

**медицински третман****РИЗИК ФАКТОРИ И РАН РАЗВОЈ КАЈ ДЕЦА РОДЕНИ СО АСИСТИРАНО ОПЛОДУВАЊЕ**

Милена МИЛИЧЕВИЌ<sup>1</sup>,  
Среќко ПОТИЌ<sup>1</sup>,  
Веселин МЕДЕНИЦА<sup>1</sup>,  
Марија ЦАКИЌ<sup>2</sup>

Висока медицинска школа „Милутин Миланковиќ“, Белград, Република Србија<sup>1</sup>  
Институт за специјална едукација и рехабилитација, (постдипломски студии)  
Филозофски факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Република Македонија<sup>2</sup>

Примено: 03.04.2011  
Прифатено: 14.05.2011  
UDK: 159.922.72:618.5-089.888.61

**Резиме**

Целта на овој труд е да се изнесе прегледот на систематската литература, на приложените истражувања во областа на ризик факторите и тешкотиите во раниот развој кај децата родени со асистираниот оплодување, да се систематизира постоечкото знаење во оваа поле и да се лоцираат факторите на важност за раната интервенција.

Со цел да се проценат објавените податоци за ризик факторите и раниот развој на децата родени по асистирани оплодување, направено е истражување на обемна литература за да се идентификуваат објавените документи поврзани со исходот од акушерските и неонаталните бремености по користење на асистирани и репродуктивна технологија, зачестеноста на мултиплицираната бременост и ризикот од предвременото породување, неонаталниот статус, просечната развиеност, тежината при раѓање, резултатите од невролошки развој, раниот когнитивен и моторен развој.

Адреса за кореспонденција:

Милена МИЛИЧЕВИЌ  
ул. Кнеза Вишеслава 27  
11000 Белград, Република Србија  
e-mail: mileninaadresa@gmail.com

**medical treatment****RISK FACTORS AND EARLY DEVELOPMENT OF CHILDREN BORN WITH AN ASSISTED FERTILIZATION**

Milena MILICHEVIKJ<sup>1</sup>,  
Srečko POTIKJ<sup>1</sup>,  
Veselin MEDENICA<sup>1</sup>,  
Marija ČAKIJK<sup>2</sup>

Medical College of Professional Studies “Milutin Milanković”, Belgrade, Republic of Serbia<sup>1</sup>  
Institute of Special Education and Rehabilitation, (Master’s degree studies)  
Faculty of Philosophy, “Ss. Cyril and Methodius” University, Skopje, Republic of Macedonia<sup>2</sup>

Received: 03.04.2011  
Accepted: 14.05.2011  
Review article

**Abstract**

The aim of this paper is to present a systematic literature review of the researches conducted in the area of risk factors and difficulties in the early development of children born after assisted conception, to systematize current knowledge in this field and allocate the factors of importance for the early intervention.

In order to evaluate the published data on risk factors and early development of children born after assisted conception, an extensive literature search was conducted to identify the published papers related to the obstetric and neonatal outcome of pregnancies after assisted reproduction technology, the incidence of multiple pregnancy and the risk of preterm delivery, the neonatal status, the mean gestational age, the average birth weight, the neuro-developmental outcomes and early cognitive and motor development.

Corresponding address:

Milena MILICHEVIKJ  
ul. Kneza Višeslava 27  
11000 Beograd, Republika Srbija  
e-mail: mileninaadresa@gmail.com

Резултатите укажуваат на следниве фактори кои што се од значење за раната интервенција: зголемени стапки на мултиплицирана бременост, предвремено раѓање, породување со царски рез, ниска средна развиеност и тежина при раѓање, мал плод за гестациска возраст и ниски Апгар резултати, поврзано со зголемиениот ризик од развивање на невролошки проблеми, како што е церебрална парализа. Прифаќајќи ги овие резултати, може да се заклучи дека сите овие информации треба да бидат достапни за паровите заинтересирани за третманот со асистивна репродуктивна технологија (АРТ).

Успехот на раната интервенција е директно поврзан со навременото детектирање и испитување кое му претходи на овој третман и базираноста врз креирање на индивидуални програми и проценка на ефектите од третманот.

**Клучни зборови:** *асистирано оплодување, ин витро фертилизацијата, ризик фактори, ран развој.*

## Вовед

Уште од првото раѓање на „бебе од епрувета“ во 1978 година, Louise Brown му помогнал на човековото асистирани оплодување и методата (АРТ), која стана стандарден третман за многуте стерилни видови во светот. Нивната употреба се зголеми низ годините без да се изврши истражување на несаканите ефекти кај мајката или детето (1). Бројните студии беа фокусирани на долгорочното здравје и развојот на оваа група на деца.

Reynolds и сор. (2) ја дефинирале методата за асистирани оплодување (АРТ) како и било која друга постапка, каде што се спојуваат јајце клетката и сперматозоидите со цел да се дојде до бременоста; поради тоа не вклучува користење на терапија за зачнување и не се во план да ги отстранат јајце клетките, а да не дојде до интраутерина бременост.

Според Squires и Kaplan (3) најчесто користена асистивно репродуктивна техника е ин витро фертилизацијата (ИВФ), понекогаш нарекувана техника и „бебе од епрувета“ каде што јајце клетките и сперматозоидите се соединуваат во лабораторија и се постигнува оплодување без асистенција. Инјекти-

The research identified the following factors as the most important for the early intervention: increased rates of multiple gestations, prematurity, delivery by cesarean section, lower average gestational development and average birth weight, small fetal development for gestational age and low Apgar score, related to the an increased risk of developing neurological problems, such as the cerebral palsy.

Accepting this research results, it can be concluded that all of these information should be available for couples seeking an Assisted Reproductive Technology (ART) treatment.

The success of the early intervention is directly related to the early detection and assessment that precedes this treatment, creating individual programs and evaluation of the effects of the treatment.

**Keywords:** *assisted reproduction techniques, in vitro fertilization, risk factors, early development.*

## Introduction

Ever since the birth of the first “test tube baby” done by Louise Brown in 1978, he assisted the human reproduction techniques (ART) which have become the standard treatment for many types of infertilities worldwide. Even with initial absence of research examining the possible adverse effects on the mother or child (1), their use has increased continually over the years. Since then, numerous of studies have been focused on the long-term health and development of this group of children.

Reynolds et al. (2) defined the assisted reproductive technology (ART) procedures as any other procedure that includes handling of both eggs and sperm or of embryos to initiate pregnancy; therefore, it does not include the use of fertility drugs and there is no intention to remove the eggs without causing intrauterine insemination.

According to Squires and Kaplan, (3) the most frequently used assisted reproduction technique is the In Vitro Fertilization (IVF), sometimes called the “test tube baby procedure” or conventionally the IVF procedure, through which the eggs and the semen are united in a

рање на интрацитоплазмична сперма (ИЦСИ) е варијација на третман во рамките на ИВФ каде што секоја јајце клетка се соединува посебно со еден сперматозоид користејќи микроскопска игла. Во двата случаја оплодените јајце клетки се имплантираат по неколку дена во надворешно развиена клетка (4).

Повеќето деца родени по ИВФ третманот се здрави со типичен развој, со когнитивен и бихејвиорален исход сличен на оние деца зачнати по природен пат, но со зголемен ризик на разни развојни проблеми, невролошка онеспособеност, оштетувања или инвалидност особено церебрална парализа (3,5). Најчесто ваков исход се јавува кај мултиплицираната бременост (4,6) особено доколку се работи за близнаци, чија што група на бременоста останува ризична, споредена со единечната бременост (7,8). Како што потенцираат Squires и Kaplan, (3) зголемениот ризик од предвремено раѓање и помала тежина, по користење на АРТ методата има потреба на периодично набљудување и внимателно следење на развојот на овие деца, како и понатамошните истражувања со висок методолошки квалитет кај децата зачнати со ваквите процедури. Поради сето ова, зачестеноста од предвременото раѓање, помала тежина на бебето, интраутерина намалена тежина (СГА), царски рез, конгенитални аномалии, плацента превија и индуцирана хипертензија во бременоста при *in vitro* фертилизација – ембрионален трансфер (ИВФ-ЕТ), е прикажано во бројните публикации (7, 9-13).

### ***Предмет на истражување***

Предмет на ова истражување во трудот е да се состави систематската литература во која што може да се најдат ризик факторите и тешкотиите во раниот развој на децата родени со асистираниот оплодување и на тој начин се систематизираат знаењата во ова поле и се лоцираат важните фактори за раната интервенција.

### ***Методологија на истражување***

Со цел да се проценат објавените податоци за ризик факторите и раниот развој на децата

laboratory and allowed to achieve fertilization without assistance. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) is a treatment variation within the IVF procedure, in which each egg is fertilized directly by injecting a single sperm using a microscopic needle. In both, the fertilized eggs are being implanted after several days of *ex vivo* cell growth (4).

Most children born after an IVF procedure are healthy children with typical development and cognitive and behavioral outcomes similar to their naturally conceived peers, but with an increased risk of various developmental problems, neurological disabilities, impairments or handicap, especially the cerebral palsy (CP) (3,5). Most of the adverse outcomes associated with the ART procedure are directly attributable to the increased rates of multiple gestations (4, 6), especially the twin pregnancies, which remains a high-risk group compared to the singletons pregnancies (7, 8). As highlighted by Squires and Kaplan (3), the increased risk of prematurity and smaller birth weight after an ART procedure required regular periodic screening and careful developmental follow-up of these children as well as further researches of high methodological quality examining the children conceived after these procedures. Therefore, the higher incidences of prematurity, low birth weight, small fetus size for its gestational age (SGA), the cesarean section, congenital anomalies, placenta previa and pregnancy-induced hypertension after an *in vitro* fertilization–embryo transfer (IVF-ET) had been emphasized in numerous publications (7, 9-13).

### ***Objective***

The aim of this article is to, conduct a systematic literature review of the researches that were aimed to detect risk factors and difficulties in the early development of the children born after an assisted fertilization, in that way to systematize the knowledge in this field and allocate factors of importance for early intervention.

### ***Research methodology***

In order to evaluate published data regarding the risk factors and the early development of

родени по асистирано оплодување, во истражувањето е вклучено следење на обемна литература за да се идентификуваат објавените документи поврзани со исходот од акушерските и неонаталните бремености по користење на асистирана и репродуктивна технологија, зачестеноста на мултиплицираната бременост и ризик од предвременото породување, неонаталниот статус, просечна развиеност, тежина при раѓање, резултати од невролошки развој, ран когнитивен и моторен развој.

Следниве електронски база, достапни преку KoBSON, се истражувани користејќи детални истражувачки стратегии: EBSCO Medline, EBSCO host, ScienceDirect, ProQuest, HINARI, Oxford и Willey. Истражувањето е ограничено на студии, кои реферираат на човечки исходи од асистирано зачнување издадени од 1 Јануари 1991 г. до 31 Декември 2010 г. на англиски јазик. Истражувањето е исто така изведено според познати референци засновани врз користење на: Google Scholar – брзо истражување. Користени се следниве клучни зборови: асистирано оплодување, асистирана репродуктивна технологија, асистивно репродуктивни техники, репродуктивни техники, ин витро фертилизација, инјектирање на интрацитоплазматична сперма, акушерски исход, перинатален исход, невролошко ментален исход, единечна и бременост со близнаци, церебрална парализа, нарушувања од аутистичен спектар, нарушувања во развојот, когнитивен развој, физички, ментален развој. Истражувањето е комплетирано во февруари 2011 г.

### ***Резултати и дискусија***

Мајките кои успеале да забременат по ИВФ се главно постари и имаат понизок паритет од мајките кои ги зачнуваат своите деца по природен пат, што претставува зголемен ризик на мајчинска и перинатална компликација и генерално е прифатено дека постарите жени се поподложни на акушерски проблеми (13). Bergh и сор. (7) потенцираат дека високата стапка на повеќebroјните раѓања и мајчинските карактеристики се главни фактори кои водат до негативен акушерски и неонатален исход, а не самите ИВФ техники,

children born after an assisted conception, an extensive literature search was conducted to identify papers with data regarding the obstetric and neonatal outcomes of the pregnancies after assisted reproduction technology, the incidence of multiple pregnancy and threatened preterm delivery, neonatal status, the average gestational development and average birth weight, neuro-developmental outcome and early cognitive and motor development.

The following electronic databases available through KoBSON and by use of comprehensive search strategies were explored: EBSCO Medline, EBSCO host, ScienceDirect, ProQuest, HINARI, Oxford and Willey. The search was limited to studies in English, reporting on human outcomes of assisted conception published from 1<sup>st</sup> of January 1991, to 31<sup>st</sup> of December 2010. The search was also performed by well-known references previously selected via Google Scholar – brief search. The following keywords were used: assisted reproduction; assisted reproductive technology; assisted reproductive techniques; reproductive techniques; in-vitro fertilization; intracytoplasmic semen injection; obstetric outcome; perinatal outcome; neuro-developmental outcome; singleton and twin pregnancies; cerebral palsy; autism spectrum disorders; developmental delay; cognitive development; physical development; mental development. The search was completed in February 2011.

### ***Results and discussion***

In average, the mothers who conceived after an IVF procedure are older and have a lower parity than the mothers who conceived naturally, which leads to a higher risk of maternal and perinatal complications. It is generally accepted that older women are more prone to obstetric problems (13). Bergh et al. (7) highlighted that a high frequency of multiple births and maternal characteristics were the main factors that led to adverse obstetric and neonatal outcomes and not the IVF technique itself, and that the age and parity distribution of the

како и возраста, паритетот на жената која родила по ИВФ и која впечатливо се разликува од жена од генералната популација. Според резултатите пропорционалноста на ризик за возраст од 30 години (слоевито по години на раѓање) била 0.23 (95% CI 0.22–0.24), а за првата бременост била 1.49 (1.46–1.53) (7). Заслугата на АРТ методот за повеќебројна бременост во суштина се зголемува со мајчинската возраст, од 11.6% за повеќе од три деца родени од жени на возраст од 20 до 24 години и 92.8% за жени од 45 до 49 годишна возраст (2). Овие резултати подоцна се потврдени и од други автори. Резултатите прикажани од Hvidtjorn и сор. (14) укажуваат на тоа дека, во споредба со мајките кои не користеле ИВФ, оние кои користеле се постари и почесто се првородки ( $p < 0.001$ ).

Како што е потенцирано од Squires и Kaplan (3) паровите на кои им било потребно АРТ се често постари (просечна возраст од 33 години за жени кои користат АРТ наспроти возраст од 27 години за жени кои зачнуваат по природен пат), со што шансите за генетски проблеми кај плодот како и акушерскиот и неонаталниот исход од бременостите се зголемуваат. Според Boulet и сор. (8) помеѓу породувања со близнаци, жените кои родиле со АРТ се разликуваат од оние жени кои не користеле АРТ а при тоа да се на возраст  $\geq 35$  и првородки.

Squires и Kaplan (3) укажаа на генетски промени кон генетски аномалии, предвремено раѓање и перинатални здравствени проблеми, развојни аномалии, бихејвиорални и ментални тешкотии како потенцијални проблеми кај децата родени со АРТ. Иако повеќето студии покажуваат дека нема ризик на проблеми, човековата манипулација со јајце клетката и спермата, со оплодените јајце клетки и ефектите од ембрио културите може да имаат негативно влијание врз фетусот. Високиот ризик на акушерските компликации (што вклучува зголемен ризик за мајките и за бебињата) помеѓу сите АРТ бремености е поврзано со големиот број на повеќебројните бремености. Од друга страна пак стапката на акушерските компликации помеѓу единичните АРТ бремености не е толку лоша во однос на клиничкиот просек на спонтаните бремености со исклучок на големата

women who delivered after an IVF procedure prominently differed from that of the general population. According to the results, the risk ratio of women younger than 30 years (stratified by the year of birth) was 0.23 (95% CI 0.22–0.24) and for the pregnancy being the first was 1.49 (1.46–1.53) (7). The contribution of the ART procedure to the multiple births increased substantially with the maternal age, from 11.6% for more than triplet infants born by women aged from 20 to 24 to 92.8% for women aged between 45 and 49 years (2). These findings were later confirmed by other authors. The results from Hvidtjorn et al. (14) study showed that the mothers of IVF children compared to the mothers of non-IVF children were older and often primiparous ( $p < 0.001$ ). As highlighted by Squires and Kaplan (3), couples who require an ART procedure often were older (the average age of women undergoing an ART procedure was 33 versus women who conceive naturally was 27) and the chances for genetic problems with the fetus as well as the obstetric and neonatal outcome of the pregnancies are increasing. Boulet et al. (8) followed twin deliveries among primiparous women over 35 years of age and they concluded that twin births were more likely to appear among women who gave birth after an ART procedure compared to women who did not use an ART procedure.

Squires and Kaplan (3) pointed out that the genetic disorders, congenital anomalies, preterm delivery and perinatal health issues, developmental delays and disabilities, and behavioral and mental health difficulties are potential problems for children born after ART. Although most studies including children conceived with an ART procedure have demonstrated no additional risk for developmental problems, the human manipulations of the egg and the semen, the use of fertility drugs and the effects of embryo culture and transfer might damage the growing fetus.

The high rate of obstetric complications (which involved increased risks for both mothers and infants) among all ART assisted pregnancies was associated with the high number of multiple pregnancies. On the other hand, the rate of obstetric complications among the singleton ART assisted pregnancies is not as bad as the clinical average for spontaneous

фреквентност на поттикната бременост со хипертензија и плацента превија (9,11). Резултатите на други студии не потврдуваат зачестеност во однос на таквите компликации за време на бременоста (13). Verlaenen (11) открива дека 10% од зачестеноста на губење на крв во единечна ИВФ група, главно во првото тромесечие, и поради лутеалната инсуфициенција и губење на синдром на близнаци. Повеќе од една третина од жените кои губат крв за време на ИВФ-ЕТ бременост раѓаат предвремено (35.7%), а ни една од жените во контролираните групи. Doyle и сор. (10) обрнуваат внимание на податокот дека крварењето, кое побарува хоспитализација за време на бременоста, е силно поврзано со висок ризик од предвремено породување (релативен ризик 2.66,  $p < 0.01$ ). Вагиналните крварења се појавуваат многу почесто во ИВФ бремености со близнаци отколку во контролираните (32.3% наспроти 18.8%,  $p = 0.03$ ) (15).

Споредувајќи ги акушерските и неонаталните исходи од бремености по АРТ, паралелно со контролираните спонтани бремености, Kozinsky и сор. (13) пронаоѓаат зголемен акушерски ризик, кој се однесува на предвремено породување во однос на зачестеност на мултиплицирана бременост ( $p < 0.05$ ), што се појавува во 24.5% од АРТ бременостите за разлика од 2.5% од спонтаните бремености во периодот на испитување (вкупно 12920 породувања во период од 1 јануари 1995 до 31 декември 2001 г.). Согласно Bergh и сор. (7), повеќebroјните породувања се застапени во 27% од ИВФ бремености споредено со 1% од контролната група. Иако повеќebroјните породувања се вбројуваат во само 3% од сите живородени, според националните истражувања во САД тие се вбројуваат во 17% од сите предвременни породувања (<37 недели бременост) во 23% предвременни породувања (<32 недели на бременоста) и во 26% од новороденчињата со многу мала тежина (<1500 g), што претставува доказ за долгорочни негативни последици по здравјето на овие деца (16). Klemetti и сор. (17) откриваат дека 35.7% од ИВФ деца и 2.2% од контролните деца се од мултипно породување и дека нивното здравје е полошо од она на единечните, но

pregnancies, with exception to the high frequency of pregnancy induced with hypertension and placenta previa. (9,11) The results of other studies do not confirm high incidence of these pregnancy complications (13). Verlaenen et al. (11) discovered incidence of blood loss among 10% of the singletons in the IVF group, mainly during the first trimester and due to the luteal insufficiency or the loss of the twin syndrome. More than a third of the women in the test group suffering from blood loss during the IVF-ET pregnancy delivered preterm (35.7%) and none of the women in the control group. Doyle et al. (10) draw the attention to the finding that bleeding requiring hospitalization during the pregnancy was strongly associated with a higher risk of preterm delivery (relative risk 2.66,  $p < 0.01$ ). Vaginal bleeding occurred more often in IVF twin pregnancies than in controlled pregnancies (32.3% versus 18.8%,  $p = 0.03$ ) (15).

Comparing the obstetric and neonatal outcomes of the pregnancies assisted with ART procedure and the controlled spontaneous pregnancies, Kozinsky et al. (13) discovered an increased obstetric risk regarding the preterm delivery in relation to the increased incidence of multiple gestation ( $p < 0.05$ ). This occurred due to the increased incidence of multiple pregnancies in 24.5% of the ART assisted pregnancies, compared to 2.5% of the spontaneous pregnancies during the study period (a total of 12920 deliveries from the 1<sup>st</sup> of January 1995 to the 31<sup>st</sup> of December 2001). According to Bergh et al. (7), multiple births occurred in 27% of the IVF pregnancies compared to 1% in the control group. Although, multiple gestations account for only 3% of all live births, according to the national USA studies, they also account for 17% of all preterm births (<37 weeks of gestation), 23% of the early preterm births (<32 weeks of gestation), and 26% of the very light weighted newborns (<1500 g). This is an evidence for the long-term adverse health consequences among the IVF conceived infants (16). Klemetti et al. (17) discovered that 35.7% of the IVF children and 2.2% of the control children were multiple births and the health of the multiples was worse than that of the singletons, but at the same time the health of the IVF conceived multiples was compatible to

во исто време здравјето на ИВФ децата од мултипни породувања е споредливо со здравјето на контролното мултипно породување.

Некои студии потврдуваат зачестеност на предвремено породување (помалку од 37 недели) по споредувањата на акушерските појави на АРТ (7,9), единечни бремености по ИВФ–ЕТ процедури само (11,14) и двојни бремености по ИВФ (14,15) со соодветна контрола. По некои други истражувања зачестеноста на предвремено раѓање е повисока по АРТ но без некоја статичка разлика (13% споредбено со 9.9%) (13). Предвременото раѓање, предвременото прскање на мембраните или пак планирани предвремени породувања поради прееклампсија, тешкиот ограничен фетален раст (ФГР), плацента превија и брадикардијата се именувани како главни причини за предвремените породувања (11). Hvidtjorn и сор. (14) потврдија дека повеќето ИВФ единечните се родени предвремено (6.5%), споредено со единечните породувања кои не се со ИВФ (3.7%;  $p < 0.001$ ).

Исто така зачестеноста од перинаталните компликации, како што се царскиот рез, фетална опасност, задржување на плацентата, продолжено раѓање и продолжена втора фаза, се малку повисоки кај АРТ бременостите, но со статистички незначајна разлика (13). Поголем труд е почесто користен кај ИВФ бременост отколку во контролна бременост, но сепак не се пронајдени разлики во стапката на инструменталните породувања (11). Високата стапка на царски рез е најчесто објаснета со изборен царски рез во случај на повозрасна жена првородка, зачестеноста на мултиплицираната бременост или страв од акушерство и страв од губење на бременоста до која било тешко да се дојде (7,9,11). Статистички значајната разлика во стапката на царски рез помеѓу АРТ бременостите и контролите не беше набљудувана во други истражувања (13). Според резултатите објавени од страна Bergh и сор. (7), 33.4% од ИВФ доенчињата се донесени на свет со помош на царски рез, а во случаите на бременост со близнаци стапката на царски рез е 53.4%, а кај мултиплицираната бременост е 88.1%.

the health of the control multiple births.

Some studies after comparing the obstetric outcomes of the singleton pregnancies assisted by various ART procedures (7,9); singleton pregnancies after IVF-ET procedures (11,14) and twin pregnancies after IVF procedures (14,15) with appropriate control, confirmed the high incidence of preterm deliveries (<37 weeks). According to other studies, the incidence of premature delivery seemed to be higher after the ART procedure, but without any statistically significant difference (13.0% vs. 9.9%) (13). Preterm delivery, preterm premature rupture of the membranes or planned preterm delivery due to preeclampsia, severe fetal growth restriction (FGR), placenta previa, fetal death and prolonged fetal bradycardia, were named as the main reasons for preterm deliveries (11). Hvidtjorn et al. (14) discovered that more IVF conceived singletons were born preterm (6.5%), compared to the non-IVF singletons (3.7%;  $p < 0.001$ ).

At the same time, the incidence of perinatal complications, such as the cesarean section, fetal distress, cephalopelvic disproportion, retained placenta, prolonged delivery and prolonged second stage, were slightly higher among the ART assisted pregnancies, but without any statistically significant difference (13). Increased labor was more often induced among IVF pregnancies than in control pregnancies; however, no differences were found in the rate of instrument assisted deliveries (11). The high cesarean section rate was mainly due to the increased choice of cesarean section as an delivery option for older primiparous women, the increased incidence of multiple pregnancies or the anxiety of the obstetrician procedures and the fear of losing a pregnancy very difficult to conceive in first place (7,9,11). The statistically significant difference in the rate of cesarean section between the ART pregnancies and the controls was not observed in other studies (13). According to the results published by Bergh et al. (7), 33.4% of the IVF conceived singletons were delivered by caesarean section, in twin pregnancies the rate of the caesarean section deliveries was 53.4% and in the multiple pregnancies the rate of the caesarean section deliveries was 88.1%.

Просечната развиеност и тежина по донесувањето на свет се значително помали кај АРТ доенчињата (7,9,11,12) кај близначиња (7,15), но во некои кореспондирни (поврзани) студии овие наоди не се потврдени, со исклучок на тежината по раѓање следејќи ја бременоста со близнаци во кои новороденчињата од АРТ групата манифестираат поголема тежина по раѓање ( $p < 0.001$ ) (13). Според Koudstaal и сор. (12), средна тежина по раѓање кај ИВФ новороденчињата е помала за разлика од контролираната група ( $3112 \pm 759$  гр vs.  $3226 \pm 639$  гр,  $p < 0.001$ ). Потпросечната тежина по раѓање кај ИВФ близнаците ( $2228 \pm 599$  гр vs.  $2407 \pm 615$  гр,  $p = 0.04$ ), може да биде објаснета со слабата развиеност по раѓањето кое подранува 5 дена во однос на онаа под контрола (15). Според Bergh и сор. (7), 2.6% од ИВФ доенчињата се родени пред истекот на 32 целосни недели на бременост и 11.2% пред 37 целосни недели, додека поврзани (кореспондирни) пропорции за општата нација изнесуваат 0.7% и 5.4%. Од сите ИВФ бебиња, 2.6% имале тежина помала од 1500 г, а 9.0% тежеле помалку од 2500 г. Во исто време резултатите за општата популација изнесуваат 0.6% и 3.6%. Потпросечната развиеност и тежина при раѓање кај ИВФ доенчиња се одразува врз зачестеноста на предвремено раѓање, а како последица на тоа, тежината на новороденчињата е статистички незначително помала од 2500 и 1500 г (11). Предвременото раѓање, како и помалата тежина по раѓањето, е причината за потребната хабилитација за таквите бебиња отколку во случаите за бебињата од нормална бременост (5).

Зачестеноста на ниските резултати од Апгар, како израз за постпородилната состојба, била повеќе од двојно поголема кај ИВФ новороденчиња (3.6%) за разлика од оние контролните случаи (1.4%) (11). Исто така постоеле мали, но незначителни зачестувања во појавата на негативен 5 мин. Апгар резултат  $< 7$  кај ИВФ новороденчињата во единечна бременост и во случај на бременост со близнаци (12,13,15).

Повеќето од децата родени по АРТ се здрави и се развиваат без компликации во рамките на нормалата. И покрај тоа, постои загриженост околу здравјето на овие деца. Strömberg

The average gestational age and average birth weight at delivery was significantly lower among the ART conceived infants (7,9,11,12) or neonates of twins (7,15), however in some corresponding (related) studies, these findings were not confirmed. Exception is the birth weight observed in the twin pregnancies, where the newborns in the ART group had higher birth weight ( $p < 0.001$ ) (13). According to Koudstaal et al. (12), the average birth weight among IVF conceived singletons was lower than the weight of the control group ( $3112 \pm 759$  g vs.  $3226 \pm 639$  g,  $p < 0.001$ ). The under average birth weight of the IVF conceived twins ( $2228 \pm 599$  g vs.  $2407 \pm 615$  g,  $p = 0.04$ ) could be explained with the poor development after birth which was 5 days less than in the controlled group (15). According to Bergh et al. (7), 2.6% of the IVF singletons were born before 32 fully completed weeks of gestation and 11.2% before 37 fully completed weeks, and respectively 0.7% and 5.4% of the general population. Of all IVF conceived infants that were included in the study, 2.6% had a weight lower than 1500 g and 9.0% had a weight lower than 2500 g., while respectively 0.6% and 3.6% of the newborns in the general population. The lower average gestational age and birth weight among the IVF infants is due to the higher incidence of their preterm delivery and they weight less than 2500 g. or 1500 g. (11), however it is not statistically significant. It is more likely that low birth weight and premature infants need habilitation compared to the full-term babies (5).

The frequency of lower Apgar score, as an expression of the newborns' neonatal state, was more than two times higher among the IVF infants (3.6%) than in the control group (1.4%) (11). There were small but not significant frequent occurrences of negative 5 min Apgar score  $< 7$  among IVF conceived infants from both singleton and twin pregnancies (12,13,15). Most children born after an ART procedure are healthy and develop without complications within the range of normalcy. However, there is still concern for the health of these children. Strömberg et al. (5) in their population-based retrospective study suggested that children born after an IVF procedure were more likely to need habilitation treatment and had increased risk of developing neurological problems,



и сор. (5), во своите ретроспективни студии базирани врз населението, упатуваат дека децата родени по ИВФ покажале потреба од хабилитација и кај нив постоел поголем ризик од развивање на невролошки проблеми, особено Церебрална парализа (ЦП), сомнеж за забавено развивање или сериозни проблеми со видот, кои се должат на високата стапка на бремености со близнаци, малата тежина по раѓањето, како и предвремено раѓање. Во исто време, не се пронајдени разлики во случаи со деформација на бременоста, ментална ретардација, хромозомска абнормалност и бихејвиорални попречувања, иако авторите наведуваат дека во Шведска, кај децата родени по ИВФ, застапеноста на ЦП е трипати полема споредено со децата од нормалната популација и ризикот за сомневање за закаснување во нивниот развој е четири пати поголем кај деца родени после ИВФ процедура отколку кај контролираната група. Постоела тенденција на зголемен ризик од ЦП кај доенчиња родени по ИВФ споредени со оние кои не се со ИВФ (5,14,17), но не сите студии достигнале статистичка значајност (14,17). Резултатите изнесени од страна на Hvidtjørn и сор. (14), индицираат дека големите пропорции на предвремено пораѓање на ИВФ бебиња го претставуваат ризикот од ЦП во исто време и за близнаци и за единки. Овие резултати главно не се менуваат ако се земат предвид староста на мајката, нејзиното образование, паритетен и гестациски статус. Независниот ефект од ИВФ се губи по додатно прилагодување за мултипликација или предвремено породување. Кога оплодувањето и раѓањето пред одредениот термин вклучени во најразновидни модели, предвременото породување останува поврзано со ризик за церебрална парализа. Во оваа студија вклучена е популација на иста возраст, вклучени се сите живородени деца единечни и близнаци во Данска помеѓу 1 јануари 1995 г. и 31 декември 2000 г., а зголемениот ризик за појава на ЦП кај ИВФ деца е многу помал од оној пронајден од Strömberg (5). Како и студиите на Strömberg и сор. (5) и Pinborg и сор. (18), Hvidtjørn и сор. (14) не откриваат никаква разлика во ризикот од ЦП помеѓу ИВФ зачатите близнаци и другите близнаци. Исто така не постои разлика меѓу ризикот за ЦП помеѓу децата кои се родени

especially cerebral palsy (CP), suspicion for a delay in their development or severe visual problems due to the high frequency of twin pregnancies, low birth weight and prematurity. At the same time, no differences were found in the cases of congenital malformations, mental retardation, chromosomal aberrations and behavioral disorders. However, the authors highlighted that the children born in Sweden after an IVF procedure had three times higher presence of CP compared to the children from the general population and the risk of suspicion for a delay in their development was four times higher in children born after an IVF procedure than in the control group.

Moreover, a tendency toward an increased risk for CP in singletons born after an IVF procedure compared to non-IVF singletons (5,14,17) has been discovered, but not all of the related studies had statistical significance (14,17). Results found by Hvidtjørn et al. (14) indicated that a large proportions of the preterm deliveries assisted by an IVF procedure showed an increased risk of CP for both multiples and singletons. These results remained unchanged even after adjustment for the maternal age, educational level, parity and gestational status. The independent effect of the IVF procedure disappeared after additional adjustment for multiplicity or preterm delivery. When both the insemination and preterm delivery were included in other multivariate models, preterm delivery remained associated strongly with the risk of CP. This population-based study included all live-born singletons and multiples born in Denmark between 1st of January, 1995 and 31st of December, 2000. The increased risk of CP for the IVF conceived children in this study was lower than the risk found by Strömberg et al. (5). Same as in Strömberg's et al. (5) and Pinborg's et al. (18) studies, Hvidtjørn et al. (14) found no difference in the risk of CP between IVF conceived twins and other twins. Also, there was no difference in the risk of CP between children born after conventional IVF procedure and those born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) treatment, compared to the results of previous study done by Pinborg et al (18). The results of a later population based follow-up study done by Hvidtjørn et al (19), which included all

по конвенционалниот ИВФ и оние родени по интроцитоплазматичко инјектирање на сперма (ИЦСИ). Третманот беше виден во согласност со резултатите од претходната студија од страна на Pinborg и сор. (18). Резултатите од подоцнежната студија на популацијата, како продолжение, на Hvidtjørn и сор. (19), која ги вклучува сите 588.967 деца кои се родени во Данска од 1995 до 2003 г., потврдуваат дека е зголемен ризикот од ЦП кај децата родени по асистирано оплодување, а особено ИВФ е силно поврзана со високиот процент на повеќекратното и предвременото породување во овие бремености. Според резултатите, 5.6% од децата се родени како резултат на асистираното оплодување од кои 0.19% добиле дијагноза ЦП. Како што е нагласено, децата со ЦП родени по асистирано оплодување имаат слични подвидови на ЦП и коморбидитет како деца со ЦП родени по природно оплодување. Единечните оплодувања кои користат АРТ не се силно поврзани со зголемениот ризик од церебрална парализа како што е нагласено од страна Reid и сор. (20). Но, оваа студија била фокусирана на единечните раѓања притоа избегнувајќи го ефектот на голем дел од предвременно мултипно породување кое доведува до зголемен ризик на ЦП.

Со користење на мета-анализа, Hvidtjørn и сор. (21) ги оценуваат постоечките докази за поврзаност помеѓу АРТ и ЦП, аутистичен спектар на нарушување (АСД) и задоцнет развој врз основа на оригиналните податоци и прилози објавени од 1 јануари 2006 до 1 април 2008 г. со едногодишно следење. Девет ЦП студии покажале дека децата родени по ИВФ се со зголемен ризик од церебрална парализа поврзани со предвременото породување. Мета-анализата опфати 19462 деца родени по ИВФ и авторите проценуваат суров коефициент во однос на 2.18 (95% CI, 1.71-2.77). И покрај разликите во аналитичкиот приод јасно е дека не постои ризик на ЦП во ИВФ кај децата, барем делумно третирани како предвременно породување. Осум АСД студии и 30 студии за развојното задоцнување покажале неконзистентни резултати во сите конкуренции и кога одделно се согледуваат единки и близнаци.

Користејќи регистри на национално ниво за

588.967 children born in Denmark between 1995 and 2003, confirmed increased risk of CP in children born after assisted conception. Particularly, the IVF procedure was strongly associated with the high proportion of multiplicity and preterm delivery among these pregnancies. According to the results, 5.6% of the children were born as a result of assisted fertilization and 0.19% received a CP diagnosis. As highlighted, the children with CP born after assisted fertilization had similar CP subtypes and co-morbidities as the children with CP born after natural fertilization. Singleton conception using an ART procedure was not strongly associated with an increased risk of CP as highlighted by Reid et al. (20). However, this study was focused on singleton births only, and in that way avoiding the consequences of the large amount of preterm multiple births leading to a higher risk of CP overall.

With the use of meta-analysis, Hvidtjørn et al. (21) evaluated the existing evidence of associations among the ART procedure and the CP, the autism spectrum disorders (ASD) and the developmental delay. Their study was based on existing data and articles published from 1st of January 1996 to 1st of April 2008, with updates each year in-between. Nine CP studies showed that children born after an IVF procedure had an increased risk of CP associated with preterm delivery. The meta-analysis included 19462 children born after an IVF procedure and unfavorable ratio of 2.18 (95% CI, 1.71-2.77) was estimated. Despite the dissimilarities in the analytic approach, it appears that the risk of CP in IVF conceived children at least partially operates through preterm delivery. Eight ASD studies and 30 studies of developmental delays showed overall inconsistent results, when considering singletons and multiples separately.

Using nationwide registries to examine the health of IVF conceived children up to the age of 4, Klemetti et al. (17) found that 88% of the IVF conceived children with CP were born preterm. The authors also reported a statistically significant increase of the risk for a broad range of psychiatric disorders (ICD-10 code F80-F98) including ASD in children born after IVF procedure (OR 1.68; 95% CI, 1.11-2.58); however, they did not provide results for ASD

да се испита здравјето на ИВФ децата до 4 годишната возраст, Klemetti и сор. (17) укажуваат дека 88% од децата со ЦП се предвремено родени. Авторите исто така изнесуваат статистички значајно зголемување на ризикот кај широк спектар на психијатриски нарушувања (ИЦД-10 шифра F80-F98) вклучувајќи АСД кај децата родени после ИВФ (OR 1.68; 95% CI, 1.11-2.58); сепак тие не обезбедиле резултати посебно за АСД. До возраст од две години ИВФ деца, единечните и повеќето повеќекратни земени заедно имале трипати зголемен ризик од ЦП и почесто имаат нарушувања во психичкиот развој или однесувањето и емоционалното нарушување во споредба со контролните деца. Middelburg и сор. (22) го оценуваат невrorазвојниот исход на децата родени според ИВФ и ИЦСИ, испитувајќи ги невромоторниот развој, осознавањето, говорот, јазикот и однесувањето. Резултатите сугерираат дека ИВФ/ИЦСИ по себе не го зголемуваат ризикот за тешки когнитивни оштетувања (т.е интелектуална попреченост) или невромоторен хендикеп како ЦП, но некои ризични фактори како што е предвременото раѓање, кои биле поврзани со двете ИВФ/ИЦСИ и ЦП, се потврдени. Главно не беше пријавена зголеменост на невrorазвојните нарушувања во ИВФ/ИЦСИ новороденчињата. Сепак проценката во текот на детството само го спречува донесувањето важни заклучоци врз ризикот од невrorазвојно нарушување на поголема возраст, како што е дислексијата или пак манипулативната диспраксија.

Психомоторниот развој на деца со ИВФ методата беше сличен за време на првите три години, иако нивното постнатално здравје беше влошено и развојот им беше забавен за разлика од контролните деца, веројатно како одраз на проблемите од неонаталниот период (23). Nakajo и сор. (24) го испитувале физичкиот и менталниот развој на деца зачнати со ИВФ и по замрзнат ембрио трансфер (ФЕТ), при што не увиделе значајни разлики помеѓу единките од АРТ и природно зачнати деца. Иако менталниот развој бил ист, групата од АРТ методот имал тенденција да го намали психомоторниот развој како што е: држење на главата исправено, лазење и седење. Физичкиот и менталниот развој на

separately. Until the age of 2, the IVF conceived children, singletons and multiples considered together, had a three times increased risk of CP and more often had disorders of psychological development or behavioral and emotional disorders, compared to the control group of children.

Middelburg et al. (22) evaluated the neurodevelopmental progress of children born after an IVF procedure and ICSI, by assessing their neuro-motor development, cognition, speech/language and behavior. The results confirmed that the IVF/ICSI per se does not increase the risk for severe cognitive impairment (i.e. mental retardation) or neuro-motor handicaps such as the CP and some risk factors, such as the preterm birth, previously associated with both the IVF/ICSI and the CP were confirmed. In general, an excessive appearance of neuro-developmental disorders among the IVF/ICSI conceived infants was not reported. However, evaluation during the childhood only prevents making important conclusions regarding the risk of neuro-developmental disorders at older ages such as dyslexia or fine manipulative dyspraxia.

The psychomotor development of the IVF conceived children was similar during the first 3 years although their postnatal health was worsen and the growth was slower than of the children in the control group, probably reflecting the problems in the neonatal period (23). Nakajo et al. (24) evaluated the physical and mental development of children after IVF procedure and frozen embryo transfer procedure (FET). No significant difference was found between the singletons and the naturally conceived children regarding the ART method. Although their mental development was the same, the ART conceived group tended to delay psychomotor development such as “holding their head up”, “sitting up” and “crawl”. The physical and mental development of the IVF conceived twins or triplets were significantly delayed compared to the naturally conceived babies, but had improved to a similar extent as those of the singletons after six months of development.

After assessing the mental development of

близнаците или тројките добиени од ИВФ методот биле помалку на број отколку оние кај нормално зачатите бебиња, кои почнуваат да се развиваат кај единечните по период од шест месеци.

Проценетиот ментален развој на 5 годишна возраст, прикажано од скалите на интелигенција за предучилишна и училишна возраст според Векслер, покажува дека средната скала на IQ е  $110 \pm 18$  за ИЦСИ  $111 \pm 13$  за ИВФ и  $114 \pm 13$  за нормално зачатите деца ( $p = 0.21$ , незначајно). Децата зачатите од ИЦСИ не се под зголемен ризик од задоцнет IQ (резултат  $IQ < 85$ ) когнитивен развој (ИЦСИ 5.2%, ИВФ 2.5%, природно зачатите 0.9%;  $p = 0.18$ , незначително). Единствениот битен показател на потпросечниот IQ резултат е ниското мајчинско ниво на едукација, кое што според авторите повеќе укажува на важноста на генетското влијание од страна на родителската когнитивна можност, отколку на можноста од зачнување сама по себе, при одредување на долгорочните интелектуални способности на децата зачатите со ИЦСИ (25). Демографските варијабли, како што е возраста на мајката за време на раѓањето и нејзиното образовно ниво, исто така би можеле да играат важна улога во когнитивниот развој на децата зачатите со ИВФ и ИЦСИ, споредено со природно зачатите деца на иста возраст (26). Резултатите од последните епидемиолошки студии од Carson и сор. (27) потврдуваат дека АРТ методата не е поврзана со послаб когнитивен развој на возраст од 3 години.

Од друга страна, презентираниите резултати на продолжените студии на когнитивниот и моторниот развој на 151 осум годишни деца, родени како единка со методата ИЦСИ по 32 гестациска недела, според Leunens и сор. (28) покажуваат дека ваквите деца тежнеат да добијат значително повисоки целосни ( $p < 0.01$ ), говорни ( $p < 0.01$ ) и достигнувачки ( $p < 0.05$ ) интелигенциски резултати од спонтано зачатите деца, но и покрај тоа останувајќи во слични рамки. Овие мерки ги вклучија Ревидирана Векслерова скала за деца и тест за процена на движењето кај деца. Повисоко ниво на едукација кај мајката беше пронајдено во ИЦСИ групите и беше позитивно поврзано со коефициентот на интелигенција IQ, (објаснува само 10% од променливоста

children at the age of 5, Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence showed results where the average IQ was  $110 \pm 18$  for ICSI conceived children,  $111 \pm 13$  for IVF conceived children and  $114 \pm 13$  for naturally conceived children ( $p = 0.21$ , non-significant). ICSI conceived children were not at increased risk for delayed (score scale  $IQ < 85$ ) cognitive development (ICSI 5.2%, IVF 2.5%, naturally conceived 0.9%;  $p = 0.18$ , non-significant). The only significant independent predictor of below-average IQ result after the multivariate analysis was the low educational level of the mother, which according to the authors, indicated the importance of the genetic influence of the parental cognitive ability rather than the mode of conception itself, in determining the long-term intellectual ability of the children conceived using the ICSI procedure (25). Demographic variables such as the maternal age at the time of birth and the maternal educational level could also play important roles in the cognitive development of the IVF and the ICSI conceived children, compared to the naturally conceived once, measured at the same age (26). The results of the later epidemiological study by Carson et al. (27) confirmed that the ART procedure was not associated with poorer cognitive development at the age of 3. On the other hand, the results presented by Leunens et al. (28) in the follow-up study of cognitive and motor development of 151 eight-year-old singletons conceived after an ICSI procedure after 32 weeks of gestation, showed that the ICSI conceived newborns tended to obtain significantly higher total ( $p < 0.01$ ), verbal ( $p < 0.01$ ) and performance ( $p < 0.05$ ) intelligence scores than the spontaneously conceived babies, nevertheless remaining in similar ranges. The outcome measurements included Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R) and Movement Assessment Battery for Children (ABC). Higher maternal educational levels were found among the ICSI group and they were positively related to the IQ scores (explains only 10% of the variability in the IQ score scales). Overall, comparing the motor skills, the manual skills, the balance and

во скалата IQ бодување). Според моторниот развој, целокупните моторни способности, мануелните способности, балансот и способност за играње топка, никакви позначајни разлики не се пронајдени помеѓу децата зачнати со ИЦСИ и нормално зачатите деца. Авторите доаѓаат до заклучок дека децата зачнати со ИЦСИ покажуваат развој ист како оној со нормално зачнати деца во когнитивниот и моторниот развој се до 8 годишна возраст; згора на тоа не патат од значително развојни задоцнувања во споредба со природно зачатите деца прикажувајќи најмалку просечни когнитивни способности. Goldbeck и сор. (29) развиле различно гледиште дека и оние деца зачнати со ИВФ и ИЦСИ со низок ризик покажуваат нормален когнитивен развој на возраст од 5 до 10 год. Така што методот на фертилизација веројатно влијае врз нивниот IQ, а ИЦСИ може да биде поврзан со ризик од мало задоцнување во когнитивниот развој споредено со ИВФ. Свкупниот IQ од проучуваната група е во нормални граници (мин=98.2; SD=12.2), но ИЦСИ децата (IQ=94.1, SD=13.8) имаат статистички помалку интелектуални способности во споредба со ИВФ децата (IQ=102.0, SD=9.1;  $t=-2.81$ ,  $p=0.005$ ). Најмал граничен когнитивен развој имаат 23.5% ИЦСИ деца, но само 2,9% ИВФ деца ( $p=0.011$ ).

Како што беше споменато претходно од Gibson и сор. (30), целокупниот ментален, моторен, говорен и социјален развој на деца зачнати од АРТ е во нормална граница сè до првата година од животот. Како и да е, проценетото ниво на развојот на рецептивниот говор беше пониско кај ИВФ децата, но во граници на нормалата.

Нискиот степен на бихејвиорални тешкотии и просечен рејтинг на темпераментот е пријавен и во исто време ИВФ мајките ги рангираат своите деца во повисок степен на бихејвиорална тешкотија и пореактивни, за разлика од рејтингот на контролните мајки кои што можат да ја искажат нивната загриженост за здравјето и адаптирањето на нивното дете во текот на првата година од нивниот живот.

Преглед од ризик факторите и студиите кои ги документираат се прикажани во Табела 1.

capability to play with a ball, no significant differences were found between the ICSI and spontaneously conceived children regarding their motor development. The authors concluded that the ICSI conceived children showed similar cognitive and motor development until the age of 8, compared to their normally conceived peers; moreover, they did not suffer any significant developmental delay as compared to the naturally conceived children, displaying at least average cognitive abilities.

Goldbeck et al. (29) developed a different perspective that even though most of the IVF and ICSI conceived singletons with low-risk, showed a normal cognitive development at the age of 5 or 10. The ICSI method of fertilization seemed to have an impact on their IQ and that it might be associated with the risk for a small delayed in the cognitive development compared to the IVF method. The overall IQ of the study group is within the normal range (mean=98.2; SD=12.2), although the ICSI conceived children (IQ=94.1, SD=13.8) had statistically lower intellectual abilities compared to the IVF conceived children (IQ=102.0, SD=9.1;  $t=-2.81$ ,  $p=0.005$ ). 23.5% of the ICSI conceived children and only 2.9% of the IVF conceived children ( $p=0.011$ ) had end-boundary delayed cognitive development.

As previously highlighted by Gibson et al. (30), the overall mental, motor, speech and social development of the ART conceived infants was within the normal range measure at the age of 1. However, the estimated level of receptive language development was lower in the IVF conceived infants, but still in the normal range. Low levels of behavior difficulty and mean temperament ratings were reported; the mothers who have undergone an IVF procedure rated their children at a higher level of behavior difficulty and as more reactive, compared to the ratings given by mothers from the control group, which opinion might reflect their concerns about the well-being and adjustment of their child during the first year of life.

A summary of the risk factors and studies that documented them is presented in Table 1.

Табела 1. Ризик Фактори

Table 1. Risk Factors

Карактеристики на мајката / Maternal characteristic	Акушерски компликации / Obstetric complications	Перинатални резултати / The perinatal outcomes	Ран развој / Early development
Години на мајката $\geq 35$ г. / Maternal age $\geq 35$ years Reynolds et al, 2003 (2) Bergh et al, 1999 (7) Boulet et al, 1999 (8) Hvidtjørn et al, 2006 (14)	Зголемен број кај повеќеплодни бремености / Increased incidence of multiple pregnancy Reynolds et al, 2003 (2) Bergh et al, 1999 (7) Klemetti et al, 2006 (17) Hvidtjørn et al, 2010 (19)	Зголемен ризик од предвремено раѓање (<37 недели) / Increased risk of prematurity (<37 weeks) Jackson et al, 2004 (1) Squires & Kaplan, 2007 (3) Bergh et al, 1999 (7) Boulet et al, 2008 (8) Tanbo et al, 1992 (9) Doyle et al, 1992 (10) Verlaenen et al, 1995 (11) Koudstaal et al, 2000 (12) Kozinszky et al, 2003 (13) Hvidtjørn et al, 2006 (14) Koudstaal et al, 2000 (15) Van Voorhis, 2006 (16) Hvidtjørn et al, 2010 (19) Middelburg et al, 2008 (22)	Зголемен ризик од церебрална парализа / Increased risk of cerebral palsy Strömberg et al, 2002 (5) Hvidtjørn et al, 2006 (14) Klemetti et al, 2006 (17) Hvidtjørn et al, 2010 (19) Middelburg et al, 2008 (22)
Примерок: првородки / Parity: primiparous Bergh et al, 1999 (7) Boulet et al, 1999 (8) Hvidtjørn et al, 2006 (14)	Зголемена фреквенција на плацента превија / Increased frequency of placenta previa Jackson et al, 2004 (1) Tanbo et al, 1992 (9) Verlaenen et al, 1995 (11) Зголемена фреквенција на предизвикана хипертензија / Increased frequency of pregnancy-induced hypertension Tanbo et al, 1992 (9) Doyle et al, 1992 (10) Verlaenen et al, 1995 (11) Зголемени фреквенции на прееклампсија / Increased frequencies of preeclampsia Jackson et al, 2004 (1) Крварење за време на бременоста / Bleeding during pregnancy Doyle et al, 1992 (10) Verlaenen et al, 1995 (11) Зголемена фреквенција на гестациски дијабетес / Increased frequency of gestational diabetes Jackson et al, 2004 (1) Царски рез <sup>a</sup> / Cesarean section <sup>a</sup> Bergh et al, 1999 (7) Boulet et al, 1999 (8) Tanbo et al, 1992 (9) Verlaenen et al, 1995 (11) Kozinszky et al, 2003 (13) Предизвикано породување / Induced labor Verlaenen et al, 1995 (11)	Зголемен ризик од раѓања со помала родилна тежина <sup>b</sup> / Increased risk of smaller birth weight <sup>b</sup> Jackson et al, 2004 (1) Squires & Kaplan, 2007 (3) Bergh et al, 1999 (7) Boulet et al, 1999 (8) Tanbo et al, 1992 (9) Doyle et al, 1992 (10) Verlaenen et al, 1995 (11) Koudstaal et al, 2000 (12) Koudstaal et al, 2000 (15) Мал плод за гестациска возраст (СГА) <sup>c</sup> / Small for gestational age (SGA) <sup>c</sup> Jackson et al, 2004 (1) Doyle et al, 1992 (10) Van Voorhis, 2006 (16) 5-min Апгар резултати <7 / 5-min Apgar score <7 Verlaenen et al, 1995 (11) Koudstaal et al, 2000 (12) Kozinszky et al, 2003 (13) Koudstaal et al, 2000 (15) Зголемен ризик од дефекти при раѓањето, хромозомски абнормалности и невообичаени траги на нарушување <sup>d</sup> / Increased risk of birth defects, chromosomal abnormalities and rare imprinting derangements <sup>d</sup> Squires & Kaplan, 2007 (3) Green, 2004 (4) Hansen et al, 2005 (6) Bergh et al, 1999 (7) Verlaenen et al, 1995 (11) Van Voorhis, 2006 (16)	Претпоставки за задоцнување во развојот / Suspected developmental delay Squires & Kaplan, 2007 (3) Strömberg et al, 2002 (5)

<sup>a</sup> Забелешка. Изборот е извршен пред пациентката да отиде на породување.<sup>a</sup> Note. Elective if performed before the patient went into labour.<sup>b</sup> Забелешка. Малата родилна тежина е родилна тежина која е  $\geq 500$ г и  $< 2500$ г.<sup>b</sup> Note. Low birth weight is birth weight  $\geq 500$ g and  $< 2500$ g.<sup>c</sup> Забелешка. Родилната тежина е под 10 проценти на националната референтна крива.<sup>c</sup> Note. Birth weight below the 10th percentile of the national reference curve<sup>d</sup> Забелешка. пр. Beckwith-Wiedemann, Angelman синдроми.<sup>d</sup> Note. eg. Beckwith-Wiedemann, Angelman Syndromes.

## Заклучок

Наодите од претходните студии се и смирувачки и позитивни. Тие не откриваат значајни разлики во раниот моторен, ментален и социјален развој. Ризик од неповолен акушерски, неонатален, когнитивен и моторен развој, карактеризиран кај доенчињата од АРТ методот, е контраверзно прашање. Поради тоа потребно е сите информации да им бидат достапни на паровите кои се заинтересирани за АРТ третманот. Се до минатата декада, истражувањата примарно се фокусирани на ефикасноста на разни АРТ методи како и стапките на абортуси или мултипли гестации (1). Потребно е понатамошно истражување од висок методолошки квалитет кај деца во развој и предшколска возраст. Успехот од раната интервенција е директно зависен од рано откривање и испитување кое му претходи на овој третман, и е исто така базирано врз изготвување на индивидуални програми и проценка на ефектите од третманот.

## Користена литература / References

1. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal Outcomes in Singletons Following In Vitro Fertilization: A Meta-Analysis. *Obstet Gynecol.* 2004; 103 (3): 551–63.
2. Reynolds MA, Schieve LA, Martin AJ, Jeng G, Maurizio M. Trends in Multiple Births Conceived Using Assisted Reproductive Technology, United States, 1997–2000. *Pediatrics.* 2003; 111 (5): 1159–62.
3. Squires J, Kaplan P. Developmental Outcomes of Children Born After Assisted Reproductive Technologies. *Infants & Young Children.* 2007; 20 (1): 2–10.
4. Green NS. Risks of Birth Defects and Other Adverse Outcomes Associated With Assisted Reproductive Technology. *Pediatrics.* 2004; 114 (1): 256–9.
5. Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnstrom O, Köster M, Stjernquist K. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population based study. *Lancet.* 2002; 359: 461–5.

## Conclusion

The findings of the previous studies are both reassuring and positive. There were no apparent crucial differences in the early motor, mental and social development. The risk of adverse obstetric, neonatal, cognitive and motor developmental outcomes in infants born after an ART treatment is, however, a controversial question. The data gathered in this literature review indicates that all information should be made available to couples seeking an Assisted Reproductive Technology (ART) treatment. Until the last decade, the researches have primarily focused on the efficacy of various ART methods and the rates of early pregnancy loss or multiple gestations (1). Future research of high methodological quality including the children with early development and pre-school age is needed. The success of the early intervention is directly dependent on the early detection and assessment that precedes this treatment and also is based on creating individual programs and evaluating the effects of the treatment.

6. Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk J.J. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects—a systematic review. *Hum Reprod.* 2005; 20 (2): 328–38.
7. Bergh T, Ericson A, Hillensjö T, Nygren K-G, Wennerholm U-B. Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982–95: a retrospective cohort study. *Lancet.* 1999; 354: 1579–85.
8. Boulet SL, Schieve LA, Nannini A, Ferre C, Devine O, Cohen B, Zhang Z, Wright V, Macaluso M. Perinatal outcomes of twin births conceived using assisted reproduction technology: a population-based study. *Hum Reprod.* 2008; 23 (8): 1941–8.
9. Tanbo T, Dale PO, Lunde O, Moe N, Abyholm T. Obstetric outcome in singleton pregnancies after assisted reproduction. *Obstet Gynecol.* 1992; 86: 188–92.
10. Doyle P, Beral V, Maconochie N. Preterm delivery, low birth weight and small-for-gestational-age in liveborn singleton babies resulting from in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1992; 7: 425–8.

11. Verlaenen H, Cammu H, Derde MP, Amy JJ. Singleton pregnancy after in-vitro fertilization: expectations and outcome. *Obstet Gynecol.* 1995; 86: 906–10.
12. Koudstaal J, Bruinse HW, Helmerhorst FM, Vermeiden JPW, Willemsen WNP, Visser GHA. Obstetric outcome of singleton pregnancies after in-vitro fertilization: a matched control study in four Dutch University hospitals. *Hum Reprod.* 2000; 15: 1819–25.
13. Kozinszky Z, Zadori J, Orvos H, Katona M, Pal A, Kovacs L. Obstetric and neonatal risk of pregnancies after assisted reproductive technology: a matched control study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003; 82: 850–6.
14. Hvidtjørn D, Grove J, Schendel DE, Væth E, Ernst E, Nielsen LF, Thorsen P. Cerebral Palsy Among Children Born After in Vitro Fertilization: The Role of Preterm Delivery – A Population-Based, Cohort Study. *Pediatrics.* 2006; 118: 475–82.
15. Koudstaal J, Bruinse HW, Helmerhorst FM, Vermeiden JPW, Willemsen WNP, Visser GHA. Obstetric outcome of twin pregnancies after in-vitro fertilization: a matched control study in four Dutch University hospitals. *Hum Reprod.* 2000; 15: 935–40.
16. Van Voorhis BJ. Outcomes From Assisted Reproductive Technology. *Obstet Gynecol.* 2006; 107: 183–200.
17. Klemetti R, Sevon T, Gissler M, Hemminki E. Health of children born as a result of in vitro fertilization. *Pediatrics.* 2006; 118 (5): 1819–27.
18. Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Greisen G, Rasmussen S, Andersen AN. Neurological sequelae in twins born after assisted conception: controlled national cohort study. *BMJ.* 2004; 329: 311–4.
19. Hvidtjørn D, Grove J, Schendel D, Sværke C, Schieve LA, Uldall P, Ernst E, Jacobsson B, Thorsen P. Multiplicity and early gestational age contribute to an increased risk of cerebral palsy from assisted conception: a population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2010; 25 (8): 2115–23.
20. Reid SM, Jaques AM, Susanto C, Breheny S, Reddihough DS, Halliday J. Cerebral palsy and assisted reproductive technologies: a case-control study. *Dev Med Child Neurol.* 2010; 52 (7): e161–6.
21. Hvidtjørn D, Schieve L, Schendel D, Jacobsson B, Sværke C, Thorsen P. Cerebral Palsy, Autism Spectrum Disorders, and Developmental Delay in Children Born After Assisted Conception – A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009; 163 (1): 72–83.
22. Middelburg KJ, Heineman MJ, Bos AF, Hadders-Algra M. Neuromotor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVF or ICSI—a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2008; 14 (3): 219–31.
23. Koivurova S, Hartikainen AL, Sovio U, Gissler M, Hemminki E, Jarvelin MR. Growth, psychomotor development and morbidity up to 3 years of age in children born after IVF. *Hum Reprod.* 2003; 18: 2328–36.
24. Nakajo Y, Fukunaga N, Fuchinoue K, Yagi A, Chiba S, Takeda M, Kyono K, Araki Y. Physical and mental development of children after in vitro fertilization and embryo transfer. *Reprod Med Biol.* 2004; 3: 63–7.
25. Leslie GI, Gibson FL, McMahon C, Cohen J, Saunders DM, Tennant C. Children conceived using ICSI do not have an increased risk of delayed mental development at 5 years of age. *Hum Reprod.* 2003; 18 (10): 2067–72.
26. Ponjaert-Kristoffersen I, Bonduelle M, Barnes J, Nekkebroeck J, Loft A, Wennerholm UB, Tarlatzis C, Peters C, Hagberg BS, Berner A, Sutcliffe AG. International Collaborative Study of Intracytoplasmic Sperm Injection–Conceived, In Vitro Fertilization–Conceived, and Naturally Conceived 5-Year-Old Child Outcomes: Cognitive and Motor Assessments. *Pediatrics.* 2005; 115; e283–e289.
27. Carson C, Kurinczuk JJ, Sacker A, Kelly Y, Klemetti R, Redshaw M, Quigley MA. Cognitive development following ART: effect of choice of comparison group, confounding and mediating factors. *Hum Reprod.* 2010; 25 (1): 244–52.



28. Leunens L, Celestin-Westreich S, Bonduelle M, Liebaers I, Ponjaert-Kristoffersen I. Cognitive and motor development of 8-year-old children born after ICSI compared to spontaneously conceived children. *Hum Reprod.* 2006; 21: 2922–9.
29. Goldbeck L, Gagsteiger F, Mindermann I, Strobele S, Izat Y. Cognitive Development of Singletons Conceived by Intracytoplasmic Sperm Injection or In vitro Fertilization at Age 5 and 10 years. *J Pediatr Psychol.* 2009; 34 (7): 774–81.
30. Gibson FL, Ungere JA, Leslie GI, Saunders DM, Tennant, CC. Development, behaviour and temperament: a prospective study of infants conceived through in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1998; 13 (6): 1727–32.