

# Usporedba ishoda spontano začetih blizanačkih trudnoća i blizanačkih trudnoća nakon postupka izvantjelesne oplodnje

---

Podolski, Eva

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:684115>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-16**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Eva Podolski**

**Usporedba ishoda spontano začetih blizanačkih trudnoća i blizanačkih  
trudnoća nakon postupka izvantjelesne oplodnje**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za humanu reprodukciju Klinike za ženske bolesti i porodništvo KBC „Sestre milosrdnice” pod vodstvom prim.dr.sc. Ivana Bolanče, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

MPO - medicinski pomognuta oplodnja

IVF- izvantjelesna oplodnja (*in vitro fertilization*)

ESHRE - Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju

SET - prijenos jednog embrija

ESET - izborni prijenos jednog embrija

DET - prijenos dva embrija

ASRM - Američko društvo za reproduktivnu medicinu

GDM - gestacijski dijabetes melitus

ICSI - intracitoplazmatska injekcija spermija

ITM - indeks tjelesne mase

# SADRŽAJ

## Sažetak

## Summary

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. MEDICINSKI POMOGNUTA OPLODNJA</b> .....	2
<b>3 .VIŠEPLODNA (BLIZANAČKA) TRUDNOĆA</b> .....	4
3.1. KOMPLIKACIJE BLIZANAČKIH TRUDNOĆA .....	5
<b>4. USPOREDBA ISHODA BLIZANAČKIH TRUDNOĆA</b> .....	6
4.1. USPOREDBA ISHODA DVIJU UZASTOPNIH JEDNOPLODNIH TRUDNOĆA I BLIZANAČKE TRUDNOĆE IZ POSTUPKA IVF-a.....	6
4.2. USPOREDBA SPONTANO ZAČETIH BLIZANAČKIH TRUDNOĆA I BLIZANAČKIH TRUDNOĆA IZ POSTUPKA IVF-a .....	7
4.2.1. Rizici vezani uz majku .....	8
4.2.2. Rizici vezani uz dijete .....	9
4.3. ZAŠTITNI ČIMBENICI .....	10
<b>5. IZBORNI PRIJENOS JEDNOG EMBRIJA</b> .....	11
5.1. FINANCIJSKI ČIMBENICI .....	12
5.2. PSIHOSOCIJALNI ČIMBENICI .....	12
5.3. REGULATORNI OKVIR I POLITIKE NAKNADA.....	13
5.4. KLINIČKI ČIMBENICI .....	14
5.4.1. Dob majke .....	14
5.4.2. Duljina trajanja neplodnosti .....	14
5.4.3. Prethodni neuspjeli postupci MPO-a .....	15
5.4.4. Prethodne trudnoće iz postupka MPO-a .....	15
5.4.5. Stimulacija jajnika .....	15
5.4.6. Karakteristike endometrija .....	16
5.5. DONORSKE JAJNE STANICE I EMBRIJI .....	16
5.6. ČIMBENICI VEZANI UZ KARAKTERISTIKE I KVALITETU EMBRIJA .....	17
5.6.1. Prijenos svježeg embrija – stadij brazdanja .....	17
5.6.2. Prijenos svježeg embrija – stadij blastociste .....	17
5.6.3. Prijenos krioprezerviranog embrija – stadij brazdanja i blastociste .....	18

5.6.4. Preimplantacijsko genetsko testiranje .....	18
5.7. KONZULTACIJE S PACIJENTICAMA .....	19
<b>6. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>20</b>
<b>7. ZAHVALE .....</b>	<b>21</b>
<b>8. LITERATURA .....</b>	<b>22</b>
<b>9. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>28</b>

## SAŽETAK

### USPOREDBA ISHODA SPONTANO ZAČETIH BLIZANAČKIH TRUDNOĆA I BLIZANAČKIH TRUDNOĆA NAKON POSTUPAKA IZVANTJELESNE OPLODNJE

**Autor:** Eva Podolski

U zadnjih par desetljeća medicinski pomognuta oplodnja (MPO), u koju spada i postupak izvantjelesne oplodnje (IVF), značajno se razvila. Zahvaljujući tome, uspjeli su se smanjiti rizici i nepoželjni ishodi postupaka MPO-a. S obzirom da su blizanačke trudnoće rizičnije od jednoplodnih, provedena su mnoga istraživanja u kojima su se razmatrali njihovi ishodi i rizici. Unatoč mnogim oprečnostima i razlikama u provedenim studijama koje su uspoređivale ishode spontano začelih blizanačkih trudnoća i blizanačkih trudnoća iz postupka IVF-a, sve studije pokazale su da postupak IVF-a dodatno povećava rizik od prijevremenog poroda, a time i broj hospitalizacija na novorođenačkom odjelu intenzivne njege. U današnje vrijeme blizanačka trudnoća iz postupka MPO-a može se izbjeći, a u tu svrhu Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju izdalo je nove preporuke za specijaliste humane reprodukcije. Navedene preporuke nastale su na temelju usporedbe mogućih koristi i rizika izbornog prijenosa jednog i dva embrija s obzirom na psihosocijalne, financijske i kliničke čimbenike pacijentica, te regulatornih okvira i politika naknada u europskim državama u kojima se izvodi MPO. Nakon uzimanja svih čimbenika u obzir, smjernice preporučuju izborni prijenos jednog umjesto više embrija, što smanjuje mogućnost za blizanačku trudnoću kao ishod MPO-a, a time i izbjegavanje komplikacija koje nose blizanačke trudnoće.

**Ključne riječi:** blizanačka trudnoća, izvantjelesna oplodnja, prijenos jednog izbornog embrija

## **SUMMARY**

### **COMPARISON OF OUTCOMES OF SPONTANEOUSLY CONCEIVED TWIN PREGNANCIES AND TWIN PREGNANCIES AFTER IN VITRO FERTILIZATION**

**Author: Eva Podolski**

Over the past few decades, assisted reproductive techniques (ART), including the process of in vitro fertilization (IVF), has significantly developed. Thanks to these advancements, the risks and undesirable outcomes of the procedure have been reduced. Twin pregnancy, being one of them, is inherently more risky than singleton pregnancy, and it has long been debated whether the process of in vitro fertilization makes it even riskier. Despite many contradictions and differences between studies comparing the outcomes of spontaneously conceived twin pregnancies and twin pregnancies from in vitro fertilization, all have shown that the in vitro fertilization process only further increases the risk of preterm birth, and consequently the number of hospitalizations in the neonatal intensive care unit. Nowadays, twin pregnancies from ART can be avoided, and for this purpose, the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) has issued new recommendations for specialists in human reproduction. These recommendations compare all possible benefits and disadvantages of elective single embryo transfer (eSET) and double embryo transfer (DET) considering the psychosocial, financial, and clinical factors of the patients, as well as the policy and rights of the country in which the MAR is performed. The guideline's recommendation is, after taking all factors into account, a single elective embryo transfer (eSET) instead of multiple ones, which reduces the chance of twin pregnancy as an outcome of ART and avoids the complications associated with twin pregnancies.

**Key words:** twin pregnancy, in vitro fertilization, elective single embryo transfer



## 1. UVOD

U današnje vrijeme od 10 do 15 % parova ima problema sa začecem (1). Tako veliki postotak može se dijelom pripisati trendu kasnijeg zasnivanja obitelji koji je zaživio u zapadnjačkom svijetu i posljedičnog starenja reproduktivnih stanica, kao i nezdravom stilu života koji uključuje pušenje, sjedilački način života i nepravilnu prehranu te toksine i okolišna zagađenja. Sve to na mnogo načina utječe na žensku i mušku plodnost.

Prošlo je već više od 40 godina od prvog uspješnog postupka medicinski pomognute oplodnje (MPO) koji je uvelike olakšao borbu s neplodnošću i situacijama u kojima, unatoč velikim željama, nije moglo doći do ostvarenja potomstva. Kao većina medicinskih postupaka, tako ni ovaj postupak nije bez rizika. Iako se blizanačka trudnoća smatra nepoželjnim ishodom s obzirom na komplikacije koje nosi, u slučaju postupka MPO-a na taj se ishod danas itekako može utjecati. U tu svrhu 2023. objavljene su nove smjernice Europskog društva za humanu reprodukciju i embriologiju (ESHRE) u kojemu se snažno preporučuje izborni prijenos jednog umjesto dva ili više embrija, što je do tada bila uobičajena praksa. Provedene studije koje se bave blizanačkim trudnoćama iz postupaka MPO-a pridonijele su razvoju navedenih smjernica.

## 2. MEDICINSKI POMOGNUTA OPLODNJA

Neplodnost se definira kao nemogućnost začeća nakon 12 mjeseci nezaštićenih i redovitih spolnih odnosa kod žena mlađih od 35 godina ili nakon šest mjeseci kod žena starijih od 35 godina (1). Pritom je bitno razlikovati primarnu neplodnost koja se odnosi na žene koje nikad nisu ostvarile trudnoću te sekundarnu koja se odnosi na žene koje su bile trudne. Od 10 do 15 % parova koji imaju problema sa začećem, najviše slučajeva bilježi se u Istočnoj Europi, na Bliskom istoku i u Sjevernoj Africi (2). Oko 37 % uzroka neplodnosti otpada na žensku patologiju, oko 20 % na mušku, a u oko 40 % slučajeva uzrok je patologija oba partnera (1). U uzroke ženske neplodnosti ubrajaju se anovulatorni ciklusi (npr. uslijed sindroma policističnih jajnika), endometrioza, adhezije na jajovodima i u zdjelici (najčešće kao posljedica zdjelčne upalne bolesti) te čimbenici vezani uz materničnu šupljinu poput mioma i kongenitalnih malformacija uterusa. Najčešći uzroci muške neplodnosti su endokrinološki (npr. Kallmannov sindrom, Prader-Willijev sindrom, hipertireoza) i genetski (npr. Klinefelterov sindrom). Veliki postotak slučajeva čini idiopatska neplodnost (čak do 30 %) (1), kod koje oba partnera, unatoč parametrima unutar referentnih vrijednosti i testovima u kojima nisu pronađeni uzroci neplodnosti, ne mogu zanijeti u razdoblju od godinu dana.

Nakon dugogodišnjih istraživanja neplodnosti, 1978. rodilo se prvo dijete začeto IVF postupkom i od tada je većini neplodnih parova omogućeno ostvarivanje potomstva.

Uz indukciju ovulacije i intrauterinu inseminaciju, najčešće korišten postupak MPO-a je postupak IVF-a koji je zaslužan za 1,6 do 4,5 % živorođene djece u SAD-u i Europi (2). Osim neplodnosti, postupak IVF-a pokazao se korisnim i u slučajevima kada jedan od partnera prima gonadotoksičnu terapiju, želi odgoditi potomstvo ili ima pozitivnu obiteljsku anamnezu na teške genetske bolesti jer postupak IVF-a otvara mogućnost za preimplantacijsko genetsko testiranje.

Prije postupka nužno je napraviti osnovnu obradu oba partnera prema kojoj se, ovisno o ishodima obrade, modificira tijek procedure. Tako je potrebno procijeniti ovarijsku rezervu (u slučaju vrlo niske rezerve, potrebno je razmisliti o mogućnosti korištenja donorskih jajnih stanica), ultrazvučno pregledati materničnu šupljinu kako bi se eliminirali mogući uzroci koji bi smetali implantaciji embrija (npr. septirani uterus, adhezije, polipi, miomi) i provesti probir na infektivne bolesti (HIV, hepatitis B i C, sifilis). Uz to kod muškaraca je potrebno analizirati i spermioigram jer u slučaju da je patološki, indikacija je intracitoplazmatska injekcija spermija (ICSI).

Nakon provedene obrade slijedi stimulacija jajnika koja podrazumijeva više protokola, a prema obilježjima i zdravstvenim poteškoćama pacijentice bira se onaj najprikladniji. Nakon provedene stimulacije slijedi punkcija, odnosno vađenje zrelih jajnih stanica. Inseminacijom ili u slučaju patološkog spermioograma postupkom ICSI-a dolazi do oplodnje *in vitro*, odnosno oplodnje u laboratorijskim uvjetima izvan živog organizma. Tako stvoreni embrij pod kontrolom ultrazvuka vraća se u maternicu u stadiju brazdanja (3 dana nakon oplodnje) ili stadiju blastociste (5 dana nakon oplodnje). Preneseni embriji mogu biti svježi ili zamrznuti. Svježi embrij prenosi se u maternicu neposredno nakon što je izvađen iz laboratorijskih uvjeta u istom ciklusu u kojemu su izvađene i jajne stanice. Zamrznuti embrij se pak može dulje čuvati u tekućem dušiku na vrlo niskim temperaturama, a prije nego što se vrati u maternicu, prolazi kroz postupak odmrzavanja. Posebnost ovog postupka je ta što se embrij može prenijeti u vremenski potpuno odvojenom ciklusu od onoga u kojemu su izvađene jajne stanice, što je korisno kod žena oboljelih od raka koje trebaju što hitniju terapiju koja je gonadotoksična, u slučaju da se želi spriječiti sindrom hiperstimulacije jajnika, izbjeći višestruki transferi ili ako postoji potreba za preimplantacijskim genetskim testiranjem. U današnje vrijeme prenose se jedan ili dva embrija. U slučaju da je na raspolaganju više embrija i da se u maternicu vraća samo jedan koji je najkvalitetniji, radi se o izbornom prijenosu jednog embrija (eSET). Kada je na raspolaganju samo jedan embrij, radi se o obaveznom prijenosu jednog embrija, a ako je kod pacijentice kontraindicirana višeplodna trudnoća, radi se o medicinskom prijenosu jednog embrija.

Najopasnija komplikacija do koje može doći tijekom postupka IVF-a je ovarijski hiperstimulacijski sindrom s incidencijom od 0,2 do 1 % (3). Druga komplikacija jest mogućnost višepodne trudnoće zbog trenda vraćanja više od jednog embrija tijekom jednog postupka kako bi se povećale mogućnosti začeća. Upravo zbog rizika koje nosi višeplodna trudnoća, sve više zagovara se prijenos samo jednog izbornog embrija po ciklusu, što preporučuju nacionalne i internacionalne profesionalne organizacije te smjernice Američkog društva za reproduktivnu medicinu (ASRM) iz 2021. i ESHRE-a iz 2023. godine (4).

### 3. VIŠEPLODNA (BLIZANAČKA) TRUDNOĆA

Premda višeploidna trudnoća ne podrazumijeva isključivo blizanačku, ovaj diplomski rad bavit će se problematikom blizanačke trudnoće i usporedbom ishoda spontanih blizanačkih trudnoća i onih dobivenih postupkom IVF-a kao podvrste MPO-a.

Blizanačke trudnoće čine od 2 do 4 % od ukupnog broja trudnoća, a u zadnjih 30 godina njihov broj znatno je porastao zbog razvoja tehnika MPO-a (5). Većinu blizanačkih trudnoća čine dizigotične (dvojajčane) do kojih dolazi uslijed oplodnje dvije jajne stanice dvama spermijima. Do prisutnosti dvije jajne stanice u jednom ciklusu dovode znatno povišene koncentracije folikularnoga stimulirajućeg hormona. Uzroci tog povišenja su mnogobrojni i uključuju klimu, dob majke, etnicitet, postupak MPO-a i posljedičnu stimulaciju gonadotropinima koja je neizostavan dio ciklusa (6). Također trend vraćanja više od jednog embrija u maternicu i dalje je aktualan, što povećava mogućnost višeplođnih trudnoća.

Oko 30 % svih blizanačkih trudnoća su monozigotične (jednojajčane) blizanačke trudnoće koje su produkt rane diobe jedne oplođene jajne stanice. Jedan od glavnih rizičnih čimbenika jest postupak IVF-a pri kojemu manipulacije embrijima mogu dovesti do promjena u zoni pelucidi i posljedične rane diobe na dvije identične oplođene jajne stanice (6). Ovisno o trenutku podjele jajne stanice nakon oplodnje, kod jednojajčanih trudnoća razlikuju se dikorionske i diamnionske (72 sata nakon oplodnje), monokorionske i diamnionske (između 4. i 8. dana nakon oplodnje) te monokorionske i monoamnionske (nakon 8. dana od oplodnje), dok su dvojajčane trudnoće uvijek dikorionske.

Podatak o korionicitetu, koji se odnosi na broj posteljica u višeplođnim trudnoćama, iznimno je važan jer se većina komplikacija višeplođnih trudnoća češće pojavljuje kod monokorionskih trudnoća (spontani pobačaj tri puta češći, prijevremeni porod i niska porođajna masa od tri do 10 puta češći) (7). Uz to kod postojanja jedne posteljice (monokorionicitet) javljaju se stanja specifična za taj fenomen poput sindroma fetofetalne transfuzije, sindroma fetalne anemije i policitemij te selektivnog zastoja u rastu zbog razvoja patoloških aretrijskih anastomoza (8).

### 3.1.KOMPLIKACIJE BLIZANAČKIH TRUDNOĆA

Uz moguće brojne komplikacije, najteži ishod blizanačkih trudnoća je perinatalna smrt, koja podrazumijeva mrtvorodenost (intrauterina smrt ploda težeg od 500 grama ili nakon 22 tjedna gestacije) i novorođenačku smrtnost (živorođena djeca umrla u prvih sedam dana života), koja je dva do tri puta češća kod blizanačkih trudnoća (9). Prijevremeni porod (manje od 37 tjedana gestacije) također nije rijedak, iako njegov postotak varira u različitim područjima, a neposredno je povezan s novorođenačkom smrtnošću i bolestima poput intraventrikularnog krvarenja i respiratornoga distresnog sindroma. Niska porođajna masa (manja od 2500 g) javlja se u čak 50 % slučajeva višeplođnih trudnoća zbog nejednolike placentacije i opskrbe fetusa nutrijentima, a nerijetko je prisutan i fetalni zaostatak u rastu (9). Cerebralna paraliza kao komplikacija koja nije životno ugrožavajuća, ali znatno utječe na kasniju kvalitetu života i psihomotorički razvoj, tripud je češća kod blizanačkih trudnoća (10).

Komplikacije vezane uz majku prvenstveno su povezane s fiziološkim promjenama i prilagodbom organizma na višeplođnu trudnoću. U usporedbi s jednoplođnim trudnoćama, uslijed viših razina humanoga korionskog gonadotropina u prvom tromjesečju mučnina i povraćanje su učestaliji, a u ekstremnim slučajevima može doći i do ozbiljne dehidracije, gubitka težine i neravnoteže elektrolita (*hyperemesis gravidarum*) (9). Prevalencija hipertenzivnih bolesti trudnoće je za 8 % viša u usporedbi s jednoplođnim trudnoćama (11). Rizik za razvoj preeklampsije je četiri puta veći, a uz to se razvija ranije i ima ozbiljnije ishode (11). Zanimljivo je da se incidencija eklampsije ne razlikuje značajno u blizanačkim i jednoplođnim trudnoćama. Osim štetnog utjecaja na majku, hipertenzivna oboljenja također su pokazala negativan utjecaj na djecu, uz višu incidenciju prijevremenih poroda i hospitalizacija na odjelima novorođenačke intenzivne njege. Nadalje, višeplođne trudnoće rizični su čimbenik za razvoj gestacijskog dijabetesa melitusa (GDM) zbog većeg obujma posteljice i posljedično veće količine proizvedenih dijabetogenih hormona (11). Uterus se znatno više distendira u usporedbi s jednoplođnom trudnoćom, što može dovesti do pritiska na okolne organe i niza uroloških problema, kao i prijevremenog puknuća plodovih ovoja, prijevremenog poroda te atonije uterusa i postaportalnog krvarenja (9).

Naposljetku, maternalni mortalitet, koji je do dva puta veći u usporedbi s jednoplođnim trudnoćama, ukazuje na važnost pozornog praćenja višeplođnih trudnoća (9).

## **4. USPOREDBA ISHODA BLIZANAČKIH TRUDNOĆA**

Studija iz 1998. koju su objavili Templeton i Morris donijela je velike promjene u području izvantjelesne oplodnje jer je pokazala da se dotadašnji trend prijenosa više embrija može potpuno napustiti jer je prijenos dva embrija više nego dovoljan za uspješno postizanje trudnoće (12). Time se znatno smanjio rizik od višeplođnih trudnoća, a izgledi za trudnoću ostali su jednaki. Godinu nakon, Viska i suradnici zagovaraju radikalniji pristup, odnosno ograničenje prijenosa dvaju embrija na samo jednog, nalažući da je jedini poželjni ishod procesa izvantjelesne oplodnje jednoplođna trudnoća. Iako je Templetonova i Morrisova preporuka bila izvrsno prihvaćena, preporuka za prijenos jednog izbornog embrija isprva je naišla na velika negodovanja među pacijenticama jer je naizgled znatno umanjivala šanse za trudnoću. Njezini zagovornici branili su je tvrdeći da su blizanačke trudnoće skuplje te rizičnije za majku i dijete, što su pokušali potvrditi različitim studijama. Međutim, važno je napomenuti da je većina tih studija uspoređivala ishode jedne blizanačke trudnoće i jedne jednoplođne trudnoće iz postupka IVF-a, što nije bilo primjereno za takav tip prospektivnih studija. Ispravno bi bilo usporediti jednu blizanačku s dvije uzastopne jednoplođne trudnoće, kako ističe Gleicher u svom osvrtu na porast trenda eSET-a (12).

### **4.1. USPOREDBA ISHODA DVIJU UZASTOPNIH JEDNOPLOĐNIH TRUDNOĆA I BLIZANAČKE TRUDNOĆE IZ POSTUPKA IVF-a**

Vodeći se Gleicherovim savjetom, Mor i suradnici (13) proveli su retrospektivnu studiju koja je usporedila ishode dviju uzastopnih jednoplođnih trudnoća prve skupine pacijentica i dikorionske blizanačke trudnoće druge skupine pacijentica nakon postupka IVF-a. U studiju su bile uključene prvorotkinje starije od 38 godina koje su začele zahvaljujući postupku IVF-a. Studija je pokazala da se pušački status, lijekovi korišteni tijekom trudnoće i komorbiditeti prvorotkinja nisu razlikovali među skupinama, ali čimbenik koji nije bio uzet u obzir, bio je broj i stadij prenesenih embrija. Iz studije su bile isključene sve prvorotkinje s doniranim jajnim stanicama. Studija je pokazala da je pojavnost preeklampsije bila veća u skupini pacijentica s blizanačkom trudnoćom. Incidencija GDM-a bila je sveukupno veća u usporedbi s prethodnim studijama koje su istraživale ishode trudnoća nakon postupka IVF-a, a GDM je bio brojniji u skupini prvorotkinja s uzastopnim jednoplođnim trudnoćama. Moguće je da je razlog tome bila

brojnija pozitivna obiteljska anamneza na dijabetes melitus u prvoj skupini prvorotkinja, ali, nažalost, istraživači nisu imali pristup tim podacima. Pokazalo se da su se blizanci rađali šest puta češće prije 34. tjedna trudnoće, šest puta češće razvijali respiracijski distresni sindrom i sedam puta češće bili hospitalizirani na novorođenačkom intenzivnom odjelu, u usporedbi s djecom iz uzastopnih jednoplodnih trudnoća iz postupka IVF-a. Time se pokazalo da su uzastopne jednoplodne trudnoće manje rizične u usporedbi s blizanačkim i da je posljedično prijenos samo jednog embrija sigurnija opcija (13).

#### **4.2. USPOREDBA SPONTANO ZAČETIH BLIZANAČKIH TRUDNOĆA I BLIZANAČKIH TRUDNOĆA IZ POSTUPKA IVF-a**

Prilikom analize radova koji su uspoređivali ishode spontano začetih trudnoća i blizanačkih trudnoća iz postupka IVF-a bitno je u obzir uzeti razlikovna obilježja reprezentativnih skupina. Dobivene rezultate svakoga od analiziranih radova stoga bi trebalo shvatiti u kontekstu obilježja reprezentativnih skupina jer ta obilježja mogu biti uzrok rizika u trudnoći, neovisno o načinu začeća.

Među vodeća obilježja spada korionicitet čija je važnost prethodno opisana. Kod monokorionskih blizanaca povećan je rizik za prijevremeni porod, mrtvorodenost i broj hospitalizacija u jedinicama novorođenačke intenzivne njege (11). Tako je moguće da su u radovima u kojima su se uspoređivali rezultati neovisno o korionicitetu, rezultati isпали lošiji u odnosu na radove koji su se bavili usporedbom isključivo dikorionskih blizanaca. Nadalje, dob majke također se pokazala presudnim čimbenikom. Uznapredovala dob majke (žene starije od 40 godina), osim mogućnosti za prijevremeni porod, povećava perinatalnu i neonatalnu smrtnost te broj hospitalizacija u jedinicama novorođenačke intenzivne njege, osobito kada je uz to žena podvrgnuta postupcima MPO-a (14). Rezultati dijela studija pokazuju da je povišeni indeks tjelesne mase (ITM) (veći od 24,9) neznačajno povezan s prijevremenim porodom (15), dok druge studije ističu povećan rizik za takav porod (16). Također povećan je broj hospitalizacija u jedinicama novorođenačke intenzivne njege (17) i stopa mrtvorodenosti (16). Nizak indeks tjelesne mase (manji od 18,5) pak povisuje rizik za prijevremeni porod (15). Nadalje, žene nižega socioekonomskog statusa češće rađaju mrtvorodenu djecu u usporedbi sa ženama visokoga socioekonomskog statusa (18). U kategoriji životnih navika dokazano je da je pušenje povezano s niskom porođajnom masom,

prijevremenim porodom i boravkom na novorođenačkom intenzivnom odjelu (19). Naposljedku, studije su pokazale da se perinatalni ishodi mogu razlikovati s obzirom na karakteristike prenesenog embrija, kao npr. stadij razvoja (stadij brazdanja ili stadij blastociste), korištenje svježeg ili zamrznutog embrija te autologne ili donirane jajne stanice. Uz to pokazano je da je kod doniranih jajnih stanica veći rizik za morbiditete u trudnoći (20). Potrebno je u obzir uzeti i ginekološku anamnezu pacijentica (osobito paritet i abortus) i značajke obstetričkog vođenja trudnoće i poroda, koje se također mogu znatno razlikovati među skupinama promatranih pacijentica i tako utjecati na rezultate studija. Osobito se ističe paritet jer je kod primipara povišen rizik za nisku porođajnu težinu i prijevremeni porod uslijed smanjene duljine i veličine maternice te povećanog otpora protoka krvi u uterinoj arteriji. Dokazano je da se nakon poroda ti čimbenici znatno poboljšavaju (21).

Nijedan od analiziranih radova nije opisao dugoročno praćenje skupine sa spontano začetim blizanačkim trudnoćama i skupine blizanačkih trudnoća iz postupaka IVF-a tako da je zaključke trenutačno moguće donositi samo na temelju istraživanja s praćenjima do prve godine djetetova života.

#### **4.2.1. Rizici vezani uz majku**

Mnoge studije pokazuju da se pojavnost hipertenzivnih bolesti u trudnoći među ženama koje su blizance začele spontano i postupkom IVF-a ne razlikuje toliko da bi bila značajna, no ipak jedna studija pokazuje da su žene koje su začele postupkom IVF-a triput češće razvile preeklampsiju (22). To se može djelomice objasniti smetnjama pri implantaciji koje izaziva indukcija ovulacije kod pacijentica koje su začele postupkom IVF-a. GDM je vezan uz inzulinsku rezistenciju koja je česti komorbiditet u neplodnih pacijentica koje se podvrgavaju postupku IVF-a, a važnu ulogu ponovno ima i indukcija ovulacije s izrazitim hormonalnim promjenama koje izaziva (23). Osim GDM-a, incidencija abrupcije posteljice, korioamnionitisa, postpartalnih krvarenja i kolestaze među ženama koje su blizance začele spontano i postupkom IVF-a se u trudnoći nije pokazala dovoljno različitom da bi bila značajna (14, 22, 24, 25). Taj rezultat možda isprva začuđuje jer je za očekivati da su žene u skupini koja je začela postupkom IVF-a podložnije navedenim stanjima s obzirom da uglavnom pripadaju visokorizičnoj skupini pacijentica, a uz to su u prosjeku starije životne dobi, što je povezano s brojnim komplikacijama.



Značajne razlike pronađene su i u vođenju i načinu poroda. Tako su pacijentice u skupini spontanih blizanačkih trudnoća češće rađale spontano i bez indukcije u usporedbi sa skupinom koja je koristila postupak IVF-a, što se može pripisati češće izvođenim carskim rezovima (elektivni i hitni u podjednakom omjeru) u potonjoj skupini (22, 25, 26). Vjerojatni razlog tome su više razine anksioznosti i straha prema vaginalnom porodu kod pacijentica koje su prošle postupak IVF-a, čime spadaju u ugroženiju i ranjiviju skupinu, što njihovi obstretičari uzimaju u obzir i odlučuju se češće na carski rez (22).

U svojoj studiji Arian i suradnici ističu znatno veće akutne komplikacije kod blizanačkih majki nakon postupka MPO-a, među kojima su ruptura uterusa, potreba za transfuzijama krvi, neplanirana histerektomija, boravak na odjelu intenzivne njege i perinealna laceracija (27).

#### **4.2.2. Rizici vezani uz dijete**

Kao što je prethodno navedeno, prijevremeni porod česta je i vrlo nepoželjna komplikacija blizanačke trudnoće jer povećava rizik za komplikacije u ranoj i kasnijoj djetetovoj dobi, kao i novorođenačku smrtnost. Zbog toga je važno razmotriti povisuje li postupak IVF-a rizik za prijevremeni porod. Rezultati studija pokazali su se oprečnima pa se i dalje sa sigurnošću ne može odgovoriti na to pitanje. U obzir treba uzeti da je mogući problem većine studija taj što su kao granicu za prijevremeni porod stavile sve blizanačke trudnoće koje su završile prije 37. tjedna gestacije, iako blizanačke trudnoće najčešće završavaju prijevremenim porodom. Zato bi se za istraživanje postupka IVF-a, kao neovisnog faktora koji uzrokuje prijevremeni porod, trebala postaviti niža granica za prijevremeni porod. To su učinili Moini i suradnici te Arian i suradnici koji su granicu za prijevremeni porod postavili ispod 28., odnosno 32. tjedna gestacije. Usporedili su ishode dvaju skupina blizanačkih trudnoća (spontanih i onih iz postupka IVF-a) i opazili značajno povišen rizik za prijevremeni porod u skupini koja je koristila postupak IVF-a (14, 27). Mogući razlog za češću pojavnost prijevremenog poroda kod blizanaca iz postupka IVF-a je kombinacija intrinzičnih faktora (prethodno navedeni komorbiditeti žena u postupcima IVF-a poput povišenog ITM-e i starije dobi) i procesa izvantjelesne oplodnje. Stimulacija gonadotropinima tijekom postupka IVF-a vodi do povišenih razina relaksina i promijenjenih karakteristika endometrija, što bi moglo objasniti veću učestalost prijevremenih poroda (24). Kada je u pitanju niska porođajna težina (manja od 2500 grama) i vrlo niska porođajna težina (manja od

1000 grama), spominje se rizik veći za čak 14 % kod blizanaca začetih postupkom IVF-a u usporedbi sa spontano začetima (27). Jedan od uzroka su prijevremeni porodi. Također manipulacije ženskim i muškim gametama te cijeli postupak umjetne oplodnje na još nepojašnjene načine mogli bi imati utjecaj na razvoj ploda i posljedično nižu porođajnu masu. Pretpostavlja se da postupak utječe na genomski utisak (tzv. imprinting gena), kao npr. na inzulinski čimbenik rasta (IGF-2) i posljedično rast i razvoj ploda (29). Navedene manipulacije gametama mogle bi objasniti i veću incidenciju kongenitalnih malformacija i kromosomskih anomalija u skupini blizanaca iz postupaka IVF-a koje su istraživali Gulersen i suradnici (24). Ostale komplikacije, poput hospitalizacije na odjelima novorođenačke intenzivne njege, niskog Apgar broja nakon 5. minute (manjeg od 7), potrebe za hitnom ventilacijom nakon poroda i prolongiranom ventilacijom te perinatalna smrtnost, u većini se studija nisu značajno razlikovale među skupinama (11, 25, 26). Jedino je studija Gulersen i suradnika pokazala značajno višu incidenciju navedenih komplikacija. Pri tumačenju tog rezultata treba uzeti u obzir prethodno navedena obilježja i komorbiditete pacijentica koje su sudjelovale u studiji, koji su razlikuju od onih u drugim studijama. U više je studija primijećeno da je vodeći razlog za primitak na novorođenački odjel intenzivne njege bio respiracijski distresni sindrom kod blizanaca iz postupaka IVF-a, što se može povezati s prijevremenim porodom, koji je češći u toj skupini, i posljedičnom nezrelošću pluća (24, 25, 26, 27).

### **4.3. ZAŠTITNI ČIMBENICI**

Važno je osvrnuti se i na zaštitne čimbenike koje postupak IVF-a pruža u blizanačkim trudnoćama. Budući da je velika većina blizanačkih trudnoća iz postupka IVF-a dikorionska uslijed transfera dvaju embrija, manja je i mogućnost za rizične ishode koji su neposredno povezani s korionicitetom. Uz to populacija žena koje se odlučuju za postupak IVF-a najčešće je višega socioekonomskog statusa, što pruža veću mogućnost za posvećenost i konzistentnost u kontroliranju trudnoće, a te žene rjeđe puše, što dodatno pridonosi boljim ishodima trudnoće (osobito u odnosu na porođajnu masu) (11).

## 5. IZBORNI PRIJENOS JEDNOG EMBRIJA

ESHRE i Američko društvo za reproduktivnu medicinu zalažu se za to da se, osim kod žena kod kojih je iz medicinskih razloga (kronične bolesti, kongenitalni defekti maternice, nepovoljna opstetrička anamneza) strogo indiciran prijenos samo jednog embrija, u ostalim nekomplikiranim slučajevima jednako tako inzistira na eSET-u.

U smjernicama ESHRE-a iz 2023. na temelju prikupljenih znanja i iskustava uspoređivani su ishodi prijenosa jednog i dva embrija s obzirom na medicinske, psihološke, financijske, pravne i društvene čimbenike, čime su liječnici dobili kvalitetniji uvid u vođenje postupka IVF-a.

Posljedično, težnja prema prijenosu jednog embrija raste u SAD-u, Europi, Australiji i na Novom Zelandu (29), što se očituje u padu postotka prijenosa dvaju embrija, odnosno rastu postotka prijenosa jednog. Premda je općenito zabilježen pad prijenosa dvaju embrija, u europskim zemljama i dalje postoje velike razlike. Tako npr. u Srbiji i Rumunjskoj blizanačke trudnoće iz postupka IVF-a i dalje čine više od 25 % slučajeva, dok u skandinavskim zemljama čine manje od 4 %, što se može povezati s usvajanjem navedenih smjernica i eSET-a u navedenim zemljama.

Osim što su višepodne trudnoće povezane s većim maternalnim, fetalnim i neonatalnim rizicima, koji su detaljno opisani u mnogim radovima, postoji još niz razloga zbog kojih se preporuča izbjegavanje prijenosa više od jednog embrija u postupku IVF-a. Određeni parametri koji su do nedavno opravdavali prijenos dvaju embrija, odbačeni su u najnovijim smjernicama. Osobito je zanimljiv rad Rodriguez-Waldberga i suradnika iz 2023. godine, koji je pokazao da čak i kada dođe do fetalne redukcije kod DET-a, što posljedično rezultira jednoplodnom trudnoćom, i dalje ostaje povišen rizik za nisku porođajnu masu i neonatalnu smrtnost, u usporedbi s trudnoćama koje su od početka jednopodne uslijed eSET-a (30).

## 5.1. FINANCIJSKI ČIMBENICI

Troškovi vezani uz trudnoću iz postupka IVF-a dijele se na direktne i indirektne. Dok su u većini država direktni troškovi pokriveni univerzalnim zdravstvenim osiguranjem, indirektne u mnogim slučajevima snose pacijentice. Direktni troškovi koji uključuju vođenje trudnoće i poroda te zbrinjavanje novorođenčadi pokazali su se značajnijim troškom u višeplođnim trudnoćama. U dvije studije iz Švedske i Nizozemske, koje su evidentirale iznos troškova izgubljenih zbog bolovanja i rođiljnih dopusta (indirektni troškovi postupka IVF-a), zamijećeno je da su veće troškove imale pacijentice kojima su u ciklusu prenesena dva embrija (31). Stoga se preporuča da se prije planiranja postupka IVF-a s pacijenticama raspravi o financijskim aspektima jednoplođnih i višeplođnih trudnoća (osobito onih koje pacijentice snose same) jer je pokazano da je prijenosom jednog embrija trošak manji.

## 5.2. PSIHOSOCIJALNI ČIMBENICI

U obzir je potrebno uzeti i antenatalno i postpartano mentalno zdravlje. U usporedbi s majkama koje su začele iz postupka MPO-a, viša razina stresa tijekom trudnoće primijećena je kod majki koje su spontano začele blizanačku trudnoću (32). To se može djelomično objasniti faktorom iznenađenja i nepripremljenosti kod spontanih trudnoća, dok su tijekom postupka MPO-a pacijentice svjesne ishoda prijenosa dvaju embrija i stoga su pripremljenije. U postporođajnom razdoblju je pak prijavljena veća pojavnost depresije i stresa kod skupine pacijentica koje su prošle postupak MPO-a. Neovisno o načinu začeća, jedna studija pokazala je da je kod višeplođnih trudnoća mentalno zdravlje općenito lošije u postporođajnom razdoblju (depresija, anksioznost, roditeljski stres), zbog čega su autori tog rada pobornici eSET-a (32). Ipak, potrebno je spomenuti i važnost ostalih čimbenika poput razine obrazovanja, bračnog statusa, obiteljske funkcionalnosti i sociodemografskih čimbenika, koji također znatno mogu utjecati na ishode mentalnog zdravlja.

### 5.3. REGULATORNI OKVIR I POLITIKE NAKNADA

Premda se priručnik najvećim dijelom fokusira na medicinske indikacije za eSET, na odluku pacijentica za postupak IVF-a određenu ulogu imaju regulatorni okviri pojedinih država, odnosno politika naknade troškova IVF-a, i smjernice klinika za neplodnost. Hornstein je u svojem radu dokazao da smjernice bez legalne podrške imaju manji utjecaj i značaj za pacijente (33). Belgija, Češka, Slovenija, Švedska i Nizozemska su financiranje medicinskih postupaka povezale s politikom koja favorizira prijenos jednog umjesto dva izborna embrija. Tako u Belgiji, Sloveniji i Nizozemskoj punu financijsku podršku dobivaju isključivo parovi koji se odluče za prijenos jednog izbornog embrija. U Češkoj se pak nadoknađuje trošak četvrtog ciklusa prijenosa embrija ako su prva dva pokušaja bila SET, a u Švedskoj je prijenos dva embrija dopušten samo iznimno, dok je prijenos tri embrija strogo zabranjen. U državama u kojima je eSET povezan s politikom naknade troškova zabilježen je nagli pad višebrojnih prijenosa embrija i višeplođnih trudnoća, bez negativnog učinka na stopu živorođene djece. Zakonske obveze za eSET mnogo autora smatra povredom prava pacijenata, osobito kada trošak postupka MPO-a pacijenti snose sami, a uz to im je želja imati više djece (34, 35, 36). U tom je slučaju prijenos dvaju embrija učinkovitija opcija, iako je trošak perinatalne i pedijatrijske skrbi mnogo veći kod višeplođnih trudnoća. Ipak, taj dio skrbi pacijenti često ne moraju plaćati sami jer je pokriven zdravstvenim osiguranjem, što čini značajnu razliku u odluci. Važno je istaknuti da trenutačno ne postoji jasna težnja ni prema jednoplođnoj ni višeplođnoj trudnoći među ženama u Europi. Oko 50 % žena je indiferentno, dok je njih 33,3 % izrazilo želju za jednoplođnom trudnoćom, a najvećim dijelom razlog za to bio je lakša i manje rizična trudnoća (4).

## **5.4. KLINIČKI ČIMBENICI**

### **5.4.1. Dob majke**

Prema određenim autorima (37) uznapredovala dob majke indikacija je za prijenos više embrija kako bi se povećale mogućnosti za trudnoću s obzirom da se broj i otpornost jajnih stanica smanjuje starenjem. Zbog toga su prijašnje smjernice preporučale prijenos dvaju embrija kod pacijentica starijih od 37 godina. U najvećoj provedenoj metaanalizi (38) zabilježen je veći broj živorođene djece nakon prijenosa dvaju embrija kod žena do 40 godina, dok kod starijih od 40 nije pronađena značajna razlika između prijenosa jednog i dva embrija. Uzimajući u obzir sve komplikacije koje nosi trudnoća u starijoj dobi (prijevremeni porođaj, niska porođajna masa, hipertenzivne bolesti u trudnoći), smatra se da je prijenos jednog embrija puno sigurnija opcija za tu skupinu pacijentica jer višeploidna trudnoća, koja je mogući ishod prijenosa više embrija, samo dodatno povećava sve navedene rizike. Zbog toga za žene mlađe i starije od 38 godina ESHRE preporučuje eSET kao prvu opciju, pri čemu je za žene mlađe od 38 razina dokaza vrlo visoka, a zbog navedenih razloga i sigurnosti, premda bez jake razine dokaza, eSET se preporuča i za žene starije od 38 godina (4).

### **5.4.2. Duljina trajanja neplodnosti**

Duljina trajanja neplodnosti jedan je od ključnih kriterija pri razmatranju odluke o postupku MPO-a. Ishodi postupka često se povezuju s trajanjem neplodnosti pa su liječnici posezali za prijenosom više embrija kako bi povećali šanse za trudnoću u slučaju dugogodišnje neplodnosti pacijentica. Ipak, studija Yimaza i suradnika pokazala je da nije bilo razlike u broju živorođene djece u prijenosu jednog i dva embrija, pri čemu je prosječno trajanje neplodnosti bilo 5,5 godina (39). Budući da je to jedna od rijetkih studija koja se bavila ovom problematikom, i dalje ne postoje jaki dokazi vezani uz to koliko je embrija potrebno prenijeti u situacijama u kojima neplodnost traje dulje. Ipak, eSET se smatra sigurnijom opcijom i zbog toga se preporuča.

### **5.4.3. Prethodni neuspjeli postupci MPO-a**

U velikoj opservacijskoj kohortnoj studiji, koju je 2016. proveo McLernon, uočeno je da se svakim novim ciklusom MPO-a postotak živorođene djece postupno smanjivao (40). I druge su studije pokazale smanjenu razinu implantacije s povećanjem broja postupaka MPO-a. Međutim, u usporedbi s drugim prognostičkim čimbenicima poput dobi majke, smanjena razina implantacije smatra se nedovoljno jakom za to da bi bila indikacija za prijenos više embrija. Stoga se zbog sigurnosnih razloga eSET preporuča i u situacijama prethodnih neuspjelih postupaka MPO-a.

### **5.4.4. Prethodne trudnoće iz postupka MPO-a**

Premda se uspješno ostvarenje prethodnih trudnoća iz postupka MPO-a može povezati s većom vjerojatnošću uspjeha u budućim postupcima, postoji niska razina dokaza o mogućnostima predviđanja stope živorođene djece i višeplođnih trudnoća u budućim SET i DET postupcima s obzirom na uspješnost prethodnih trudnoća. Stoga ESHRE nalaže da se odluka o DET-u umjesto eSET-a ne bi trebala temeljiti na ovom čimbeniku (4).

### **5.4.5. Stimulacija jajnika**

S obzirom na reakciju na stimulaciju gonadotropinima u postupku MPO-a (indukcija ovulacije), koja se mjeri brojem folikula i dobivenih jajnih stanica, pacijentice se dijele u tri skupine - one s niskim, normalnim i prekomjernim odgovorom na indukciju ovulacije. Razlika između eSET-a i DET-a u stopi živorođene djece i višeplođnih trudnoća kod žena s normalnim odgovorom jajnika na stimulaciju analizirana je u samo jednom radu, pri čemu nije pronađena značajna razlika u stopi živorođenosti, a do sada nisu objavljeni radovi koji se bave populacijom pacijentica s niskim i prekomjernim odgovorom na stimulaciju (40). Budući da se ovarijski hiperstimulacijski sindrom, kao najveća i najopasnija komplikacija MPO-a, može javiti i kasnije, a češće se javlja u višeplođnim trudnoćama, preporuča se da se kod žena s prekomjernim odgovorom na stimulaciju prenosi samo jedan embrij. Kod žena s niskim odgovorom većina embrija nije dobre kvalitete i

dobrom praksom u tim se slučajevima smatra eSET, pri čemu mogu pomoći utemeljene i dokazane smjernice o prijenosu svježih i zamrznutih embrija u stadijima brazdanja i blastociste.

#### **5.4.6. Karakteristike endometrija**

Iako još uvijek ne postoji jasna usuglašenost oko koristi od procjene karakteristika endometrija pri postupku MPO-a, u većini centara tijekom postupka mjeri se najmanje debljina endometrija. Stoga je cilj smjernica bio i otkriti utjecaj određene karakteristike endometrija (debljina, morfologija, prisutnost intrakavitarnog tekućine/adhezija) na odluku o broju prijenosa embrija. S obzirom da o tome nema dokaza iz studija, u smjernicama se predlaže da u slučaju odstupanja određene karakteristike endometrija, praksa ne bi trebala biti DET, već daljnja obrada. Ova preporuka vrijedi za ciklus prijenosa svježeg i zamrznutog embrija (4).

### **5.5. DONORSKE JAJNE STANICE I EMBRIJI**

Dokazano je da kod neautolognog prijenosa jajnih stanica rastu i rizici za hipertenzivne bolesti trudnoće, porod carskim rezom, prijevremeni porod i nisku porođajnu masu djece. Budući da višeploidne trudnoće dodatno agrviraju navedene rizike, postoji jaka razina dokaza za provođenje isključivo eSET-a kod donorskih oocita (41). Što se tiče donorskih embrija, za sada nema dovoljno objavljenih radova vezanih uz moguće rizike, za razliku od većeg broja radova vezanih uz rizike kod jajnih stanica. Stoga se preporučuje da se postupa jednako kao i u slučaju donorskih oocita.



## **5.6. ČIMBENICI VEZANI UZ KRAKTERISTIKE I KVALITETU EMBRIJA**

Istanbulskim konsenzusom iz 2011. dogovoren je novi način stupnjevanja kvalitete embrija u stadijima brazdanja i blastociste. Određivanje kvalitete embrija važno je radi mogućnosti procjene uspjeha implantacije i posljedično ishoda MPO-a. U najnovijim smjernicama ESHRE-a uvršteno je poglavlje vezano uz utjecaj kvalitete embrija na odluku o eSET-U, odnosno DET-u, koje se temelji na kriterijima Istanbulskog konsenzusa, osim u slučajevima gdje je drugačije navedeno. Pri prijenosu jednog embrija može doći i do višeploidne trudnoće uslijed fenomena monozigotnog blizanaštva na koje, prema najnovijim spoznajama, jedini utjecaj ima mlada dob majke, dok su manipulacija zonom pelucidom ili prethodna krioprezervacija embrija irelevantne (4).

### **5.6.1. Prijenos svježeg embrija - stadij brazdanja**

U gotovo svim provedenim istraživanjima nisu se istraživali eSET i DET, već SET i DET jer je često bio raspoloživ samo jedan embrij pa se nije mogao birati najbolji. U skladu sa svim istraživanjima, postoji jaka razina dokaza da u stadiju brazdanja nema potrebe za prijenosom dva umjesto jednog embrija ako se razmatra kvaliteta embrija jer je stopa živorođenosti s embrijima slične kvalitete jednaka kod SET-a i DET-a. Ako se izuzme sličnost u kvaliteti embrija, kod DET-a bilježi se veća stopa živorođenosti, ali sa značajnim rizikom koji se javlja uz višeploidne trudnoće.

### **5.6.2. Prijenos svježeg embrija - stadij blastociste**

Iako stopa trudnoće i živorođenih varira ovisno o kvaliteti blastociste, smatra se da se odluka o DET-u ili SET-u ne bi trebala donositi u odnosu na morfologiju ili kvalitetu blastociste. Ipak, pri procjeni koristi i rizika, SET se pokazao boljom strategijom za koju postoji visoka razina dokaza. Nadalje, studija u Švedskoj uočila je veći postotak novorođenačkih smrti u jednoploidnim trudnoćama nakon DET-a u usporedbi sa SET-om, što dodatno potvrđuje preporuku navedenu u smjernicama (29).

### **5.6.3. Prijenos krioprezerviranog embrija - stadij brazdanja i blastociste**

Rezultati mnogih studija koje su se bavile ovom problematikom znatno se razlikuju s obzirom na metodu krioprezervacije i kasnijeg odmrzavanja embrija te izbora embrija za cijeli ciklus. Unatoč tome, postoji jaka razina dokaza da se DET ne bi trebao provoditi umjesto SET-a, bez obzira na kvalitetu embrija, jer vodi do veće stope živorođenosti, ali i veće stope višeplođnih trudnoća koje su značajan rizik za pacijentice.

### **5.6.4. Preimplantacijsko genetsko testiranje**

Postupak preimplantacijskoga genetskog testiranja (PGT) počeo se sve više primjenjivati zadnjih godina. Za sada ne postoje studije koje su dokazale da ishod PGT-a ima dovoljnu jačinu da odredi DET kao prioritet nad eSET-om. S obzirom da je čak 87 % transfera nakon provedenog PGT-a bilo eSET, PGT je postao i dijelom strategije za eSET (42). Uzimajući u obzir da se eSET-om ne smanjuje stopa živorođenosti, a umanjuje rizik od višeplođnosti, zalaže se za to da ishodi PGT-a ne bi trebali biti važni u izboru između DET-a i eSET-a.

## **5.7. KONZULTACIJE S PACIJENTICAMA**

Iako je glavna zadaća MPO-a nadići sve prepreke u ostvarivanju obitelji, želje i promišljanja pacijenata često su zanemareni u istraživanjima. Jedno od glavnih pitanja koja bi se trebala postavljati jest naklonost pacijenata prema jednoplodnim, odnosno višeplođnim (blizanačkim) trudnoćama. Prema rezultatima upitnika iz 2021. godine, većina pacijentica htjela je više djece (85,6%), pri čemu je želja za jednoplođnim trudnoćama bila veća od želje za blizanačkim (4). Kod pacijentica s većom naklonošću za jednoplođnim trudnoćama, razlog je bio prethodno navedena želja za manje riskantnom i lakšom trudnoćom, dok su kod pacijentica s izraženom željom za blizancima razlozi bili želja za izbjegavanjem višestruke hormonske stimulacije jajnika i ostvarenje želje za više djece kroz jednu trudnoću. Uz smjernice i preporuke, kod provođenja MPO-a važno je oslušivati i želje pacijentica, pri čemu bi konzultacije i zajedničko donošenje odluka trebali postati neizostavan dio postupka. Specijalisti humane reprodukcije trebali bi raspraviti sve prethodno navedene medicinske, ekonomske, psihološke i socijalne aspekte prenošenja više od jednog embrija, kao i posljedice koje može imati taj postupak. Također njihova je dužnost pacijentima predstaviti najnovije smjernice, mišljenja i preporuke ostalih stručnjaka vezane uz njihov slučaj i problem do kojega su došli. U slučaju da žele i da je to moguće, razgovoru bi trebala prisustvovati oba partnera. Potrebno je uvažiti želje i viđenja pacijenata te ih u najvećoj mogućoj mjeri pokušati uskladiti s preporukama medicinske struke.

## 6. ZAKLJUČAK

Ishodi blizanačkih trudnoća po određenim se karakteristikama razlikuju ovisno o načinu začeća, no općenito su rizičnije od jednoplodnih, neovisno o tome jesu li začete spontano ili u postupku IVF-a. Blizanačke trudnoće dobivene iz postupka IVF-a ne razlikuju se značajno od spontano začetih vezano uz morbiditet majki. U svim studijama jednoznačno se ističe viša incidencija prijevremenih poroda i hospitalizacija na odjelima intenzivne njege novorođenčadi kod blizanačkih trudnoća iz postupka IVF-a. Moglo bi se zaključiti da su spontane blizanačke trudnoće manje rizične od blizanačkih trudnoća iz postupka IVF-a, ali važno je uzeti u obzir karakteristike reprezentativnih skupina pacijentica koje se ni u jednom radu ne podudaraju u potpunosti pa je teško donijeti opći i potpun ispravan zaključak. Uz to populacija žena koja se podvrgava postupku IVF-a od početka postupka najčešće je kvalitetno informirana i svjesna svih rizika blizanačke trudnoće zbog čega je opreznija i češće odlazi na kontrole tijekom trudnoće. Takav obrazac može rezultirati boljim ishodima blizanačkih trudnoća iz postupka IVF-a u usporedbi sa spontano začetima.

Iako se kao jedinu politiku izvantjelesne oplodnje nastoji uvesti eSET, i dalje se u mnogim državama, u skladu sa željama pacijentica i indikacijama, dopušta i provodi DET. U određenim slučajevima ipak postoje stroge indikacije za prijenos isključivo jednog embrija, kao što su npr. donirane jajne stanice ili embriji, pacijentice s visokim rizikom za razvoj ovarijskoga hiperstimulacijskog sindroma i one koje trebaju proći ciklus prijenosa svježeg embrija, gestacijske surogat majke i prijenos svježih blastocista. U svim ostalim slučajevima preporuke za eSET su vrlo jake, ali se u praksi u državama EU i dalje mogu pronaći iznimke jer razine dokaza nisu jednako jake za svaki klinički slučaj. Neovisno o tome, od izuzetne je važnosti da specijalisti humane reprodukcije s pacijenticom, a poželjno i njezinim partnerom, rasprave o svim rizicima i mogućim ishodima blizanačkih trudnoća u odnosu na sve aspekte života.

## **7. ZAHVALE**

Neizmjerno zahvaljujem svom mentoru prim. dr. sc. Ivanu Bolanči koji mi je omogućio pisanje ovog diplomskog rada i bio mi podrška u njegovoj izradi.

Svojoj obitelji, dečku i prijateljima zahvaljujem na svojoj ljubavi, hrabrosti i strpljenju koje su pružili i bez kojih bi ovih šest godina bilo pusto i nezamislivo.

## 8. LITERATURA

1. Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstetrics & Gynecology* 133(6):p e377-e384, June 2019. | DOI: 10.1097/AOG.0000000000003271
2. Sunderam, Kissin DM, Crawford SB, Folger SG, Boulet SL, Warner L, Barfield WD. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2015. *MMWR Surveill Summ*. 2018 Feb 16;67(3):1-28.
3. Binder H, Dittrich R, Einhaus F, Krieg J, Müller A, Strauss R, Beckmann MW, Cupisti S. Update on ovarian hyperstimulation syndrome: Part 1--Incidence and pathogenesis. *Int J Fertil Womens Med*. 2007 Jan-Feb;52(1):11-26.
4. The ESHRE guideline group on the number of embryos to transfer during IVF/ICSI. Evidence-based guideline: Number of embryos to transfer during IVF/ICSI [internet]. 2023. Dostupno na: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Embryo-transfer>.
5. Collins J. Global epidemiology of multiple birth. *Reprod Biomed Online*. 2007; 15 Suppl 3:45-52.
6. Bortolus R, Parazzini F, Chatenoud L, Benzi G, Bianchi MM, Marini A. The epidemiology of multiple births. *Hum Reprod Update*. 1999;5(2):179-187.
7. Trevett T, Johnson A. Monochorionic twin pregnancies. *Clin Perinatol*. 2005;32(2):475-viii.
8. Ochsenbein-Kölbl N. Twin pregnancies. *Zwillingschwangerschaften. Ultraschall Med*. 2021;42(3):246-269.

9. Santana DS, Surita FG, Cecatti JG. [Multiple Pregnancy: Epidemiology and Association with Maternal and Perinatal Morbidity]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018;40(9):554-562. Portugalski.
10. Kilby MD, Oepkes D. Multiple Pregnancy. U: Keith Edmonds D, Lees C, Bourne Tom, ur. *Dewhursts Textbook of Obstetrics & Gynaecology*. Deveto izdanje. John Wiley & Sons;2018. Str. 268-281.
11. Whittaker M, Greatholder I, Kilby M, Heazell A. Risk factors for adverse outcomes in twin pregnancies: a narrative review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2023; 36:2, 2240467.
12. Gleicher N, Kushnir VA, Barad DH. Risks of spontaneously and IVF-conceived singleton and twin pregnancies differ, requiring reassessment of statistical premises favoring elective single embryo transfer (eSET). *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14(1):25.
13. Mor N, Machtinger R, Yinon Y et al. Outcome of two sequential singleton pregnancies and twin pregnancies among primiparous women at advanced age undergoing IVF. *Arch Gynecol Obstet*. (2020); 302, 1113–1119.
14. Moini A, Shiva M, Arabipoor A, Hosseini R, Chehrazi M, Sadeghi M. Obstetric and neonatal outcomes of twin pregnancies conceived by assisted reproductive technology compared with twin pregnancies conceived spontaneously: a prospective follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;165(1):29-32.
15. Ram M, Berger H, Lipworth H, et al. The relationship between maternal body mass index and pregnancy outcomes in twin compared with singleton pregnancies. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(1):33-44.
16. Sung SJ, Lee SM, Kim S, et al. The Risk of Spontaneous Preterm Birth according to Maternal Pre-pregnancy Body Mass Index in Twin Gestations. *J Korean Med Sci*. 2018;33(13):e103.

- 17.** Salihu HM, Alio AP, Belogolovkin V, et al. Prepregnancy obesity and risk of stillbirth in viable twin gestations. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(9):1795-1800.
- 18.** Heazell A, Budd J, Smith LK, et al. Associations between social and behavioural factors and the risk of late stillbirth - findings from the Midland and North of England Stillbirth case-control study. *BJOG*. 2021;128(4):704-713.
- 19.** Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, Olsen SF, Secher NJ. Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol*. 2001;154(4):322-327.
- 20.** Li Z, Wang YA, Ledger W, Edgar DH, Sullivan EA. Clinical outcomes following cryopreservation of blastocysts by vitrification or slow freezing: a population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2014;29(12):2794-2801.
- 21.** Lin L, Lu C, Chen W, Li C, Guo VY. Parity and the risks of adverse birth outcomes: a retrospective study among Chinese. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):257. Published 2021 Mar 26. doi:10.1186/s12884-021-03718-4
- 22.** Barda G, Gluck O, Mizrahi Y, Bar J. A comparison of maternal and perinatal outcome between in vitro fertilization and spontaneous dichorionic-diamniotic twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(24):2974-2977.
- 23.** Wang AY, Safi N, Ali F, et al. Neonatal outcomes among twins following assisted reproductive technology: an Australian population-based retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):320.
- 24.** Gulersen M, Eliner Y, Grunebaum A, et al. Adverse outcomes associated with twin pregnancies conceived via in vitro fertilization. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):10213-10219.



- 25.** Geisler ME, O'Mahony A, Meaney S, Waterstone JJ, O'Donoghue K. Obstetric and perinatal outcomes of twin pregnancies conceived following IVF/ICSI treatment compared with spontaneously conceived twin pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;181:78-83.
- 26.** Adler-Levy Y, Lunenfeld E, Levy A. Obstetric outcome of twin pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;133(2):173-178.
- 27.** Arian SE, Erfani H, Yadav GS, Clark S, Gibbons WE, Shamshirsaz AA. Neonatal and maternal outcomes among twin pregnancies stratified by mode of conception in the United States. *Fertil Steril.* 2021;116(2):514-521.
- 28.** McDonald SD, Han Z, Mulla S, et al. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;148(2):105-113.
- 29.** De Geyter C, Wyns C, Calhaz-Jorge C, et al. 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: what have we learned? A comparison with registries from two other regions. *Hum Reprod.* 2020;35(12):2832-2849.
- 30.** Rodriguez-Wallberg KA, Palomares AR, Nilsson HP, Oberg AS, Lundberg F. Obstetric and Perinatal Outcomes of Singleton Births Following Single- vs Double-Embryo Transfer in Sweden. *JAMA Pediatr.* 2023;177(2):149-159.
- 31.** Kjellberg AT, Carlsson P, Bergh C. Randomized single versus double embryo transfer: obstetric and paediatric outcome and a cost-effectiveness analysis. *Hum Reprod.* 2006;21(1):210-216.
- 32.** Wenze SJ, Battle CL, Tezanos KM. Raising multiples: mental health of mothers and fathers in early parenthood. *Arch Womens Ment Health.* 2015;18(2):163-176.

- 33.** Hornstein MD. Lifestyle and IVF Outcomes. *Reprod Sci.* 2016;23(12):1626-1629.
- 34.** Gleicher N, Bard DH. Mistaken advocacy against twin pregnancies following IVF. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(4):575-579.
- 35.** Meldrum DR, Adashi EY, Garzo VG, et al. Prevention of in vitro fertilization twins should focus on maximizing single embryo transfer versus twins are an acceptable complication of in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2018;109(2):223-229.
- 36.** Tremellen K, Wilkinson D, Savulescu J. Is mandating elective single embryo transfer ethically justifiable in young women? *Reproductive biomedicine & society online* 2015;1: 81-87.
- 37.** Scotland GS, McLernon D, Kurinczuk JJ, McNamee P, Harrild K, Lyall H, Rajkhowa M, Hamilton M, Bhattacharya S. Minimising twins in in vitro fertilisation: a modelling study assessing the costs, consequences and cost-utility of elective single versus double embryo transfer over a 20-year time horizon. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2011;118: 1073-1083.
- 38.** Ma S, Peng Y, Hu L, Wang X, Xiong Y, Tang Y, Tan J, Gong F. Comparisons of benefits and risks of single embryo transfer versus double embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 2022;20: 20.
- 39.** Yilmaz N, Engin-Üstün Y, Inal H, Gorkem U, Bardakci Y, Gulerman C. The impact of single embryo transfer policy on pregnancy outcomes after legislative change. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2013;29: 600-602.
- 40.** McLernon DJ, Steyerberg EW, Te Velde ER, Lee AJ, Bhattacharya S. Predicting the chances of a live birth after one or more complete cycles of in vitro fertilisation: population based study of linked cycle data from 113 873 women. *BMJ (Clinical research ed)* 2016;355: i5735.

41. Moustafa MK, Sheded SA, El Aziz Moustafa MA. Elective single embryo transfer versus double embryo transfer in assisted reproduction. *Reproductive biomedicine online* 2008;17: 82-87.
  
42. Jevé YB, Potdar N, Opoku A, Khare M. Donor oocyte conception and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2016;123: 1471-1480.
  
43. Van Montfoort A, Carvalho F, Coonen E, Kokkali G, Moutou C, Rubio C, Goossens V. ESHRE PGT Consortium data collection XIX-XX: PGT analyses from 2016 to 2017(†). *2021;2021: hoab024.*

## 9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 30. rujna 1999. u Zagrebu. Nakon završetka Klasične gimnazije u Zagrebu, 2018. upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija 2020. i 2021. bila sam asistentica u Odboru za medicinsku edukaciju (SCOME) Udruge studenata CroMSIC i organizirala online natjecanje u kliničkim vještinama i ciklus predavanja „Hitna stanja u medicini“. U 2022. boravila sam dva mjeseca u Općoj bolnici Beč na Odjelu za dječju i adolescentnu psihijatriju u sklopu Erasmus + stručne prakse, a 2023. odradila sam praksu na Medicinskom fakultetu u Heidelbergu na Odjelu za ginekologiju i porodništvo. Jedna sam od osnivačica Studentske sekcije za psihijatriju koja djeluje od 2022. u sklopu koje sam 2022. i 2023. organizirala humanitarnu akciju „U vaše živote kap naše dobrote“. Predsjednica sam Studentske sekcije za ginekologiju i opstetriciju od 2023. i jedna od organizatorica simpozija o sindromu policističnih jajnika i endometriozu te humanitarnog božićnog buvljaka. Dobitnica sam dekanove nagrade za najbolji uspjeh postignut u akademskoj godini 2022./ 2023. Završila sam edukaciju „Pogled u sebe“ nakon koje sam tijekom 2020. održavala radionice u srednjim školama. U 2024. sam postala edukatorica za neplodnost nakon odrađenih radionica u udruzi RODA u sklopu Erasmus projekta “ Together for fertility “. Sudjelovala sam na mnogobrojnim studentskim kongresima. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.