**Djeca nakon IVF/ICSI liječnja**

*Prof.dr.sc. Velimir Šimunić*

Do danas je uz pomoć izvantjelesne oplodnje rođeno u svijetu gotovo 9 milijuna djece, uz doprinos lokalnom natalitetu od 2-6%.

Od samih početaka IVF-a neprestano se istražuju mogući utjecaji takvog liječenja na zdravlje i normalnost djece. Usprks mnogim kontroverzama, možemo zaključiti da **konsenzus** upućuje da određene razlike u rizicima možemo pripisati više liječenju neplodne starije populacije sa skrivenim ili poznatim zdravstvenim rizicima. Nego IVF/ICSI tehnologijama.

Glavni razlog za povišen zdravstveni rizik IVF djece su višeplodne trudnoće i nedonešenost. Dok je u općoj populaciji učestalost višeplodnih trudnoća 2-3%, u IVF populaciji to je još uvijek 15-30%. Samo u zemljama gdje se više rabi SET (jedan embrio u ET) ti su brojevi niski.

Posebno se istražuje povezanost ICSI-a, zamrzavanja, AHA, PGT-A sa zdravljem IVF djece. Također i postupci s teškim muškim sterilitetom.

Osim navedenog postoje i genetski i epigenetski utjecaji na razvoj fetusa.

**Perinatalni rizici**

Više metaanaliza (s > 180.000 jednoplodnih IVF trudnoća) je utvrdilo da su češće patološke trudnoće u ART postupcina (Wolf, DAI,2020):

* prijevremni porođaj 12% vs 9-10% (manje uz ICSI)prema CDC (2021.)
* niža porođajna težina (<2500 gr.) 8,7% vs 5,8%
* hipertenzija u trudnoći, povišeni perinatalni mortalitet, više porođaja s CR
* placenta previa, abrupcija placente (?samo u nekim okolnostima)
* ET blastociste,
* više prijevremenih porođaja
* monozigotnih blizanaca
* FET vs svježi ET
* manje prijevremenih porođaja
* viša je porođajna težina ( ≥ 4000 gr.)
* perinatalni mortalitet nije povišen
* više hipertenzije u trudnoći
* isto abnormalnosti djece
* bolji pokazatelji uz vitrifikaciju
* Donacija oocita
* je mogući dodatni rizični čimbenik

**Kongenitalne abnormalnosti ART djece**

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) je u svom zadnjem izvještaju istaknula da je učestalost kongenitalnih anomalija (KA) **u općoj populaciji** **3-5%**. One mogu biti strukturne i metaboličke (kromosomske i nekromosomske).

Najčešće su anomalije kardio-vaskularnog, gastro-intestinalnog, genito-urinarnog i muskulo-skeletnog sustava. Rizik za KA može biti povišen: hereditarno (genetski), s dobi roditelja, socio-ekonomski uvjeti, okolinskim toksinima (polutanti), uz alkohol, pušenje, droge, anabolike. Posebno se ističu epigenetski poremećaji gena i razvoja, nutricija i defektna spermatogeneza. Zato je gotovo nemoguće izdvojiti jedan rizičan čimbenik, a posebno IVF/ICSI kriopostupke, kao pojedinačan uzrok za anomalije (WHO 2021, Al-Dewik 2023, Lupo, 2019).

Ipak, trajno nailazimo studije uglednih autora za koje je vrlo atraktivno isticati rizičnost MPO postupaka. Barbara Luke (HR 2022.) je objavila veliko istraživanje na više od milijun IVF/ICSI djece, te utvrdila učestalost major urođenih anomalija od 2-3,5%. Za 20% više od opće populacije (RR=1,20). Te abnormalnosti povezala je s povećanom učestalošću malignih bolesti IVF djece (posebno uz abnormalne kromosome). Takve nalaze epidemioloških istraživanja često krivo tumačimo, jer relativni rizik (+20-30%) postaje beznačajan i minoran kada se prikaže kao stvarni, apsolutni rizik. Kod Luke je rizik za kongenitalne abnormalnosti MPO djece tek 8‰ (8/1000), za dječji rak 0,3‰, a za urođene defekte i rak 0,1‰.

Dob roditelja, neplodnost i MPO liječenje povisuju rizik za prijevremeni porođaj, nižu težinu djece i carski rez. Kratko dojenje i medikamenti (samo neki antibiotici) uz gore navedene čimbenike, i epigenetske utjecaje, povisuju rizik za imunološke poremećaje astmu i alergijske događaje IVF djece (Wijs, HRU, 2022.).

Velika većina studija je utvrdila uredan psihomotorni razvoj i neurološke pokazatelje u MPO djece. UZV nalazi mozga su kompatibilni, a kognitivni pokazatelji primjereni. Spektar autističkih poremećaja nije povišen, a tek je ostala blaga sumnja na ICSI.

Dok čekamo nalaze posve objektivnih i kontroliranih studija, moramo sa razumom i skepsom tumačiti dosadašnja istraživanja. Minimalna rizičnost MPO tehnologija, najvjerojatnije se temelji na rizicima liječene populacije:

* neke analize pokazuju blago povišen rizik za sve anomalije djece na porođaju (ART vs spontano začeta) 3,4 vs 2,9%
* za abnormalnosti srca 1,0% vs 0,7%
* rizik je isti, ili beznačajno viši uz ICSI u odnosu na IVF
* rizik je isti i uz TESE, FET
* de novo kromosomske abnormalnosti – blago povišene uz ICSI zbog teže infertilnog muškarca (1,6% vs. 0,6%).

Kako se čini ICSI je blago rizičnija tehnologija, te neki autori savjetuju korištenje te metode samo uz indikaciju (muška neplodnost).

**Treba istaknuti**

Većina navedenih abnormalnosti u trudnoći i u djece začete IVF/ICSI metodama nastaje zbog dobi liječenih pacijenata primarno ženske, ali i muške populacije. Danas, kada se sve više koristi single ET, značajno su reducirani: višeplodnosti, prijevremeni porođaji i neurorizičnost djece (npr. CNS paraliza).

Recentne velike analize i studije su pokazale:

1. Fauser i sur. (EVAR group) RBO, 2014.
* Rast, razvoj i kognitivne funkcije u MPO djece su podjednaka prirodno začetoj djeci
* Izravni utjecaj MPO liječenja nije dokazan
* Apsolutni rizik za genske, imprinting poremećaje je nizak (<1%).
1. Berg, UJM,2020. (Istraživanje Nizozemska, Danska, Australija)
* Nema razlike u psihomotornom razvoju, socijalnom ponašanju i kognitivnim osobinama.
* Uspješnost u školi je ista, a u Švedskoj je oko 10% bolja
* Autizam nije češći u jednorođene djece uz IVF. Također nije povišen rizik za attention deficit-hyperactivity.
* Švedska studija na 30900 IVF djece nije pokazala učestaliji autizam
* Nema razlike u fizičkom razvoju do 22. godine života.
1. Norman, HR, 2020.
* Djeca rođena uz ICSI imaju isti uspjeh u školi kao i IVF djeca, a bez razlike su prema spontano začeto djecom.
* Autizam je minimalno češći u ICSI djece.
1. Djuwantono, JN-DD,2020.
* IVF/ICSI djeca nemaju povišeni rizik za autizam, niti su intelektualno podređena spontano začetoj djeci.
* Neurološki poremećaji su nešto češći u ICSI djece u odnosu na IVF djecu.
1. Kennedy, PloS Med, 2023.
* U najnovijem istraživanju iz Australije u IVF/ICSI djece nisu utvrđene češće razvojne anomalije ili autizam.
* Nije utvrđeni nikakav kognitivni hendikep niti je utvrđen slabijih uspjeh u školovanju MPO djece. U nekim vidovima edukacije IVF djeca su čak naprednija od sponatno začete djece.