically assisted than in natural conception and therefore constitutes one of the major problems of IVF pregnancy and birth. The aim of our research was to determine whether the course and obstetric outcome of twin IVF pregnancy differs from those in natural conception. This retrospective study included 731 women with twin pregnancies who gave birth to twins between April 1987 and May 1995. We studied 94 twin pregnancy mothers and 188 newborns conceived by an IVF procedure. The research project was divided into a cohort and control study. In the former, the study group was compared to the entire Ljubljana cohort of 637 mothers with twin pregnancy and 1274 newborns born after natural conception. In the control study, we compared the study group to 93 twin pregnancy mothers and 186 newborns born after natural conception. Women in the study group and control group were matched for age, parity and birth year. The course and complications of pregnancy, the course, complications and outcome of birth, and the characteristics of newborns were analysed. The incidence of severe complications of pregnancy, such as hypertension, eclampsy, polysymptomatic gestosis, gestation diabetes and threatened pre-term labour, in the IVF group of mothers with twin pregnancy did not exceed that in the control group. The former

*Objavljeno delo je bilo nagrajeno s Prešernovo nagrado za študente v letu 1998.

**Sara Korošec, štud. med., Ginekološka klinika, Šlajmerjeva 3, 1000 Ljubljana.

***Vinko Boc, štud. med., Ginekološka klinika, Šlajmerjeva 3, 1000 Ljubljana.

trojni skupini. V primerjavi s kontrolno skupino smo ugotovili samo več krvavitev v prvem trimesečju in manj proteinurije. V poteku in izidu poroda smo v skupini IVF v primerjavi s kontrolno skupino ugotovili nižjo povprečno gestacijsko starost, več prezgodnjih porodov, več elektivnih in nujnih carskih rezov in nižjo povprečno težo novorojenčkov. Ženske, ki zanosijo po postopku IVF-ET in imajo dvoplodni izid nosečnosti, niso nič bolj ogrožene kot nosečnice po spontani zanositvi. Otroci se sicer rodijo nekoliko prej in so nekoliko lažji, vendar se obporodni izid novorojenčkov ne razlikuje od novorojenčkov po spontani zanositvi.

had, however, a higher rate of bleeding episodes in the first trimester, and less proteinuria compared to the control group. In addition, the IFV group showed a lower average gestation age, more premature labours, more elective and urgent caesarean sections and a lower average birth weight than the control group. Women with twin pregnancy as a result of IVF run no greater obstetric risk than pregnant women after natural conception. Their children may be born somewhat earlier and may have lower birth weight, yet the perinatal outcome of these newborns does not differ from that of children born after natural conception.

Uvod

Neplodnost

O neplodnosti govorimo, kadar se nosečnost ne pojavi v prvem letu normalnih spolnih odnosov 2- do 3-krat tedensko brez uporabe kontracepcije (1). Po oceni ima 8–10 % parov težave z neplodnostjo, ki v današnjem času narašča. Rast gre predvsem na račun naraščanja pogostosti vnetja rodil in spolno prenosljivih bolezni, odlašanja rojstva prvega otroka in boljših diagnostičnih in terapevtskih postopkov, ki omogočajo, da danes odkrijemo več primerov neplodnosti kot nekdaj (2–4). Danes ne obravnavamo več ločeno ženske ali moške neplodnosti, temveč le neplodni par kot celoto (1).

Vzrok neplodnosti je po podatkih SZO v 35 % ženska, v 25 % moški, v 25 % oba, 15 % pa je idiopatske neplodnosti. Pri ženskah je v razvitih državah najpogostejša idiopatska neplodnost (28 %), sledi neplodnost zaradi ovulacijskih motenj (24 %), sprememb na jajcevodih (22 %) in raznih zarastlin (12 %). Pri moških je neplodnost idiopatska v 49 %, sledijo varikokele (13 %) in idiopatske oligozoospermije (11 %). V nerazvitih državah prispeva moški večji delež k neplodnosti kot v razvitih (3, 5).

Postopek IVF-ET

Začetke postopka IVF-ET zasledimo že v letu 1944, ko je bilo prvič uspešno oplojeno človeško jajčece zunaj telesa (6), prva »deklica iz epruvete« pa se je rodila leta 1978 (3). Začetki postopka zunajtelesne oploditve na Ginekološki kliniki (GK) v Ljubljani segajo v leto 1983, prvi dvojčici pa sta se v Ljubljani rodili leta 1984 (7).

Indikacije so se iz začetnih indikacij, kot so dokončno okvarjeni ali odstranjeni jajcevodi, širile tudi na druge vzroke neplodnosti, kot so endometrioza, idiopatska neplodnost, imunološki vzroki neplodnosti, tuberkuloza rodil in moška neplodnost. Zadnje čase pa priporočajo ta poseg tudi po neuspešnem zdravljenju bolezni policističnih ovarijev (PCO) (4, 7–9, 10).

Po izbiri para se potek postopka nadaljuje s sproženjem ovulacije. Ker pri naravni ovulaciji ponavadi dobimo le eno zrelo jajčno celico, z različnimi postopki spodbudimo zorenje mnogih jajčnih foliklov hkrati, čemur sledi posrkanje njihovih jajčnih celic. Uporabimo klomifen citrat (Clomid) sam ali v kombinaciji z gonadotropini (horijev gonadotropin – HCG in človeški menopavzalni gonadotropin – HMG), gonadotropine same ali v kombinaciji z analogi hipotalamičnega gonadotropine sproščevalnega hormona (GnRH) ter kombinacijo gonadotropinov in ravnega hormona. Včasih se lahko uporabi tudi GnRH, a le v pulznem odmerjanju (8, 9). Klomifen kot kompetitivni zaviralec estradiola na hipotalamičnih receptorjih povzroči večje izločanje GnRH in s tem tudi gonadotropinov (luteinizirajočega hormona – LH in folikel spodbujajočega hormona – FSH). Danes je zdravljenje s klomifonom pretežno opuščeno. HMG in HCG povzročita zorenje mnogih foliklov, ki jih nato lahko posrkamo. Z odmerki skušamo čim bolj posnemati naravni cikel, da bi dobili kakovostne jajčne celice. Zorenje velikega števila foliklov ima za posledico veliko količino serumskega estradiola, kar lahko povzroči LH-vrh in prezgodnjo luteinizacijo foliklov, ki so zato slabše kakovosti. Analogi GnRH po načelu t. i. uravnavanja navzdol (angl. *down-regulation*) preko adenohipofiznih receptorjev zmanjšajo izločanje gonadotropinov (4, 11).

Sproženju ovulacije sledi posrkanje jajčnih celic. Danes uporabljamo pretežno transvaginalno tehniko, pri kateri skozi stranski forniks vagine uvedemo UZ-sondo s pritrjeno iglo, prebodemo forniks in s prosto roko vodimo iglo do ovarijskih foliklov. Drugega za drugim posemamo v epruvetke. Ta način je na GK v Ljubljani metoda izbire. Rast foliklov pred posrkanjem pa spremljamo z opazovanjem velikosti z UZ, določanjem serumskega estradiola in viskoznosti cervikalne sluzi (4, 9).

Sledi obdelava jajčnih celic in semena. Jajčne celice osamimo, speremo in inkubiramo, sveže seme pa ocenimo in kapacitiramo. Po 3 urah jajčeca oplodimo, vse skupaj prenesemo na posebna gojišča, naslednji dan pa preverimo oplojenost. Neoplojene ali nepravilno oplojene jajčne celice izločimo. Prenos zarodkov (iz angl. *embryo transfer* – ET) lahko sledi drugi dan, ko zarodek doseže stopnjo blastociste z 2–6 celicami ali pa četrty dan, ko doseže stopnjo morule (16 in več celic) (12). Pri nas prenesemo po 3 blastociste ali po 2 moruli. Slednje je koristno pri preprečevanju večplodne nosečnosti. Odvečne zarodke tudi pri nas danes zmrzujemo, da se lahko uporabijo v kasnejših ciklih (7, 13). Pri slabši kakovosti semena uporabimo postopek mikromanipulacije, ki se imenuje tudi intracitoplazemska spermalna injekcija – ICSI, pri katerem v citoplazmo jajčeca vbrizgamo semenčece. Postopek je uporaben pri oligo- in azoospermiji, saj zanj ne potrebujemo veliko semenčic. Pri azoospermiji lahko semenčeca operativno posemamo iz obmodka (MESA), perkutano (PESA) ali z odvzemom tkiva testisov (TESE) (7).

Zarodke vnesemo v maternično votlino s katetrom, ki vsebuje tudi gojišče. Prenos opravimo v ginekološkem položaju, bolnica pa lahko še isti dan zapusti bolnišnico (7).

Uspeh postopka je odvisen od zarodkovih, materinih, očetovih ter fizioloških dejavnikov nasploh.

Zarodkove dejavnike predstavljajo kakovost in število zarodkov. Na kakovost zarodka vpliva kakovost gamet (glede na morfološki izgled), pravi čas osemenitve in oploditve

ter prava sestava gojišča (4). Vitalnost zarodkov lahko ocenimo z merjenjem razmerja koncentracije piruvat : glukoza v celicah ter po velikosti in obliki blastomer (9). Danes ocenjujejo, da je približno 60 % zarodkov sposobnih vgnezdenja (11). Večje število prenesenih zarodkov nedvomno poveča število uspešnih postopkov, hkrati pa tudi poveča število večplodnih nosečnosti (4, 5, 14–18), ki pomenijo zaplet postopka (19). Da bi to preprečili, vse pogosteje težimo k prenašanju vedno manjšega števila vedno bolj kvalitetnih zarodkov (14), ki so na višji stopnji razvoja (7, 12, 19). Uspeh je pri odmrznjenih zarodkih slabši (9).

Materini dejavniki so starost ženske in funkcionalno stanje rodil, študije pa kažejo, da sodi stres med pomembne negativne dejavnike (20, 21). S starostjo spolne celice degenerirajo. Plodnost ženske se z leti zmanjšuje, raste pa tudi možnost genetsko nepravilnih zarodkov. Možnost vgnezdenja se po 40. letu zniža za več kot 50 %. Poveča se tudi število spontanih splavov (4, 9, 22, 23). Na srečo pa se z leti zmanjšuje število večplodnih nosečnosti (4, 20, 24). Najbolj tipična mati pri postopku je nekaj let starejša, pogosto poročena, bolj izobražena, ki kadi manj kot druge in ima za seboj manj nosečnosti in porodov (25, 26).

Od moških dejavnikov sta pomembna dejavnika kakovost (gibljivost, oblika) in število semenčec.

Fiziološki dejavniki so število dozorelih foliklov, kakovost lutealne faze in sprejemljivost endometrija, ki s starostjo ženske upada (4, 9, 20).

Ugotovili so, da sta stopnja zanositve in delež živorojenih pomembno višja pri ženskem kot pri moškem ali kombiniranem vzroku neplodnosti (22, 27).

Rezultat postopka po zanositvi je lahko enoplodna (60–80 %) ali večplodna nosečnost (15–25 %), ki ji sledi porod (65–80 %) ali spontani splav (20–30 %), v 3–5 % pa gre za ektopično nosečnost (5, 8, 24).

Na GK v Ljubljani so v letih 1983–1996 opravili 9.689 ciklusov zdravljenja pri 3.771 ženskah. Od tega so dosegli 1.281 nosečnosti, ki so se končale v 75 % primerov s porodom (84 % enojčkov, 13 % dvojčkov, 1 % trojčkov in 1 primer četverčkov), v 22 % primerov s splavom in v 3 % primerov z zunajmaternično nosečnostjo (22), kar se ujema z rezultati v svetu (4, 8, 19, 22).

Uspešnost postopka se ponavadi navaja kot delež zanositve ali delež živorojenih na stimulirani ciklus, pozitivno punkcijo jajčnika ali prenos zarodkov. Svetovna poročila 23 držav v letu 1995 govorijo o 14,9 % živorojenih na cikel zdravljenja. Slovenija s svojimi 15,1 % ne zaostaja za povprečjem (28). Z izračunom kumulativne stopnje nosečnosti ali rojstva živega otroka na določeno število ciklusov lahko ocenimo verjetnost zanositve oziroma rojstva. To je pomembno tudi zaradi finančnih omejitev pri poskusih.

Pri postopku so mogoči tudi zapleti. Ovarijski hiperstimulacijski sindrom (OHS) se pojavlja v 3–4 % stimulacij. Klinično se lahko kaže z zelo blagimi znaki, ki minejo z menstruacijo, pa vse do jajčnikov, večjih od 12 × 12 cm, s cistami, zasukom jajčnikov, ascitesom, hidrotoraksom, dihalno stisko, hemokonzracijo in motnjami strjevanja krvi, delovanja jeter in ledvic. V takih primerih je zaradi resne ogroženosti bolnic nujno bolnišnično

zdravljenje (8, 20, 29). Ob grozečem resnem OHS pri nas opravijo zgodnje posrkanje foliklov (terapevtsko posrkanje). Način izvedbe je enak kot pri zbiranju jajčec, le da jo opravimo 10–12 ur po dodatku HCG in le na enem jajčniku. Tako na naši GK v Ljubljani od leta 1992–93 niso več zasledili hujših oblik OHS (30).

Najpomembnejši zaplet uspelega postopka IVF-ET je večplodna nosečnost (4, 8, 19–21, 24, 31, 32), ki je v povezavi s številom prenesenih zarodkov in starostjo matere (14–18, 33).

Večplodna nosečnost

Za človeško vrsto večplodna nosečnost ni običajna in zahteva poostren nadzor zaradi večje obolenosti in večje možnosti neugodnega izida nosečnosti (34). Po naravni zanositvi je v populaciji približno 0,1 % dvojčkov in 0,01 % trojčkov, po zanositvi po postopku IVF-ET pa je to število okoli 20-krat večje (15, 18, 32, 35). Čim večje je število zarodkov, tem večje je tudi število zapletov (31).

V nosečnosti in porodu je pri teh materah pogostejši grozeči splav, predporodne krvavitve, anemije, polihidramnion, preeklampsija, predležča posteljica, prezgodnje odluščenje posteljice, predčasni razpok mehurja itd. Nekajkrat večje je tudi število carskih rezov in poporodnih krvavitev, kar vodi v večjo maternalno obolenost in smrtnost (8, 24, 31, 34).

Najhujši zapleti pri plodu in novorojenčku so: prezgoden porod (2- do 5-krat pogostejši, 33–47 %), nizka porodna teža (večinoma pod 2.500 g) (24), zastoj plodove rasti v maternici, neenakomerna rast plodov in znotrajmaternična smrt. Ti zapleti povzročajo veliko obolenost in umrljivost novorojenčkov (34).

Večja je tudi obporodna umrljivost, ki v Sloveniji znaša za enojčke 7–8‰, za dvojajčne dvojčke 90‰, za enojajčne dvojčke, ki so po postopku zelo redki, pa celo 250–500‰ (34).

Vse te težave potegnejo s seboj tudi daljše bivanje v bolnišnici, večje število preiskav in posegov, nenazadnje pa tudi veliko skrbi in stroškov.

Zato se klinike po vsem svetu že dolgo ukvarjajo z raziskavami, kako bi čim bolj zmanjšali možnost zapletov mnogoplodne nosečnosti brez zmanjšanja uspeha postopka – klinične nosečnosti.

Profilakso mnogoplodne nosečnosti predstavljajo naslednji ukrepi (19, 24, 35, 36):

- uporaba nizkih odmerkov gonadotropinov za sprožitev ovulacije,
- uporaba analogov GnRH za sprožitev ovulacije,
- transvaginalno posrkanje odvečnih zorečih foliklov,
- izbira kvalitetnejših zarodkov (selekcija embrijev),
- manjše število prenesenih zarodkov v postopku,
- prenos morule oz. zgodnje blastociste v naravnem ciklusu,
- embrionalna redukcija.

Večje število prenesenih zarodkov v postopkih lahko pomeni tudi večplodno nosečnost, zato so v večini klinik v letih 1991–1992 omejili število prenesenih embrijev s 6 na 3 prenesene. S tem so omejili rast tri- in večplodnih nosečnosti, odvečne embrije pa so začeli zamrzovati. Število uspešnih nosečnosti na cikel je rahlo padlo, problem dvojčkov

in trojčkov pa je še ostal (18, 19, 24). Raziskave kažejo, da imajo mlajše matere (do 35 let) višji delež večplodnih nosečnosti (17, 24), da je delež nosečnosti višji pri bolj kakovostnih zarodkih (14, 24) in pri večjem odzivu ovarijev na stimulacijo (24). V ta namen so pri nas tudi razvili metodo prenašanja zarodkov na višji stopnji delitve (4. ali 5. dan namesto 2. dan), kar omogoča boljšo izbiro kvalitetnejših zarodkov (19, 24). Tako pri nas zadnji 2 leti poizkušamo čim večkrat prenašati po 2 zarodka iz podaljšane kulture. Uspehi so razvidni: delež nosečnosti je statistično nepomembno manjši, statistično pomembnejši pa je manjši delež večplodnosti. Ta metoda omogoča tudi prenos enega samega zarodka v naravnem ciklu IVF-ET. Po takem prenosu je uspeh zanositve 27 % (12, 36, 37).

Z redukcijo zarodkov dosežemo zmanjšanje števila plodov na število, ki še dovoljuje varen potek nosečnosti in poroda. Indicirana je pri mnogoplovnih nosečnostih za izboljšanje izida plodu, zmanjšanje maternalnih zapletov, selektivno dokončanje nosečnosti z malformiranim ali prizadetim plodom in izpolnitev starševske zahteve po manjplodni nosečnosti iz osebnih razlogov (36).

Redukcijo števila plodov opravimo v I. trimesečju, selektivno redukcijo malformiranih ali prizadetih plodov pa v I. in II. trimesečju (36). Danes uporabljamo predvsem dve tehniki redukcije, vodeni z UZ: transabdominalno prostoročno vstavitve igle in transvaginalni vbod z iglo, pritrjeno na UZ-sondo.

Pri transvaginalnem pristopu gre lahko za posrkanje ali injiciranje, pri transabdominalnem pa samo za injiciranje. V obeh primerih injiciranja vbrizgamo 0,5 do 1 ml hipertonične raztopine KCl (2 mmol/ml) v srčno ali obšrčno območje, kar povzroči trajen zastoj srca. Oba pristopa sta enako varna in učinkovita. Pri transvaginalni aspiraciji posrkamo višje ležeče gestacijske vrečke (31, 36).

Rezultati po redukciji so lahko tudi spontani splav (14 %), prezgodnji porod (od 24–32 tednov v 15 %, 33–37 tednov pa 34 %) in obporodna smrt (3 %) (35).

Pri nas selektivno redukcijo izvršijo na zahtevo bolnice po soglasju komisije za rizične posege le pri četverčkih. Izvedejo jo transvaginalno v šestem do sedmem tednu nosečnosti. Do leta 1997 je bilo izvedenih 12 redukcij zaradi števila plodov (od teh so bili eni sedmerčki) in 3 redukcije zaradi razvojnih nepravilnosti plodov (35, 36).

Ali so trojčki uspeh ali neuspeh, pa ostaja še vedno odprto vprašanje.

Potek in izid IVF-nosečnosti

Številne študije so potek in izid IVF-nosečnosti primerjale z nosečnostmi po spontani zanositvi in nekatere so IVF-nosečnostim pripisale pogostejše zaplete (zunajmaternične nosečnosti, krvavitve, hipertenzivne bolezni, zastoj plodove rasti v maternici (IUGR), anemije, nižjo porodno težo, več prezgodnjih porodov in carskih rezov itd.) (8, 20, 21).

Vendar že samo dejstvo, da je med IVF-nosečnostmi 20-krat več večplodnih nosečnosti, pripomore k temu, da je povprečen potek in izid IVF-nosečnosti na prvi pogled slabši. Če k temu dodamo, da so matere pretežno stare ali vsaj starejše prvorojke, ki imajo za seboj nekaj let neplodnosti z različnimi prirojenimi ali pridobljenimi vzroki, je to še bolj očitno.

Večjo vrednost za predvidenje zapletov imajo tiste primerjalne študije, pri katerih je tudi v kontrolni skupini ustrezno število večplodnih nosečnosti in kjer se preiskovanke ujemajo s kontrolno skupino tudi po starosti in pariteti. Vse to smo upoštevali tudi v naši primerjalni študiji.

Namen

Namen naše naloge je bil ugotoviti, ali se potek in izid nosečnosti in poroda pri dvojčkih, spočetih po postopku IVF-ET, bistveno razlikuje od nosečnosti in poroda dvojčkov po spontani zanositvi.

Preiskovanke

V raziskavo smo vključili 731 preiskovank z dvoplodno nosečnostjo, ki so rodile dvojčke od aprila 1987 do maja 1995 v Ljubljani. Raziskava je bila razdeljena na kohortno in kontrolirano študijo.

V kohortni študiji smo primerjali študijsko skupino A (skupino IVF-A), ki je vključevala 94 mater z dvoplodno nosečnostjo in porodom oz. 188 novorojenčkov po postopku IVF-ET, in kontrolno skupino A, ki je vključevala celotno ljubljansko kohorto (637 primerov) mater z dvoplodno nosečnostjo in porodom oz. celotno ljubljansko kohorto (1.274 primerov) novorojenčkov po spontani zanositvi. V kontrolno skupino A je zajetih tudi 30 mater, ki so zanosile po sprožitvi ovulacije ali umetni osemenitvi.

V kontrolirani študiji smo primerjali študijsko skupino B (skupino IVF-B), ki je vključevala 93 mater z dvoplodno nosečnostjo in porodom oz. 186 novorojenčkov po postopku IVF-ET, in kontrolno skupino B, ki je vključevala 93 mater z dvoplodno nosečnostjo in porodom oz. 186 novorojenčkov po spontani zanositvi. V kontrolni skupini B smo skušali matere izenačiti po starosti, pariteti in letu poroda z materami preiskovane skupine. Pri starosti in letu poroda smo se tega strogo držali, pri izenačitvi po pariteti pa smo skušali poiskati najbolj primerne, zato se pariteta razlikuje pri desetih materah. V študijski skupini B smo eno mater izpustili iz skupine, ker ji zaradi njene starosti nismo mogli najti para.

Metode dela

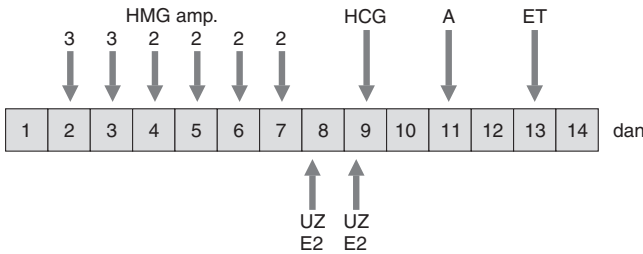
Raziskava je retrospektivna. Podatke o bolnicah smo zbrali na več načinov in iz več virov. Seznam 84 žensk, pri katerih je bil opravljen postopek IVF-ET v Ljubljani, smo dobili iz računalniške zbirke podatkov v laboratoriju IVF-ET. Tam smo tudi dobili podatke o vzroku neplodnosti in podatke o načinu postopka. Za 10 bolnic, ki so jim naredili postopek drugje, teh podatkov nismo mogli dobiti. Podatke o osebni anamnezi, poteku in izidu nosečnosti in poroda smo dobili iz Perinatalnega informacijskega sistema Slovenije. Pomagali smo si tudi s porodnimi knjigami, zato naša raziskava zajema samo preverjene porode v ljubljanski porodnišnici. Pri podatkih o kromosomskih malformacijah smo si pomagali z registrom celičnih kultur iz Službe za medicinsko genetiko v naši porodnišnici.

Statistično obdelavo vseh podatkov smo opravili na osebнем računalniku s pomočjo statističnega programskega paketa SPSS 6.1. Rezultate smo ovrednotili s testoma hi-kvadrat za neparametrične spremenljivke in Mann-Whitneyjevim ali t-testom za parametrične spremenljivke. V tabelah smo označevali statistično značilnost s celo številko, če je le-ta znašala manj kot 0,1.

Izvedba postopka

Štiriinosemdesetim bolnicam so dajali 2 vrsti stimulacije: gonadotropinsko spodbudo in kombinacijo gonadotropinske stimulacije z analogi GnRH.

Spodbudo z gonadotropini je dobivalo 58 bolnic. Dobivale so preparat Pergonal (HMG) po 2 do 3 ampule od drugega dne ciklusa. Vsaka ampula je vsebovala po 75 IE FSH in 75 IE LH. Rast foliklov so spremljali z ultrazvočnim merjenjem njihove velikosti in merjenjem serumske koncentracije estradiola. V času pred ovulacijo so dali 5.000 do 10.000 IE HCG. En do 3 dni kasneje so transvaginalno z iglo in ultrazvočno sondo posrkali jajčne celice (slika 1).

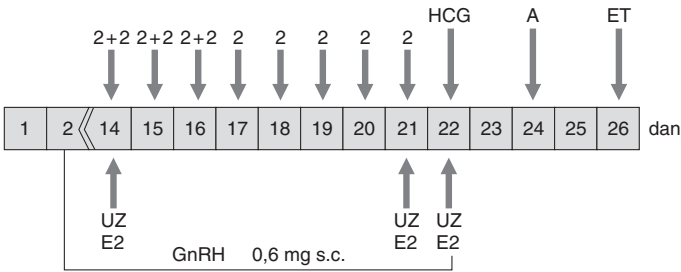


Slika 1. Spodbuda jajčnikov s humanim menopavzalnim gonadotropinom (HMG) in humanim horionskim gonadotropinom (HCG) (UZ – ultrazvok, E2 – estradiol, A – posrkanje folikla, ET – prenos zarodka) (11).

Pri eni bolnici so uporabili preparat Metrodin, ki je bolj prečiščen HMG z večjo vsebnostjo FSH. Prejšnji shemi se dodaja prve 3 dni, če so poprejšnje spodbude pri bolnici neuspešne.

Spodbudo z analogi GnRH so uporabili pri 23 bolnicah. Preparati, ki so jih uporabili, se imenujejo Suprefact, Zoladex in Decepeptyl. Najpogosteje se uporablja preparat Suprefact. Dajemo jih lahko v folikularni ali lutealni fazi ciklusa po 0,6 do 0,9 mg na dan. Po 14 dneh bolnica dobi še dnevni odmerek HMG, postopek pa se potem nadaljuje po istem vzorcu kot pri gonadotropinskem zdravljenju (slika 2).

Pri 22 naših bolnicah so dnevno vbrizgali 0,6 ml Suprefakta v podkožje od 2. dneva dalje kakih 14 dni vsak dan (do jajčnikove desenzibilizacije), nato pa uporabili Pergonal v 2 do 4 ampulah na dan in nadaljevali kot pri gonadotropinskem ciklu. Analoge GnRH lahko uporabimo tudi od 22. dneva ciklusa dalje, vendar vmes nastopi menstruacija. Po prenosu zarodkov (ET) je obvezno lutealno nadomeščanje, zato bolnica dobiva HCG od dneva ET še 4–10 dni. Pri eni bolnici so uporabili preparat Decepeptyl, pri dveh pa Zoladex.



Slika 2. Spodbuda jajčnikov z analogi hipotalamičnega gonadotropine sproščevalnega hormona (GnRH), humanim menopavzalnim gonadotropinom (HMG) in humanim horionskim gonadotropinom (HCG) (11).

Po sproženju je sledilo posrkanje v 10–16 ali v 24–28 dneh po začetku ciklusa, odvisno od dneva začetka zdravljenja. Prenos zarodka je večinoma sledil 2 dni kasneje, pri eni bolnici 4 dni kasneje. Prenesenih je bilo 1 do 6 zarodkov. Prenášali so zarodke na stopnji blastomer, v enem primeru pa so prenesli 2 zarodke na stopnji morule iz podaljšane kulture. Povprečno so prenesli vsaki bolnici po 3,67 zarodkov. Vsem ženskam so naredili od 1 do 10 poskusov zdravljenja, povprečno 2,88 poskusov vsaki.

Opazovane spremenljivke

V poteku nosečnosti smo opazovali starost in pariteto porodnice, hipertenzivne bolezni (hipertenzijo smo definirali, kakor je v Porodnem zapisniku (38)), nosečnostna sladkorna bolezen, krvavitve v I., II., in III. trimesečju, predležočo posteljico (*placenta previa*), prezgodnje odlučenje posteljice (*abruptio placentae*) in grozeči prezgodnji porod (*PPI – partus praematurus imminens*).

Pri porodu smo opazovali povprečno trajanje nosečnosti (izračunano glede na gestacijsko starost v tednih, ki so minili od zadnje menstruacije, in preverjeno z ultrazvokom do 20. tedna nosečnosti), trajanje nosečnosti glede na razrede (prvi štirje razredi so prezgodnji porod, peti razred pa je porod ob roku), način začetka poroda, način poteka poroda in krvavitve v tretji porodni dobi.

Pri novorojenčku pa so nas zanimale osnovne značilnosti kot so spol, povprečna teža, porodna teža po posameznih razredih, ocena po Apgarjevi po 1. in 5. minuti, pH popkovne arterije 1. in 2. novorojenčka in vstave in lege 1. in 2. plodu in obporodni izid novorojenčka, v katerega smo vključevali obolevnost novorojenčkov, potrebo po intubaciji in ventilaciji, poporodno asfiksijo (opredeljena kot vrednost po Apgarjevi po 5 min. < 3, pH popkovnične krvi < 7,00, znaki živčne okvare – krči ali znaki okvare enega od organskih sistemov), zaostanek plodove rasti v maternici – IUGR (opredeljen kot porodna teža pod 10. percentilo za določeno gestacijsko starost), neenakomerno rast plodov – diskordantna rast (več kot 20 % razlika v teži), slab obporodni izid (opredeljen kot vrednost po Apgarjevi po 5 min. < 3, pH popkovnične krvi < 7,00, poporodni krči ali okvara enega od organskih sistemov in potreba po intubaciji z ventilacijo), kongenitalne anomalije (po Medunarodni klasifikaciji bolesi, povreda i uzroka smrti (MKB) (39)) in umrljivost.

Rezultati

Opis skupin preiskovank

Študijska skupina

Starost 94 preiskovank, ki so spočele po postopku IVF-ET, je bila povprečno 32,6 let, in sicer v razponu od 26 do 42 let. Med njimi je bilo 83 prvorodk, 10 drugorodk in 1 tretjerodka. Ena bolnica je imela kronično pljučno bolezen in ena bolezen ščitnice. Diagnoze neplodnosti pri 84 bolnicah, ki so opravile postopek v Ljubljani, so bile:

- v 7 primerih brez obeh jajcevodov,
- v 13 primerih brez enega jajcevoda,
- v 28 primerih stanje po operaciji jajcevodov,
- v 10 primerih neprehodni jajcevodi brez operacije,
- v 6 primerih idiopatska neplodnost,
- v 8 primerih endometrioza,
- v 7 primerih endokrinološki vzroki,
- v 14 primerih je bil vzrok moška neplodnost (5 primerov bivše moške neplodnosti, 2 primera varikokele, 2 primera imunoloških vzrokov, 2 primera idiopatske teratospermije, 1 primer idiopatske oligospermije, 1 primer oligoastenoteratospermije in 1 primer nepravilnosti v spermalni tekočini).

V 7 primerih je šlo za kombinacijo ženske in moške neplodnosti, 2 bolnici pa sta imeli po dve diagnozi.

Kontrolna skupina A

Starost 637 žensk z dvoplodnim izidom nosečnosti po spontani zanositvi je bila povprečno 28 let, kar je v primerjavi s skupino IVF značilno manj ($p = 0,000$). Med njimi je bilo 312 prvorodk, 232 drugorodk in 93 tretje- ali večrodok. Pet bolnic je imelo hipertenzijo, 4 bolnice srčno napako, 4 bolnice kronično pljučno bolezen, 10 bolnic kronično ledvično bolezen in 11 bolnic bolezen ščitnice.

Kontrolna skupina B

Dve bolnici sta imeli kronično ledvično bolezen in ena bolezen ščitnice.

Potek nosečnosti

V poteku nosečnosti smo opazovali eklampsijo, polisimptomatsko gestoza, kronično hipertenzijo z gestoza, hipertenzijo v nosečnosti, proteinurijo, nosečnostno sladkorno bolezen, krvavitev v I., II. in III. trimesečju, predležečo posteljico, prezgodnje odluščenje posteljice in grozeči prezgodnji porod.

Pri primerjavi skupin IVF A in kontrolne skupine A smo od hipertenzivnih obolenj našli značilno razliko pri proteinuriji, z manjšimi vrednostmi v skupini IVF A. Podobno smo našli značilno razliko pri proteinuriji pri primerjavi skupine IVF B in kontrolne skupine B, z manjšimi vrednostmi v skupini IVF B. Krvavitev v I. trimesečju je bilo značilno več v skupini IVF A

v primerjavi s kontrolno skupino A, medtem ko je bila razlika pri primerjavi med skupino IVF B in kontrolno skupino B mejno značilna, z večjimi vrednostmi v skupini IVF B. Drugih razlik nismo našli. Primerjavo prikazuje tabela 1.

Tabela 1. *Potek nosečnosti – primerjava skupine IVF A in kontrolne skupine A oz. skupine IVF B in kontrolne skupine B (IVF – in vitro fertilization (oploditev v epruveti in prenos zarodkov), NS – statistično nepomembna razlika).*

	IVF A %	IVF B %	Kontrole A %	Kontrole B %	Statistična značilnost (A)	Statistična značilnost (B)
Hipertenzija v nosečnosti						
Eklampsija	0	0	0,2	0	NS	NS
Polisimptomatska gestoza	6,4	6,5	5,7	8,6	NS	NS
Kronična hipertenzija z gestozo	0	0	0,8	1,1	NS	NS
Hipertenzija v nosečnosti	4,3	4,3	5,7	3,2	NS	NS
Proteinurija	0	0	4,6	4,3	p = 0,034	p = 0,043
Ostalo						
Nosečnostna sladkorna bolezen	1,1	1,1	0,9	0	NS	NS
Krvavitev I. trimesečje	14,9	15,1	8,2	6,5	p = 0,033	p = 0,058
Krvavitev II. trimesečje	3,2	3,2	2,8	2,2	NS	NS
Krvavitev III. trimesečje	0	0	1,1	1,1	NS	NS
Predležča posteljica	0	0	0,6	0	NS	NS
Prezgodnje odluččenje posteljice	2,1	2,2	1,6	0	NS	NS
Grozeč prezgodnji porod	20,2	20,4	22,9	22,6	NS	NS

Porod

Pri porodu smo opazovali povprečno gestacijsko starost, prezgodnje porode in porode ob roku oz. porazdelitev po razredih za gestacijsko starost, način začetka poroda, potek poroda in krvavitve v tretji porodni dobi.

Pri primerjavi skupine IVF A in kontrolne skupine A je bila povprečna gestacijska starost pri skupini IVF A značilno nižja. Prav tako je bila značilno neenakomerna porazdelitev po razredih za gestacijsko starost. Pri primerjavi med skupino IVF B in kontrolno skupino B je bila razlika neznačilna v obeh primerih. Pri skupini IVF A ($p = 0,005$) in pri skupini IVF B ($p = 0,011$) je bilo značilno več prezgodnjih porodov. Pri načinu začetka poroda je bilo pri primerjavi med skupino IVF A in kontrolno skupino A v skupini IVF A značilno manj spontanah začetkov poroda in značilno več elektivnih carskih rezov. V skupini IVF A je bilo neznačilno manj sprožitev poroda. Pri primerjavi skupine IVF B in kontrolne skupine B je bilo prav tako v skupini IVF B manj spontanah začetkov poroda, vendar razlika ni bila značilna. V skupini IVF B je bilo značilno več elektivnih carskih rezov. V isti skupini je bilo neznačilno manj sprožitev poroda. V načinu poteka poroda je bilo pri primerjavi skupine IVF A in kontrolne skupine A značilno manj vaginalnih porodov brez vmesnih posegov in značilno več carskih rezov pri skupini IVF A. Podobno je bilo tudi pri primer-

javi med skupino IVF B in kontrolno skupino B. Pri obeh primerjavah je bilo v skupinah IVF značilno več nujnih carskih rezov (v obeh primerih je bil $p = 0,000$). Prav tako je bilo pri obeh primerjavah v skupinah IVF neznatno manj uporabe kleščenege poroda in značilno manj vodstev poroda in stimulacij poroda. Pri krvavitvah v tretji porodni dobi ni bilo značilnih razlik pri obeh primerjavah. Vse primerjave prikazuje tabela 2.

Tabela 2. Porod – primerjava skupine IVF A in kontrolne skupine A oz. skupine IVF B in kontrolne skupine B (IVF – *in vitro fertilization* (oploditev v epruveti in prenos zarodkov), NS – statistično nepomembna razlika).

	IVF A %	IVF B %	Kontrole A %	Kontrole B %	Statistična značilnost (A)	Statistična značilnost (B)
Povprečna gestacijska starost (v tednih)	34,4 ted	34,3 ted	35,3 ted	35,5 ted	$p = 0,027$	NS
Prezgodnji porodi in porodi ob roku						
Do 27 6/7 tedna	5,3	5,4	4,6	2,2		
28 do 30 6/7 tedna	6,4	6,5	7,2	8,6		
31 do 34 6/7 tedna	33	33,3	20,7	21,5	$p = 0,035$	$p = 0,077$
35 do 36 6/7 tedna	24,5	23,7	21,5	18,3		
37 tednov in več	30,9	31,2	46	49,5		
Način začetka poroda						
Spontan porod	69,1	68,8	84,1	78,5	$p = 0,000$	NS
Induciran porod	7,4	7,5	8,5	12,9	NS	NS
Elektivni carski rez	23,4	23,7	7,4	8,6	$p = 0,000$	$p = 0,005$
Potek poroda						
Vaginalni porod brez intervencij	28,2	27,4	57,1	54,8	$p = 0,000$	$p = 0,000$
Carski rez	67,6	68,3	27,4	32,8	$p = 0,000$	$p = 0,000$
Uporaba kleščenege poroda	0	0	1	1,6	NS	$p = 0,082$
Uporaba vakuuma	1,6	1,6	1,4	1,6	NS	NS
Vodstvo poroda	0,5	0,5	9,6	5,9	$p = 0,000$	$p = 0,003$
Stimuliran porod	35,1	34,4	57,5	59,1	$p = 0,000$	$p = 0,000$
Krvavitve v III. porodni dobi						
Atonija	11,1	2,2	12,9	3,2	NS	NS
Poškodbe	0	0	1,3	2,2	NS	NS
Krvavitve nad 500 ml	2,1	2,2	0,6	1,1	NS	NS

Novorojenčki

Pri novorojenčkih smo opazovali spol novorojenčkov, povprečno težo novorojenčkov, težo novorojenčkov glede na razred velikosti, oceno po Apgarjevi, pH krvi popkovnice, vstave in lege novorojenčkov, obolevnost novorojenčkov, poporodno asfiksijo, zaostanek plodove rasti v maternici, neenakomerno rast plodov, slab obporodni izid, prirojene malformacije in umrljivost novorojenčkov.

Pri primerjavi med skupino IVF B in kontrolno skupino B so bili novorojenčki skupine IVF B značilno lažji. Primerjavo prikazuje tabela 3.

Tabela 3. Novorojenčki – primerjava skupine IVF A in kontrolne skupine A oz. skupine IVF B in kontrolne skupine B, IVF – in vitro fertilization (oploditve v epruvti in prenos zarodkov), IUGR – zaostanek plodove rasti v maternici, NS – statistično nepomembna razlika.

	IVF A %	IVF B %	Kontrole A %	Kontrole B %	Statistična značilnost (A)	Statistična značilnost (B)
Spol						
Dečki	50	49,5	49,9	52,2		
Deklice	50	50,5	49,9	47,8	NS	NS
Nedoločen spol	0	0	0,2	0		
Povprečna teža						
1. dvojček	2209 g	2201 g	2273 g	2341 g		
2. dvojček	2120 g	2125 g	2245 g	2301 g		
Oba	2165 g	2163 g	2259 g	2322 g	p = 0,076	p = 0,019
Ocena po Apgarjevi						
Pod seštevkom 3 po 1 minuti						
1. dvojček	8,5	8,6	8,5	4,3	NS	NS
2. dvojček	6,4	6,5	11,9	11,8	NS	NS
Pod seštevkom 3 po 5 minutah						
1. dvojček	5,3	5,4	4,2	0	NS	p = 0,023
2. dvojček	5,3	5,8	5,5	5,8	NS	NS
Pod seštevkom 7 po 1 minuti						
1. dvojček	22,3	22,6	17,5	12,9	NS	p = 0,084
2. dvojček	21,3	21,5	26,5	24,7	NS	NS
Pod seštevkom 7 po 5 minutah						
1. dvojček	11,7	11,8	10,2	4,3	NS	p = 0,059
2. dvojček	9,6	9,7	15,4	12,9	NS	NS
pH krvi popkovnice pod 7						
1. dvojček	0	0	0	0	NS	NS
2. dvojček	0	0	0	0	NS	NS
pH krvi popkovnice pod 7,15						
1. dvojček	0	0	5	0	NS	NS
2. dvojček	0	0	11,2	5,9	p = 0,027	NS
Vstave in lege 1. dvojčka						
Glavična vstava	70,2	69,9	74,6	85,7		
Medenična vstava	28,7	29	24,1	13,2	NS	p = 0,031
Prečna lega	1,1	1,1	1,3	1,1		
Vstave in lege 2. dvojčka						
Glavična vstava	59,6	59,1	63,1	65,6		
Medenična vstava	29,8	30,1	29	23,7	NS	NS
Prečna lega	10,6	10,8	7,9	10,8		
IUGR						
1. dvojček	21,3	21,5	18,2	22,6	NS	NS
2. dvojček	21,3	20,4	18,7	23,7	NS	NS
Neenakomerna rast plodov	24,5	23,7	20,2	14	NS	p = 0,091
Obolevnost						
Intraventrikularna krvavitev	2,1	2,2	2,5	3,8	NS	NS
Krvavitev v suprarenalko	0	0	0,1	0	NS	NS
Nekrotizantni enterokolitis	0,5	0,5	0,2	0	NS	NS
Poporodni krči	0	0	0,1	0,5	NS	NS
Intubacija / ventilacija	1,1	1,1	0,8	1,1	NS	NS
Prirojene malformacije						
Prirojene malformacije	7,4	7,5	6,4	8,1	NS	NS
Letalne malformacije	1,6	1,6	0,9	0	NS	p = 0,082
Velike malformacije	4,8	4,8	3,8	3,8	NS	NS
Kromosomske malformacije	1,1	1,1	0,2	0	p = 0,026	NS
Umrljivost (‰)	(‰)	(‰)	(‰)	(‰)		
Mrtvorojenost	21	21	26	11	NS	NS
Obporodna umrljivost	64	64	53	27	NS	p = 0,082
Zgodnja umrljivost novorojenčkov	43	43	27	16	NS	NS
Pozna umrljivost novorojenčkov	11	11	5	0	NS	NS

Pri obeh primerjavah je bila teža novorojenčkov po razredih enakomerno porazdeljena. Primerjave prikazuje tabela 4.

Tabela 4. Teža novorojenčkov glede na razred velikosti – primerjava skupine IVF A in kontrolne skupine A oz. skupine IVF B in kontrolne skupine B, IVF – in vitro fertilization (oploditev v epruveti in prenos zarodkov), NS – statistično nepomembna razlika.

	Povprečna teža 1. in 2. dvojčka				1. dvojček				2. dvojček			
	IVF A		Kontrolne B		IVF A		Kontrolne B		IVF A		Kontrolne B	
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
< 1000 g	8	5,7	8,1	2,2	7,4	5,2	7,5	2,2	8,5	6,3	8,6	2,2
od 1000 g do 1499 g	9	8,6	9,1	8,6	9,6	8,8	9,5	8,6	8,5	8,5	8,6	8,6
od 1500 g do 2499 g	45,2	43	45,2	45,7	42,6	43,3	43	45,2	47,9	42,7	47,3	46,2
od 2500 g do 3999 g	37,8	42,6	37,6	43,8	40,4	42,7	31,8	44,1	35,1	42,5	35,5	43
> 4000 g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Statistična značilnost	NS		p = 0,065		NS		NS		NS		NS	

Primerjava ocene po Apgarjevi med skupino IVF B in kontrolno skupino B je pokazala, da je prvih dvojčkov s seštevkom pod 3 po 5 minutah značilno več v skupini IVF B. Mejno značilno več je tudi tistih prvih dvojčkov v skupini IVF B, ki imajo seštevke pod 7 po 5 minutah. Značilno manj drugih dvojčkov v skupini IVF A ima pH krvi popkovnice manj kot 7,15. Pri primerjavi s kontrolno skupino B je bilo v skupini IVF B značilno manj glavnične vstave in značilno več medenične vstave pri prvem dvojčku. Primerjave prikazuje tabela 3.

Pri primerjavi skupine IVF A s kontrolno skupino A smo našli značilno več kromosomskih malformacij pri skupini IVF A. V tej skupini sta dva novorojenčka z Downovim sindromom, ki sta se rodila pri starostih mater 33 in 34 let. Pri kontrolni skupini pa se je rodil en novorojenček z Edwarsovim sindromom in en z Downovim sindromom. Mame so bile ob porodu stare 35 in 39 let. Ostale razlike niso bile značilne. Primerjave prikazuje tabela 3.

Asfiksije in slabega obporodnega izida, kot smo jih definirali, nismo našli pri nobenem novorojenčku.

Razpravljanje

Potek nosečnosti

Povprečna starost mater v skupini IVF A je bila značilno večja kot v kontrolni skupini A. Agustsson in sod. (26) so dobili zelo podobne rezultate za matere dvojčkov.

Od hipertenzivnih obolenj smo našli značilno razliko le pri proteinuriji. Manjše vrednosti so imele matere v skupinah IVF. Razlika med primerjalnima skupinama A je bolj očitna kot med primerjalnima skupinama B. Pri dvoplojdnih nosečnostih po postopku IVF drugi avtorji (31, 32) navajajo večjo pojavnost hipertenzije v nosečnosti. Pri njih pojavnost znaša 9 % in 17 %, pri nas pa le 4,3 %. Tudi preeklampsije, v naši raziskavi se imenuje polisimptomatska gestoza, so Francozi (33) našli več (9 %) kot pri nas (6,4 in 6,5 %).

V naši raziskavi ni značilnih razlik v pogostosti nosečnostne sladkorne bolezni. Tudi tuji avtorji (31, 32) navajajo podobne rezultate. Francoski raziskovalci (32) so ugotovili, da nosečnostna sladkorna bolezen pri njih ni povezana s številom plodov.

Krvavitev v I. trimesečju je v IVF-skupini značilno več. Ker je bilo v povprečju prenesenih 3,67 zarodka, lahko del krvavitev pripišemo spontanim redukcijam večplodne nosečnosti v dvoplojdo. Lovšin (4) je podobno ugotovil za matere enojčkov po postopku IVF-ET.

Predležee posteljice pri naših IVF dvojčkih nismo našli; v primerjavi s kontrolnima skupinama razlika ni značilna. Francoski avtorji (32) so jih med dvojčki, spočetimi po postopku IVF-ET, našli 0,7 % in je ne povezujejo s številom plodov.

Razlika v pojavljanju prezgodnje ločitve posteljice ni značilna za nobeno primerjavo med IVF-skupinama in kontrolnima skupinama. Pri naših nosečnostih po postopku IVF je delež prezgodnje ločitve posteljice 2,1 in 2,2 %, francoski avtorji (32) pa navajajo 0,3 %. Peterson (40) je v mešani populaciji IVF (enojčki, dvojčki in trojčki) našel 3 % prezgodnjih ločitev posteljice.

Grozečega prezgodnjega poroda pri naših skupinah IVF ni značilno več kot pri kontrolnih. Lovšin (4) ugotavlja značilno večji delež grozečih zgodnjih porodov pri enojčkih iz skupine IVF.

Porod

Novorojenčki iz skupine IVF A so imeli značilno manjšo povprečno gestacijsko starost (34,4 tedna) v primerjavi s kontrolno skupino A (35,3 tedna). Verjetno je to posledica zgodnje odločitve za carski rez pri dvojčkih, spočetih po postopku IVF. V svetu (21, 26, 31, 33, 40, 41) navajajo povprečne gestacijske starosti za dvojčke 35–37,1 tedna.

Porazdelitev po razredih za gestacijsko starost je v primerjavi med skupino IVF A in kontrolno skupino A značilno neenakomerna, v drugi primerjavi pa razlika ni značilna. Proti pričakovanju je najmanj prezgodnjih porodov v kontrolni skupini B, kjer so bolnice izenačene po starosti s skupino IVF. V tujini (8, 31, 40) so našli 18–55 % prezgodnjih porodov pri dvojčkih, spočetih po postopku IVF-ET, kar je manj kot pri nas. V primerjavi s francosko študijo (32) je v naši skupini IVF več dvojčkov v nižjih razredih. Tudi to bi lahko razložili z zgodnejšo odločitvijo za carski rez.

Pri načinu začetka poroda ugotavljamo pri skupinah IVF značilno manj spontanih začetkov poroda in več elektivnih carskih rezov. V kontrolnih skupinah je nepomembno več sprožitve poroda. Večji odstotek elektivnih carskih rezov pri skupinah IVF (23,4 in 23,7 %) je verjetno zaradi hitrejše porodniške odločitve za dokončanje poroda s carskim

rezom. Agustsson in sod. (26) so dobili podobne rezultate. Drugje (21, 32) pa so dobili v primerjavi z nami večji odstotek elektivnih carskih rezov (42 in 50 %).

V načinu poteka poroda je pri obeh primerjavah v skupinah IVF značilna večja tendenca k carskemu rezu z manj vaginalnih porodov, vodstev porodov in spodbud porodov. Manjkraj smo uporabljali tudi kleščeni porod med porodom, vendar razlika ni značilna. Način poteka poroda je pri nas drugačen kot v tujini. Agustsson in sod. (26) so ugotovili večjo tendenco k uporabi kleščene poroda oz. vakuuma v skupini IVF in več vodstev poroda v kontrolni skupini, kar so povezali z večjim številom prvorodk v skupini IVF. Obratno kot pri nas so Američani (33) pri porodnicah IVF naredili pomembno več sprožitvev poroda in nepomembno več carskih rezov. V primerjavi z drugimi centri (21, 26, 34) imamo pri nas več nujnih carskih rezov.

Pri opazovanju krvavitev v III. porodni dobi ni bistvenih razlik v obeh študijah. V skupinah IVF nismo našli poškodb, kar lahko povežemo z načinom poroda (več carskih rezov).

Novorojenčki

Razmerje med moškim in ženskim spolom je v obeh primerjavah približno 1 : 1. V kontrolni skupini A sta 2 primera nedoločene spola. Tudi v drugih raziskavah v svetu (32, 33, 41) niso našli bistvenih razlik.

Povprečna porodna teža je v skupini IVF B pomembno manjša kot v kontrolni skupini. Pri primerjavi med skupino IVF A in kontrolno skupino A razlika ni značilna. Ameriški raziskovalci (33) so našli povprečno težo, ki je višja tako od naših dvojčkov, spočetih po postopku IVF, kot kontrolnih dvojčkov, le da je bila razlika med obema skupinama še bolj izrazita. Tudi Agustsson in sod. (26) so našli težje dvojčke, spočete po postopku IVF-ET, in težje kontrolne dvojčke, niso pa našli statistične razlike. V drugih dveh raziskavah (40, 41) pa so ugotovili, da so bili njihovi dvojčki, spočeti po postopku IVF-ET, od dvojčkov njihove kontrolne skupine neznačilno težji.

Pri porazdelitvi porodne teže po razredih so novorojenčki enakomerno porazdeljeni. Pri dvojčkih spočetih po postopku IVF-ET, opazimo rahlo težnjo k nižjim težnostnim razredom, vendar razlike niso bile značilne ne za prvega ne za drugega. Francoski raziskovalci (32) so našli manj IVF novorojenčkov pod 1.500 g in 2.500 g, finski raziskovalci (25) pa so dobili rezultate, podobne našim.

Pri oceni po Apgarjevi, razen v eni primerjavi, ni pomembnih razlik. Značilna razlika je pri oceni po 5 min., kjer pri kontrolni skupini B pri prvem dvojčku ni primerov z oceno pod 3, vendar pa enaka primerjava s kontrolno skupino A ne pokaže statistične razlike. Francoski raziskovalci (32) poročajo o 10,4 % novorojenčkov z oceno po Apgarjevi s seštevkom pod 7 po 1 minuti, vendar se podatek nanaša na povprečje obeh dvojčkov. Podobno finski raziskovalci (25) poročajo o 18,4 % novorojenčkov z oceno po Apgarjevi s seštevkom pod 6 po 1 minuti, vendar se podatek nanaša na povprečje novorojenčkov pri večplodni nosečnosti.

Podatkov o pH vrednosti krvi popkovnice, vstavah in legah novorojenčkov, obolenosti novorojenčkov, asfiksiji in slabem obporodnem izidu, ki bi ustrezali primerjavi z našimi rezultati, v tuji literaturi nisva opazila.

Razlika v zaostanku plodove rasti v maternici ni značilna za nobeno primerjavo. V skupinah IVF se pojavlja približno enako pogosto pri prvem kot pri drugem dvojčku. Zanimivo je, da smo pri naši kontrolni skupini B našli več zaostale plodove rasti v maternici kot pri skupini IVF B. Francoski raziskovalci (32) so raziskovali zaostanek plodove rasti v maternici pri obeh skupinah dvojčkov skupaj in dobili našim primerljive rezultate.

Podatkov o neenakomerni rasti plodov, ki bi ustrezali primerjavi z našimi rezultati, v tuji literaturi nisva opazila.

Prirojene malformacije se pojavljajo v 7,5 % v skupinah IVF, v kontrolnih skupinah pa v 6,4 % (kontrolna skupina A) in 8,1 % (kontrolna skupina B). Letalnih malformacij je v naših skupinah IVF 1,6 %, velikih malformacij pa 4,8 %. Leta 1994 je bilo v Sloveniji 0,17 % letalnih malformacij pri celotni populaciji, kar je približno 10-krat manj v primerjavi z našo skupino IVF in obema kontrolnima skupinama (Perinatalni informacijski sistem Slovenije). Barri in sod. (24) poročajo o 2,4 % plodovih malformacij, ki pa niso opredeljene. Francoski raziskovalci (32) poročajo o 3,4 % prirojenih malformacij in 1,2 % velikih malformacij pri dvoplojdnem izidu nosečnosti, kar je manj kot pri nas. Primerjava kromosomskih malformacij novorojenčkov pokaže značilno razliko med skupino IVF A in kontrolno skupino A, ki pa se ne pojavi pri primerjavi s kontrolno skupino B, ki smo jo izenačili po starosti in pariteti. Velja poudariti dejstvo, da gre v primeru kromosomskih malformacij za zelo majhno število primerov in da je rezultat posledica naključne porazdelitve. Glede na naše ugotovitve so v zvezi z kromosomskimi malformacijami potrebne še nadaljnje preiskave. Nosečnost z malformiranim plodom je verjetnejša pri materah dvojčkov kot enojčkov. Tako Evans (31) ugotavlja, da je pri 35-letni materi dvojčkov enaka verjetnost malformiranega ploda kot pri 38-letni materi enojčka.

Pri mrtvorojenosti, obporodni umrljivosti, zgodnji in pozni umrljivosti novorojenčka ni pomembnih razlik v obeh primerjavah. Mrtvorojenost pri skupinah IVF je v naši raziskavi znašala 21 ‰, Francozi (32) pa navajajo 17 ‰. Obporodna umrljivost je 64 ‰, Izraelci (8) pa ocenjujejo, da je v svetu obporodne umrljivosti novorojenčkov, spočetih po postopku IVF-ET, 38–72 ‰. Zgodnja umrljivost novorojenčka znaša v naši raziskavi 27 ‰, pozna umrljivost novorojenčka pa 24 ‰. Francoski raziskovalci (32) navajajo za zgodnjo umrljivost novorojenčka 24 ‰, za pozno pa 1,8 ‰.

Zaključki

Ženske, ki zanosijo po postopku IVF-ET in imajo dvoplojdn izid nosečnosti, niso nič bolj ogrožene kot nosečnice po spontani zanositvi. Otroci se zaradi porodničarjeve odločitve za carski rez sicer rodijo nekoliko prej in so nekoliko lažji, vendar se obporodni izid novorojenčkov ne razlikuje od novorojenčkov po spontani zanositvi.

Zahvala

Najlepše se zahvaljujema mentorju, prof. dr. Tomažu Tomaževiču, dr. med., za strokovno pomoč, koristne nasvete in spodbudo na vseh stopnjah raziskovalnega dela, somentorici, asist. dr. Tanji Premru Seršen, dr. med., za nasvete, kritične pripombe, spodbudo,

navajanje na samostojnost pri delu in vsestransko pomoč pri izvedbi naloge, mag. Ivanu Verdeniku za statistično obdelavo podatkov, ing. Majdi Žemva in Klementi Habjan za pomoč pri zbiranju literature, Brigiti Valentinčič Gruden, dipl. biol., za pomoč pri zbiranju podatkov, prof. Jožetu Faganelu iz ZRC SAZU za lektoriranje naloge, prof. dr. Ljerkí Glonar, dr. med., za vsestransko pomoč ter Blažu, Urošu, Binetu in Jerneju za tehnično pomoč pri sestavljanju naloge.

Literatura

- Ograjenšek Z. *Neplodni par*. In: Meden Vrtovec, ed. *Neplodnost*. Ljubljana: Cankarjeva založba; 1989. p. 233–8.
- WHO Scientific Group on Recent Advances in Medically Assisted Conception. Recent advances in medically assisted conception: report of a WHO scientific group. Geneva: World Health Organisation, 1992: 2–10.
- Andolšek Jeras L. *Neplodnost včeraj in jutri*. In: Meden Vrtovec H, ed. *Neplodnost*. Ljubljana: Cankarjeva založba; 1989. p. 9–14.
- Lovšin B. *Nosečnost po IVF-ET postopku na Ginekološki kliniki v Ljubljani*. Specialistično delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 1993.
- WHO Scientific Group on Recent Advances in Medically Assisted Conception. Recent advances in medically assisted conception: report of a WHO scientific group. Geneva: World Health Organisation, 1992: 52–74.
- Rock J, Menkin MF. *In vitro* fertilization and cleavage of human ovarian eggs. *Science* 1944; 100: 105.
- Bačar Keramanver L, Valentinčič B, Veble A, Virant Klun I, Mivšek J. *Zunajtelesna oploditev – potek dela v laboratoriju Ginekološke klinike v Ljubljani*. Zbornik operacijskih medicinskih sester Slovenije. Postojna; 1996: 47–8.
- Schenker JG, Ezra Y. Complication of assisted reproductive techniques. *Fert Ster* 1994; 61: 411–22.
- Meden Vrtovec H, Hren Vencelj H. *Zunajtelesna oploditev*. In: Meden Vrtovec H, ed. *Neplodnost*. Ljubljana: Cankarjeva založba; 1989. p. 343–62.
- Meden Vrtovec H, Tomažević T, Verdenik I. *Uspešnost postopka zunajtelesne oploditve glede na indikacije in vrste ovarijske stimulacije*. I. kongres ginekologov in perinatologov. Portorož, 1996: 68–71.
- Meden Vrtovec H. *Izvantjelesna oplodnja*. In: Kurjak A, et al; eds. *Ginekologija I perinatologija I*. V razdinskih toplotice: Golden Time; 1995. p. 339–54.
- Tomažević T, Geršak K, Meden Vrtovec H, et al. *Drugi in četrti dan za prenos zarodka v naravnem ciklusu IVF/ET*. I. kongres ginekologov in perinatologov, Portorož 1996: 200–1.
- Virant Klun I, Veble A, Valentinčič B, et al. *Prvi rezultati zamrzovanja zarodkov v postopku zunajtelesne oploditve na Ginekološki kliniki v Ljubljani*. I. kongres ginekologov in perinatologov. Portorož, 1996: 195.
- Tasdemir M, Tasdemir I, Kodama H, Fukuda J, Tanaka T. Two instead of three embryo transfer in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995; 10: 2155–8.
- Svendsen TO, Jones D, Butler L, Muasher SJ. The incidence of multiple gestations after in vitro fertilization is dependent on the number of embryos transferred and maternal age. *Fert Ster* 1996; 65: 561–5.
- Azem F, Yaron Y, Amit I et al. Transfer of six or more embryos improves success rates in patients with repeated in vitro fertilization failures. *Fert Ster* 1995; 63: 1043–6.
- Vauthier Brouzes D, Lefebvre G, Lesourd S, Gonzales J, Darbois Y. How many embryos should be transferred in in vitro fertilization? A prospective randomized study. *Fert Ster* 1994; 62: 339–42.
- Belaisch Allart J, Salat Baroux J, Logerot-Lebrun M, De Mouzon J. Grossesses multiples. *Contracept Fertil Sex* 1995; 23: 494–7.
- Tomažević T, Meden Vrtovec H. *Reducing the need for selective multifetal pregnancy reduction in IVF/ET*. Medically-assisted procreation and the protection of the human embryo; third symposium on bioethics, Strasbourg 1996: 86–7.
- Feichtinger W. Results and complications of IVF therapy. *Curr Op Obstet Gynecol* 1994; 6: 190–7.
- Harrison RF, Hennelly B, Woods T et al. Course and outcome of IVF pregnancies and spontaneous conception within an IVF setting. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 59: 175–82.

22. Ribič Pucelj M, Tomažević T, Valentinčič B, Meden Vrtovec H. *Kumulativna stopnja nosečnosti v postopku zunajtelesne oploditve*. I. kongres ginekologov in perinatologov, Portorož 1996: 61–3.
23. Pompe Tanšek M, Kos Gril D. *Vpliv starosti ženske na uspešnost IVF-ET postopka*. I. kongres ginekologov in perinatologov, Portorož 1996: 78–80.
24. Barri PN, Tur R, Boada M, Coroleu B. *Are multiple pregnancies an inevitable consequence of assisted reproduction techniques?* edically-assisted procreation and the protection of the human embryo; third symposium on bioethics, Strasbourg 1996: 2–22.
25. Gissler M, Silverio MM, Hemminki E. In-vitro fertilization pregnancies and perinatal health in Finland 1991–1993. *Hum Reprod* 1995; 10: 1856–61.
26. Agustsson T, Geirsson RT, Mires G. Obstetric outcome of natural and assisted conception twin pregnancies is similar. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 45–9.
27. Ribič Pucelj M. Cumulative success rate of in vitro fertilization/embryo transfer. *Gynecol Clin Oncol* 1996; 17: 98–9.
28. Anon. 1995 Art world report. Abstract from 10th world congress on IVF and assisted reproduction. *J Assist Reprod Gen* 1997; 14 Suppl 5: 258S–65S.
29. Meden Vrtovec H. *Indukcija ovulacije*. In: Meden Vrtovec H, ed. *Neplodnost*. Ljubljana: Cankarjeva založba; 1989. p. 295–9.
30. Tomažević T, Meden Vrtovec H. Early timed follicular aspiration prevents severe ovarian hyperstimulation syndrome. *J Assist Reprod Gen* 1996; 13: 282–6.
31. Brambati B. *First trimester fetal reduction: its role in the management of twin and higher order multiple pregnancies*. Medically-assisted procreation and the protection of the human embryo; third symposium on bioethics, Strasbourg 1996: 2–24.
32. Logerot Lebrun H, De Mouzon J, Bachelot A, Spira A. Pregnancies and births resulting from in vitro fertilization: French national registry, analysis of data 1986 to 1990. *Fert Ster* 1995; 64: 746–56.
33. Tallo CP, Vohr B, Oh W, Rubin LP, Seifer DB, Haning Jr RV. Maternal and neonatal morbidity associated with in vitro fertilization. *J Pediatr* 1995; 127: 794–800.
34. Novak Antolič Ž. *Večplodna nosečnost*. In: Pajntar M, Novak Antolič, eds. *Nosečnost in vodenje poroda*. Ljubljana: Cankarjeva založba; 1994. p. 87–91.
35. Tomažević T. *Mnogoplodna nosečnost po IVF ET. Načini redukcije*. *Problemi ultrazvoka v perinatologiji II*, Lokve 1996: 150–3.
36. Zver Skomina J. *Selektivni fetucid in redukcija plodov – naše izkušnje*. Specialistično delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani; 1997.
37. Bačar Kermavner L, Veble A, Valentinčič B et al. Pregnancy rates following embryo transfer on 4th vs 2nd day after retrieval of oocytes, fertilized by intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Gen* 1997; 14 Suppl 5: 204S.
38. Porodni zapisnik.
39. Zdravković M, ed. *Medunarodna klasifikacija bolesi, povreda i uzroka smrti*. Niš: Institut za dokumentacijo zaštite na radu, 1978.
40. Petersen K, Hornnes PJ, Ellingsen S et al. Perinatal outcome after in vitro fertilisation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 129–31.
41. Saunder K, Spensley J, Munro J, Halasz. Growth and physical outcome of children conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics* 1996; 97: 688–92.