

Streszczenie w języku polskim

Wstęp

Rozrodczość stanowi fundamentalny fenomen ludzkiego bytu, nierozdzielnie związany z egzystencją gatunku. Rodzicielstwo jest kluczową fazą rozwoju psychoseksualnego, emocjonalnego i społecznego jednostki, stwarzając możliwość realizacji życiowych aspiracji oraz zaspokojenia istotnych potrzeb. Mimo powszechnego przekonania o naturalności i prostocie procesu poczęcia, rzeczywistość często wykracza poza te idealistyczne wyobrażenia. Dla wielu par droga do rodzicielstwa okazuje się złożona, wymagająca i długotrwała. Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), niepłodność to stan, w którym para jest niezdolna do uzyskania ciąży pomimo regularnych, niezabezpieczonych stosunków seksualnych przez okres co najmniej 12 miesięcy. Szacuje się, że problem ten dotyka 60-80 milionów par na całym świecie, czyniąc go istotnym wyzwaniem zdrowia publicznego. W związku z powszechnością zjawiska, WHO sklasyfikowała niepłodność jako chorobę społeczną, umieszczając ją w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób. Analiza czynników ryzyka wskazuje, że około 30% przypadków niepłodności związanych jest z męskim czynnikiem, natomiast 20-70% uwarunkowanych jest stanem zdrowia kobiety. Tym samym to właśnie żeński komponent odgrywa kluczową rolę w problematyce bezdzietności. Szacuje się, że blisko 1,2-1,3 miliona par dotkniętych niepłodnością może wymagać zastosowania metod wspomaganego rozrodu.

W obliczu wyzwania, jakim jest niepłodność, w drugiej połowie XX wieku dokonał się przełom w postaci rozwoju technik wspomaganego rozrodu. Kluczowe było opracowanie metody zapłodnienia pozaustrojowego, czyli in vitro (IVF) przez brytyjskich naukowców Roberta Edwardsa i Patricka Steptoe w 1978 roku.

Pomimo niezaprzeczalnych sukcesów IVF i innych technik wspomaganego rozrodu, wciąż istnieją wątpliwości dotyczące potencjalnego wpływu tych procedur na przebieg ciąży, poród oraz stan noworodka. Dlatego też celem niniejszej pracy doktorskiej jest kompleksowa analiza i porównanie przebiegu ciąży, sposobu zakończenia porodu, a także ocena stanu klinicznego noworodków urodzonych w wyniku ciąż uzyskanych metodą in vitro oraz drogą naturalną. Uzyskane wyniki badań pozwolą na lepsze zrozumienie konsekwencji stosowania zaawansowanych technik rozrodu,

przyczyniając się do optymalizacji opieki nad pacjentkami poddawany mi leczeniu niepłodności.

Cele pracy

1. Ocena wpływu wybranych czynników, takich jak rodzaj wykorzystanego zarodka, wiek ciężarnej oraz czas leczenia niepłodności, na przebieg ciąży i porodu oraz stanu noworodka u kobiet, u których zastosowano procedurę zapłodnienia pozaustrojowego z transferem zarodka (IVF-ET).

1. Przeprowadzenie analizy porównawczej wybranych parametrów przebiegu ciąży i porodu, a także stanu noworodka u pacjentek, u których ciąża została uzyskana dzięki metodzie in vitro IVF, w odniesieniu do grupy kobiet, u których zapłodnienie nastąpiło drogą naturalną.

Materiał I metody

Do badania zakwalifikowano losowo 125 pacjentek hospitalizowanych w I Klinice Położnictwa i Ginekologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w latach 2014-2018, które wyraziły pisemną zgodę na udział.

Spośród tych kobiet:

-69 zaszło w ciążę po zastosowaniu zapłodnienia in vitro (IVF); (wśród nich 66 pacjentek uzyskało ciążę pojedynczą, a 3 pacjentki uzyskały ciążę bliźniaczą)

-56 pacjentek uzyskało ciążę drogą naturalną.

Grupa kontrolna została dobrana losowo z uwzględnieniem wieku matki i rodności.

Grupę badawczą (po zapłodnieniu IVF) podzielono na dwie podgrupy w zależności od rodzaju użytego do zapłodnienia zarodka

A. pacjentki, u których zastosowano transfer zarodków mrożonych

B. pacjentki, u których zastosowano transfer zarodków świeżych.

We wszystkich grupach oceniano takie parametry, jak:

1. Wiek pacjentek, czas leczenia niepłodności, wiek matki w momencie porodu.

2. Przebieg ciąży i porodu, z uwzględnieniem:

- Ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego

- Częstości występowania wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu (FGR)
- Incydencji nadciśnienia w ciąży
- Częstości występowania łożyska przodującego
- Ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego i rzucawki
- Obecności cukrzycy w ciąży
- Zaistnienia wewnątrzmacicznego obumarcia płodu
- Incydencji ciąż bliźniaczych.
- Wystąpienia wad płodu

Ponadto oceniono sposób zakończenia ciąży w obu grupach, a także stan noworodków na podstawie skali Apgar, masy urodzeniowej płodu.

Wyniki

Wyniki wskazują na istotnie zwiększone ryzyko opóźnionego wzrostu płodu (fetal growth restriction, FGR) w porównaniu z ciążami po transferze zarodków świeżych. Oszacowane względne ryzyko (relative risk, RR) wystąpienia (95% CI: 1,6-197,3; $p=0,02$). Uzyskany wynik jest statystycznie istotny i wskazuje na bardzo wysokie, prawie 18-krotnie większe ryzyko rozwoju tego niekorzystnego stanu klinicznego u płodów powstałych z zarodków poddanych kriokonserwacji.

Mediana wieku pacjentek, u których doszło do porodu przedwczesnego po zapłodnieniu in vitro wynosiła 36 lat, podczas gdy w grupie pacjentek rodzących o czasie mediana wieku wynosiła 33,5 lat. Zaobserwowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($p=0,0754$), jednak wyniki sugerują tendencję do wyższego ryzyka porodu przedwczesnego u pacjentek starszych.

Wyniki badania wskazują na zwiększone ryzyko występowania łożyska przodującego u pacjentek po zapłodnieniu pozaustrojowym (IVF) w porównaniu do ciąż po naturalnym poczęciu ($p=0,0333$).

Zaobserwowano zwiększony odsetek cięć cesarskich w ciążach uzyskanych metoda in vitro ($p=0,00007$). Masa urodzeniowa noworodków po zapłodnieniu pozaustrojowym była istotnie statystycznie niższa niż w grupie po zapłodnieniu naturalnym ($p=0,0120$). Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w występowaniu SGA w obu grupach ($p=0,972$).

Wnioski

Wyniki wskazują na istotnie zwiększone ryzyko opóźnionego wzrstanía płodu (FGR) w grupie pacjentek po zapłodnieniu in vitro z transferem zarodka mrożonego. Dalsze badania są potrzebne, aby lepiej zrozumieć mechanizmy prowadzące do zwiększonego ryzyka FGR oraz opracować strategie minimalizujące te niekorzystne skutki.

Badanie wykazało zwiększone ryzyko występowania łożyska przodującego u pacjentek po zapłodnieniu pozaustrojowym (IVF) w porównaniu do ciąży naturalnych. Mechanizm tej zależności wymaga dalszych badań, ale prawdopodobnie wiąże się z zaburzeniami implantacji i angiogenezy łożyskowej indukowanymi przez procedury IVF. Zależności te mają istotne implikacje kliniczne, umożliwiając odpowiednie monitorowanie ciąży wysokiego ryzyka po IVF. Odnotowano zwiększony odsetek cięć cesarskich w grupie pacjentek po IVF. Konieczna jest analiza wskazań do cięć cesarskich w tej grupie, w celu ograniczenia nieuzasadnionych medycznie przypadków. Dzieci poczęte metodą in vitro rodziły się z nieco niższą masą urodzeniową, jednak bez istotnych różnic w ocenie Apgar i odsetku wad wrodzonych w porównaniu do ciąży naturalnych. Potrzebne są dalsze badania na większych grupach, oceniające długoterminowe skutki stosowania technik wspomaganego rozrodu.

Streszczenie w języku angielskim

Title

Evaluation and Comparison of Pregnancy and Childbirth Outcomes in Women After In Vitro Fertilization and Natural Conception

Introduction

Fertility is a fundamental phenomenon of human existence, inextricably linked to the survival of the species. Parenthood is a crucial stage in the psychosexual, emotional, and social development of the individual, providing the opportunity to fulfill life aspirations and satisfy essential needs. Despite the widespread belief in the naturalness and simplicity of the conception process, reality often exceeds idealistic expectations. For many couples, the path to parenthood proves to be complex, demanding, and arduous. According to the definition of the World Health Organization (WHO), infertility is a condition in which a couple is unable to achieve pregnancy despite regular, unprotected sexual intercourse for at least 12 months. This problem is estimated to affect 60-80 million couples worldwide, making it a significant public health challenge. Due to the prevalence of the phenomenon, the WHO has classified infertility as a social disease, placing it in the International Classification of Diseases. Risk factor analysis indicates that approximately 30% of infertility cases are associated with the male factor, while 20-70% are attributed to the woman's health status. Thus, the female component plays a crucial role in the issue of childlessness. It is estimated that 1.2-1.3 million infertile couples may require the use of assisted reproductive methods.

In the face of the challenge posed by infertility, the second half of the 20th century witnessed a breakthrough in the development of assisted reproductive techniques. The key milestone was the establishment of the in vitro fertilization (IVF) method by the British scientists Robert Edwards and Patrick Steptoe in 1978. Despite the undeniable successes of IVF and other assisted reproductive techniques, there are still concerns regarding the potential impact of these procedures on the course of pregnancy, delivery, and the newborn's condition. Therefore, this doctoral thesis aims to conduct a comprehensive analysis and comparison of the course of pregnancy, mode of delivery, and the health outcomes of newborns conceived through assisted reproductive methods versus those conceived naturally. The study will investigate the

potential differences in the incidence of pregnancy complications, such as preterm birth, low birth weight, congenital anomalies, and other neonatal outcomes between the two groups. The findings will contribute to a better understanding of the long-term implications of assisted reproductive technologies and inform clinical practice and patient counseling. Through a rigorous scientific approach, this doctoral research seeks to provide valuable insights into the complex relationship between assisted reproduction and the well-being of both the mother and the child, enhancing the quality of care and decision-making in the field of reproductive health.

Evaluation of the clinical condition of newborns born due to pregnancies obtained by in vitro fertilization and natural methods. The obtained research results will allow for a better understanding of the consequences of using advanced reproductive techniques, contributing to the optimization of care for patients undergoing infertility treatment.

Objectives

1. To evaluate the impact of selected factors, such as the type of embryo used, the age of the pregnant woman, and the duration of infertility treatment, on the course of pregnancy and delivery, as well as the condition of the newborn, in women who underwent the in vitro fertilization with embryo transfer (IVF-ET) procedure.
2. To conduct a comparative analysis of selected parameters of the course of pregnancy and delivery and the condition of the newborn in patients who achieved pregnancy through the IVF method, about the group of women in whom fertilization occurred naturally.

Material and methods

125 patients hospitalized at the 1st Department of Obstetrics and Gynecology, University Clinical Hospital in Wrocław, Poland, between 2014-2018, who provided written consent, were randomly enrolled in the study. Among these women: - 69 became pregnant following in vitro fertilization (IVF); (including 66 patients with singleton pregnancies and 3 patients with twin pregnancies) - 56 patients achieved natural conception. The control group was randomly matched for maternal age and

parity. The study group (post-IVF) was further divided into two subgroups depending on the type of embryo used for fertilization:

- A. Patients who underwent frozen embryo transfer
- B. Patients who underwent fresh embryo transfer

In all groups, the following parameters were evaluated:

1. Age of patients, duration of infertility treatment, maternal age at the time of delivery.
2. Course of pregnancy and delivery, including:
 - Risk of preterm birth
 - Frequency of intrauterine fetal growth restriction (FGR)
 - Incidence of pregnancy-induced hypertension
 - Frequency of placenta previa
 - Risk of preeclampsia and eclampsia
 - Presence of gestational diabetes
 - Occurrence of intrauterine fetal demise
 - Incidence of twin pregnancies
 - Presence of fetal malformations

Additionally, the mode of delivery was evaluated in both groups, as well as the condition of the newborns based on the Apgar score and fetal birth weight.

Results

The results indicate a significantly increased risk of fetal growth restriction (FGR) in comparison to pregnancies after fresh embryo transfer. The estimated relative risk (RR) of occurrence was 17.9 (95% CI: 1.6-197.3; $p=0.02$). The obtained result is statistically significant and indicates a very high, nearly 18-fold increased risk of developing this adverse clinical condition in fetuses derived from cryopreserved embryos. The median age of patients who had preterm delivery after in vitro fertilization was 36 years, while in the group of patients with term delivery, the median age was 33.5 years. The observed difference did not reach the level of statistical significance ($p=0.0754$), however, the results suggest a tendency towards a higher risk of preterm delivery in older patients. The study results indicate an increased risk of placenta previa in patients after in vitro fertilization (IVF) compared to naturally conceived pregnancies ($p=0.0333$).

Increased rates of cesarean sections were observed in pregnancies achieved through in vitro fertilization ($p=0.00007$). The birth weight of newborns following in vitro

fertilization was significantly lower than in the group conceived naturally ($p=0.0120$). No statistically significant difference was found in the occurrence of SGA (Small for Gestational Age) between the two groups ($p=0.972$).

Conclusions

The results of the present study indicate a significantly increased risk of fetal growth restriction (FGR) in patients aged 32-34 years undergoing the transfer of frozen embryos, compared to the transfer of fresh embryos. The study findings suggest an elevated risk of placenta previa in patients following in vitro fertilization (IVF) compared to natural conceptions. The mechanism underlying this association requires further investigation, but it is related to disturbances in embryo implantation and placental angiogenesis induced by IVF procedures. These associations have important clinical implications, enabling appropriate high-risk pregnancy monitoring in patients after in vitro fertilization. An increased rate of cesarean sections was observed in the group of patients after in vitro fertilization. A thorough analysis of the indications for cesarean delivery in the IVF population is necessary to limit medically unjustified cases of this procedure. Guidelines for the management of IVF pregnancies should be developed, considering individualized risk-benefit assessment, to reduce the frequency of cesarean sections where possible and safe. Children conceived through in vitro methods were born with slightly lower birth weights compared to naturally conceived infants. However, no significant differences were found in Apgar scores and the incidence of congenital malformations between the two groups, suggesting a lack of substantial negative impact of IVF on the overall health of newborns. Further research in larger cohorts, considering long-term health outcomes, is necessary to better understand the implications of assisted reproductive techniques.