

ISTINA O RIZICIMA MEDICINSKE OPLODNJE

«Liječnici upozoravaju parove da ne žure sa odlukom o započinjanju IVF postupaka»

Ova preporuka napisana je u izvještaju sa konferencije Europskog društva za humanu reprodukciju i embriologiju održanoj u Beču u srpnju 2002. godine.

Dr. David Dunson iz Nacionalnog instituta za okolišne zdravstvene znanosti iz Sjeverne Karoline, SAD ustvrdio je kako bi liječnici, ako ikako mogu, trebali izbjegavati tehnike medicinske oplodnje zbog brojnih nuspojava. On upozorava da primjena postupaka medicinske oplodnjom kod neplodnosti rezultira povećanim rizikom višeplođnih trudnoća, komplikacija tijekom trudnoće, malom porođajnom težinom, velikih porođajnih mana i dugoročne invalidnosti među preživjelim djecom. Nadalje ističe, šanse za uspjeh medicinske oplodnje progresivno se smanjuju starenjem žene, dok se pojavnost nuspojava istovremeno povećava.

Izvantjelesna oplodnja (in vitro fertilizacija - IVF) je praksa koja za posljedicu ima visoke rizike za zdravlje djeteta, a trivijalizira začecje, upozorava dr. Bellieni, profesor neonatologije na Pedijatrijskoj školi Sveučilišta u Sieni, Italija, govoreći o opasnostima medicinske oplodnje za začeto dijete, a što otkrivaju nedavne znanstvene studije

Dr. Bellieni u intervjuu talijanskom časopisu Zenit u lipnju o.g. (2004.) iznosi da se razmatranja o medicinskoj oplodnji odnose se na dva suprostavljajuća čimbenika: očuvanje začetog embrija (zametka) s jedne strane i pritiska zahtjeva para da ima dijete na drugoj strani. Ostavljajući na trenutak po strani činjenicu da se dijete također može i usvojiti, začuđuje da se ne razmišlja o sudbini djeteta začetog na ovaj način (IVF), premda jednom kad se nadvlada strahota suvišnih zametaka, dijete koje se začne u epruveti može se uspoređivati s onim začetim prirodnim putem.

Zaključci znanstvenih studija potvrđuju da «Djeca sa malom porođajnom težinom nose rizik onesposobljenosti i smrti. U SAD-u korištenje IVF-a ukazuje na porast broja djece sa niskom porođajnom težinom jer je povezano sa visokom stopom blizanačkih trudnoća. Do 1997., IVF je uzrokom 40% trojaka. Isto tako, studije ukazuju da da se je više djece niske porođajne težine začete IVF-om nego prirodnim putem.

(Schieve, L.A. et al: "Low and Very Low Birth Weight in Infants Conceived with Use of Assisted Reproductive Technology," *The New England Journal of Medicine*, 2002; 346:731-737).

«Naša studija upućuje da djeca začeta IVF-om imaju povećani rizik razvoja neuroloških poremećaja, a posebice cerebralne paralize»

(Stromberg B. et al: "Neurological Sequelae in Children Born after In-Vitro Fertilization: A Population-Based Study," *The Lancet*, 2002; 359: 461-5).

«Djeca začeta upotrebom ICSI (intracitoplazmatsko ubacivanje spermija) ili IVF tehnikom nose dvostruki rizik da se rode sa značajnijim manama u usporedbi sa općom populacijom»

(Hansen, M. et al: "The Risk of Major Birth Defects After Intracytoplasmic Sperm Injection and In Vitro Fertilization," *The New England Journal of Medicine*, 2002; 346 (10): 725-30)

Ove studije citirane su i u drugim pedijatrijskim časopisima koji ističu: "U veljači 2002. godine, skupina iz Uppsale, Švedska, upućuje na retrospektivnu studiju sa 5.680 djece začete IVF-om gdje se pokazalo da općenito djece začeta IVF-om imaju veću potrebu za terapijom u rehabilitacijskim centrima u usporedbi sa općom populacijom i da je rizik cerebralne paralize kod njih 3.7. Najveća razlika primijećena je među djecom iz jednoplođnih trudnoća, dok je rizik kod blizanaca bio jednak onom kod opće populacije.

U australskoj studiji 8.6% djece začete IVF-om imalo je veće mane na porodu, dvostruko više nego u kontrolnoj skupini. (Koren, G.: "Adverse Effects of Assisted Reproductive Technology and Pregnancy Outcome," *Pediatric Research*, 2002.)

Rizik da se primjenom IVF-a dobije dijete s posebnim potrebama je 11% u usporedbi sa 5% kod opće populacije. (*European Journal of Pediatrics*, 2003; 162:64).

Višeploidne trudnoće jedan su od najvećih rizika IVF-a i mogu uzrokovati prijevremeni porod. (Greisen, G.: "Multifoetal Pregnancy and Prematurity: The Costs of Assisted Reproduction," *Acta Paediatrica*, 2002; 91:1449-50).

Dok većina IVF tretmana predviđa implantaciju u maternicu više od jednog zametka studija iz Francuske pod vodstvom dr. Emilea Papiernika iz Port Royal bolnice u Parizu jasno potvrđuje da će samo jedna zametak pružiti jednako dobre šanse za uspješnu trudnoću, kao i implantacija dva ili više zametaka. Istraživanje njegova tima utemeljeno je na raččlambi skoro 25.000 trudnoća kod žena koje su prošle terapiju potpomognute oplodnje između 1986. i 1998. godine (*J Perinat Med*. 1998;26(5):365-70)

Spomenuta zapažanja posebice su očigledna za neonatologe koji radeći sa nedonoščadi utvrđuju da višeploidna trudnoća i nedonošenost, iako trivijalizirane u medijima, predstavljaju veliki rizik za zdravlje kako djeteta tako i majke.

Međutim, nova činjenica je slijedeće: uzimajući u obzir slučaj začeca jednog djeteta, stopa rizika za njegovo zdravlje ukoliko je začeto IVF-om, veća je nego kod opće populacije. Raščlamba 25 znanstvenih studija (meta-analiza) objavljenja u *British Medical Journalu* donosi zaključak da jednoploidna trudnoća iz umjetne oplodnje ima značajno lošiji perinatalni ishod u usporedbi sa normalnom populacijom.

(*Helmerhorst FM et al.: "Perinatal Outcome of Singletons and Twins After Assisted Conception" A Systematic Review of Controlled Studies,* *British Medical Journal*, 2004; 328:261)

O tome govori i dr. Rebecca Jackson, medicinski direktor Centra za žensko zdravlje Opće bolnice San Francisco u SAD-u, koja upozorava da se problemi mogu pojaviti tijekom bilo kojeg od mnogih koraka u sklopu IVF-a. Neki od faktora rizika uključuju lijekove koji se koriste za indukciju ovulacije, proces oplodnje i rasta zametka izvan majčina tijela te proces reimplantacije zametka u maternicu. Njena studija je opsežna analiza 15 dosadašnjih radova koje su uspoređivale 12.283 djece začete IVF-om i 1.9 milijuna spontano začete djece u jednoploidnim trudnoćama. Dr. Jackson i njezin tim utvrdili su kako je ukupna stopa svih promatranih komplikacija (perinatalna smrtnost, prijevremeni porod, niska porođajna težina, zastoj u gestacijskom rastu, placenta previja, gestacijski dijabetes, preeklampsija (opasan porast krvnog tlaka tijekom trudnoće) te smještanje na intenzivnu jedinicu za novorođenčad) bila veća kod onih začelih umjetnim putem. (*Jackson RA et al.: "Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis," Obstet Gynecol.* 2004 Mar; 103(3):551-63).

S genetičke toče gledišta prema najnovijim istraživanjima umjetna oplodnja također nosi svoje rizike. Tako intracitoplazmatsko ubrizgavanje spermatozoida (ICSI) može povećati rizik deficit imprintinga «utiskivanja» (*Cox, G.F. et al.: "Intracytoplasmic Sperm Injection May Increase the Risk of Imprinting Defects," American Journal of Human Genetics*, 2002; 71:162-4).

Feindenberg i DeBaun sa Sveučilišta John Hopkins bili su impresionirani činjenicom da 4,6% njihovih pacijenata sa Wideman-Beckwitt sindromom bilo začeto IVF-om. Bolest se uobičajeno nalazi u jednog od 15.000 novorođenčadi.

Nedavno, petero nizozemske djece začeto IVF-om imala su retinoblastom, dječji tumor mrežnice oka, koji se javlja u jednog od 17.000 novorođenčadi. Neki se istraživači boje da bi produženo vrijeme inkubacije moglo štetiti razvoju, kao što je primijećeno kod miševa. «Mi koristimo ljude kao pokusne životinje», navodi Kelle Moley, koja istražuje pre-implantaciju kod zametaka miševa na Sveučilištu Washington u St. Louisu (*Powell, K., "Seeds of Doubt," Nature*, 2003; 422:659-9).

Potpomognuta oplodnja se povezuje s većom incidencijom prirodnih malformacija

Američka nacionalna studija je utvrdila kako djeca začeta tehnologijom potpomognute oplodnje (*Assisted Reproductive Technology-ART*), poput *in vitro* fertilizacije (IVF), imaju 2 do 4 puta veću vjerojatnost rođenja s određenim malformacijama u usporedbi s djecom začetom prirodnim putem. Studija su proveli istraživači u američkim centrima za kontrolu i prevenciju bolesti (*Centers for Disease Control and Prevention-CDC*) i objavljena je *online* u časopisu *Human Reproduction* 16. studenog 2008. godine.

Istraživanje CDC-a je otkrilo kako je među trudnoćama koje su rezultirale porodom jednog čeda ART-om, u usporedbi s djecom začetim bez ART-a, bila povezana s dvostrukim rizikom od određenih srčanih mana, više no dvostrukim rizikom od rascjepa usne (sa ili bez rascjepa nepca) i više no četverostrukim rizikom od nekih vrsta gastrointestinalnih oštećenja. Vodeći autor, dr. Jennita Reefhuis, epidemiolog u Nacionalnom centru za prirodne malformacije i razvojne mane CDC-a navodi: „Danas je više od 1% djece rođeno uz ART i ovaj broj nastavlja rasti. Premda se radi o malom riziku ipak je važno za roditelje koji razmišljaju o uporabi te tehnologije da razmisle o svim njezinim potencijalnim rizicima i koristima.“

Reefhuis i kolege su analizirali podatke iz Nacionalne studije o prevenciji prirodnih mana, multicentričnoj, *case-control* studiji osmišljenoj kako bi se identificiralo novorođenčad s velikim prirodnim manama i procijenilo bilo kakve genetske i okolišne čimbenike koji bi mogli biti uključeni. Studija koja još traje uključuje populaciju od 480 000 rođenih godišnje i pokriva slučajeve otkrivene u registrima prirodnih mana u osam saveznih država.

To što se radi o *case-control* studiji znači da su istraživači uključili majke fetusa ili živorođene djece koja su imala značajnu prirodnu malformaciju (slučajevi - *cases*), kao i majke sa živorođenom djecom bez malformacija (to su bile kontrole). Izbrojali su broj slučajeva i kontrola rođenih između listopada 1997. i prosinca 2003.g. i usporedili majke koje su prijavile uporabu ART-a s onima kod kojih se nije radilo o potpomognutoj oplodnji. Ovo je proizvelo podatke o 281 slučaju, onima začetima uz pomoć ART-a, i 14 095 kontrola začetih bez postupaka liječenja neplodnosti. Istraživači su tražili izvješća o dvije vrste ART-a: *in vitro* fertilizaciji (IVF) i intracitoplazmatskom injiciranju spermija (ICSI, postupak često uporabljen tijekom IVF-a kada se spermij injicira izravno u jajnu stanicu). Koristeći statističke postupke poput multiple logističke regresije usporedili su promatrane slučajeve s kontrolama i prilagodili rezultate zbog mogućih ometajućih čimbenika (*confounder*) kao što su majčino rasno/etničko podrijetlo, dob majke i pušenje.

Rezultati su pokazali kako je:

1.1% svih kontrola prijavilo uporabu ART-a.

4.5% svih majki kontrola koje su bile starije od 35 godina prijavilo uporabu ART-a.

Među onima koji su rezultirali rođenjem jednog čeda ART je bio povezan s 2.1 puta većom stopom septalnih defekata srca, 2.4 puta većom stopom rascjepa usne (sa ili bez rascjepa nepca), 4.5 puta većom stopom atrezije jednjaka (gdje se jednjak prekida prije ulaska u želudac) i 3.7 puta većom stopom anorektalne atrezije (malformacije rektuma i/ili anusa).

Među višeplođnim trudnoćama ART nije bio značajno povezan s bilo kojim od prirodnih malformacija koje su promatrane u ovom istraživanju.

Istraživači zaključuju: „Ovi rezultati pokazuju da se neke prirodne mane javljaju češće među djecom koja su začeta uz pomoć ART-a. Iako sam mehanizam nije jasan, parovi koji razmatraju ART bi trebali biti obaviješteni o mogućim rizicima i koristima.“ Unatoč ovim zaključcima, apsolutni rizik za bilo koje dijete da će se roditi s prirodnom malformacijom je još uvijek nizak. U SAD-u jedno od 950 djece se rodi s rascjepom usne sa ili bez rascjepa nepca. Studija je pokazala kako uporaba ART-a udvostručuje rizik na jednu u svakih 425.

Istraživači su promatrali trudnoće koje su rezultirale jednim plodom odvojeno od onih gdje ih je bilo više iz razloga što ART i inače povisuje vjerojatnost od višeplođne trudnoće koja sama po sebi povećava mogućnost pojave prirodnih malformacija neovisno o tome radi li se o ART-u ili ne. Rezultati su pokazali kako ART značajno povisuje rizik od pojave kongenitalnih

malformacija samo kod jednoplodnih trudnoća a nema nikakav učinak kod višeplođnih. Mogao bi, svejedno, postojati neizravan učinak samim time što povisuje vjerojatnost pojave višeplođnih trudnoća.

Nacionalna studija o prevenciji prirođениh mana koristi podatke iz centara za istraživanje kongenitalnih malformacija iz saveznih država Arkansas, California, Georgia, Iowa, Massachusetts, New Jersey, New York, North Carolina, Texas i Utah.

ART se u SAD-u koristi od 1981.godine kako bi se pomoglo ženama da zatrudne. Definira ju se kao postupak u kojemu se jajne stanice uzimaju iz jajnika, spajaju sa spermijima u laboratorijima i potom vraćaju natrag u maternicu (bilo izvorne ili druge žene). Postupci koji samo manipuliraju spermom (kao u umjetnoj inseminaciji) ili stimuliraju ovulaciju bez uzimanja jajnih stanica nisu uključeni.

Broj djece rođenih uz pomoć ART-a se udvostručio između 1996. i 2004. godine u SAD-u. U 2005. godini više od 134.000 ovih postupaka se izvelo i oni su rezultirali s oko 52.000 djece rođenih uz pomoć ART-a.

Izvornik: Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Correa A, Hobbs CA, Rasmussen SA, National Birth Defects Prevention Study. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. Hum. Reprod. Doi: 10.1093/humrep/den387.