

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego

Aneta Myszczyżyn

**OCENA I PORÓWNANIE PRZEBIEGU CIĄŻY ORAZ PORODU U KOBIET PO
ZAPŁODNIENIU POZAUSTROJOWYM I NATURALNYM**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor

Dr hab. n. med. Tomasz Fuchs

Wrocław 2024

„Tam, gdzie nie ma dzieci, brakuje nieba.”

Algernon Charles Swinburne

Dziękuję Panu Dr hab. n.med. Tomaszowi Fuchsowi
za ogromne wsparcie, nie tylko merytoryczne,
za poświęcony czas i wyrozumiałość (...)

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ACE	Stowarzyszenie Embriologów Klinicznych (<i>Association of Clinical Embryologists</i>)
ASD	ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej (<i>atrial septal defect</i>)
ASRM	Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu (<i>American Society of Repro- ductive Medicine</i>)
BFS	Brytyjskie Towarzystwo Płodności (<i>Brithish Fertility Society</i>)
CRL	długość ciemieniowo-siedzeniowa płodu (<i>crown-rump length</i>)
DET	podwójny transfer zarodka (<i>double embryo transfer</i>)
EDV	koncowa prędkość rozkurczowa (<i>end diastolic velocity</i>)
ET	transfer zarodka (<i>embryo transfer</i>)
FET	transfer mrożonych zarodków (<i>frozen embryo transfer</i>)
FGR	wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu (<i>fetal growth restriction</i>)
FASD	spektrum płodowych zaburzeń alkoholowych (<i>fetal alcohol spectrum disorders</i>)
GNrH	hormon uwalniający gonadotropiny (<i>gonadotropin-releasing hormone</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
ICSI	mikroiniekcja plemnika do cytoplazmy komórki jajowej (<i>intracytoplasmic sperm injection</i>)
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób (<i>Internationa Classi- fication of Diseases</i>)
IUI	inseminacja domaciczna (<i>intrauterine insemination</i>)
IVF	zapłodnienie pozaustrojowej (<i>in vitro fertilization</i>)
LBW	niska masa urodzeniowa (<i>low birth weight</i>)
MCA	środkowa tętnica mózgu (<i>middle cerebral artery</i>)
MESA	mikrochirurgiczna aspiracja plemników z najądrza (<i>microsurgical sperm aspiration</i>)
MPD	mózgowe porażenie dziecięce
RI	wskaźnik oporu (<i>resistance index</i>)
OHSS	zespół hiperstymulacji jajników (<i>Ovarian Hyperstimulation Syndrome</i>)

PGD	przedimplantacyjna diagnostyka genetyczna (<i>preimplantation genetic diagnosis</i>)
PI	wskaźnik pulsacji (<i>pulsatility Index</i>)
PSV	szczytowa prędkość skurczowa (<i>peak systolic selocity</i>)
SGA	Mały Dla Wiek Ciężowego (<i>Small for Gestational Age</i>)
SET	pojedynczy transfer zarodka (<i>single embryo transfer</i>)
TGA	Przełożenie wielkich naczyń (<i>Transposition of the Great Arteries</i>)
TESA	biopsja jądra w celu pobrania plemników (<i>testicular sperm extraction</i>)
TORCH	toksoplazmoza, inne infekcje, różyczka, wirus cytomegalii, wirus opryszki (<i>T-Toxoplasmosis, O-Other infections, R-Rubella, C-Cytomegalovirus, H- Herpes Simplex Virus</i>)
UA	tętnica pępowinowa (<i>umbilical artery</i>)
VSD	ubytek przegrody międzykomorowej (<i>ventricular septal defect</i>)
WZW B/C	wirusowe zapalenie wątroby typu B/C

WYKAZ RYCIN

Ryc.1. Częstość występowania ograniczonego wzrastania płodu (FGR) w ciążach po zapłodnieniu pozaustrojowym w zależności od rodzaju zarodka

Ryc.2. Ryzyko wystąpienia rzucawki w ciążach po zapłodnieniu pozaustrojowym różnymi rodzajami zarodków

Ryc.3. Wpływ rodzaju zarodka na występowanie stanu przedrzucawkowego w ciążach po zapłodnieniu pozaustrojowym

Ryc.4. Częstość obumarcia płodu w ciążach z zapłodnieniem pozaustrojowym dla różnych typów zarodków

Ryc.5. Częstość występowania porodu przedwczesnego w ciążach po zapłodnieniu pozaustrojowym w zależności od rodzaju zarodka

Ryc.6. Ryzyko występowania łożyska przodującego w ciążach po zapłodnieniu pozaustrojowym w zależności od rodzaju zarodka

Ryc.7. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w ciąży w zależności od rodzaju użytego zarodka do zapłodnienia pozaustrojowego

Ryc.8. Częstość występowania porodu przedwczesnego w zależności od czasu trwania leczenia niepłodności

Ryc.9. Ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego w zależności od wieku matki w momencie porodu

Ryc.10. Częstość występowania niewydolności cieśniowo-szyjkowej w zależności od sposobu zapłodnienia

Ryc.11. Ryzyko wystąpienia FGR w ciąży w zależności od sposobu zapłodnienia

Ryc.12. Ryzyko występowania rzucawki w zależności od sposobu zapłodnienia

Ryc.13. Częstość występowania stanu przedrzucawkowego w zależności od sposobu zapłodnienia

Ryc.14. Ryzyko wewnątrzmacicznego obumarcia płodu w zależności od sposobu zapłodnienia

Ryc.15. Ryzyko występowania porodu przedwczesnego w zależności od sposobu zapłodnienia

Ryc.16. Częstość występowania wad płodu w zależności od sposobu zapłodnienia

Ryc.17. Częstość występowania ciąży bliźniaczych w zależności od sposobu zapłodnienia

Ryc.18. Ryzyko występowania cukrzycy w ciąży w zależności od sposobu zapłodnienia

Ryc.19. Częstość występowania nadciśnienia w ciąży w zależności od sposobu zapłodnienia

Ryc.20. Ryzyko występowania łożyska przodującego w zależności od sposobu zapłodnienia

Ryc.21. Sposób zakończenia ciąży w zależności od sposobu zapłodnienia

Ryc.22. Porównanie masy urodzeniowej noworodków w zależności od sposobu zapłodnienia

Spis treści

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	2
WYKAZ RYCIN	5
1. WSTĘP	8
1.1. Definicja niepłodności	8
1.2. Epidemiologia niepłodności	8
1.3. Historia zapłodnienia pozaustrojowego	9
1.4. Kwalifikacja do zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego	10
1.5. Przebieg zapłodnienia pozaustrojowego	13
1.6. Ciąża uzyskana metodą in vitro jako ciążą wysokiego ryzyka	18
1.7. Czynniki mające wpływ na zwiększone ryzyko powikłań położniczych:	
1.7.1. w ciąży po zapłodnieniu naturalnym	19
1.7.2. w ciąży po zapłodnieniu in vitro	20
2. CELE I ZAŁOŻENIA BADANIA	23
2.1. Ocena przebiegu ciąż i porodów oraz stanu noworodka u kobiet po zapłodnieniu pozaustrojowym IVF-ET	23
2.2. Porównanie przebiegu ciąż, porodów oraz stanu noworodka u pacjentek po IVF z pacjentkami po zapłodnieniu naturalnym	23
3. MATERIAŁ I METODY	24
3.1. Badana grupa	24
3.2. Analiza statystyczna	29
4. WYNIKI	31
4.1. Ocena przebiegu ciąży u pacjentek po zapłodnieniu pozaustrojowym	31
4.1.1. Ocena przebiegu ciąży u pacjentek po zabiegu IVF w zależności od rodzaju zarodka (zarodki mrożone lub świeże)	31
4.1.2. Ocena przebiegu ciąży po zapłodnieniu in vitro w zależności od czasu leczenia niepłodności	36

4.1.3. Ocena przebiegu ciąży po zapłodnieniu in vitro w zależności od wieku matki w momencie porodu	37
4.2. Przebieg ciąży po zapłodnieniu naturalnym	39
4.3. Porównanie przebiegu ciąży i porodu po zapłodnieniu pozaustrojowym i naturalnym	39
4.4. Sposób zakończenia ciąży w zależności od sposobu zapłodnienia	46
4.5. Ocena stanu noworodka	47
4.5.1. Ocena stanu noworodków w skali Apgar w zależności od sposobu zapłodnienia	47
4.5.2. Analiza masy urodzeniowej noworodków po zapłodnieniu naturalnym i pozaustrojowym	48
5.DYSKUSJA	49
5.1.Ocena przebiegu ciąży po in vitro w zależności od czasu leczenia niepłodności	49
5.2.Ocena przebiegu ciąży po in vitro w zależności od wieku matki w momencie porodu	50
5.3.Porównanie ciąży po zapłodnieniu in vitro w zależności od rodzaju zarodka	51
5.4. Porównanie ciąży po zapłodnieniu in vitro z ciążami po zapłodnieniu naturalnym	53
5.5.Analiza porównawcza sposobu zakończenia ciąży po zastosowaniu zapłodnienia in vitro oraz po naturalnej koncepcji	56
5.6 Analiza stanu noworodków w zależności od metody zapłodnienia	57
5.6.1. Ocena noworodka w skali Apgar jako wskaźnik stanu noworodka po zapłodnieniu pozaustrojowym i spontanicznym	57
5.6.2. Ocena różnic w masie urodzeniowej noworodków po zastosowaniu metody zapłodnienia in vitro oraz po naturalnej koncepcji	58
6. WNIOSKI	63
7. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM	65
8. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM	69
9. PIŚMIENNICTWO	73

1.Wstęp

Rozrodczość jest jednym z podstawowych fenomenów ludzkości. Rodzicielstwo stanowi niezwykle ważną fazą rozwoju psychoseksualnego, emocjonalnego oraz społecznego. Stwarza szansę zrealizowania zamierzeń życiowych i zaspokojenia wielu potrzeb. Niestety, wyobrażenia na temat poczęcia wykraczają często poza rzeczywistość, ponieważ wbrew opinii większości, może być to proces skomplikowany i długotrwały.

1.1.Definicja niepłodności

Powszechną właściwą definicję niepłodności sformułowała światowa Organizacja Zdrowia (WHO, World Health Organization) jako stan, w którym para jest niezdolna do uzyskania ciąży w okresie co najmniej 12-stu miesięcy, mimo regularnych stosunków płciowych (2-4 razy w tygodniu), bez zastosowania metod antykoncepcyjnych (1)

1.2. Epidemiologia niepłodności

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia - WHO około 60-80 mln par na świecie dotkniętych jest stale lub okresowo problemem niepłodności.

Z uwagi na zasięg problemu, Światowa Organizacja Zdrowia uznała niepłodność za chorobę społeczną oraz umieściła ją w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (IDC – International Classification of Diseases): niepłodność kobietą z rozszerzeniami przyczynowymi pod numerami N97.0-97.92, a męską pod numerem N46, (2,3)

Przyjmuje się, iż w krajach wysoko rozwiniętych problem ten dotyczy od 10 do 15% par w wieku prokreacyjnym. (4,5)

Blisko 30% czynników związanych z niepłodnością dotyczy mężczyzn, a około 20-70% kobiet. Uważa się zatem, że czynnik żeński odgrywa większą rolę w niepłodności. Szacuje się, że dotkniętych niepłodnością może być około 1,2-1,3 mln par, z czego część wymaga leczenia metodami wspomaganego rozrodu. (6)

W Polsce odsetek ten jest podobny, a z problemem boryka się z około 1,5 miliona par, z czego większość nie pozostaje pod opieką specjalistycznych ośrodków zajmujących się kompleksową diagnostyką i leczeniem zaburzeń płodności .

Krajowi eksperci szacują, że w Polsce około 60% par z problemem niepłodności wymaga specjalistycznego postępowania prowadzonego przez doświadczoną kadrę lekarską, w tym leczenia metodą in vitro. (7)

In vitro uznawane jest za metodę bezpieczną dla pacjentów i skuteczną oraz rosnącą, co potwierdzono w licznych badaniach.

Badania nad leczeniem niepłodności tą metodą prowadzi się już od czterdziestu lat. (6)

W 2010 roku brytyjski biolog Robert Geoffrey Edwards otrzymał Nagrodę Nobla za opracowanie metody zapłodnienia pozaustrojowego.

Pozwoliło leczyć niepłodność dotykającą wiele par na całym świecie. (8)

1.3. Historia zapłodnienia pozaustrojowego (IVF- in vitro fertilization)

Pierwsze zakończone sukcesem zapłodnienie in vitro (IVF) miało miejsce w 1978 roku. Zespół badawczy kierowany przez Roberta Edwardsa i Patricka Steptoe'a w Oldham w Anglii uzyskał pierwszą ciążę po zastosowaniu tej metody. Następnie, w 1978 roku, w Oldham w Anglii, przyszło na świat pierwsze żywe dziecko poczęte w wyniku zapłodnienia pozaustrojowego - Louise Brown.

W Polsce, pierwsze dziecko poczęte metodą in vitro, dziewczynka o imieniu Magda, urodziło się 12 listopada 1987 roku w Klinice Ginekologii Akademii Medycznej w Białymstoku. Zespołem lekarzy, którzy tego dokonali, kierował profesor Marian Szamatowicz.

Rozwój technik zapłodnienia pozaustrojowego był kamieniem milowym w historii medycyny rozrodczej. Umożliwił on skuteczne leczenie wielu przypadków niepłodności, dając nadzieje na posiadanie potomstwa tysiącom par borykających się z tym problemem. Postęp w tej dziedzinie wymagał wielu lat intensywnych badań oraz przełamania licznych barier natury etycznej i społecznej. Pionierzy IVF, tacy jak Edwards i Steptoe, stanęli przed trudnymi wyzwaniami, ale ich wytrwałość i determinacja doprowadziły do przełomowych odkryć, które zrewolucjonizowały opiekę nad pacjentami z problemami rozrodczymi. Narodziny Magdy w Polsce były ważnym wydarzeniem, potwierdzającym, że również nasz kraj dołączył do grona państw, które opanowały tę zaawansowaną technikę medyczną. Otworzyło to nowe perspektywy dla par borykających się z niepłodnością.

1.4.Kwalifikacja do zapłodnienia pozaustrojowego

Celem diagnostyki niepłodności jest ustalenie jej przyczyn oraz opracowanie i wdrożenie najkorzystniejszego, zindywidualizowanego leczenia.

Metoda zapłodnienia pozaustrojowego ma udowodnioną najwyższą skuteczność wśród wszystkich metod leczenia niepłodności.

Wskazanie do leczenia metodą pozaustrojowego zapłodnienia stanowią wszystkie przyczyny powodujące niewyjaśnioną niepłodność lub nieefektywne kilkukiliczne leczenie poprzez stymulację jajników lub inseminacje domaciczne (IUI).

1.3.1 Pozaustrojowe zapłodnienie jest metodą z wyboru u kobiet z:

- czynnikiem o etiologii jajowodowej: obustronnym brakiem drożności

- jajowodów lub ich nieodwracalnym uszkodzeniem,
- brakiem jajowodów,
- endometriozą III i IV stopnia. (9)

1.3.2. Przyjmuje się, że czynnik męski jest odpowiedzialny za około 30% przypadków niepłodności. (10) Niepłodność związana z czynnikami męskimi:

- Ciężkie zaburzenia parametrów nasienia (ciężka oligoathenozoospermia lub azoospermia przy zachowanej spermatogenezie)
- Nosicielstwo mutacji genetycznych u partnera powodujących ciężkie, dziedziczne choroby u potomstwa. (10)

1.3.3. Wskazaniami do leczenia metodą pozaustrojowego zapłodnienia w kolejnym etapie postępowania są nieskuteczne leczenie zachowawcze lub operacyjne u par z:

- czynnikiem męskim (obniżoną liczbą, ruchliwością, koncentracją czy morfologią plemników) po 3 nieudanych próbach
- endometriozą I i II stopnia, (9)
- niepłodnością niewyjaśnionego pochodzenia,
- zaburzeniami jajczkowania
- upośledzoną drożnością jajowodów (11)

1.3.4. Główne wskazania medyczne do zastosowania technik zapłodnienia in vitro u płodnych par obejmują:

1. Odroczoną płodność ze wskazań lekarskich:

- Postępujące niszczenie jajników w wyniku leczenia onkologicznego (chemioterapia, radioterapia) - oncofertylty (12)

- Inne leczenie medyczne prowadzące do uszkodzenia jajników i upośledzenia płodności. (12)

2. Obecność zmian genetycznych recesywnych u obojga partnerów, powodujących ciężkie, nieodwracalne wady lub choroby u potomstwa (13) .

3. Nosicielstwo chorób wirusowych u partnera - obecność wirusów, takich jak HIV, WZW B lub C, u jednego z partnerów uniemożliwiająca naturalne poczęcie bez ryzyka transmisji choroby na partnera lub dziecko(13) Zastosowanie technik zapłodnienia pozaustrojowego w tych sytuacjach klinicznych pozwala na bezpieczne poczęcie i urodzenie zdrowego potomstwa.

Jednym z kluczowych elementów kompleksowego postępowania w przypadku par z genetycznymi lub wirusologicznymi wskazaniami do zapłodnienia in vitro jest zastosowanie diagnostyki przedimplantacyjnej (PGD - preimplantation genetic diagnosis). PGD umożliwia analizę genetyczną zarodków uzyskanych w trakcie procedury IVF przed ich transferem do macicy co umożliwia selekcję i transfer tylko zdrowych, nieobciążonych zarodków, minimalizując ryzyko urodzenia chorego potomstwa.

Zastosowanie PGD w połączeniu z technikami IVF stwarza zatem możliwość bezpiecznego poczęcia i urodzenia zdrowego potomstwa u par obciążonych genetycznie lub wirusologicznie. Jest to kluczowe narzędzie w ramach kompleksowej opieki nad pacjentami wymagającymi zapłodnienia pozaustrojowego.(14,15)

1.5. Przebieg zapłodnienia pozaustrojowego (in vitro)

Zapłodnienie in vitro (IVF) to zaawansowana procedura medyczna, stosowana w leczeniu niepłodności, polegająca na zapłodnieniu komórki jajowej poza organizmem matki.

Procedura obejmuje kilka etapów, które precyzyjnie monitorują rozwój zarodka:

1. Stymulacja jajników:

Protokoły stymulacji jajników stanowią kluczowy element terapii wspomaganego rozrodu. Istnieje kilka różnych podejść do indukcji rozwoju pęcherzyków jajnikowych, z których najczęściej stosowane to protokoły stymulowane farmakologicznie oraz protokoły oparte na cyklu naturalnym. Protokoły stymulowane charakteryzują się zastosowaniem leków indukujących nadmierny rozwój pęcherzyków jajnikowych, co pozwala na uzyskanie większej liczby dojrzałych oocytów do zapłodnienia. Leki stosowane w tych protokołach, takie jak gonadotropiny czy analogi GnRH, umożliwiają lepszą kontrolę i synchronizację dojrzewania pęcherzyków, ograniczając tym samym ryzyko przedwczesnej luteinizacji.

Pacjentka otrzymuje leki stymulujące dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych, takie jak gonadotropiny (FSH, hMG) lub analogi GnRH (agonista lub antagonist). Celem jest uzyskanie dojrzewania kilku pęcherzyków, a nie tylko jednego, jak ma to miejsce w cyklu naturalnym. Monitorowanie przebiegu stymulacji obejmuje ocenę ultrasonograficzną wzrostu pęcherzyków (pęcherzyki dojrzałe powinny mieć średnicę ok. 18-22 mm) oraz oznaczenie stężenia estadiolu (E2), które w szczycie stymulacji może przekraczać 300 pg/ml, co świadczy o dojrzałości pęcherzyków. (16).

Stosuje się różne swoiste protokoły długie i krótkie z analogiem GnRH oraz antagonistyczne z antagonistą GnRH. (17,18) Zaleca się, aby dążyć do kontrolowanej stymulacji, celem uzyskania optymalnej liczby pęcherzyków. Zakończenie stymulacji wskazane jest po stwierdzeniu co najmniej 3 dojrzałych pęcherzyków. (19–21)

Z kolei protokoły oparte na cyklu naturalnym opierają się na endogennej produkcji hormonów przez organizm pacjentki, z minimalną lub bez farmakologicznej stymulacji. Choć taki schemat niesie za sobą mniejsze obciążenie dla pacjentki, wiąże się on z wyższym ryzykiem przedwczesnej luteinizacji i uzyskania ograniczonej liczby pęcherzyków dojrzałych do pobrania oocytów (18). Decyzja o wyborze protokołu stymulacji jajników jest zatem kluczowa dla powodzenia terapii IVF i wymaga wnikliwej analizy indywidualnych czynników klinicznych.

Nie zaleca się stosowania zapłodnienia pozaustrojowego w naturalnym, niestymulowanym cyklu ze względu na niską szansę powodzenia. Odstępstwem są pacjentki z niską rezerwą jajnikową, u których stymulacja hormonalna owulacji nie zwiększa liczby pęcherzyków w stosunku do cyklu naturalnego. (18,22)

2. Punkcja jajników, której celem jest pobranie dojrzałych komórek jajowych za pomocą cienkiej igły pod kontrolą ultrasonografii.

3. Pobranie nasienia od partnera, które jest następnie poddawane różnym procedurom laboratoryjnym (odwirowanie, oczyszczanie przy użyciu gradientu gęstości, pławienie) co pozwala na selekcję najbardziej ruchliwych i zdrowych plemników.

Procedura zapłodnienia in vitro może być przeprowadzona na dwa sposoby:

Metodą tradycyjną, polegającą na dodaniu plemników do komórek jajowych hodowanych na pożywce lub docytoplazmatyczną metodą iniekcji (ICSI), gdzie plemnik jest wprowadzany pod mikroskopem bezpośrednio do komórki jajowej za pomocą mikropipeli. (23,24)

Metodą klasyczną zapłodnienia pozaustrojowego jest stosowana u par, gdzie mężczyzna ma prawidłowe wyniki spermogramu. Natomiast mikroiniekcja plemnika do komórki jajowej jest zalecana w przypadku występowania problemów z płodnością spowodowanych czynnikiem męskim.

Aktualnie, metoda klasyczna zapłodnienia pozaustrojowego stopniowo ustępuje miejsca mikroiniekcji plemnika do cytoplazmy komórki jajowej (ang. intracytoplasmic sperm injection, ICSI), ze względu na mniejsze ryzyko niepowodzeń w zapłodnieniu komórek jajowych. ICSI jest rekomendowana w przypadkach, gdy tradycyjne zapłodnienie IVF nie przyniosło rezultatów.

W przypadku leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego, wybór plemników jest kluczowym elementem procedury. U pacjentów z nieobstrukcyjną azoospermią lub ciężką oligoastenoteratozoospermią (mniej niż 5 milionów plemników), preferowanym podejściem jest pobranie plemników bezpośrednio z jądra lub najądrza (25,26) przy użyciu specjalistycznych technik takich jak mikrochirurgiczna aspiracja plemników z najądrza (ang. microsurgical epididymal sperm aspiration, MESA) lub biopsja jądra w celu pobrania plemników (ang. testicular sperm extraction, TESE).

MESA: - Polega na mikrochirurgicznym pobraniu plemników z najądrza (części jądra, gdzie dojrzewają plemniki) i jest stosowana, gdy plemniki nie są obecne w nasieniu (azoospermia). Daje ona możliwość pobrania żywotnych, zdrowych plemników bezpośrednio z układu rozrodczego.(27)

TESE: - Polega na pobraniu małej próbki tkanki jąder w celu wyizolowania z niej plemników. Metodę tę stosuje się, gdy plemniki nie występują w nasieniu lub ich liczba jest bardzo niska. Umożliwia ona uzyskanie plemników nawet w przypadku ciężkich zaburzeń spermatogenezy.

Zarówno MESA, jak i TESE są wykorzystywane w połączeniu z technikami wspomaganego rozrodu, takimi jak ICSI, aby umożliwić zapłodnienie i uzyskanie ciąży.(28)

Przed rozpoczęciem leczenia IVF u tych pacjentów zaleca się przeprowadzenie badania kariotypu w celu wykluczenia ewentualnych aberracji chromosomowych. (25,26)

Badanie kariotypu pozwala na wykrycie zaburzeń liczby lub struktury chromosomów, takich jak zespół Klinefeltera, zespół Turnera czy translokacje chromosomowe, które mogą prowadzić do obniżonej płodności lub niepowodzeń w implantacji zarodków. Ponadto, przed rozpoczęciem leczenia IVF zaleca się również wykonanie badań w kierunku mukowiscydozy. Mukowiscydoza jest jedną z najczęstszych, ciężkich chorób

dziedzicznych, która może mieć wpływ na płodność, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Identyfikacja nosicielstwa mutacji genu CFTR odpowiedzialnego za mukowiscydozę jest istotna, aby ocenić ryzyko przekazania choroby potomstwu i podjąć odpowiednie środki profilaktyczne(29,30)

Procedura IVF obejmuje hodowlę zarodków in vitro, która pozwala na obserwację ich rozwoju na różnych etapach. Istotne jest monitorowanie postępów embriogenezy, gdyż ocena jakości zarodków ma kluczowe znaczenie dla powodzenia leczenia. W trzecim dniu hodowli in vitro zarodek znajduje się zwykle na etapie 6-8 komórek, określanym jako stadium moruli. W tym czasie dochodzi do dalszego podziału komórek zarodka.(31) Po pięciu dniach hodowli in vitro, zarodek osiąga stadium blastocysty. Blastocysta składa się z kilkudziesięciu komórek i zawiera wyraźnie wyodrębnioną masę komórkową wewnętrzną, z której rozwiną się tkanki płodu, oraz trofoektodermę, z której powstaną struktury łożyskowe (14). Ocena rozwoju zarodka do stadium blastocysty w 5. dniu hodowli jest istotnym kryterium w ocenie jakości zarodków i zwiększa szanse na uzyskanie ciąży w procedurze IVF. Badania wskazują, że zdolność zarodka do rozwoju do stadium blastocysty jest ważnym predyktorem implantacji i dalszego prawidłowego rozwoju ciąży. Zarodki, które rozwijają się do stadium blastocysty, charakteryzują się lepszą jakością genomową i epigenetyczną, co przekłada się na wyższe prawdopodobieństwo implantacji i ciąży (14,15). Z tego względu ocena rozwoju zarodka do stadium blastocysty jest kluczowym elementem w procedurze IVF, pozwalającym na selekcję najlepszych jakościowo zarodków do kriokonserwacji lub transferu do jamy macicy pacjentki.(14,15,32)

4. Transfer zarodków i receptywność endometrium

Odpowiednie przeniesienie zarodka do jamy macicy oraz skuteczne zapobieganie niewydolności lutealnej mają znaczący wpływ na efektywność procedury IVF. (33,34)

Ze względu na rosnącą skuteczność transferu zarodków mrożonych, coraz częściej zauważa się tendencję do ograniczania transferu zarodków w cyklach stymulowanych na rzecz kriokonserwacji zarodków i odroczonego embriotransferu. (35,36)

Strategia ta, znana jako „freeze all”, zazwyczaj jest stosowana w przypadku ryzyka zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS), ale może być również skutecznie wykorzystywana do poprawy wyników leczenia u pacjentek z nieprzygotowanym do transferu endometrium. (21,37)

Istnieją badania, które wskazują na mniejszą skuteczność transferu zarodków u pacjentek, u których nie stwierdza się prawidłowych cech owulacyjnych endometrium.

Obserwuje się znaczny spadek odsetka ciąż na każdy mm spadku grubości endometrium poniżej 8 mm w przypadku transferów świeżych zarodków i poniżej 7 mm w przypadku przeszczepów zarodków mrożonych. Wydaje się więc, że grubość endometrium ≥ 8 mm z trójwarstwowym wyglądem pod koniec fazy folikularnej w badaniu ultrasonograficznym, będzie optymalna do implantacji zarodka.

Ponadto, kluczowe jest, aby faza rozwojowa zarodka była zsynchronizowana z fazą receptywności endometrium. Liczne badania podkreślają, że różnica w „gotowości” do implantacji między macicą i zarodkiem nie powinna przekraczać 2 dni, co zwiększa szansę na powodzenie transferu zarodka.

Po transferze zaleca się również stosowanie suplementacji hormonalnej progesteronem, aby zapobiegać niewydolności fazy lutealnej. (38,39)

Biomarkery genetyczne i bioinformatyczna ocena mikromacierzy ekspresji genów są aktualnymi metodami określania molekularnych podstaw implantacji u ludzi. (39)

Zarodki o potencjale rozwojowym, uzyskane w programie zapłodnienia pozaustrojowego i niewykorzystane u pacjentki podczas transferu, muszą być obowiązkowo krio-konserwowane za pomocą metody powolnego mrożenia lub witrifikacji. Program transferu mrożonych zarodków przyczynia się do zwiększenia całkowitej liczby ciąż. (36,40)

1.6. Ciąża uzyskana metodą In vitro jako ciążą wysokiego ryzyka

Pomimo postępu w technologii rozrodu wspomaganego, ciąża po IVF nadal jest często traktowana jako bardziej ryzykowna niż ciąża naturalna. Warto przyjrzeć się faktom i badaniom naukowym, aby zrozumieć, jakie są faktyczne zagrożenia związane z ciążą po IVF, w tym potencjalne ryzyko wystąpienia powikłań takich jak przypadki ciąży pozamacicznej, poronień po IVF.

Ryzyko wczesnej ciąży pozamacicznej po IVF wynosi mniej niż 5%, podobnie jak w przypadku ciąży naturalnej, gdzie ryzyko ciąży pozamacicznej szacuje się na 2-5%. (41,42)

Ryzyko poronienia po IVF wynosi ok. 15-25% i jest zbliżone do ryzyka w ciąży naturalnej. (43)

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych po IVF jest nieznacznie wyższa niż w przypadku naturalnej ciąży, ale nadal niska i wynosi ok. 3-5%. (44)

Ryzyko przedwczesnego porodu po procedurach IVF ma charakter etiologii wieloczynnikowej. Badania wykazują, że może być nieco wyższe w porównaniu do ciąż naturalnych, a na to ryzyko wpływają różne czynniki, takie jak wiek matki oraz liczba transferowanych zarodków. (45,46)

1.7.Czynniki mające wpływ na zwiększone ryzyko powikłań położniczych

1.7.1 Czynniki zwiększające ryzyko powikłań w ciąży fizjologicznej

Istnieje wiele czynników, które mogą wpływać negatywnie na przebieg ciąży fizjologicznej, porodu i stanu noworodka.

Należą do nich wiek matki: Starsze, kobiety mają zwykle zwiększone ryzyko powikłań ciąży naturalnej. Wiek matek (definiowany jako wiek powyżej 35 lat) wiąże się z większym ryzykiem powikłań ciążowych, takich jak cukrzyca ciążowa, nadciśnienie tętnicze, poród przedwczesny i występowanie wad wrodzonych u dziecka(47,48), w tym niektórymi rodzajami wad serca - ubytki w przegrodzie międzyprzedsionkowej (ASD) oraz ubytki w przegrodzie międzykomorowej (VSD). (49)

Z drugiej strony młodszy wiek matki (poniżej 20 lat) również został powiązany z pewnymi ryzykami, takimi jak większe ryzyko porodu przedwczesnego i niskiej masy urodzeniowej dziecka. (50)Nastoletnie matki mogą mieć wyższe ryzyko urodzenia dziecka z niektórymi rodzajami wad serca, takimi jak Tetralogia Fallota czy przełożenie wielkich pni tętniczych (TGA). (49)

Masa ciała matki odgrywa także istotną rolę w przebiegu ciąży, mając wpływ zarówno na jej zdrowie, jak i rozwój płodu. U kobiety z nadwagą lub otyłością oraz z nadmiernym przyrostem masy ciała w ciąży obserwuje się większe ryzyko cukrzycy ciążowej, nadciśnienia tętniczego w ciąży i występowania stanu przedrzucawkowego, chorób serca i nerek i większego odsetka cięć cesarskich.

Natomiast kobiety ciężarne z niedowagą są narażone na zwiększone ryzyko przedwczesnego porodu oraz urodzenia noworodków małych w stosunku do wieku ciążowego (SGA). Ponadto u kobiet, u których występuje niewystarczający przyrost masy ciała, mogą wystąpić powikłania, takie jak niedokrwistość, poród przedwczesny i SGA. (51)

Palenie tytoniu zarówno bierne jak i aktywne zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego, niskiej masy urodzeniowej dziecka, wad wrodzonych oraz ryzyko zgonu płodu.(52)

Również spożywanie alkoholu w ciąży może prowadzić do większego odsetka porodów przedwczesnych, niskiej masy urodzeniowej noworodka, poważnych wad rozwojowych u dziecka, takich jak zespół alkoholowego spektrum zaburzeń płodowych (FASD) czy obumarcia wewnątrzmacicznego po 20 tygodniu ciąży. (53)

Niewłaściwa opieka prenatalna lub brak opieki oraz badań diagnostycznych i niewłaściwe monitorowanie ciąży może prowadzić do powikłań i nieprawidłowego przebiegu porodu.(54)

Istnieje również związek między narażeniem na zanieczyszczenia środowiska - takie jak pyły lub zanieczyszczenia środowiskowe, a ryzykiem powikłań ciążyowych, takich jak niska masa urodzeniowa czy wady rozwojowe. (55,56)

1.7.2. Czynniki zwiększające ryzyko powikłań położniczych w ciąży po zapłodnieniu in vitro (IVF)

W licznych badaniach epidemiologicznych udokumentowano związek pomiędzy wiekiem matki (powyżej 35 lat), a zwiększonym ryzykiem wystąpienia niepożądanych zdarzeń położniczych i perinatalnych. Najsilniejszą zależność zaobserwowano w odniesieniu do ryzyka poronień, zarówno wczesnych, jak i późnych, oraz aberracji chromosomalnych płodu, ze szczególnym uwzględnieniem trisomii 21 (zespołu Downa). Ryzyko to wykazuje wykładniczy wzrost wraz z wiekiem ciężarnej, osiągając apogeum po 40 roku życia. Ponadto, zaawansowany wiek matki jest niezależnym czynnikiem ryzyka innych niekorzystnych wyników położniczych, między innymi: niskiej masy urodzeniowej noworodka, opóźnionego wzrastania wewnątrzmacicznego płodu, przedwczesnego oddzielenia łożyska prawidłowo usadowionego, stanu przedrzucawkowego.

wego, cukrzycy ciąży oraz konieczności rozwiązania ciąży drogą cięcia cesarskiego. Należy jednak zastrzec, że wielkość ryzyka bezwzględnego dla większości tych powikłań jest stosunkowo niewielka. Postęp w dziedzinie medycyny perinatalnej zapewnił skuteczne narzędzia skriningowe oraz bezpieczne procedury diagnostyczne umożliwiające wczesne wykrycie nieprawidłowości chromosomalnych u płodu. Odpowiednie postępowanie profilaktyczne i terapeutyczne może przyczynić się zatem do zmniejszenia ryzyka wielu niepożądanych zdarzeń położniczych związanych z zaawansowanym wiekiem matki. (57,58)

Liczne badania wskazują, że ryzyko wystąpienia powikłań ciąży jest znacząco podwyższone u matek obciążonych takimi schorzeniami, jak cukrzyca, otyłość, nadciśnienie tętnicze, choroby serca czy zaburzenia hormonalne. (59,60) Dlatego też, w świetle aktualnej wiedzy naukowej, kluczowe znaczenie ma optymalizacja stanu zdrowia przyszłej matki przed podjęciem procedury zapłodnienia pozaustrojowego (in vitro). Odpowiednie przygotowanie organizmu kobiety do ciąży, uwzględniające zarówno aspekty fizjologiczne, jak i psychologiczne, może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia komplikacji położniczych i niekorzystnych skutków dla zdrowia matki oraz płodu. Interdyscyplinarne podejście, obejmujące ścisłą współpracę specjalistów z dziedziny położnictwa, endokrynologii, kardiologii i innych właściwych dyscyplin medycznych, jest niezbędne dla zapewnienia optymalnych warunków przedkonceptyjnych i zwiększenia szansy na pomyślny przebieg ciąży.

Transfer większej liczby zarodków w procedurze zapłodnienia pozaustrojowego (in vitro) jest niezaprzeczalnie związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciąży mnogiej. Liczne doniesienia naukowe wskazują, że ciąży wielopłodowe obarczone są istotnie wyższym odsetkiem powikłań położniczych w porównaniu z ciążami pojedynczymi. Wśród najczęstszych komplikacji wymienia się przedwczesny poród, niską masę urodzeniową noworodków, a także zwiększone ryzyko wad rozwojowych. (61,62)

Ciąże mnogie głównie dwukosmówkowe, dwuowodniowe stanowią poważne wyzwanie dla zdrowia zarówno matki, jak i samych płodów, wymagając specjalistycznej

opieki prenatalnej oraz interdyscyplinarnego podejścia terapeutycznego. Przedwczesne zakończenie ciąży jest jedną z najpoważniejszych konsekwencji, wiążącą się z wysokim odsetkiem śmiertelności i zachorowalności wśród noworodków. Ponadto, dzieci urodzone przedwcześnie narażone są na szereg powikłań zdrowotnych, w tym zaburzenia oddechowe, krwotoki dokomorowe, mózgowo-porażenie dziecięce (MPD), retinopatię wcześniaków oraz opóźnienia w rozwoju psychoruchowym. Niska masa urodzeniowa jest kolejnym istotnym czynnikiem ryzyka zwiększonej chorobowości i umieralności wśród noworodków z ciąż wielopłodowych. Nieprawidłowa masa ciała w momencie narodzin może prowadzić do licznych powikłań, takich jak hipoglikemia, hipotermia, a także zwiększone ryzyko infekcji i zaburzeń metabolicznych. Należy również uwzględnić potencjalne ryzyko wad rozwojowych płodów. (63)

W świetle powyższych danych, w celu zminimalizowania ryzyka powikłań związanych z ciążą mnogą, obserwuje się wyraźny trend ku transferowi pojedynczego zarodka lub ograniczaniu liczby transferowanych zarodków w procedurach zapłodnienia pozaustrojowego. Takie postępowanie, określane mianem "single embryo transfer" (SET) lub "double embryo transfer" (DET), ma na celu zwiększenie odsetka ciąż pojedynczych, a tym samym zmniejszenie częstości występowania niekorzystnych skutków zdrowotnych dla matki i płodu, wynikających z ciąży wielopłodowej. Aby zachęcić do stosowania transferu pojedynczego zarodka (SET), organizacje zawodowe, takie jak American Society for Reproductive Medicine (ASRM), British Fertility Society (BFS) i Association of Clinical Embryologists (ACE), opracowały wytyczne, które mają pomóc ośrodkom w wyborze pacjentów kwalifikujących się do takiego transferu. Algorytmy zawarte w tych wytycznych pomagają wybrać pacjentki, u których występuje największe ryzyko ciąży mnogiej, wykorzystując takie czynniki, jak wiek pacjentki i jakość zarodka. (63,64)

2.Cele i założenia badania

W piśmiennictwie spotyka się zróżnicowane dane na temat przebiegu ciąży i porodów uzyskiwanych w wyniku zapłodnienia pozaustrojowego. Wydaje się, że ciążę po IVF wiążą się ze zwiększonym ryzykiem powikłań w ich przebiegu i okołoporodowo.

Z uwagi na wzrastający odsetek ciąż po IVF, spowodowanych czynnikami zarówno endokrynologicznymi, immunologicznymi, genetycznymi, jak również ekonomiczno-społecznymi, w tym coraz starszym wiekiem przyszłych matek w związku z doniesieniami o zwiększonym ryzyku powikłań położniczych po IVF w porównaniu z ciążami po zapłodnieniu naturalnym i stosunkowo zróżnicowanymi danymi autorów w literaturze w niniejszej pracy podjęto próbę:

Oceny przebiegu ciąż po IVF i ustalono następujące cele pracy:

1. Ocenę wpływu wybranych czynników takich jak rodzaj użytego zarodka, wiek ciężarnej oraz czas leczenia niepłodności na przebieg ciąży i porodu oraz na stan noworodka u kobiet, u których zastosowano procedurę zapłodnienia pozaustrojowego z transferem zarodka (IVF-ET).
2. Porównawczą analizę wybranych parametrów przebiegu ciąży i porodu, a także stanu noworodka u pacjentek, u których ciąża została uzyskana dzięki metodzie IVF, a grupą kobiet, u których zapłodnienie nastąpiło drogą naturalną.

3. Materiał i metody badań

Na przeprowadzenie badań stanowiących przedmiot rozprawy doktorskiej uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu, numer dokumentu: 185/2019 z (dn. 8/03/2019 roku).

3.1. Badana grupa

Badaniem objęto 125 pacjentek hospitalizowanych w I Klinice Położnictwa i Ginekologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w latach 2014-2018, które wyraziły pisemną zgodę na udział w badaniu. Z grupy tej, 69 zaszło w ciążę metodą zapłodnienia in vitro, a 56 pacjentek uzyskało ciążę w sposób naturalny. Wszystkie pacjentki wyraziły pisemną zgodę na udział w badaniu.

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

Na podstawie badania klinicznego i dokumentacji medycznej wyodrębniono następujące dane do analizy:

Spośród 69 pacjentek, które zaszły w ciążę po raz pierwszy po zapłodnieniu pozaustrojowym, 66 uzyskało ciążę pojedynczą, a 3 pacjentki uzyskały ciążę bliźniaczą.

Grupę badawczą - pacjentki po zapłodnieniu pozaustrojowym (IVF)- podzielono na 2 podgrupy w zależności od rodzaju użytego do zapłodnienia zarodka:

- A. grupa po zapłodnieniu in vitro z użyciem zarodków mrożonych
- B. grupa po zapłodnieniu in vitro z użyciem zarodków świeżych

W badanych podgrupach oceniano:

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

2. Przeprowadzono analizę przebiegu ciąży i porodu w grupie po zapłodnieniu in vitro względem rodzaju użytego zarodka. Porównano przebiegu ciąż i porodów w grupie kobiet po zapłodnieniu pozaustrojowym w odniesieniu do grupy pacjentek po zapłodnieniu naturalnym. Ocenę oparto na następujących parametrach:

- ryzyko występowania porodu przedwczesnego,
- częstość występowania wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu (FGR),
- incydencja nadciśnienia w ciąży,
- częstość występowania łożyska przodującego,
- ryzyko występowania rzucawki i stanu przedrzucawkowego,
- obecność cukrzycy w ciąży,
- zaistnienie wewnątrzmacicznego obumarcia płodu,
- występowanie wad wrodzonych u płodów
- incydencja ciąż bliźniaczych

Porównano sposób zakończenia ciąży w obu grupach.

Ocenie poddano również stan noworodka w obu grupach:

- na podstawie skali Apgar,
- urodzeniowej masy ciała noworodków

Wyniki tych analiz pozwoliły na kompleksową ocenę przebiegu ciąży w zależności od zastosowanej metody zapłodnienia in vitro lub naturalnej oraz zidentyfikowanie potencjalnych różnic w przebiegu ciąży i porodu pomiędzy obiema grupami.

3.2. Definicja porodu przedwczesnego

W ramach badania analizowano częstość występowanie wśród pacjentek porodu przedwczesnego, zdefiniowanego jako poród między 23. a 37. tygodniem ciąży.

Poród przedwczesny jest największą przyczyną zachorowalności i śmiertelności noworodków Europy, gdzie wskaźnik urodzeń przedwczesnych wynosi ok.7,9%. (65,66)

Przyczynia się on do znacznej zachorowalności neurologicznej, poznawczej; zaburzeń płucnych i okulistycznych u noworodków na całym świecie i stanowi 28% zgonów w tej grupie pacjentów.

Poprawa opieki nad noworodkami w ostatniej dekadzie przyczyniła się do zauważalnej poprawy wskaźników przeżycia noworodków. Wydaje się jednak, że wynika to głównie z poprawy opieki noworodkowej, a nie z poprawy opieki położniczej. (67,68)

3.3 Diagnostyka cukrzycy ciążowej wśród badanych pacjentek

Wszystkie uczestniczki badania poddawane były rutynowemu przesiewowemu testowaniu w kierunku cukrzycy ciążowej. Ocena glikemii przeprowadzana była na czczo przed 12. tygodniem ciąży. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowych wartości glikemii na czczo, u pacjentek wykonywano doustny test obciążenia glukozą (OGTT) z 75 g glukozy, przeprowadzany do 12. tygodnia ciąży. Test OGTT stanowił metodę referencyjną w rozpoznawaniu cukrzycy ciążowej. Dodatkowo, kobiety, u których nie zdiagnozowano cukrzycy w I trymestrze ciąży poddawane były ponownemu badaniu z obciążeniem 75 g glukozy (OGTT) między 24. a 28. tygodniem ciąży. Nieprawidłowe wyniki krzywej cukrowej w tym okresie ciąży również skutkowały zdiagnozowaniem cukrzycy ciążowej. Zastosowanie ustandaryzowanego protokołu diagnostycznego, obejmującego pomiary glikemii na czczo oraz test obciążenia glukozą, pozwoliło na rzetelną identyfikację przypadków cukrzycy ciążowej wśród badanych pacjentek zapewniając wysoką czułość i swoistość diagnostyki, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi.

3.4. Diagnostyka płodów z ograniczonym wewnątrzmacicznym wzrastaniem - Fetal growth restriction (FGR)

Ograniczone wzrastanie płodu (ang. Fetal Growth Restriction, FGR) obejmuje płody z zaburzeniami wzrastania o podłożu łożyskowym po wykluczeniu infekcji z grupy TORCH oraz aberracji chromosomowych.

Wyodrębnia się:

-FGR z wczesnym początkiem <32. tygodniem ciąży

-FGR z późnym początkiem >32. tygodnia ciąży

W przeprowadzonym badaniu FGR ciężarnych stosowano kryteria diagnostyczne oparte na konsensusie delfijskim z 2016 roku, który wprowadził ujednoliczoną międzynarodową nomenklaturę.

Wiek ciążowy był określany na podstawie długości od czubka głowy płodu do kości ogonowej (CRL) między 11 a 13+6 tygodniem ciąży.

Proces wzrastania płodu był monitorowany ultrasonograficznie w 20.-22. tygodniu ciąży, kolejno między 28.-32. oraz po 40. tygodniu trwania ciąży.

Dodatkowo, przeprowadzono badanie dopplerowskie w celu oceny przepływów, środkowej tętnicy mózgowej (MCA), oraz tętnicy pępowinowej (UA).

Badania ultrasonograficzne płodów przeprowadzono przy użyciu aparatu USG Voluson E10 (GE Healthcare, Polska) z zastosowaniem głowicy convex 3D/4D typu

RAB6-D o częstotliwości 2-6 MHz. Pomiary przepływów w tętnicy środkowej mózgu (Middle Cerebral Artery - MCA) wykonywano w przekroju osiowym mózgowia płodu, uzyskując widmo przepływów metodą dopplerowską. Rejestrowano następujące parametry: prędkość skurczową (ang. peak systolic velocity, PSV), prędkość rozkurczowa (ang. end-diastolic velocity, EDV), wskaźnik pulsacji (pulsatility index, PI). Kryteria prawidłowych wartości parametrów MCA to: PSV: 25-45 cm/s, EDV: 5-20 cm/s, PI: 1,0-1,9.

Pomiary przepływów w tętnicy pępowinowej (ang. umbilical artery, UA) wykonywano w odcinku pozapłodowym, uzyskując widmo przepływów metodą dopplerowską. Rejestrowano następujące parametry: wskaźnik oporu (ang. resistance index, RI), wskaźnik pulsacji (ang. pulsatility Index, PI), stosunek prędkości skurczowej do rozkurczowej (S/D ratio). Kryteria prawidłowych wartości parametrów UA to: RI: 0,55-0,70, PI: 0,9-1,2, S/D ratio: 2,0-3,0. Prawidłowe wartości przepływów w tętnicy pępowinowej wskazywały na prawidłową perfuzję łożyska i zaopatrzenie płodu w tlen oraz składniki odżywcze.

Łączna ocena przepływów w tętnicy środkowej mózgu (MCA) oraz tętnicy pępowinowej (UA) pozwalała na kompleksową analizę hemodynamiki płodu w przypadkach podejrzenia opóźnionego wzrastania wewnątrzmacicznego (FGR). Umożliwiało to nie tylko identyfikację FGR, ale także różnicowanie z małym dla wieku ciążowego (SGA) płodem. W przypadku płodów SGA, masa ciała mieściła się pomiędzy $-1,28$ SD a $-1,88$ SD poniżej normy dla danego wieku ciążowego. Natomiast płody z FGR charakteryzowały się masą ciała poniżej $-1,88$ SD (poniżej 3. centyla) w stosunku do wieku ciążowego. Analiza przepływów naczyniowych dostarczała dodatkowych informacji diagnostycznych. U płodów SGA obserwowano prawidłowe lub nieznacznie obniżone przepływy w MCA oraz prawidłowe przepływy w UA. Z kolei u płodów z FGR stwierdzano obniżenie przepływów w MCA (efekt "brain sparing") oraz podwyższenie oporu naczyniowego w UA, odzwierciedlające zaburzenia perfuzji łożyska. (69,70)

W prezentowanym badaniu nie analizowano stopnia FGR ani nie dokonano różnicowania na wczesne i późne stadium ciąży (przed i po 32 tygodniem ciąży); zatem analizowano płody z rozpoznaniem FGR bez rozgraniczenia na grupy.

3.3. Analizy statystyczne

Z dokumentacji medycznej zgromadzonej na potrzeby pracy doktorskiej u 125 pacjentek wyodrębniono dane do analizy. Podzielono je według przynależności do standardowej grupy cech statystycznych:

A. Ilościowe (mieralne):

Wiek matki w momencie porodu

Czas trwania niepłodności w latach

B. Jakościowe

Rozpoznanie powikłań w postaci: nadciśnienia tętniczego w ciąży, niewydolności cięśniowo-szyjkowej macicy, cukrzycy, FGR, stanu przedrzucawkowego i rzucawki, częstości występowania wad wrodzonych, obumarcia wewnątrzmacicznego, występowania ciąży bliźniaczej, porodu przedwczesnego i łożyska przodującego.

Wyniki uzyskanych badań poddano opracowaniu statystycznemu. Dla wszystkich próbek zostały wyliczone wartości średnie (\bar{x}), mediany (M), zakres (min-max), odchylenia standardowe (SD) i dolny, i górny kwartył (25-75Q) badanych parametrów ciągłych. Weryfikację hipotezy o równości średnich parametrów w grupach przeprowadzono metodą analizy wariancji ANOVA lub dla grup o małej liczbie przypadków albo niejednorodnej wariancji, testem nieparametrycznym sumy rang Kruskala-Wallisa (oznaczono*) (jednorodność wariancji sprawdzano testem Bartlett'a).

Dla parametrów dyskretnych częstość występowania cechy w grupach analizowano testem χ^2 z poprawką Yates'a lub dla tablic 2x2, gdy wartość oczekiwana w komórce była mniejsza od 5, testem Fishera. Tam, gdzie to było możliwe w przypadku tablic 2x2 obliczono względne ryzyko (rr – relative risk) oraz 95% przedział ufności dla rr (CI – confidence interval).

Dla wybranych par parametrów przeprowadzono analizę korelacji wyliczając współczynnik korelacji Pearsona r.

$P \leq 0.05$ uznawano za znaczące statystycznie. Analizę statystyczną przeprowadzono wykorzystując komputerowy pakiet programów statystycznych EPIINFO Ver. 7.1.1.14 (z dnia 02-07-2013).

4. Wyniki

4.1. Ocena przebiegu ciąży u pacjentek po zapłodnieniu pozaustrojowym

4.1.1. Ocena przebiegu ciąży u pacjentek po zabiegu in vitro w zależności od rodzaju użytego zarodka (zarodki mrożone lub świeże)

Badaniem objęto 125 pacjentek, które urodziły po raz pierwszy.

Spośród nich, 69 zaszło w ciążę po zapłodnieniu in vitro.

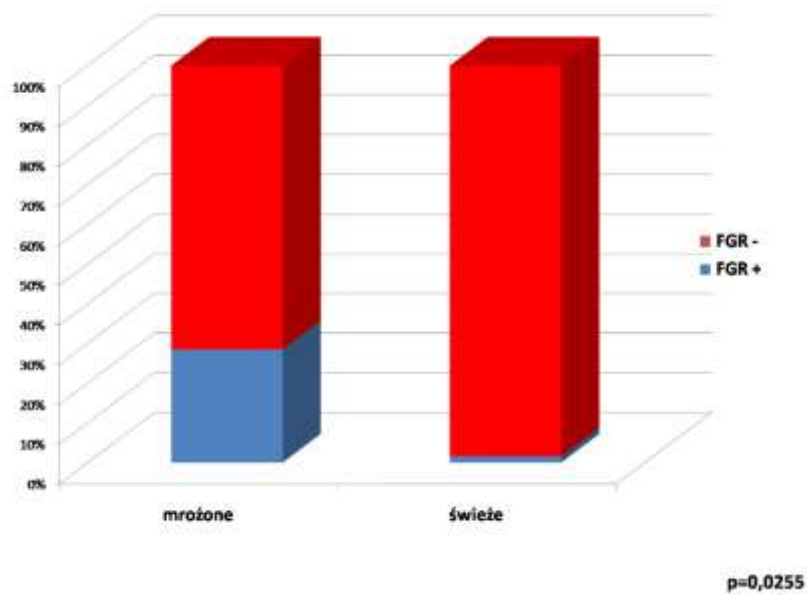
Średnia wieku w tej grupie in vitro wynosiła 32,7+/- 3,6 lata. W grupie po zapłodnieniu naturalnym średnią wieku wyliczono na 32,1 +/-4 lata. Wiek kobiet w obu grupach nie różnił się statystycznie.

W ramach przeprowadzonego badania dokonano analizy przebiegu ciąż po zapłodnieniu pozaustrojowym (in vitro fertilization - IVF) w zależności od rodzaju użytego do transferu zarodka, a mianowicie oceniono, czy zarodek pochodził z cyklu świeżego, czy też był uprzednio poddany kriokonserwacji. Grupę badaną stanowiły ciążę uzyskane po transferze zarodków poddanych wcześniejszemu zamrożeniu, których odnotowano 7 przypadków. W celu dokonania kompleksowej oceny potencjalnych różnic w przebiegu ciąży oraz częstości występowania powikłań położniczych, w obydwu grupach (ciążę po transferze zarodków świeżych oraz zarodków poddanych kriokonserwacji) analizowano następujące parametry: częstość występowania opóźnienia wzrastania wewnątrzmacicznego płodu (fetal growth restriction - FGR), nadciśnienia w ciąży, niewydolności cieśniowo-szyjkowej macicy, stanu przedrzucawkowego oraz rzucawki, obumarcia wewnątrzmacicznego, cukrzycy, wad rozwojowych płodu jak również porodu przedwczesnego i występowania łożyska przodującego.

Uzyskane wyniki umożliwiły porównawczą ocenę ryzyka wystąpienia wspomnianych powikłań ciążowych w zależności od rodzaju użytego do transferu zarodka, co może

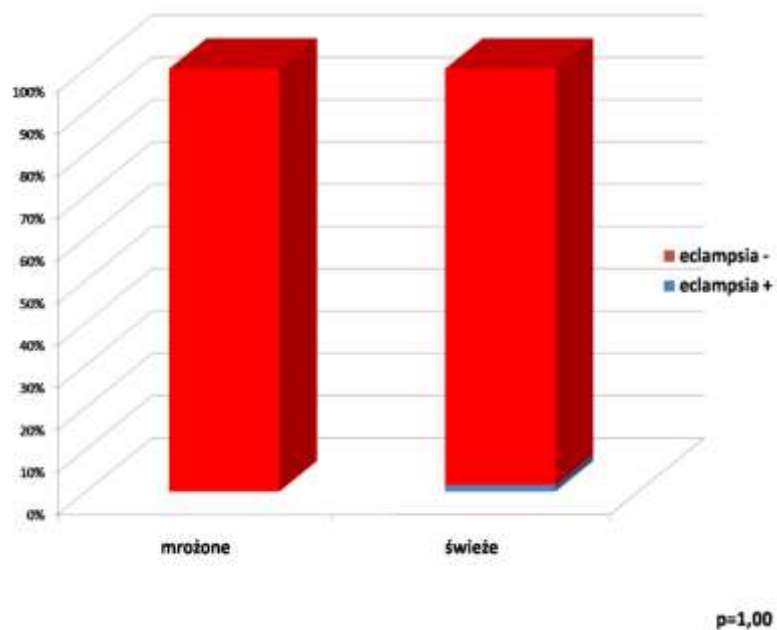
mieć istotne implikacje kliniczne w zakresie optymalizacji postępowania terapeutycznego oraz opieki prenatalnej u pacjentek po zapłodnieniu pozaustrojowym.

Analiza danych pochodzących z badania wykazała, iż u pacjentek, u których dokonano transferu zarodków mrożonych istotnie częściej obserwowano przypadki opóźnionego wzrostania płodu (FGR) w porównaniu z ciążami po transferze zarodków świeżych. Oszacowane względne ryzyko (relative risk, RR) wystąpienia FGR w grupie zarodków mrożonych wynosiło 17,7 (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. Opóźnione wzrostanie płodu definiowany jest jako szacowana masa płodu zwykle poniżej - 2 odchyłeń standardowych (SD) w stosunku do normy dla danego wieku ciążowego przy jednoczesnym nieprawidłowym przepływie dopplerowskim w naczyniach mózgowych i pępowinowych płodu, i stanowi jedno z najpoważniejszych powikłań okresu prenatalnego. Związany jest ze zwiększoną umieralnością i chorobowością okołoporodową oraz niekorzystnymi odległymi skutkami zdrowotnymi w okresie dziecięcym i później w życiu. Wyniki niniejszego badania wskazują na konieczność szczególnie wnikliwej obserwacji przebiegu ciąży po transferze zarodków mrożonych pod kątem rozwoju FGR oraz rozważenia potencjalnych interwencji terapeutycznych w celu optymalnego zabezpieczenia płodu.

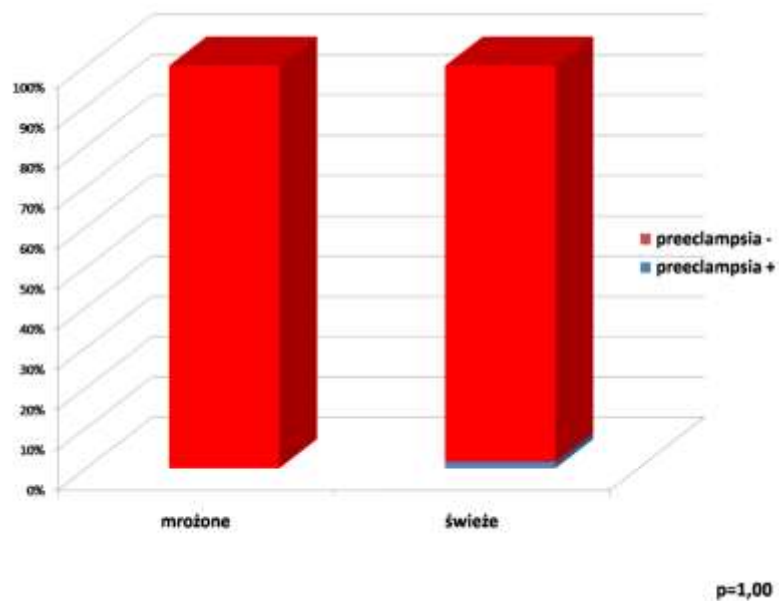


Ryc.1. Częstość występowania FGR w ciążach po zapłodnieniu pozaustrojowym w zależności od rodzaju zarodka

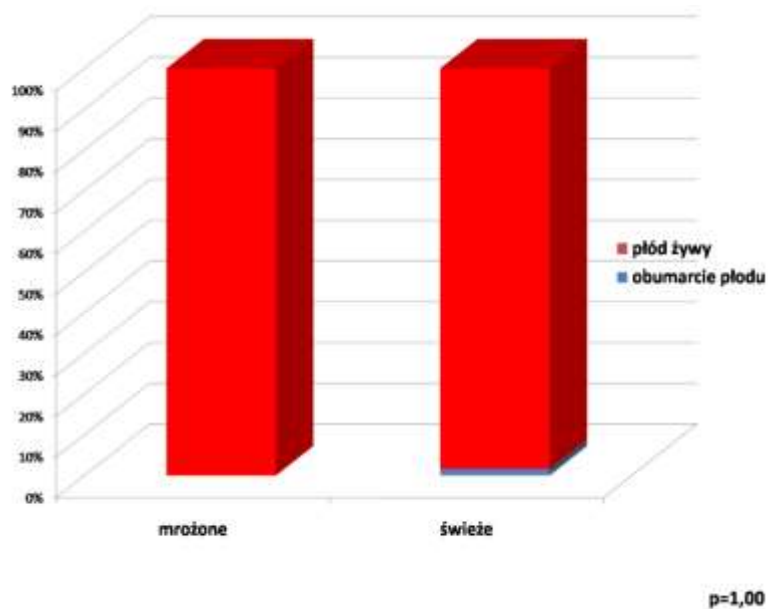
W badaniu nie zaobserwowano zależności istotnej statystycznie między ciążami po zapłodnieniu zarodkami świeżymi lub mrożonymi, jeśli chodzi o pozostałe oceniane parametry.



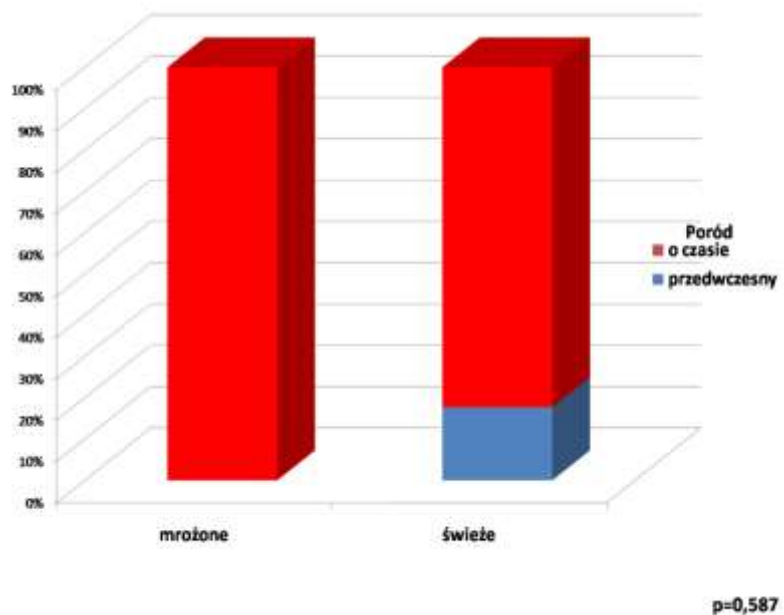
Ryc.2. Ryzyko wystąpienia rzucawki w ciążach po zapłodnieniu pozaustrojowym różnymi rodzajami zarodków



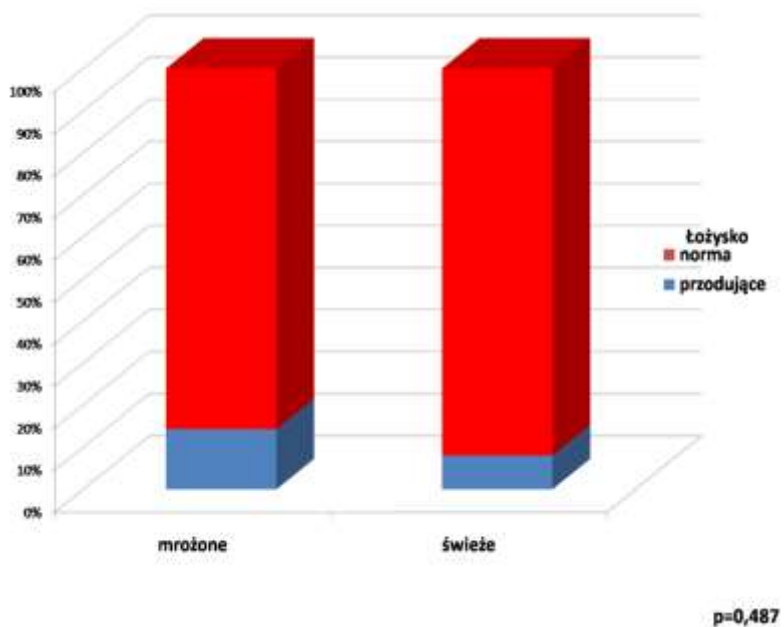
Ryc.3. Wpływ rodzaju zarodka na występowanie stanu przedrzucawkowego w ciążach po zapłodnieniu pozaustrojowym



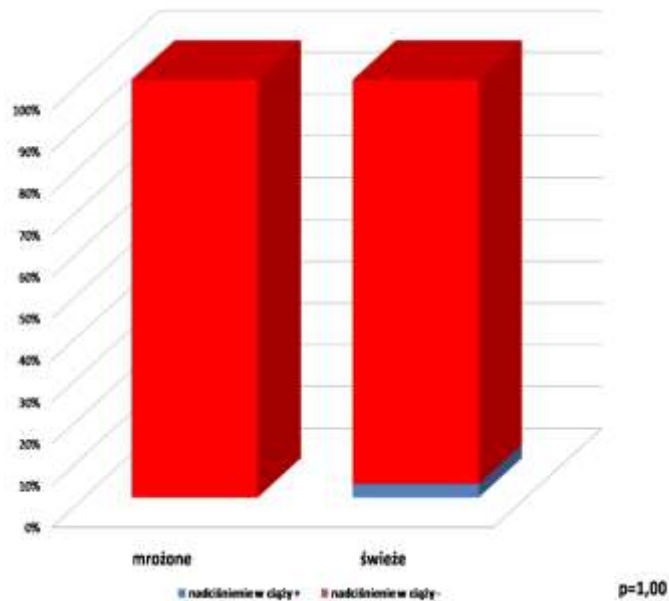
Ryc.4. Częstość obumarcia płodu w ciążach z zapłodnienia pozaustrojowego dla różnych typów zarodków



Ryc.5. Częstość występowania porodu przedwczesnego w ciążach po zapłodnieniu pozaustrojowym w zależności od rodzaju zarodka.



Ryc.6. Ryzyko występowania łożyska przodującego w ciążach po zapłodnieniu pozaustrojowym w zależności od rodzaju zarodka

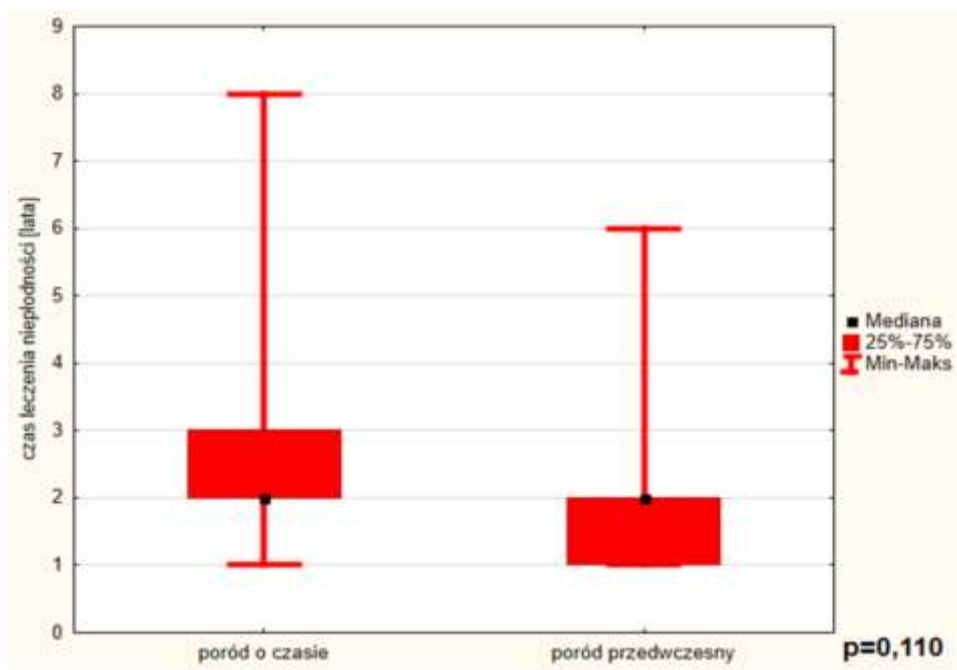


Ryc.7. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w ciąży w zależności od rodzaju zarodka do zapłodnienia pozaustrojowego

4.1.2. Ocena przebiegu ciąży po in vitro w zależności od czasu leczenia niepłodności

W celu oceny wpływu długości okresu leczenia niepłodności na przebieg ciąży po IVF, pacjentki zostały podzielone na dwie grupy: grupę A- pacjentki, które rodziły przedwcześnie oraz grupę B - pacjentki, których ciąże zakończyły się w terminie. Przeprowadzono analizę statystyczną, porównując obie grupy pod względem czasu leczenia niepłodności (Ryc.7). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zależności od czasu leczenia niepłodności ($p > 0,05$). Jednakże, zaobserwowano tendencję wskazującą na to, że pacjentki, które rodziły przedwcześnie były nieco starsze w porównaniu do pacjentek, których ciąże zakończyły się w terminie. Mediana wieku pacjentek z grupy A wynosiła 36 lat, podczas gdy mediana wieku pacjentek z grupy B

wynosiła 33,5 lat. Różnica ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($p=0,0754$), co może być spowodowane relatywnie niewielką liczebnością badanej grupy.

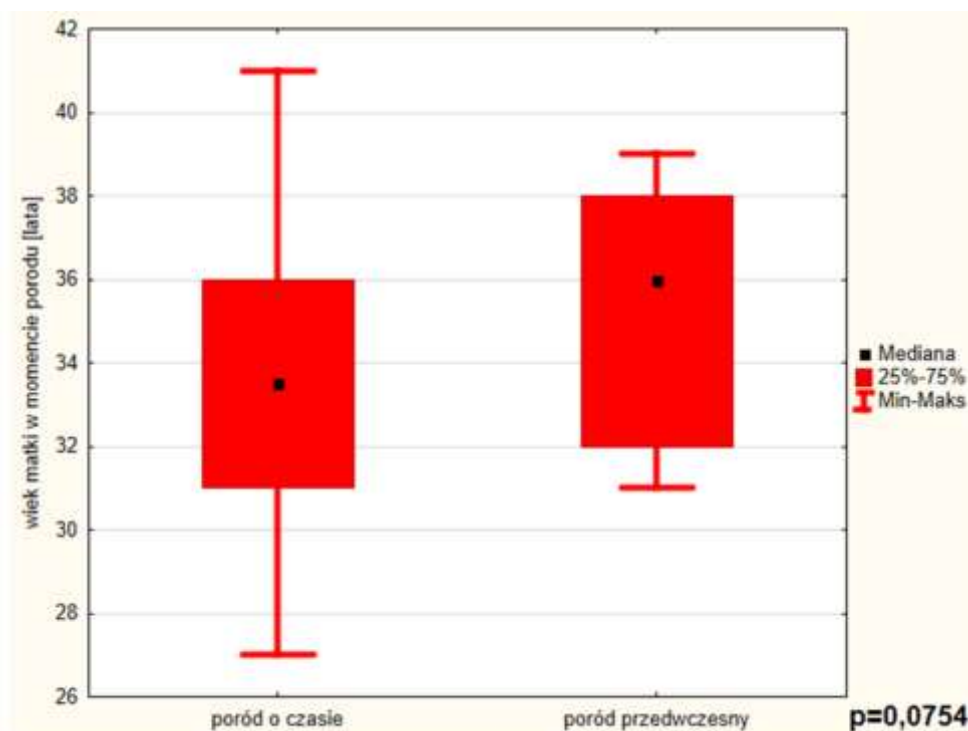


Ryc.8. Częstość wystąpienia porodu przedwczesnego w zależności od czasu leczenia niepłodności

4.1.3. Ocena przebiegu ciąży po in vitro w zależności od wieku matki w momencie porodu

W badanej grupie pacjentek po zapłodnieniu in vitro przeprowadzono analizę wpływu wieku matki w momencie porodu na ryzyko wystąpienia istotnych patologii ciąży. Mediana wieku pacjentek, u których doszło do porodu przedwczesnego 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 (Ryc. 8).



Ryc.9. Ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego w zależności od wieku matki w momencie porodu

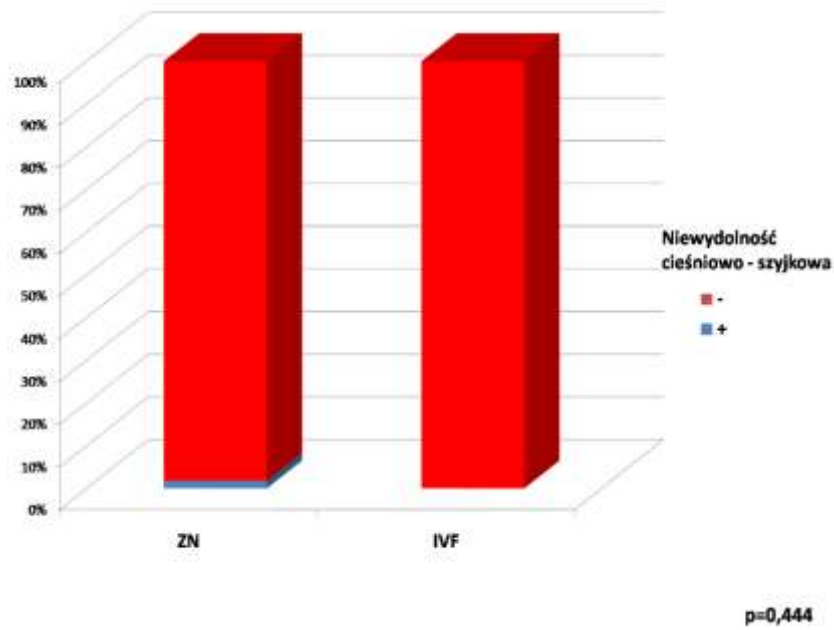
Ze względu na niską częstość występowania poszczególnych powikłań ciąży w badanej grupie, nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnej analizy statystycznej dla parametrów innych niż ryzyko porodu przedwczesnego. Analizowane parametry obejmowały: nadciśnienie tętnicze w ciąży, niewydolność cieśniowo-szyjkową macicy, cukrzycę ciążową, opóźniony wzrost wewnątrzmaciczny płodu (FGR), stan przedrzucawkowy i rzucawkę, poród przedwczesny, łożysko przodujące, występowanie wad wrodzonych u noworodków, obumarcie wewnątrzmaciczne oraz występowanie ciąży bliźniaczych.

4.2. Przebieg ciąży po zapłodnieniu naturalnym

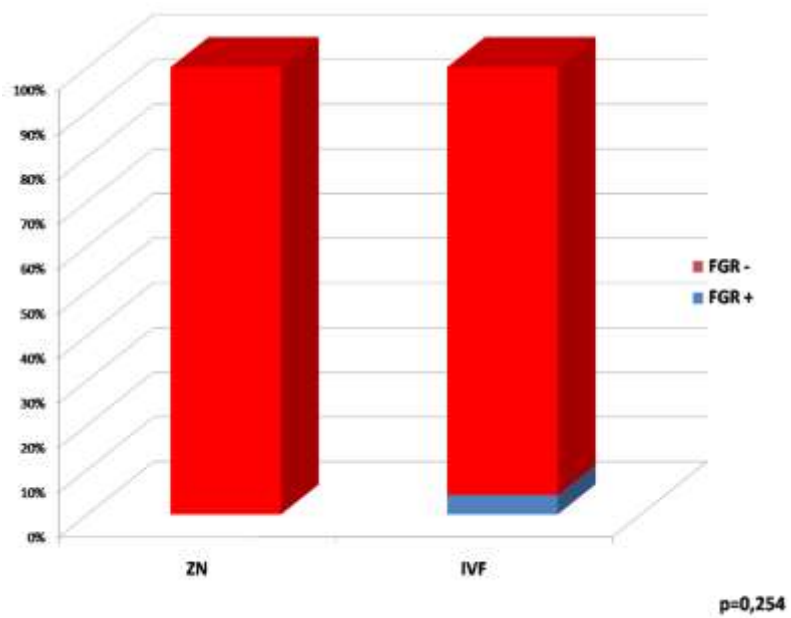
Podjęto próbę analizy przebiegu ciąży po zapłodnieniu naturalnym względem tych samych parametrów jak w ciążach po zapłodnieniu pozaustrojowym. Jednocześnie ze względu na rzadkość występowania powikłań analiza statystyczna nie była możliwa.

4.3. Porównanie przebiegu ciąży i porodu po zapłodnieniu pozaustrojowym i naturalnym

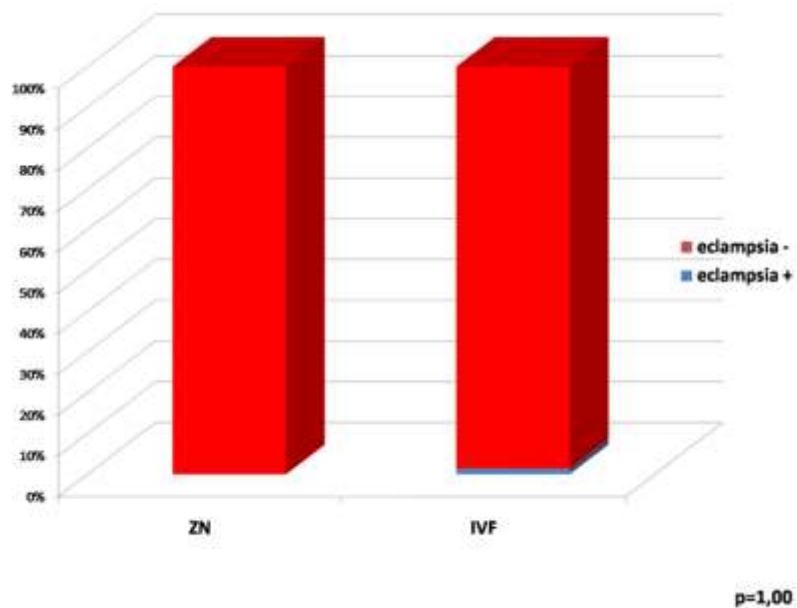
Porównywano występowanie powikłań w ciąży w zależności od sposobu jakim doszło do zapłodnienia. Przeanalizowano i wyliczono częstość występowania nadciśnienia tętniczego w ciąży, niewydolności cieśniowo-szyjkowej macicy, cukrzycy, wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu (ang. fetal growth restriction, FGR) i mniejszego wieku płodowego (ang. small for gestational age, SGA), stanu przedrzucawkowego i rzucawki. Analizowano ryzyko występowania wad wrodzonych, obumarcia wewnątrzmacicznego, występowania ciąży bliźniaczej, porodu przedwczesnego i łożyska przoduującego.



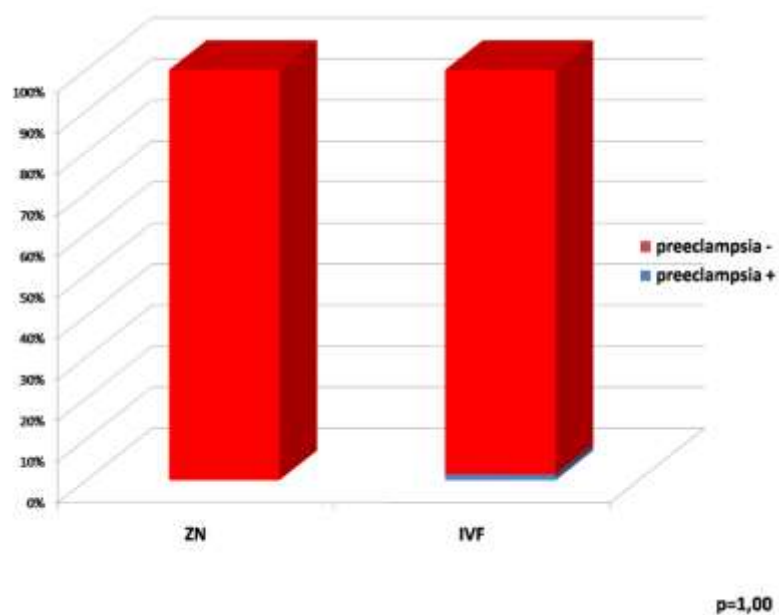
Ryc.10. Częstość występowania niewydolności łożyskowo-szyjkowej z zależności od sposobu zapłodnienia



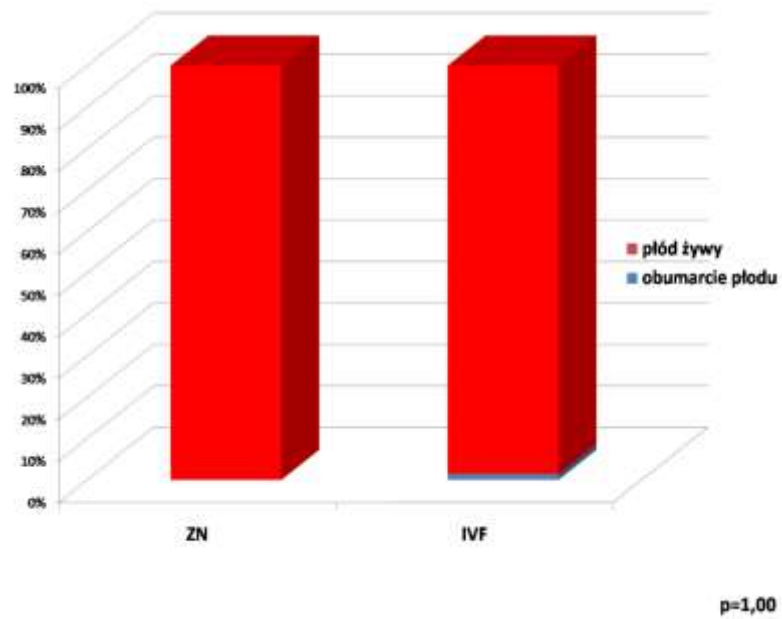
Ryc.11. Ryzyko występowania FGR w ciąży w zależności od sposobu zapłodnienia



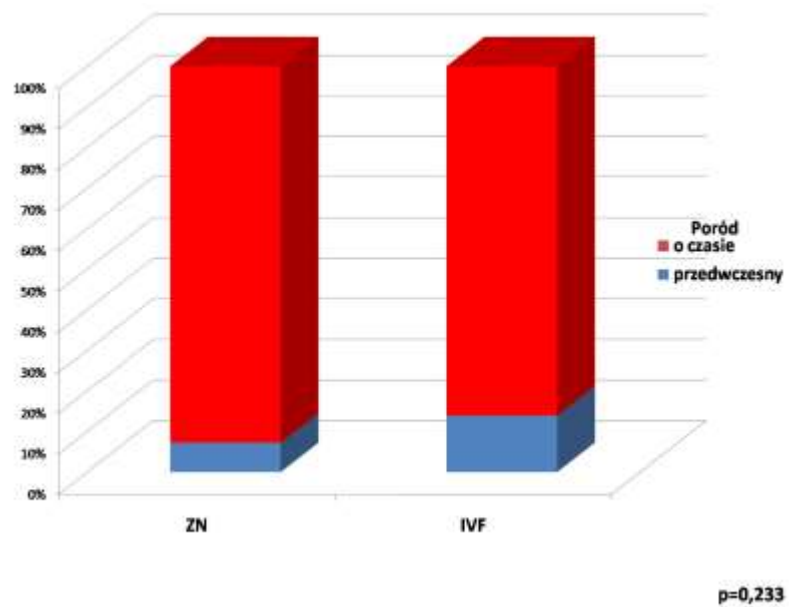
Ryc.12.Ryzyko występowania rzucawki w zależności od rodzaju zapłodnienia



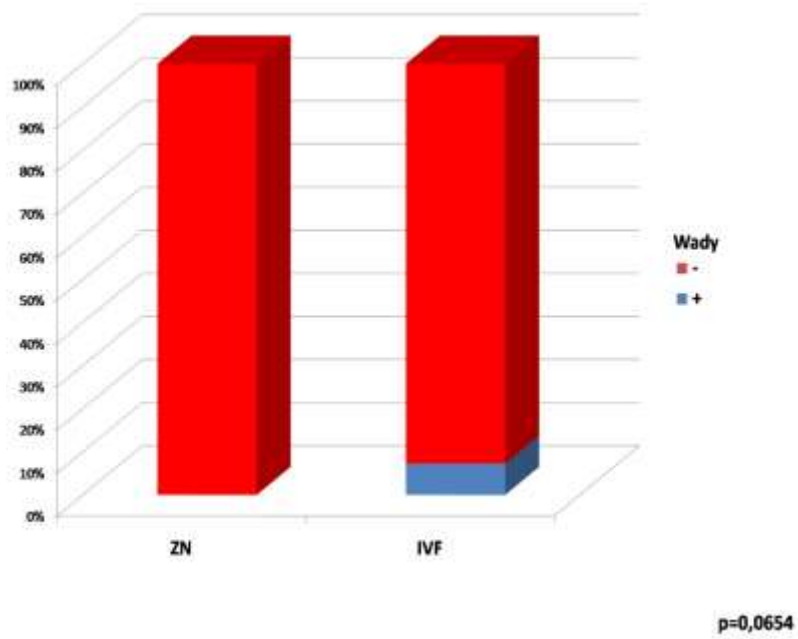
Ryc.13.Częstość występowania stanu przedrzucawkowego w zależności od sposobu zapłodnienia



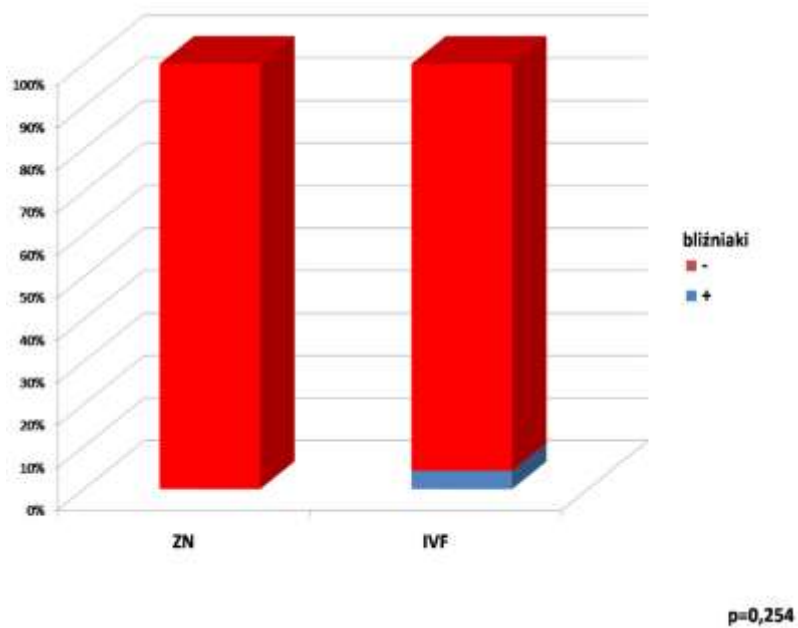
Ryc.14. Ryzyko wewnątrzmacicznego obumarcia płodu w zależności od sposobu zapłodnienia



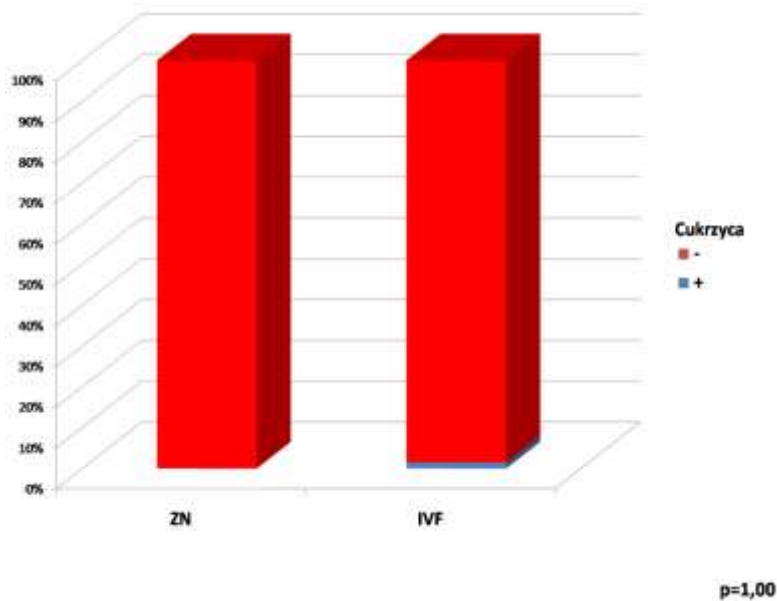
Ryc.15. Ryzyko występowania porodu przedwczesnego w zależności od sposobu zapłodnienia



Ryc.16.Częstość występowania wad płodu w zależności od sposobu zapłodnienia

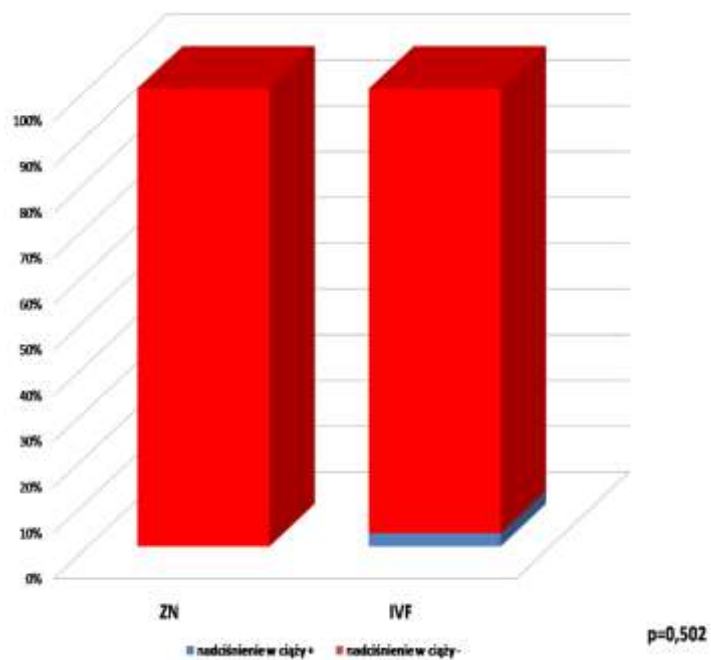


Ryc.17.Częstość występowania ciąży bliźniaczych w zależności od sposobu zapłodnienia



Ryc.18. Ryzyko występowania cukrzycy w ciąży w zależności od sposobu zapłodnienia.

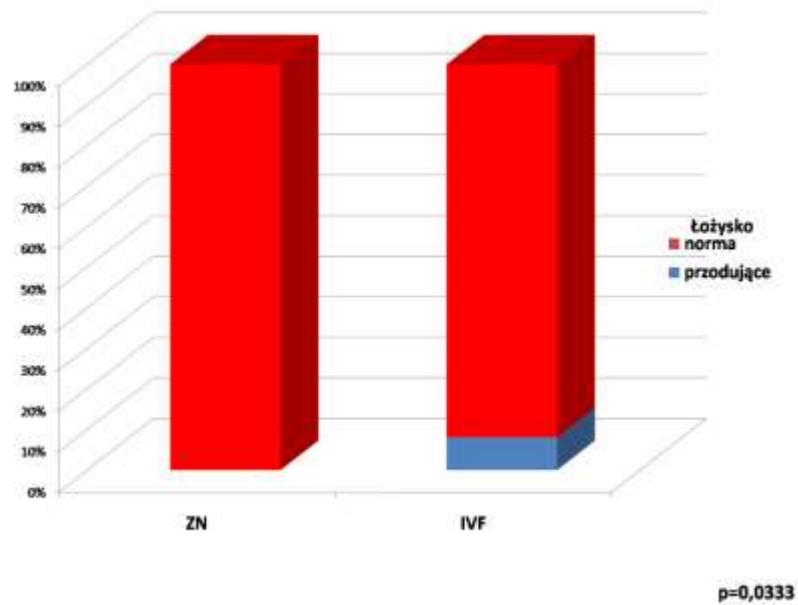
Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic między badanymi grupami w odniesieniu do ocenianych parametrów. Stwierdzono nieznacznie częstsze występowanie wad wrodzonych po zapłodnieniu in vitro ($p=0,0654$), jednak różnica ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. W grupie ciąż po zapłodnieniu pozaustrojowym odnotowano dwa przypadki nadciśnienia tętniczego wśród 69 ciężarnych, natomiast w grupie ciąż po zapłodnieniu naturalnym nie zaobserwowano tej patologii ($p=0,502$). Różnica ta nie była jednak istotna statystycznie. Nie wykazano również istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania ciąż bliźniaczych pomiędzy grupą po zapłodnieniu in vitro a grupą po zapłodnieniu naturalnym ($p=0,254$). W grupie pacjentek po procedurze zapłodnienia pozaustrojowego poród przedwczesny wystąpił w 11 przypadkach, podczas gdy w grupie po zapłodnieniu naturalnym odnotowano 4 takie przypadki. Różnica ta nie osiągnęła jednak poziomu istotności statystycznej ($p=0,233$).



Ryc.19. Częstość występowania nadciśnienia w ciąży w zależności od sposobu zapłodnienia

W grupie po zapłodnieniu IVF występowało znacząco statystycznie częściej łożysko przodujące.

Nie stwierdzano takich przypadków w grupie pacjentek po zapłodnieniu naturalnym (p=0,033).

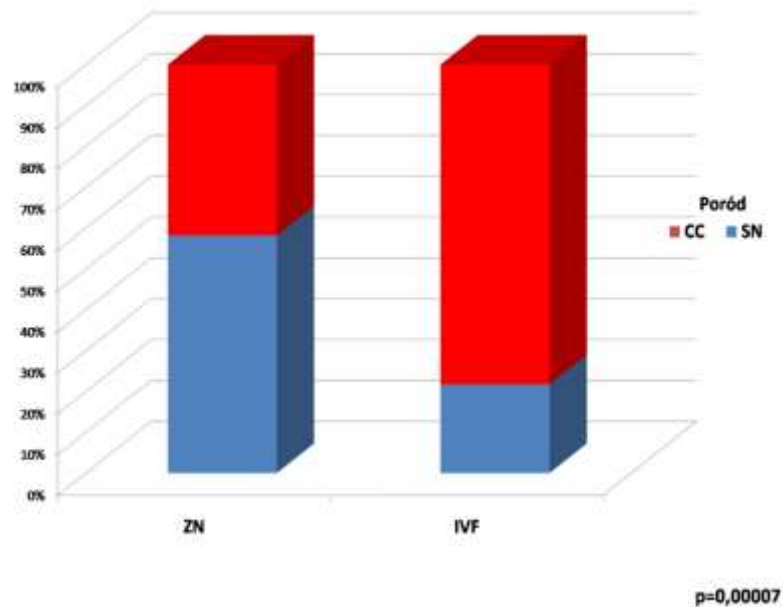


Ryc.20. Ryzyko występowania łożyska przodującego w zależności od sposobu zapłodnienia

4.4. Sposób zakończenia ciąży w zależności od sposobu zapłodnienia

Porównano w badaniu sposób ukończenia ciąży w obu grupach. Po zapłodnieniu naturalnym 32 pacjentki urodziły siłami natury, a 23 miały wykonane cięcie cesarskie.

Po zapłodnieniu in vitro siłami natury urodziło 15 pacjentek, a 54 ciąży zakończyły się cięciem cesarskim. Wyliczono, że statystycznie istotnie częściej wykonano cięcie cesarskie u ciężarnych po zapłodnieniu in vitro (p= 0,00007)



Ryc.21. Sposób zakończenia ciąży w zależności od sposobu zapłodnienia

4.5 Ocena stanu noworodka

Porównywano stan noworodka w 5 minucie po urodzeniu w obu grupach.

Analiza objęła 55 noworodków po zapłodnieniu naturalnym i 69 noworodków po zapłodnieniu in vitro.

4.5.1. Ocena stanu noworodków w skali Apgar w zależności od sposobu zapłodnienia

Oceniając skalą Apgar stan noworodka w 5 minucie po urodzeniu nie wskazano istotnej statystycznie różnicy między stanem noworodków w obu grupach. Mediana w obu grupach wynosiła 10 (p= 0,820).

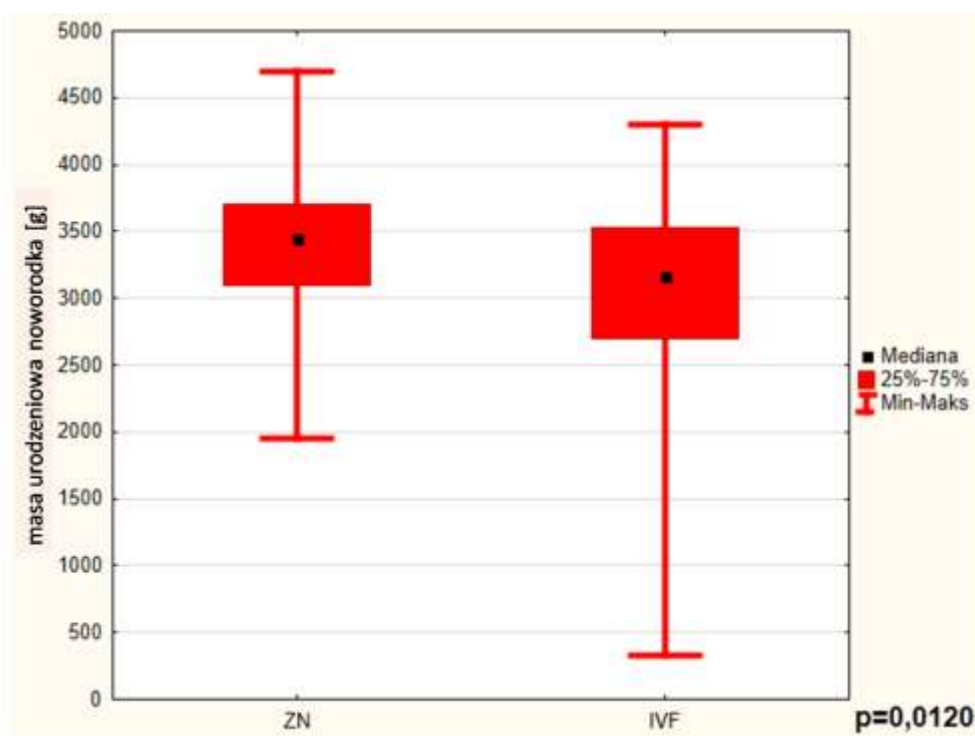
4.5.2. Analiza masy urodzeniowej noworodków po zapłodnieniu pozaustrojowym i naturalnym

Masa urodzeniowa noworodków po zapłodnieniu naturalnym była istotnie statystycznie wyższa ($p=0,0120$).

Masa urodzeniowa po zapłodnieniu in vitro wynosiła $3058,8g \pm 713,5g$

i była istotnie statystycznie niższa od masy urodzeniowej w grupie po zapłodnieniu naturalnym $3351,8 g \pm 521,8g$ ($p=0,0120$).

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w występowaniu SGA w obu grupach ($p=0,972$).



Ryc.22. Porównanie masy urodzeniowej noworodków w zależności od sposobu zapłodnienia

5. Dyskusja

Zapłodnienie pozaustrojowe, zwane również in vitro fertilization (IVF) stało się powszechną metodą leczenia niepłodności. Pomimo licznych badań porównujących przebieg ciąży, porodu i stan noworodka po zapłodnieniu pozaustrojowym, wciąż istnieją zróżnicowane dane dotyczące skutków tego procesu. Retrospektywne badanie przeprowadzone we Wrocławiu w Polsce, które obejmowało 69 ciąż po zapłodnieniu pozaustrojowym i 66 ciąż naturalnych, potwierdziło zwiększone ryzyko kilku niekorzystnych wyników w ciążach uzyskanych w wyniku zapłodnienia pozaustrojowego. Praca ta ma na celu wzbogacenie wiedzy na temat skutków IVF oraz dostarczenia istotnych informacji dla lekarzy i pacjentów podejmujących decyzję o zastosowaniu tej metody.

5.1. Ocena przebiegu ciąży po in vitro w zależności od czasu leczenia niepłodności

W wielu przypadkach leczenie niepłodności opiera się na procedurach zapłodnienia pozaustrojowego.

Te innowacyjne metody pomagają parom z problemami płodności spełnić marzenie o posiadaniu potomstwa. Według raportu World IVF Registration, do roku 2020 procedura in vitro fertilization (IVF) przyczyniła się do narodzin około 9 milionów dzieci na świecie.

Badania pokazują, że wiele niepłodnych par nie zaszłoby w ciążę w ciągu 3 lat, a niektóre nigdy by nie zaszły w ciążę, gdyby nie zdecydowały się na leczenie. Jednocześnie nadal brakuje wielu informacji na temat przyczyn, diagnozowania i leczenia niepłodności. Wydaje się, że niedobór ten odzwierciedla istnienie powiązanych wad płodności, z których tylko niektóre są wykrywalne za pomocą dostępnych metod. (71)

W niniejszym rozdziale przedstawiam wyniki mojego badania, które nie potwierdziły, że czas leczenia niepłodności może mieć wpływ na wystąpienie badanych stanów patologicznych w ciążach uzyskanych po zapłodnieniu in vitro (IVF).

Obserwacje te są zgodne z wcześniejszymi doniesieniami sugerującymi, że krótkie opóźnienia w leczeniu niepłodności nie mają klinicznego znaczenia. (72) Chociaż powszechnie wiadomo, że wraz z upływem czasu dochodzi do stopniowego zmniejszania się rezerwy jajnikowej i zdolności do zapłodnienia u kobiet (73), to w badanej grupie pacjentek nie odnotowano istotnego wpływu czasu leczenia na wyniki terapii.

Należy zauważyć, że w praktyce klinicznej opóźnienia w leczeniu niepłodności mogą występować z różnych przyczyn, takich jak czynniki medyczne, logistyczne lub finansowe. W bardziej ekstremalnych sytuacjach, jak na przykład klęski żywiołowe lub pandemie, gdy zasoby są często ograniczone, opóźnienia w dostępie do leczenia mogą być znacznie dłuższe. W takich przypadkach potencjalny wpływ czasu oczekiwania na skuteczność terapii wymaga dalszych badań. Uzyskane wyniki, chociaż nie potwierdzają bezpośredniej zależności między czasem leczenia niepłodności a powikłaniami w ciąży, stanowią istotny wkład w dyskusję na temat optymalnego czasu podejmowania terapii.

5.2. Ocena przebiegu ciąży po in vitro w zależności od wieku matki w momencie porodu

Analiza wpływu wieku matki w momencie porodu na ryzyko wystąpienia istotnych patologii ciąży wskazuje na potencjalną tendencję do wyższego ryzyka porodu przedwczesnego u pacjentek w starszym wieku. Mediana wieku pacjentek, u których doszło do porodu przedwczesnego wynosiła 36 lat, podczas gdy w grupie pacjentek rodzących o czasie mediana wieku wynosiła 33,5 lat. Pomimo, że zaobserwowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($p=0,0754$), wyniki sugerują możliwość zwiększonego ryzyka porodu przedwczesnego u starszych matek po zapłodnieniu in vitro. Obserwacje te są zgodne z wynikami innych badań, które wskazują na związek między zaawansowanym wiekiem matki, a zwiększonym ryzykiem powikłań ciążyowych, w tym porodu przedwczesnego. (74)

5.3. Porównanie ciąży po zapłodnieniu pozaustrojowym w zależności od rodzaju użytego zarodka

W toku prowadzonych przeze mnie badań nad metodami wspomaganego rozrodu zaobserwowałam, że przebieg ciąży może różnić się w zależności od tego, czy do transferu wykorzystano świeży czy mrożony zarodek.

Analizując grupę 69 ciąż uzyskanych metodą zapłodnienia pozaustrojowego (IVF) odnotowałam istotnie wyższą częstość występowania wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrastania płodu (FGR) w przypadku transferu mrożonych zarodków.

Odsetek płodów z FGR wynosił 28,5% po transferze mrożonego zarodka (frozen embryo transfer, FET) w porównaniu do zaledwie 1,6% po transferze świeżego zarodka (fresh embryo transfer, ET). Różnica ta osiągnęła poziom istotności statystycznej.

Metoda transferu mrożonych zarodków staje się coraz bardziej popularna w leczeniu niepłodności ze względu na wysoką skuteczność oraz możliwość przechowywania nadmiaru zarodków na przyszłość.

Kwestia jest przedmiotem licznych badań naukowych, mających na celu dogłębne zrozumienie mechanizmów leżących u podstaw obserwowanych różnic w przebiegu ciąży po transferze świeżych i mrożonych zarodków.

Autorzy Yu-Ching Chou i wsp. nie stwierdzili istotnej różnicy w częstości występowania opóźnionego wzrastania płodu (fetal growth restriction, FGR) między grupami ET i FET (6,4% vs. 5,5%, $p = 0,39$). Dodatkowo autorzy ci przeprowadzili analizę podgrup względem wieku matki. Wśród kobiet w wieku poniżej 34 lat ci sami autorzy obserwowali, że częstość występowania FGR była istotnie wyższa w grupie ET (4,6% vs. 9,9%, $p = 0,03$). (75)

Należy zauważyć, że średnia wieku po zapłodnieniu in vitro w badanej przeze mnie grupie wiekowej wynosiła 32,7 \pm 3,6 lata, co mogłoby tłumaczyć zbliżone wyniki.

Potrzebne są dalsze badania celem oceny potencjalnego wpływu wieku matki na częstość występowania FGR w grupie pacjentek, u których zastosowano zarodki świeże

do zapłodnienia IVF. Może to dostarczyć przydatnych informacji dla lekarzy i niepłodnych par w celu optymalizacji ich planów leczenia i dostosowania indywidualnej terapii.

Holman i wsp. w swoim badaniu nie wykazali dowodów na wczesne różnice w wielkości płodów poczętych za pomocą świeżych i mrożonych zarodków.

Porównywali wiek ciążowy na podstawie pomiarów CRL z wiekiem ciążowym według daty transferu IVF, nie znaleźli dowodów na różnicę między świeżymi i mrożonymi zarodkami. Ponadto nie wykazali różnicy w percentylach parametrów wzrostu anatomii (biorąc po uwagę obwód głowy, wymiar dwuciemiennową, obwód brzucha i długość kości udowej). (76)

Moja analiza wyników względem transferu rodzaju zarodka miała kilka ograniczeń. Po pierwsze, ze względu na retrospektywny projekt, dane zostały zebrane bez celu przyszłych badań, dlatego brakuje niektórych kluczowych informacji na temat cech matki, takich jak ryzyko stanu przedrzucawkowego i historia położnicza. Jednak ustandaryzowana metoda gromadzenia danych powinna zminimalizować wpływ retrospektywnego projektu na moje wyniki. Po drugie, wszystkie FGR niezależnie od stopnia nasilenia zostały zagregowane w jedną zmienną wynikową.

Chociaż wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostania płodu (FGR) często współwystępuje w niekorzystnych wynikach ciąży i porodu, użycie pojedynczej zagregowanej zmiennej może wprowadzić błąd w klasyfikacji, ponieważ niektóre przypadki z niewielkimi anomaliami lub ograniczeniem wzrostu mogą ustąpić naturalnie, podczas gdy cięższe anomalie i ograniczenia wzrostu częściej kończą się rozwiązaniem. Pomimo tego uważam, że użycie tej zagregowanej zmiennej było uzasadnione do oszacowania prenatalnego ryzyka FGR między metodami IVF. Po trzecie, klinika jest ośrodkiem referencyjnym z większą liczbą kobiet w ciąży wysokiego ryzyka, co może prowadzić do pewnego błędu selekcji. Potrzebne są dalsze badania na większej próbie, co pozwoli na analizę podgrup zgodnie z możliwymi czynnikami zakłócającymi, takimi jak cechy matczyne, podstawowe choroby przewlekłe i leki stosowane w protokole leczenia niepłodności; stopnie FGR można rozpatrywać oddzielnie w kolejnych pracach badawczych.

Dane literaturowe nie potwierdzają również tezy, że płody poczęte po dwóch lub więcej nieudanych ET są narażone na zwiększone ryzyko FGR.(77) W swojej pracy nie uwzględniałam ilości nieudanych transferów przed poczęciem. Konieczne są dalsze badania, aby zbadać ten związek. W moim badaniu nie zaobserwowano zależności istotnej statystycznie między ciążami po zapłodnieniu zarodkami świeżymi lub mrożonymi, jeśli chodzi o pozostałe oceniane parametry.

Na uwagę zasługuje w moim ocenie również, fakt że na wyniki badań ma wpływ to czy cykl, w którym przeprowadzono implantację był naturalny, stymulowany -letrozolem lub gonadotropinami czy sztuczny - gdzie zastosowano sekwencyjne podawanie estrogenów i gestagenów przed implantacją. Badania przeprowadzone przez Zaat i wsp. W 2021 roku wykazały niemal czterokrotne zwiększenie ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego i preklampsji (PE) w ciąży uzyskanej po zapłodnieniu metodą transferu zarodka mrożonego w cyklach sztucznych w porównaniu do cykli naturalnych. (78) Inne badania, przeprowadzone przez Zhang i wsp. Również potwierdziły istotną statystycznie różnicę między cyklami sztucznymi a stymulowanymi pod względem ryzyka stanu przedzucawkowego(PE). Rodzaj cyklu, w którym wykonano transfer nie był przedmiotem mojej analizy. (79)

5.4. Porównanie ciąż po zapłodnieniu in vitro z ciążami po zapłodnieniu naturalnym

W ramach mojego badania porównywałam występowanie wybranych powikłań ciążowych i niekorzystnych wyników położniczych pomiędzy grupą kobiet, które zaszły w ciążę za pomocą zapłodnienia in vitro, a grupą ciężarnych po zapłodnieniu naturalnym. Analiza wykazała nieznacznie wyższy odsetek wad wrodzonych u płodów (4.6%) w grupie po zapłodnieniu in vitro. Różnice te nie osiągnęły jednak poziomu istotności statystycznej.

Uzyskane wyniki są zgodne z doniesieniami z kilku wcześniejszych badań, (80)

Koivurova i wsp. potwierdzili, że wskaźnik wad rozwojowych w grupie po zapłodnieniu IVF (6,6%) był nieco wyższy niż w grupie kontrolnej (4,4%). Odsetek wad wrodzonych

w tym badaniu był wyższy niż większość wcześniej zgłaszanych wskaźników po zapłodnieniu z użyciem technik wspomaganego rozrodu, które wahały się między 2,2-6,1%. (81)

Diagnozy wrodzonych wad rozwojowych w moim badaniu były w większości ustalane w okresie noworodkowym, w przeciwieństwie do badania Koivurova, w którym badacze dysponowaliśmy informacjami do 3 roku życia dziecka (do późniejszego badania kontrolnego), co pozwoliło im uwzględnić również przypadki z wadami rozwojowymi wykrytymi na dowolnym etapie w ciągu pierwszych 3 lat życia. Może to wyjaśniać wyższy wskaźnik wad rozwojowych w ich badaniu. Mimo to trudno jest dokonać porównań międzynarodowych wskaźników wad rozwojowych, ponieważ klasyfikacje wad rozwojowych są bardzo zróżnicowane w zależności od kraju.

Ponadto nie miałam pełnej wiedzy na temat możliwych poronień w ciążyach IVF, które nie doprowadziły do porodu w całym okresie badania, co stanowi niedociągnięcie w tym badaniu. Punktem wyjścia mojego badania było wybranie ciąży IVF zakończonych porodem, a zatem wszystkie aborcje zostały wykluczone. Dalsze badania, obejmujące dłuższy okres obserwacji oraz pełniejsze dane, byłyby niezbędne, aby uzyskać bardziej kompleksowy obraz różnic w występowaniu wad rozwojowych pomiędzy tymi dwiema grupami.

W toku przeprowadzonej analizy materiału badawczego zaobserwowałam statystycznie istotny wzrost częstości występowania łożyska przodującego wśród 5, pacjentek poddanych procedurze zapłodnienia pozaustrojowego (in vitro fertilization, IVF) w porównaniu z grupą kontrolną pacjentek po zapłodnieniu naturalnym ($p=0,033$).

Łožysko przodujące stwierdziłam w 9,5% przypadków po procedurze IVF, podczas gdy w grupie pacjentek po zapłodnieniu naturalnym nie zaobserwowałam żadnego przypadku wystąpienia tej patologii. Uzyskany wynik sugeruje potencjalny związek między procedurą IVF, a zwiększonym ryzykiem rozwoju łożyska przodującego. Obserwacje te pozostają w zgodzie z doniesieniami Iacovelli A, i wsp., którzy wykazali, iż ciąży po zapłodnieniu in vitro wiązały się ze znacząco podwyższonym ryzykiem wystąpienia łożyska przodującego. (82,83)

Carusi i wsp. wykazali, że pacjentki poddane procedurom wspomaganego rozrodu wykazują zwiększone ryzyko wystąpienia łożyska przodującego w porównaniu z ciążami naturalnymi. Nie posiadają one jednak czynników ryzyka poprzedzających tę patologię, takich jak cesarskie cięcie czy ciążę mnogie. Natomiast endometrioza i transfery świeżych zarodków mogą prowadzić do umiarkowanego wzrostu ryzyka nieprawidłowej implantacji łożyska. (84)

Moje badanie nie potwierdziło statystycznie istotnego wzrostu występowania tej patologii, jeśli do zapłodnienia używano świeżych zarodków. W przeprowadzonym przeze mnie badaniu nie analizowałam jednak innych czynników ryzyka poprzedzających wystąpienie łożyska przodującego.

Uzyskane wyniki wskazują, że mechanizm zwiększonego ryzyka rozwoju łożyska przodującego w ciążach po procedurach wspomaganego rozrodu może być odmienny od obserwowanego w ciążach spontanicznych i nie wiązać się z klasycznymi czynnikami ryzyka. Sugeruje to potrzebę dokładniejszego zbadania specyficznych czynników ryzyka oraz mechanizmów patogenetycznych leżących u podstaw tej patologii w kontekście ciąż po zapłodnieniu pozaustrojowym. Warto również rozważyć potencjalny wpływ samej procedury IVF oraz transferu zarodków na procesy implantacyjne i rozwój łożyska.

Ponadto, nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania ciąż bliźniaczych między obiema grupami. W niniejszym badaniu, większość cykli procedur medycznie wspomaganego prokreacji opierała się na zastosowaniu pojedynczego transferu zarodka - single embryo transfer (SET) jako preferowanej metody leczenia niepłodności. Analiza wykazała, że pomimo dominacji cykli SET, nie obserwowano istotnego wzrostu częstości występowania ciąż bliźniaczych w porównaniu do populacji ogólnej

Wyniki mojego badania wskazują, że z 66 ciąż uzyskanych w wyniku procedur medycznie wspomaganego prokreacji, 3 były ciążami bliźniaczymi. Analiza statystyczna wykazała, że odsetek ten nie różnił się w sposób istotny od częstości występowania ciąż bliźniaczych w populacji ogólnej ($p=0,254$). Fakt, że nie zaobserwowano znamiennej różnicy w częstości występowania ciąż bliźniaczych, jest istotny w kontekście rosnącej popularyzacji pojedynczego transferu zarodka (SET) jako preferowanej metody

w leczeniu niepłodności. Stosowanie SET wiąże się z potencjalnymi korzyściami w postaci ograniczenia ryzyka ciąż mnogich i związanych z nimi powikłań. (85)

Chociaż pojedynczy cykl SET skutkuje niższym wskaźnikiem urodzeń niż pojedynczy cykl podwójnego transferu zarodków (DET), skumulowany wskaźnik urodzeń po 2 cyklach SET (świeże + mrożone zarodki) był porównywalny do wskaźnika urodzeń po pojedynczym cyklu DET (~40%). SET był związany ze znacznym zmniejszeniem liczby porodów mnogich w porównaniu z DET.(85)

5.5. Analiza porównawcza sposobu zakończenia ciąży po zastosowaniu zapłodnienia in vitro oraz po naturalnej koncepcji

Wyniki niniejszego badania wykazały, że u kobiet, które zaszły w ciążę za pomocą zapłodnienia in vitro (IVF), istnieje statystycznie znacząco wyższe ryzyko porodu drogą cięcia cesarskiego w porównaniu z ciążami po zapłodnieniu naturalnym. Obserwacja ta jest zgodna z wynikami wielu wcześniejszych badań, które również odnotowały zwiększoną częstość cięć cesarskich wśród pacjentek po procedurze IVF. (86)

Przyczyny tego zjawiska nie zostały do końca wyjaśnione, jednak można wskazywać kilka potencjalnych czynników. Po pierwsze, ciążę po IVF są często traktowane jako ciążę wysokiego ryzyka, co może prowadzić do ostrożniejszego postępowania i częstszego wyboru cięcia cesarskiego w celu zminimalizowania ewentualnych powikłań.

Należy zauważyć, że zwiększona częstość cięć cesarskich po IVF może wynikać również z preferencji samych pacjentek i ich lekarzy. Niektóre kobiety, które mają za sobą niepowodzenia położnicze, (przeszły długą i kosztowną procedurę IVF), mogą preferować poród drogą cięcia cesarskiego w celu zminimalizowania ryzyka.

Konieczne są dalsze badania w celu wyjaśnienia tego zjawiska i opracowania odpowiednich strategii, mających na celu optymalizację sposobu rozwiązania ciąży u pacjentek po IVF.

5.6. Analiza stanu noworodków w zależności od metody zapłodnienia

5.6.1 Ocena w skali Apgar jako wskaźnika stanu noworodków po zapłodnieniu pozaustrojowym i spontanicznym

W ramach przeprowadzonego badania dokonałam porównania stanu noworodków urodzonych po zastosowaniu procedury zapłodnienia pozaustrojowego (IVF) oraz po zapłodnieniu naturalnym, ze szczególnym uwzględnieniem masy urodzeniowej oraz oceny w skali Apgar w 5 minucie po urodzeniu.

Analiza wyników mojego badania nie wykazała istotnych statystycznie różnic w ocenie stanu noworodków pięć minut po urodzeniu pomiędzy dziećmi poczętymi drogą zapłodnienia pozaustrojowego (in vitro fertilization, IVF) a tymi poczętymi naturalnie. Mediana wyniku w skali Apgar wynosiła 10 punktów w obu grupach, co świadczy o dobrej kondycji nowonarodzonych niezależnie od metody poczęcia. Obserwacje te są zgodne z doniesieniami innych badaczy, którzy również nie odnotowali istotnych różnic w ocenie Apgar pomiędzy ciążami po zapłodnieniu pozaustrojowym a naturalnym. (87,88)

Warto jednak zwrócić uwagę na wyniki badania przeprowadzonego przez Milasa i współpracowników (2020), w którym pomimo takiej samej mediany wyniku w skali Apgar (10 punktów) dla obu grup, odnotowano różnice w wartościach przedziału międzykwartylowego. Przedział ten, będący miarą rozproszenia danych, charakteryzował się niższymi wartościami w grupie dzieci poczętych drogą IVF. Sugeruje to mniejsze rozproszenie wyników w tej grupie w porównaniu do grupy poczęć naturalnych. Niestety, w niniejszym badaniu nie dokonano analizy przedziału międzykwartylowego dla obu grup, co uniemożliwia porównanie tych wyników z obserwacjami Milasa i współpracowników. Przeprowadzenie takiej analizy w przyszłych badaniach wydaje się być wartościowe.

Porównanie wyników oceny stanu noworodków po zastosowaniu metod wspomaganego rozrodu z wynikami po zapłodnieniu naturalnym stanowi ważny obszar badań w zakresie położnictwa i neonatologii. W literaturze naukowej można znaleźć prace, w których autorzy wskazują na zwiększone ryzyko niższej oceny w skali Apgar (poniżej

7 punktów) wśród noworodków poczętych przy użyciu technik zapłodnienia pozaustrojowego (in vitro fertilization, IVF). Przykładowo, Wang i współpracownicy zauważyli, że wynik w skali Apgar koreluje z przyczyną niepłodności u matki. (86)

Należy jednak pamiętać, że skala Apgar służy do oceny stanu noworodka bezpośrednio po porodzie, nie uwzględniając potencjalnych komplikacji, które mogą wystąpić w późniejszym okresie życia dziecka. Ocena ta opiera się na analizie pięciu parametrów: częstości akcji serca, wysiłku oddechowego, napięcia mięśniowego, reakcji na bodźce oraz zabarwienia powłok skórnych. Niższy wynik w skali Apgar może wskazywać na konieczność podjęcia natychmiastowych działań resuscytacyjnych, jednak nie determinuje dalszego przebiegu rozwoju noworodka. W celu uzyskania pełniejszego obrazu wpływu metod wspomaganego rozrodu na stan zdrowia noworodków, konieczne jest przeprowadzenie kompleksowych badań obejmujących zarówno ocenę w skali Apgar, jak i długoterminową obserwację rozwoju psychofizycznego dzieci. Ponadto, istotne jest uwzględnienie czynników takich jak przyczyna niepłodności, rodzaj zapłodnienia pozaustrojowego, a także czynników środowiskowych.

5.6.2. Ocena różnic w masie urodzeniowej noworodków po zastosowaniu metody zapłodnienia pozaustrojowego oraz po naturalnej koncepcji

Ocena masy ciała nowonarodzonych dzieci wykazała znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy obiema grupami ($p=0,012$).

Średnia masa urodzeniowa niemowląt poczętych przy użyciu metody zapłodnienia pozaustrojowego wynosiła 3058,8 g ($\pm 713,5$ g), co stanowiło niższą wartość w porównaniu do średniej masy noworodków poczętych w sposób naturalny 3351,8 g (± 521 g).

Zaobserwowany wynik koresponduje z doniesieniami innych badaczy, którzy także odnotowali mniejszą masę ciała przy narodzinach w przypadku dzieci z zapłodnienia in vitro. (87,89)

McDonald i wsp. w tym przeglądzie systematycznym i metaanalizach opisują, że zapłodnienia po in vitro zwiększają ryzyko dwóch najważniejszych determinantów zachowalności i śmiertelności noworodków - niższej średniej masy urodzeniowej i krótszego czasu trwania ciąży.

W moim badaniu nie zaobserwowałam istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania porodów przedwczesnych pomiędzy grupą pacjentek po zapłodnieniu pozaustrojowym, a grupą po zapłodnieniu naturalnym. Należy jednak zauważyć, że relatywnie mała liczebność grupy badanej (65 pacjentek po IVF) może nie odzwierciedlać w pełni całej populacji. Z drugiej strony, uzyskane wyniki sygnalizują istotność kliniczną obserwowanej niższej masy urodzeniowej noworodków po IVF, co znajduje potwierdzenie w doniesieniach innych autorów.

Liczne badania potwierdzają zwiększone ryzyko niskiej masy urodzeniowej (ang. low birth weight, LBW < 2500 g) u noworodków pochodzących z zapłodnienia in vitro (IVF). Tough i współpracownicy (2000) w trzyletniej obserwacji wykazali, że procedura IVF w znacznym stopniu przyczynia się do niskiej masy urodzeniowej oraz porodów przedwczesnych, przed ukończeniem 30. tygodnia ciąży, co jest częściowo związane z występowaniem ciąży wielopłodowych. (90)

W badaniu Sunkary i współpracowników (2021) potwierdzono również wyższe ryzyko niższej masy urodzeniowej (LBW) u dzieci poczętych za pomocą technik rozrodu wspomaganego. Autorzy przeanalizowali przyczyny i rodzaje niepłodności u pacjentek przed leczeniem metodą in vitro. Stwierdzili istotnie wyższe ryzyko niższej masy urodzeniowej w przypadku zaburzeń owulacji i nieprawidłowości jajowodów, natomiast nie odnotowali takich obserwacji w przypadku endometriozy i przyczyn męskich w porównaniu z grupą niepłodności niewyjaśnionej. (91)

W latach 2011-2020 Singh N i wsp. przebadali grupę 1125 pacjentek i jednoznacznie potwierdzili, że zapłodnienie in vitro (IVF) niezależnie zwiększa ryzyko niskiej masy urodzeniowej. (92)

Niniejsze badanie dostarcza danych na temat zwiększonego ryzyka niższej masy urodzeniowej noworodków pochodzących z procedur rozrodu wspomaganego. Kluczowym celem analizy nie była jednak ewaluacja przyczyn i typów niepłodności, lecz raczej ocena zagrożenia niską masą urodzeniową w kontekście zastosowanych technik wspomaganego rozrodu.

Wśród potencjalnych determinant mogących oddziaływać na zaobserwowane różnice, należy uwzględnić preegzystującą u matki niepłodność przed podjęciem leczenia. Aspekt ten wymaga przeprowadzenia dalszych badań z rozbudowaną analizą przyczyn i rodzajów niepłodności, a także zwiększenia liczebnościowej grupy badanej. Dodatkowe badania umożliwią dogłębną eksplorację tej problematyki i pozwolą na wyciągnięcie bardziej miarodajnych wniosków. Przedstawione wyniki wskazują na potrzebę zintensyfikowania monitorowania przebiegu ciąży i rozwoju płodu u pacjentek poddanych procedurom rozrodu wspomaganego, ze szczególnym uwzględnieniem ryzyka niskiej masy urodzeniowej. Odpowiednie działania prewencyjne i wczesna identyfikacja czynników ryzyka mogą przyczynić się do optymalizacji opieki prenatalnej i poprawy rezultatów położniczych w tej specyficznej grupie ciężarnych.

Innowacje XXI wieku w dziedzinie technik wspomaganego rozrodu poprawiły wyniki ciąż. Jednak pozytywne wyniki zawsze wiążą się z pewnymi zdarzeniami niepożądanymi. Ostatnie dane powiązały różne powikłania okołoporodowe z poczęciem IVF i wywołały obawy wśród pacjentów i ich klinicystów. Dowody z poprzednich badań były sprzeczne i do tej pory nie było bezpośredniej korelacji IVF z powikłaniami okołoporodowymi. (92)

Pomimo zaobserwowanej różnicy w masie urodzeniowej, nie odnotowano statystycznie istotnej odmienności w występowaniu noworodków z małą masą urodzeniową w stosunku do wieku płodowego (ang. smaller gestational age, SGA), definiowaną jako masa urodzeniowa poniżej 10. percentyla standardowej optymalnej populacji referencyjnej dla danego wieku ciążowego i płci) pomiędzy obiema grupami ($p=0,972$). Uzyskane wyniki pozostają w zgodzie z badaniem przeprowadzonym przez Ganer-Hermana i współpracowników, w którym autorzy wykazali, że odsetek noworodków SGA nie różnił się istotnie pomiędzy grupami. (87)

Odmienne rezultaty uzyskali Singh i współpracownicy, którzy zaobserwowali, że dzieci z grupy po zapłodnieniu pozaustrojowym były bardziej narażone na diagnozowanie SGA (7,2% vs. 6,8%, $p=0,05$) w porównaniu z grupą po zapłodnieniu naturalnym. Jednakże po wyeliminowaniu zmiennych towarzyszących, takich jak wiek matki i łożysko przodujące, autorzy ci wykazali, że zapłodnienie pozaustrojowe nieznacznie zwiększało ryzyko wystąpienia SGA, lecz różnica ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($p=0,058$). (92)

Uzyskane rezultaty wskazują na potrzebę dalszych, rozbudowanych badań w celu dokładniejszego wyjaśnienia przyczyn obserwowanych różnic w masie urodzeniowej, z uwzględnieniem szerszego spektrum potencjalnych czynników ryzyka i zmiennych zakłócających. Kluczowe wydaje się zbadanie wpływu specyficznych przyczyn niepłodności, parametrów stosowanych protokołów stymulacji owulacji, a także czynników środowiskowych i genetycznych na masę urodzeniową noworodków z zapłodnienia in vitro. Warto również zwrócić uwagę na konieczność standaryzacji definicji i kryteriów oceny małej masy urodzeniowej oraz SGA w badaniach naukowych, co umożliwiłoby rzetelniejsze porównywanie wyników między różnymi ośrodkami i populacjami. Ujednolicone podejście analityczne przyczyniłoby się do lepszego zrozumienia mechanizmów leżących u podstaw obserwowanych różnic i pozwoliłoby na opracowanie skuteczniejszych strategii prewencyjnych i terapeutycznych.

Porody i ciąże po zapłodnieniu pozaustrojowym mogą wiązać się ze słabszymi wynikami okołoporodowymi. W związku z tym wszystkie pacjentki, u których zaplanowano leczenie niepłodności z wykorzystaniem technik wspomaganego rozrodu, powinny zostać poinformowane o zwiększonym ryzyku w ciąży i okołoporodowym w przypadku udanego cyklu IVF.

Staranne doradztwo genetyczne i prekoncepcyjne, a także poród w ośrodku opieki III stopnia referencyjności, dysponującym odpowiednim wsparciem oddziału intensywnej terapii noworodka, stanowią kluczowe elementy optymalizacji wyników okołoporodowych w tej grupie pacjentek. Kompleksowa opieka nad ciężarnymi po IVF, uwzględniająca potencjalne czynniki ryzyka, pozwala na wczesne wykrycie i właściwe postępowanie w przypadku powikłań, takich jak m.in. opóźnione wzrastanie płodu, wystę-

powanie łożyska przoduującego oraz przedwczesnego porodu. Ścisła współpraca pomiędzy zespołem specjalistów - położników, neonatologów, genetyków i diagnostów - jest niezbędna dla zapewnienia optymalnej opieki perinatalnej nad pacjentkami po zastosowaniu technik rozrodu wspomaganego.

6. Wnioski i perspektywa

1. Uzyskane w niniejszym badaniu wyniki wskazują na istotnie zwiększone ryzyko opóźnionego wzrostu płodu (ang. fetal growth restriction, FGR) u pacjentek poddawanych transferowi mrożonych zarodków w porównaniu do transferu świeżych zarodków. Dalsze badania są potrzebne, aby lepiej zrozumieć mechanizmy prowadzące do zwiększonego ryzyka FGR oraz opracować strategie minimalizujące te niekorzystne skutki.

2. Wyniki badania wskazują na zwiększone ryzyko występowania łożyska przodu w grupie pacjentek po zapłodnieniu pozaustrojowym (IVF) w porównaniu do ciąży po naturalnym poczęciu. Mechanizm tej zależności wymaga dalszych badań, jednak prawdopodobnie wiąże się on z zaburzeniami implantacji zarodka i angiogenezy łożyskowej indukowanymi przez procedury IVF. Rozpoznanie tych zależności ma istotne implikacje kliniczne, umożliwiając odpowiednie monitorowanie przebiegu ciąży wysokiego ryzyka u pacjentek po zapłodnieniu pozaustrojowym.

3. Badanie wykazało zwiększony odsetek cięć cesarskich w grupie pacjentek po zapłodnieniu in vitro:

-Konieczna jest dokładna analiza wskazań do cięć cesarskich u pacjentek po zapłodnieniu pozaustrojowym w celu ograniczenia nieuzasadnionych medycznie przypadków tej procedury.

-Należy opracować wytyczne postępowania w ciążach po IVF, uwzględniając indywidualną ocenę ryzyka i korzyści, w celu zmniejszenia częstości występowania cięć cesarskich tam, gdzie jest to możliwe i bezpieczne.

4. Dzieci poczęte metodą in vitro rodziły się z nieco niższą masą urodzeniową w porównaniu do dzieci z ciąży naturalnych. Ocena w skali Apgar oraz odsetek wad wrodzonych nie wykazały jednak istotnych różnic między obiema grupami, sugerując brak

znaczącego negatywnego wpływu IVF na ogólny stan zdrowia noworodków. Konieczne są dalsze badania na większych grupach i, uwzględniające długoterminowe skutki zdrowotne, aby lepiej zrozumieć wpływ stosowania technik wspomaganego rozrodu.

7. Streszczenie w języku polskim

Wstęp

Rozrodczość stanowi fundamentalny fenomen ludzkiego bytu, nierozzerwalnie 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 poddawanyymi 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).
2. 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 wzrastania 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 ciąż 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 ciąż 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 ciąż naturalnych. Potrzebne są dalsze badania na większych grupach, oceniające długoterminowe skutki stosowania technik wspomaganego rozrodu.

8. 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 meth-

ods 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.

9. Piśmiennictwo

1. Atik RB, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, i in. Human Reproduction Open. 2018 [cytowane 2 kwietnia 2024];1–12. Dostępne na: <http://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines>.
2. Duffy JMN, Bhattacharya S, Bofill M, Collura B, Curtis C, Evers JLH, i in. Standardizing definitions and reporting guidelines for the infertility core outcome set: an international consensus development study. Fertil Steril. 1 stycznia 2021;115(1):201–12.
3. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, i in. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017†‡§. Human Reproduction. 1 wrzesień 2017;32(9):1786–801.
4. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility, and infertility: Definition and epidemiology. Clin Biochem [Internet]. 1 grudnia 2018 [cytowane 2 kwietnia 2024]; 62:2–10. Dostępne na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009912018302200>
5. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. PLoS Med. 18 grudzień 2012;9(12):e1001356.
6. Feng J, Wang J, Zhang Y, Zhang Y, Jia L, Zhang D, i in. The Efficacy of Complementary and Alternative Medicine in the Treatment of Female Infertility. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 23 kwiecień 2021; 2021:1–21.
7. Janicka A, Spaczyński R, Kurzawa R, PTG Sp, clinics fertility. Assisted reproductive medicine in Poland – Fertility and Sterility Special Interest Group of the Polish Gynaecological Society (SPiN PTG) 2012 report. Polish Gynaecology. 2015;86(12).
8. Kirby T. Robert Edwards: Nobel Prize for father of in-vitro fertilisation. 2010 [cytowane 2 maj 2024]; Dostępne na: http://nobelprize.org/nobel_
9. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. Acta Obstet Gynecol Scand. 1 czerwiec 2017;96(6):659–67.
10. Ashok Agarwal. A Schematic Overview of the Current Status of Male Infertility Practice. World JMens Health [Internet]. 19 lipca 2020 [cytowane 6 sierpnia 2023]; Dostępne na: <https://doi.org/10.5534/wjmh.190068>
11. Coughlan C, Ledger B, Ola B. In-vitro fertilization. Obstet Gynaecol Reprod Med. listopad 2011;21(11):303–10.
12. Vo KCT, Kawamura K. Female Oncofertility: Current Understandings, Therapeutic Approaches, Controversies, and Future Perspectives. J Clin Med. 3 grudzień 2021;10(23):5690.
13. Elzeiny H, Garrett C, Toledo M, Stern K, McBain J, Baker HWG. A randomised controlled trial of intra-uterine insemination versus *in vitro* fertilisation in patients with idiopathic or mild male infertility. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. kwiecień 2014;54(2):156–61.
14. Braude P, Pickering S, Flinter F, Ogilvie CM. Preimplantation genetic diagnosis. Nat Rev Genet. grudzień 2002;3(12):941–53.
15. Bick DP, Lau EC. Preimplantation genetic diagnosis. Pediatr Clin North Am [Internet]. sierpień 2006 [cytowane 20 czerwiec 2024];53(4):559–77. Dostępne na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16872993/>
16. Esteves SC, Roque M, Bedoschi G, Haahr T, Humaidan P. Intracytoplasmic sperm injection for male infertility and consequences for offspring. Nature Reviews Urology 2018 15:9 [Internet]. 2 lipiec 2018 [cytowane 6 sierpień 2023];15(9):535–62. Dostępne na: <https://www.nature.com/articles/s41585-018-0051-8>

17. Shrestha D, La X, Feng HL. Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: a review. *Ann Transl Med.* czerwiec 2015;3(10):137.
18. Jungheim E, Meyer M, Broughton D. Best Practices for Controlled Ovarian Stimulation in In Vitro Fertilization. *Semin Reprod Med.* 3 marzec 2015;33(02):077–82.
19. Howie R, Kay V. Controlled ovarian stimulation for in-vitro fertilization. <https://doi.org/10.12968/hmed2018794194> [Internet]. 5 kwietnia 2018 [cytowane 4 maj 2024];79(4):194–9. Dostępne na: <https://www.magonlinelibrary.com/doi/10.12968/hmed.2018.79.4.194>
20. Liu X, Li T, Wang B, Xiao X, Liang X, Huang R. Mild stimulation protocol vs conventional controlled ovarian stimulation protocol in poor ovarian response patients: a prospective randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* maj 2020;301(5):1331–9.
21. Massin N. New stimulation regimens: endogenous and exogenous progesterone use to block the LH surge during ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod Update* [Internet]. 1 marzec 2017 [cytowane 4 maj 2024];23(2):211–20. Dostępne na: <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmw047>
22. Nelson SM, Klein BM, Arce JC. Comparison of antimüllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials. [cytowane 4 maj 2024]; Dostępne na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.114>
23. Niederberger C, Pellicer A. Introduction: IVF's 40th world birthday. *Fertil Steril.* 1 lipiec 2018;110(1):4.
24. Palermo GD, O'Neill CL, Chow S, Cheung S, Parrella A, Pereira N, i in. Intracytoplasmic sperm injection: state of the art in humans. *Reproduction.* grudzień 2017;154(6):F93–110.
25. Boulet SL, Mehta A, Kissin DM, Warner L, Kawwass JF, Jamieson DJ. Trends in Use of and Reproductive Outcomes Associated With Intracytoplasmic Sperm Injection. *JAMA.* 20 styczeń 2015;313(3):255.
26. Palermo GD, O'Neill CL, Chow S, Cheung S, Parrella A, Pereira N, i in. Intracytoplasmic sperm injection: state of the art in humans. *Reproduction.* grudzień 2017;154(6):F93–110.
27. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. *Int Braz J Urol.* 2011;37(5):570–83.
28. Abdel Raheem A, Garaffa G, Rushwan N, De Luca F, Zacharakis E, Abdel Raheem T, i in. Testicular histopathology as a predictor of a positive sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. *BJU Int.* marzec 2013;111(3):492–9.
29. Chamayou S, Sicali M, Lombardo D, Alecci C, Ragolia C, Maglia E, i in. Universal strategy for preimplantation genetic testing for cystic fibrosis based on next generation sequencing. [cytowane 25 czerwiec 2024]; Dostępne na: <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01635-2>
30. Berlin BM, Norton ME, Sugarman EA, Tsipis JE, Allitto BA. Cystic fibrosis and chromosome abnormalities associated with echogenic fetal bowel. *Obstetrics and gynecology.* lipiec 1999;94(1):135–8.
31. Pickering SJ, Taylor A, Johnson MH, Braude PR. Diagnosing and preventing inherited disease: An analysis of multinucleated blastomere formation in human embryos. *Human Reproduction.* lipiec 1995;10(7):1912–22.
32. Harton GL, Magli MC, Lundin K, Montag M, Lemmen J, Harper JC. ESHRE PGD Consortium/Embryology Special Interest Group-best practice guidelines for polar body and embryo biopsy for preimplantation genetic diagnosis/screening (PGD/PGS) †.

33. Terranova Paul. Luteal Phase Defects ☆. W: Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier; 2017.
34. Valdes CT, Schutt A, Simon C. Implantation failure of endometrial origin: it is not pathology, but our failure to synchronize the developing embryo with a receptive endometrium. *Fertil Steril*. lipiec 2017;108(1):15–8.
35. Basile N, Garcia-Velasco JA. The state of “freeze-for-all” in human ARTs. *J Assist Reprod Genet*. 14 grudzień 2016;33(12):1543–50.
36. Roque M, Valle M, Guimarães F, Sampaio M, Geber S. Freeze-all policy: fresh vs. frozen-thawed embryo transfer. *Fertil Steril*. maj 2015;103(5):1190–3.
37. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Moheesen M, i in. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 31 październik 2014;2014(10).
38. Casper RF. Luteal phase support for frozen embryo transfer cycles: Intramuscular or vaginal progesterone? *Fertil Steril* [Internet]. 1 marzec 2014 [cytowane 5 maj 2024];101(3):627–8. Dostępne na: <http://www.fertstert.org/article/S0015028214000491/fulltext>
39. Casper RF. Frozen embryo transfer: evidence-based markers for successful endometrial preparation. *Fertil Steril*. luty 2020;113(2):248–51.
40. Casper RF, Yanushpolsky EH. Optimal endometrial preparation for frozen embryo transfer cycles: window of implantation and progesterone support. *Fertil Steril*. 1 kwiecień 2016;105(4):867–72.
41. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic Pregnancy Risk With Assisted Reproductive Technology Procedures. *Obstetrics & Gynecology*. marzec 2006;107(3):595–604.
42. Strandell A, Thorburn J, Hamberger L. Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction. *Fertil Steril*. 1999;71(2).
43. Kamal Sunkara S, Khalaf Y, Maheshwari A, Seed P, Coomarasamy A. Association between response to ovarian stimulation and miscarriage following IVF: an analysis of 124 351 IVF pregnancies. *Human Reproduction*. 2014;29(6):1218–24.
44. Olson CK, Keppler-Noreuil KM, Romitti PA, Budelier WT, Ryan G, Sparks AET, i in. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. *Fertil Steril*. 1 listopad 2005;84(5):1308–15.
45. Kamal Sunkara S, Marca A La, Seed PT, Khalaf Y. Increased risk of preterm birth and low birthweight with very high number of oocytes following IVF: an analysis of 65 868 singleton live birth outcomes. *Human Reproduction*. 2015;30(6):1473–80.
46. Li J, Shen J, Zhang X, Peng Y, Zhang Q, Hu L, i in. Risk factors associated with preterm birth after IVF/ICSI. *Scientific Reports* |. 123n.e.;12:7944.
47. Moaddab A, Chervenak FA, McCullough LB, Sangi-Haghpeykar H, Shamshirsaz AA, Schutt A, i in. Effect of advanced maternal age on maternal and neonatal outcomes in assisted reproductive technology pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. wrzesień 2017;216:178–83.
48. Sheen JJ, Wright JD, Goffman D, Kern-Goldberger AR, Booker W, Siddiq Z, i in. Maternal age and risk for adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. październik 2018;219(4):390.e1-390.e15.
49. Mamasoula C, Bigirimurame T, Chadwick T, Addor MC, Cavero-Carbonell C, Dias CM, i in. Maternal age and the prevalence of congenital heart defects in Europe, 1995-2015: A register-based study. *Birth Defects Res*. 1 kwiecień 2023;115(6):583–94.
50. Liu X, Zhang W. Effect of maternal age on pregnancy: a retrospective cohort study. *Chin Med J (Engl)*. 20 czerwiec 2014;127(12):2241–6.

51. Sun Y, Shen Z, Zhan Y, Wang Y, Ma S, Zhang S, i in. Effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on maternal and infant complications. [cytowane 7 maj 2024]; Dostępne na: <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03071-y>
52. Hamadneh S, Hamadneh J. Active and Passive Maternal Smoking During Pregnancy and Birth Outcomes: A Study From a Developing Country. *Ann Glob Health*. 3 grudzień 2021;87(1).
53. Addila AE, Azale T, Gete YK, Yitayal M. The effects of maternal alcohol consumption during pregnancy on adverse fetal outcomes among pregnant women attending antenatal care at public health facilities in Gondar town, Northwest Ethiopia: a prospective cohort study. [cytowane 7 maj 2024]; Dostępne na: <https://doi.org/10.1186/s13011-021-00401-x>
54. Ashraf-Ganjoei T, Mirzaei F, Anari-Dokht F. Relationship between prenatal care and the outcome of pregnancy in low-risk pregnancies. *Open J Obstet Gynecol*. 2011;01(03):109–12.
55. Aguilera J, Konvinse K, Lee A, Maecker H, Prunicki M, Mahalingaiah S, i in. Air pollution and pregnancy. *Semin Perinatol*. 1 grudzień 2023;47(8):151838.
56. Yan M, Liu N, Fan Y, Ma L, Guan T. Associations of pregnancy complications with ambient air pollution in China. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. 2022 [cytowane 7 maj 2024];241:113727. Dostępne na: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113727>
57. Frederiksen LE, Ernst A, Brix N, Braskhøj Lauridsen LL, Roos L, Ramlau-Hansen CH, i in. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes at Advanced Maternal Age. *Obstetrics & Gynecology*. marzec 2018;131(3):457–63.
58. Frick AP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. styczeń 2021;70:92–100.
59. Oteng-Ntim E, Kopeika J, Seed P, Wandiembe S, Doyle P. Impact of Obesity on Pregnancy Outcome in Different Ethnic Groups: Calculating Population Attributable Fractions. *PLoS One* [Internet]. 2013 [cytowane 9 czerwiec 2024];8(1):53749. Dostępne na: www.plosone.org
60. Rosenberg TJ, Garbers S, Lipkind H, Chiasson MA. Maternal obesity and diabetes as risk factors for adverse pregnancy outcomes: Differences among 4 racial/ethnic groups. *Am J Public Health*. wrzesień 2005;95(9):1545–51.
61. Peter Chibuzor Oriji, Dennis Oju Allagoa, Datonye Christopher Briggs, Judith Isioma Adhuze, Tornubari Romeo Mbooh, Gordon Atemie. Multiple gestation and perinatal outcome in the Federal Medical Centre, Yenagoa, South-South, Nigeria: A 5-year review. *Magna Scientia Advanced Research and Reviews*. 30 wrzesień 2021;3(1):001–11.
62. Qin J, Wang H, Sheng X, Liang D, Tan H, Xia J. Pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technology: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril*. czerwiec 2015;103(6):1492-1508.e7.
63. Ubaldi FM, Capalbo A, Colamaria S, Ferrero S, Maggiulli R, Vajta G, i in. Reduction of multiple pregnancies in the advanced maternal age population after implementation of an elective single embryo transfer policy coupled with enhanced embryo selection: Pre- and post-intervention study. *Human Reproduction*. 9 kwiecień 2015;30(9):2097–106.
64. Cutting R. Single embryo transfer for all. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. listopad 2018;53:30–7.
65. Medley N, Poljak B, Mammarella S, Alfirovic Z. Clinical guidelines for prevention and management of preterm birth: a systematic review. *BJOG* [Internet]. 1 październik

- 2018 [cytowane 6 listopad 2023];125(11):1361–9. Dostępne na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.15173>
66. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG* [Internet]. 2005 [cytowane 3 sierpień 2023];112(SUPPL. 1):1–3. Dostępne na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1471-0528.2005.00575.x>
 67. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, Jacobsson B, i in. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* [Internet]. 2 wrzesień 2017 [cytowane 6 listopad 2023];30(17):2011–30. Dostępne na: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2017.1323860>
 68. Hamilton SA, Tower CL. Management of preterm labour. *Obstet Gynaecol Reprod Med* [Internet]. 1 kwiecień 2013 [cytowane 6 listopad 2023];23(4):114–20. Dostępne na: <http://www.obstetrics-gynaecology-journal.com/article/S1751721413000122/full-text>
 69. Figueras F, Gratacós E. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. *Fetal Diagn Ther* [Internet]. 1 sierpień 2014 [cytowane 14 sierpień 2023];36(2):86–98. Dostępne na: <https://dx.doi.org/10.1159/000357592>
 70. Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacos E. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1 luty 2018 [cytowane 14 sierpień 2023];218(2S):S790-S802.e1. Dostępne na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29422212/>
 71. Collins JA, Van Steirteghem A. Overall prognosis with current treatment of infertility. *T. 10, Human Reproduction Update*. 2004. s. 309–16.
 72. Romanski PA, Bortoletto P, Rosenwaks Z, Schattman Ronald O Perelman GL, Perelman RO. Delay in IVF treatment up to 180 days does not affect pregnancy outcomes in women with diminished ovarian reserve. *Human Reproduction*. 2020;35(7):1630–6.
 73. Wilkosz P, Greggains GD, Tanbo TG, Fedorcsak P. Female Reproductive Decline Is Determined by Remaining Ovarian Reserve and Age. *PLoS One*. 13 październik 2014;9(10):e108343.
 74. Waldenström U. Postponing parenthood to advanced age. *Ups J Med Sci*. 6 październik 2016;121(4):235–43.
 75. Chou YC, Lussier EC, Olisova K, Chang TY. Age-specific effect of fresh versus frozen embryo transfer on fetal anomalies or intrauterine growth restriction rate. *Taiwan J Obstet Gynecol*. wrzesień 2021;60(5):831–5.
 76. Holman MA, Ainsworth A, Hathcock M, Borowski K, Coddington C. 444: Effect of fresh versus frozen embryo transfer on fetal growth parameters. *Am J Obstet Gynecol*. styczeń 2018;218(1):S268–9.
 77. Tsoumpou I, Mohamed AM, Tower C, Roberts SA, Nardo LG. Failed IVF cycles and the risk of subsequent preeclampsia or fetal growth restriction: a case-control exploratory study. *Fertil Steril*. marzec 2011;95(3):973–8.
 78. Zaat TR, Brink AJ, de Bruin JP, Goddijn M, Broekmans FJM, Cohlen BJ, i in. Increased obstetric and neonatal risks in artificial cycles for frozen embryo transfers? *Reprod Biomed Online*. maj 2021;42(5):919–29.
 79. Zhang J, Wei M, Bian X, Wu L, Zhang S, Mao X, i in. Letrozole-induced frozen embryo transfer cycles are associated with a lower risk of hypertensive disorders of pregnancy among women with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. lipiec 2021;225(1):59.e1-59.e9.
 80. Koivurova S. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization. *Human Reproduction*. 1 maj 2002;17(5):1391–8.

81. Westergaard HB, Tranberg Johansen AM, Erb K, Nyboe Andersen A. Danish National In-Vitro Fertilization Registry 1994 and 1995: a controlled study of births, malformations and cytogenetic findings. *Human Reproduction*. lipiec 1999;14(7):1896–902.
82. Iacovelli A, Liberati M, Khalil A, Timor-Trisch I, Leombroni M, Buca D, i in. Risk factors for abnormally invasive placenta: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* [Internet]. 1 luty 2020 [cytowane 24 maj 2024];33(3):471–81. Dostępne na: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2018.1493453>
83. Tao Y, Kuang Y, Wang N. Risks of Placenta Previa and Hypertensive Disorders of Pregnancy Are Associated With Endometrial Preparation Methods in Frozen-Thawed Embryo Transfers. *Front Med (Lausanne)*. 22 lipiec 2021;8:646220.
84. Carusi DA, Gopal D, Cabral HJ, Bormann CL, Racowsky C, Stern JE. A unique placenta previa risk factor profile for pregnancies conceived with assisted reproductive technology. [cytowane 25 maj 2024]; Dostępne na: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.08.013>
85. Medical Advisory Secretariat. In vitro fertilization and multiple pregnancies: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2006;6(18):1–63.
86. Wang J, Liu Q, Deng B, Chen F, Liu X, Cheng J. Pregnancy outcomes of Chinese women undergoing IVF with embryonic cryopreservation as compared to natural conception. [cytowane 2 czerwiec 2024]; Dostępne na: <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03486-7>
87. Ganer Herman H, Mizrahi Y, Shevach Alon A, Farhadian Y, Gluck O, Bar J, i in. Obstetric and perinatal outcomes of in vitro fertilization and natural pregnancies in the same mother. *Fertil Steril*. 1 kwiecień 2021;115(4):940–6.
88. Milas AM, Pušeljić S, Arambašić J, Šapina M, Tomac V. Early Vital Indicators of Newborns Born After Medically Assisted Reproduction. T. 4, *European Medical Journal*. 2020.
89. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Murphy KE, Beyene J, Ohlsson A. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: A systematic review and meta-analyses. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. październik 2009;146(2):138–48.
90. Tough SC, Greene CA, Svenson LW, Belik J. Effects of in vitro fertilization on low birth weight, preterm delivery, and multiple birth. *J Pediatr*. maj 2000;136(5):618–22.
91. Sunkara SK, Antonisamy B, Redla AC, Kamath MS. Female causes of infertility are associated with higher risk of preterm birth and low birth weight: analysis of 117 401 singleton live births following IVF. *Human Reproduction*. 18 luty 2021;36(3):676–82.
92. Singh N, Malhotra N, Mahey R, Patel G, Saini M. In vitro fertilization as an independent risk factor for perinatal complications: Single-center 10 years cohort study. *JBRA Assist Reprod*. 2022;