



Health of children born after the treatment of sterility with Assisted Reproduction Technology

Sławomir Wołczyński, Monika Zbucka, Monika Leśniewska

Department of Reproduction and Gynecological Endocrinology, Medical University in Białystok, Poland

Summary

Since the birth of Louise Brown in July 1978 and the birth of the first intracytoplasmic sperm injection (ICSI) child in January 1992 many couples with female-factor or male-factor infertility can be helped to overcome their infertility resulting in a delivery and birth of a child. Over a million children have been born from assisted conception worldwide. Newer techniques being introduced appear less and less 'natural', such as intracytoplasmic sperm injection (ICSI), but there is little information on these children beyond the neonatal period. This risk varied according to the patient's age, the type of ART procedure performed, the number of embryos transferred, and embryo availability. ART is associated with low increase

risk of congenital malformations, major birth defects and genetic and imprinting disorders.

(Pol J Endocrinol 2005; 6(56): 975-979)

Key words: Assisted Reproduction Technology, children, imprinting, congenital malformations



Sławomir Wołczyński
Department of Reproduction and Gynecological
Endocrinology, Medical University in Białystok,
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A,
15-276 Białystok, Poland

Zdrowie dzieci z ciąż po leczeniu technikami rozrodu wspomaganego medycznie

Sławomir Wołczyński, Monika Zbucka, Monika Leśniewska

Klinika Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej Akademii Medycznej w Białymstoku

Streszczenie

Szacuje się, że od urodzenia w 1978 roku Louise Brown i dziecka po ICSI bardzo dużo niepłodnych par zarówno z czynnikiem męskim jak i żeńskim może pokonać niepłodność i urodzić własne dziecko. Na całym świecie urodziło się ponad milion dzieci dzięki zastosowaniu technik rozrodu wspomaganego medycznie. Najnowsze techniki stają się coraz mniej naturalne, tak jak ICSI, ale wciąż mało jest informacji o dzieciach po ART. Wydaje się, że ryzyko urodzenia dziecka z problemami zdrowotnymi zależy od wieku przyszłych rodziców, rodzaju stosowanej procedury ART, liczby i jakości zarodków. ART są związane z nieznacznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych i dużych defektów zaburzeń genetycznych i epigenetycznych.

(Endokrynol Pol 2005; 6(56): 975-979)

Słowa kluczowe: rozród wspomagany medycznie, dzieci, imprinting, wady wrodzone



Sławomir Wołczyński
Klinika Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej
Akademii Medycznej w Białymstoku,
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A,
15-276 Białystok

W ostatnich dwudziestu latach leczenie niepłodności metodami rozrodu wspomaganego medycznie (ART Assisted Reproduction Technology) (inseminacja domaciczna, pozaustrojowe zapłodnienie, docytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika

do komórki jajowej, mrożenie zarodków, diagnostyka przedimplantacyjna) stało się powszechnym sposobem postępowania w klinice niepłodności. Mimo wieloletniej praktyki w ich stosowaniu metody te wzbudzają nadal wiele emocji zarówno

w sferze etyki jak i bezpieczeństwa ich stosowania.

Wydaje się, że we współczesnych społeczeństwach problem niepłodności narasta, około 20 – 25% par ma niezamierzone problemy z zajściem w ciążę, a około 10 – 15% par wymaga diagnostyki i leczenia. Problemy te już wpływają na zjawiska demograficzne w wielu krajach.

Przyczyn wzrostu problemów związanych z naturalnym poczęciem należy upatrywać nie tylko w uwarunkowaniach biologicznych, ale także społecznych. Polityka prorodzinna w wielu krajach nie zawsze promuje rodzicielstwo. Dziś kobieta odkłada decyzję o macierzyństwie, aż uzyskania stabilizacji zawodowej, finansowej, czyli poza okres największej fizjologicznej płodności. Z nieznanых przyczyn wzrasta odsetek mężczyzn z nieprawidłowymi parametrami nasienia, często krańcowo złymi.

Jedynym skutecznym postępowaniem w bardzo dużej grupie niepłodnych par jest zastosowanie tylko metod rozrodu wspomaganego medycznie. Najczęściej nie potrafimy leczyć specyficznych defektów powodujących niepłodność, ale techniki rozrodu wspomaganego medycznie mogą ominąć wiele barier uniemożliwiających poczęcie. Posiadanie własnego potomstwa przez pary, które jeszcze do niedawna nie miały żadnej szansy stało się faktem.

Szacuje się, że od urodzenia w 1978 roku Louise Brown, na całym świecie urodziło się ponad milion dzieci dzięki zastosowaniu technik rozrodu wspomaganego medycznie. W wielu krajach dzieci urodzone po leczeniu niepłodności metodami rozrodu wspomaganego medycznie stanowią 1-3% urodzeń i w najbliższych latach zgodnie z prognozami odsetek ten może wzrosnąć do 6%. Należy też odnotować, że w ostatnich latach nie dokonano żadnego postępu w leczeniu farmakologicznym (oprócz zaburzeń owulacji) czy operacyjnym niepłodności.

Wobec tak gwałtownego wzrostu zapotrzebowania i szerokiego stosowania metod rozrodu wspomaganego medycznie najważniejszym obecnym zadaniem jest dokonanie rzetelnej oceny wpływu stosowanych technik na zdrowie dzieci poczętych poza ustrojem. Wyniki rejestrów MRC Working Party on Children Conceived by in vitro Fertilization, Society for Assisted Reproductive Technology (SART) and The American Fertility Society pozwoliły zaakceptować metody rozrodu wspomaganego medycznie jako bezpieczne w odniesieniu do zdrowia potomstwa [1].

Przeprowadzenie długoletnich badań jest niezmiernie trudne logistycznie, wymaga dużych grup badanych do wykazania statystycznej istotności obserwowanych zmian. Z etycznego punktu widzenia trudno naznaczyć dzieci piętmem pochodzenia z tzw. próbowki i obserwować przez wiele lat. Wybranie grupy np. spośród utrzymującej kontakt z ośrodkiem spotka się z zarzutem nieprawidłowego wybrania grupy badanej. Dysku-

syjne jest również, jakimi parametrami oceniać stan zdrowia, bardzo trudno prawidłowo dobrać grupę kontrolną.

Mimo tych trudności po 2002 roku ukazało się kilka prac pozwalających wypracować pogląd o stopniu bezpieczeństwa stosowania metod rozrodu wspomaganego medycznie na zdrowie potomstwa. Wydaje się, że dziś jesteśmy znacznie bliżej do udzielenia odpowiedzi na pytanie, czy leczenie niepłodności technikami rozrodu wspomaganego medycznie (ART) zwiększa ryzyko powikłań zdrowotnych i jakich specyficznie u potomstwa leczonych par.

Z czysto teoretycznych rozważań można wskazać, co najmniej kilka czynników potencjalnie wpływających na zdrowie dzieci z ciąży po leczeniu niepłodności. Czynniki niezwiązanymi bezpośrednio z metodami rozrodu wspomaganego medycznie są:

- wiek kobiety, mężczyzny,
- przyczyny niepłodności (czynnik męski, endometrioza, niewyjaśnione przyczyny niepłodności, czynnik mechaniczny),
- genetyczne uwarunkowania niepłodności,
- przebieg ciąży,
- liczba płodów, zygotyczność płodów.

Czynniki związanymi z leczeniem metodami rozrodu wspomaganego medycznie są:

- stymulacja mnogiego jajczkowania,
- pobieranie komórek jajowych,
- pozaustrojowe zapłodnienie,
- docytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika do komórki jajowej,
- hodowla zarodka pozaustrojowo,
- czas hodowli poza ustrojem,
- rodzaj stosowanego podłoża,
- mrożenie zarodków,
- diagnostyka przeimplantacyjna,
- liczba i jakość przenoszonych zarodków.

Własne obserwacje, ale nie poparte żadnymi analizami, dzieci rodzących się od 18 lat w ośrodku białostockim wskazują, że nie ma większego ryzyka wystąpienia powikłań zdrowotnych u potomstwa dzieci urodzonych po leczeniu metodami rozrodu wspomaganego medycznie. Najgorsze własne doświadczenia dotyczą ciąży wielopłodowych.

Systematyczne badania pozwalają wykazać jednak, że laboratoryjne procedury na gametach, zarodkach i same uwarunkowania niepłodności mają wpływ na wystąpienie zaburzeń rozwoju płodowego i dalsze losy dzieci, ale stopień tego wpływu jest niewielki. Najważniejszym stwierdzonym czynnikiem ryzyka powodującym niekorzystne konsekwencje są ciąży wielopłodowe.

Pierwsze badania dzieci urodzonych z ciąży po leczeniu niepłodności metodami ART. bezpośrednio po urodzeniu pokazywały pewne tendencje przebiegu ciąży i rozwoju płodów. Wykazano, że częstość porodów przedwczesnych przed 37

tygodniem po IVF w ciążyach pojedynczych jest większa niż w ciążyach spontanicznych(N) [2, 3] średni czas trwania ciąży pojedynczej po IVF oceniono na 38,7 tyg a ciąży spontanicznej na 39,8 tyg. Według Verlaenen i wsp OR porodu przedwczesnego przed 37 tyg wynosi 1,6 [4].

Wzrasta też częstotliwość w tej grupie ryzyko małej masy urodzeniowej noworodków poniżej 2500 g IVF 11% / N 6% (5,2). Według Verlaenen i wsp średnia masa urodzeniowa dzieci po IVF wynosi 3175g a z ciąży spontanicznych 3393g [4]. Według Buitendijk i wsp. OR niskiej wagi urodzeniowej w populacji dzieci urodzonych po IVF wynosi 1,4 [6].

W 2002 roku opublikowane prace wskazały nieoczekiwanie, że ryzyko problemów zdrowotnych u dzieci z ciąży pojedynczych po metodach rozrodu wspomaganego jest wyższe niż dzieci z ciąży spontanicznych. Zaobserwowano, że u dzieci tych wyższe jest ryzyko mózgowego porażenia dziecięcego, porodu przedwczesnego, bardzo małej masy urodzeniowej [7, 8] oraz wystąpienia wad rozwojowych szczególnie układu sercowo – naczyniowego i mięśniowo – kostnego [9, 10]. Zastanawiający jest wzrost ryzyka wystąpienia mózgowego porażenia dziecięcego w ciąży pojedynczej po metodach rozrodu wspomaganego medycznie. Wzrost ten jest wyższy niż wynikałoby to z samego wzrostu ryzyka porodu przedwczesnego. Można próbować tłumaczyć ten wzrost albo problemami zaburzeń imprintingu, albo tzw. zjawiskiem zanikającego drugiego bliźniaka.

Leczenie metodami rozrodu wspomaganego medycznie wiąże się z dużym ryzykiem ciąży wielopłodowej. Spontaniczne ciąży bliźniacze obserwuje się z częstością 1,2%, trojacze z częstością 1‰, a po leczeniu niepłodności bliźniacze 20% lub nawet więcej, a częstość trojacznych zależy od liczby przenoszonych zarodków od 3% do 0,7%. Wzrasta też częstość wystąpienia ciąży wielopłodowych monozygotycznych. W niektórych badaniach wykazano 13-krotny wzrost częstości ciąży monozygotycznych po leczeniu niepłodności metodą docytoplazmatycznego wstrzyknięcia plemnika do komórki jajowej. Powszechnie wiadomo, że ciąży wielopłodowa wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego i wystąpienia powikłań w okresie noworodkowym, zgonu w okresie neonatalnym, zwiększonego ryzyka wad wrodzonych. Ciąża monozygotyczna prowadzi do jeszcze większego ryzyka powikłań. Ryzyko wystąpienia mózgowego porażenia dziecięcego rośnie wraz z liczbą płodów, ale jest podobne jak w grupie noworodków z ciąży wielopłodowych spontanicznych. Niewątpliwie ciąży wielopłodowe wiążą się z największym ryzykiem niekorzystnego wpływu na zdrowie i rozwój dzieci.

Ryzyko wystąpienia wad po pozaustrojowym zapłodnieniu wciąż wzbudza dużo kontrowersji.

Wśród przyczyn niepłodności mogących wpływać na ryzyko wystąpienia powikłań zdrowotnych u potomstwa rozważa się szczególnie czynnik męski. U większości pacjentów nie można wykazać przyczyny powodującej niepłodność męską. U około 1-5% niepłodnych mężczyzn przyczyną zaburzeń spermatogenezy są mikrodelecje w chromosomie Y. Oczywiście wstrzyknięcie plemnika z chromosomem Y do komórki jajowej powoduje przeniesienie niepłodności męskiej na dziecko płci męskiej. Wykazano, że mikrodelecjom w chromosomie Y towarzyszy zwiększona częstość występowania plemników pozbawionych chromosomu Y. Teoretycznie może to powodować zwiększoną częstość występowania zespołu Turnera, ale nie zaobserwowano tego w praktyce. Przy istniejącym czynnikiem męskim obserwuje się też zwiększona częstość występowania aberracji chromosomalnych w kariotypie pacjentów. W tej grupie aberracja może być przekazana potomstwu lub może wystąpić translokacja chromosomalna nie zrównoważona z poważnymi konsekwencjami u potomstwa.

Wrodzony brak nasieniowodów powoduje brak plemników w ejakulacie, ale spermatogeneza w jądrze przebiega prawidłowo. Najczęściej wrodzony brak nasieniowodów spowodowany jest nosicielstwem mutacji genu CFTR w jednym z alleli tego genu. Nosicielstwo identycznej mutacji u partnerki może spowodować wystąpienie u potomstwa pełnoobjawowej mukowiscydozy z prawdopodobieństwem 25%. Przeniesienie zmutowanego genu CFTR do potomka płci męskiej spowoduje również u niego wrodzony brak nasieniowodów.

Według stanowiska Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine 2004 pary leczone metodą mikroiniekcji plemnika do komórki jajowej powinny być poinformowane, że:

1. Plemniki są selekcionowane przez operatora a nie przez naturalne procesy – może rosnać ryzyko przeniesienia plemnika wadliwego.
2. Niektóre doniesienia dokumentują wzrost ryzyka wystąpienia aberracji chromosomów płciowych po ICSI.
3. ICSI może być związane z większym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych.
4. Dzieci urodzone po ICSI po pierwszym roku życia uzyskują niższe oceny w skali Bayley 9 ocena rozwoju dziecka. Różnice te wyrównują się w drugim roku życia.
5. Istnieje ryzyko przeniesienia niepłodności męskiej na męskie potomstwo (mikrodelecje Y). Sama procedura ICSI wydaje się, że nie zwiększa ryzyka wystąpienia mikrodelecji de novo.

Decyzja o zastosowaniu tej metody powinna być świadomą zgodą pacjentów z pełnym zrozumieniem ewentualnych konsekwencji na potomstwo [11].

Bonduelle M i wsp przedstawili wyniki diagnostyki prenatalnej w ciążyach z 1586 płodami [12]. U 97% płodów stwierdzono prawidłowy kariotyp.

1,4% płodów miało aberracje chromosomalne dziedziczone od rodziców, a 1,6% aberracje chromosomalne powstałe de novo w tym 0,6% dotyczyło chromosomów płciowych i 1% chromosomów autosomalnych. Ryzyko aberracji chromosomalnych w grupie par leczonych z zastosowaniem ICSI jest wyższe niż w populacji nieleczonej. W populacji nieleczonej ryzyko wystąpienia aberracji chromosomalnej de novo wynosi 0,45-0,8%, a dziedzicznych od rodziców aberracji 0,37- 0,45%. Wzrost ryzyka związany jest prawdopodobnie ze zwieszonym odsetkiem aberracji chromosomalnych w plemnikach przy istniejącym czynnikiem męskim.

Bonduelle M i wsp. przeanalizowali bezpieczeństwo ISCI w porównaniu do klasycznego zapłodnienia pozaustrojowego w aspekcie przebiegu okresu noworodkowego i dużych wad stwierdzanych w ciąży i po porodzie [13]. Duże wady autorzy definiowali jako wady zaburzające podstawowe funkcje życiowe lub wymagające korekty chirurgicznej. Ogólny odsetek wad stwierdzanych zarówno w czasie ciąży (ciąże zakończone samoistnie powyżej 20 tygodnia martwym porodem, zakończeniem ciąży ze wskazań na wady płodu), jak i po porodzie w grupie 2840 dzieci po ICSI i 2955 dzieci po IVF wynosił odpowiednio 4,2% i 4,6%. Badanie to wykazało, że mikroiniekcja plemnika do komórki jajowej nie zwiększa ryzyka poronienia, martwego urodzenia, zgonu po porodzie, wystąpienia dużej wady w porównaniu do zapłodnienia pozaustrojowego. Na ryzyko nie wpływała jakość plemników, czy źródło pochodzenia plemników (ejakulat, najądrze, jądro).

W badaniach wieloośrodkowych w Europie analizujących zdrowie i rozwój dzieci w wieku 5 lat stwierdzono wzrost częstości występowania wad w grupie ICSI (6,3%) w porównaniu do grupy IVF i grupy kontrolnej. Wady te nie były wykrywane w okresie neonatalnym, a ujawniały się później. W dużym odsetku wzrost częstości spowodowany był wzrostem częstości wad układu moczopłciowego i dotyczył chłopców 8,2%, a u dziewcząt pozostawał bez zmian 3,6% [14]. Oczywiście należy zastanowić się czy różnice nie są wywołane trudnościami w rozpoznaniu wad układu moczopłciowego u dziewcząt w tym wieku.

W badaniach retrospektywnych przeprowadzonych w Danii w 7 letnim okresie przeanalizowano problemy zdrowotne 442349 dzieci z ciąż pojedynczych spontanicznych i 6052 dzieci po IVF [15]. Stwierdzono, że częstość raków i białaczek, upośledzenia umysłowego, wad wrodzonych i zaburzeń rozwojowych nie różni się w obu grupach. Częstość chorób z zaburzeń imprintingu była nawet niższa w grupie po IVF. Odnotowano natomiast wzrost ryzyka wystąpienia mózgowego porażenia dziecięcego RR 1,8 (95% CI 1,2- 2,8) i wzrost ryzyka wystąpienia zaburzeń snu RR 2,0 (95%CI 1,2-3,3) w grupie dzieci urodzonych po pozaustrojowym zapłodnieniu.

Place i Engert oceniając rozwój psychomotoryczny, fizyczny i intelektualny dzieci z ciąż pojedynczych po ICSI, IVF, CS w wieku 5 lat nie stwierdzili różnic [16]. Olson i wsp. analizując rejestr wad w stanie Iowa stwierdzili wady po IVF u 6,2 % dzieci, u 5,0% po IUI i u 4,4% z ciąż spontanicznych (RR 1,30 CI 95% (1,0 – 1,67) po IVF i RR 1,11 CI 95% (0,67- 1,84) po IUI. Według autorów wzrost dotyczył głównie ryzyka wad sercowo – naczyniowych i układu mięśniowo – szkieletowego [17]. Stosowanie ICSI i mrożenie zarodków nie miały dodatkowego wpływu na ryzyko wystąpienia wad. Przyczyna wzrostu częstości wad według autorów pozostaje nieznana. Zarówno czynniki odpowiedzialne za wystąpienie niepłodności jak i czynniki związane z stosowaną technologią w czasie leczenia. Odsetek wad według autorów może być nawet większy, ale uważa diagnostyka prenatalna i terminacja ciąży zmniejsza odsetek wad wśród noworodków urodzonych. W przeprowadzonej przez Hansena i wsp. meta-analizie siedmiu prac spełniających kryteria badawcze wykazano statystycznie istotny wzrost ryzyka wad wrodzonych o 30–40% w porównaniu do dzieci z ciąż spontanicznych [18].

W ostatnich latach zauważono, że w krajowych rejestrach rzadkich schorzeń wywołanych zaburzeniami epigenetycznej regulacji DNA częstość występowania zespołów przekracza częstość porodów po pozaustrojowym zapłodnieniu w danym kraju. Wszystkie te obserwacje poczynione są na podstawie prac o charakterze case report Epigenetyczna modulacja aktywności DNA zachodzi w okresie zarodkowym, a więc tego typu zaburzenia są teoretycznie możliwe. Epigenetyczna modyfikacja polega na metylacji wysp CpG w promotorach jednego z alleli rodzicielskich i wyłączeniu jego ekspresji, wytwarzaniu niemeo RNA, modyfikacji histonów.

Dotychczas zidentyfikowano 75 genów ulegających imprintingowi czyli np. oba geny matczyne i ojcowski są funkcjonalne. Zaburzenie imprintingu powoduje wystąpienie takich chorób jak: zespół Angelmana, zespół Beckwith-Wiedemanna, retinoblastoma okresu dziecięcego, zespół Prader-Willego, zespół Russel-Silvera, a być może zaburzenie metylacji wysp CpG odpowiedzialne jest za wystąpienie niektórych form mózgowego porażenia dziecięcego, autyzmu i schizofrenii. Trzy badania na dwóch różnych kontynentach wykazały wzrost częstości wystąpienia zespołu Beckwith – Wiedemanna. Zespół ten charakteryzuje się wrodzonymi zaburzeniami prowadzącymi do makrosomii, makroglossii, organomegalii wad w regionie pośrodkowym ściany brzucha i predyspozycji do raków embrionalnych. Przyczyną wystąpienia jest utrata imprintingu grupy genów położonych na chromosomie 11p15. W 42% przypadków dochodzi do wadliwej metylacji promotorów genu MIM 604115, w 11% dochodzi do wadliwej metylacji promo-

torów genu MIM 103280, w 13% obu promotorów. W rejestrach dzieci po pozaustrojowym zapłodnieniu stanowią 4,6% dzieci z zespołem BWS [19].

W rejestrze angielskim na 146 dzieci z zespołem Beckwith – Wiedemanna odnotowano 6 dzieci po leczeniu technikami rozrodu wspomaganego medycznie (z częstości porodów po IVF należałoby oczekiwać 1,5). W USA w rejestrze stwierdzono 7 dzieci po IVF, czyli 4,6% (oczekiwana częstość 0,8%). Potwierdzono te obserwacje w rejestrze francuskim: na 149 dzieci z BWS sześć było po pozaustrojowym zapłodnieniu (oczekiwana częstość 1,94). Od 1993 roku do 2003 w USA odnotowano 341 dzieci z BWS, z czego 19 było po leczeniu metodami rozrodu wspomaganego medycznie (2 po inseminacji). Nie wykazano wpływu rodzaju podłoża sposobu hodowli i czasu prowadzenia na ryzyko wystąpienia zespołu.

Drugim bardzo rzadkim zespołem o potencjalnie większej częstości występowania po pozaustrojowym zapłodnieniu to zespół Angelmana, który charakteryzuje się opóźnieniem umysłowym, upośledzeniem ruchowym, brakiem rozwoju mowy. Przyczyną wystąpienia zespołu jest zaburzenie imprintingu genu położonego na chromosomie 15 prowadzącego do utraty funkcji matczynego allelu genu ligazy ubikwityny E3A. Przypuszcza się, że czynnikiem odpowiedzialnym za wystąpienie może być indukcja jajczkowania i doprowadzenie do owulacji złej jakości komórki jajowej, w której zaburzony jest proces metylacji DNA.

Epigenetyczne zaburzenia modulacji DNA mogą być również odpowiedzialne za mniejszą masę urodzeniową noworodków. U zwierząt po pozaustrojowym zapłodnieniu wzrasta masa urodzeniowa i udowodniono, że wywołane jest to zaburzeniami epigenetycznej modulacji genu IGF2.

Wyniki te budzą pewne obawy, bo w patogeniezie wielu chorób podejrzewane jest zaburzenie regulacji ekspresji genów.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że w grupie dzieci z ciążą po ART:

- ciążę wielopłodową są największym czynnikiem ryzyka niekorzystnego wpływu na dzieci,
- nieznacznie rośnie ryzyko wrodzonych anomalii chromosomalnych często zależnych od zmian chromosomalnych u rodziców i powstających de novo zależnych od jakości nasienia,
- nieznacznie rośnie ryzyko porodu przedwczesnego,
- nieznacznie rośnie ryzyko wystąpienia dużych wad płodu w większości zależnie od wieku matki, przyczyn niepłodności i chorób rodziców,
- rozwój psychomotoryczny dzieci jest prawidłowy, a opóźnienie może pojawić się jako efekt długiej hospitalizacji w oddziale neonatologicznym,

- prawdopodobnie rośnie ryzyko wystąpienia bardzo rzadkich schorzeń uwarunkowanych zaburzeniami epigenetycznej regulacji DNA.

Niestety nadal nie potrafimy wskazać, które czynniki związane z samą niepłodnością, a które związane z samą technologią leczenia powodują wzrost ryzyka wystąpienia omawianych problemów zdrowotnych u dzieci z ciążą po leczeniu niepłodności metodami ART.

Piśmiennictwo

1. In vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in the United States: 1990 results from the IVF-ET Registry. Medical Research International. Society for Assisted Reproductive Technology (SART), The American Fertility Society. *Fertil Steril*. 1992;1:15-24.
2. Olivennes F, Rufat P, Andre B et al. The increased risk of complication observed in singleton pregnancies resulting from in-vitro fertilization (IVF) does not seem to be related to the IVF method itself. *Hum Reprod*. 1993 ;8:1297-300.
3. Doyle P, Beral V, Maconochie N. Preterm delivery, low birthweight and small-for-gestational-age in liveborn singleton babies resulting from in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1992;3:425-8.
4. Verlaenen H, Cammu H, Derde MP et al. Singleton pregnancy after in vitro fertilization: expectations and outcome. *Obstet Gynecol*. 1995;6:906-10
5. Tan SL, Royston P, Campbell S et al. Cumulative conception and livebirth rates after in-vitro fertilisation. *Lancet*. 1992;339(8806):1390-4.
6. Buitendijk SE. Children after in vitro fertilization. An overview of the literature. *Int J Technol Assess Health Care*. 1999;1:52-65.
7. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C et al. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med*. 2002;10:731-7.
8. Stromberg B, Dahlquist G, Ericson A et al. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. *Lancet*. 2002; 359(9305):461-5.
9. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C et al. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med*. 2002;10:725-30.
10. Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M et al. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2002;5:1391-8.
11. 2004 Compendium os ASRM Practice Committee and Ethics Committee Reports.
12. Bonduelle M, Van Assche E, Joris H et al. Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod*. 2002;10:2600-14.
13. Bonduelle M, Ponjaert I, Steirteghem AV et al. Developmental outcome at 2 years of age for children born after ICSI compared with children born after IVF. *Hum Reprod*. 2003;2:342-50.
14. Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A et al. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod*. 2005;2:413-9.
15. Lidegaard O, Pinborg A, Andersen AN. Imprinting diseases and IVF: Danish National IVF cohort study. *Hum Reprod*. 2005;4:950-4
16. Place I, Englert Y. A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2003;6:1388-97.
17. Olson CK, Keppler-Noreuil KM, Romitti PA et al. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. *Fertil Steril*. 2005;5:1308-15.
18. Hansen M, Bower C, Milne E et al. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects—a systematic review. *Hum. Reprod* 2005; 20: 328 - 338.
19. Maher ER, Afnan M, Barratt CL. Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: Epigenetics, imprinting, ART and icebergs. *Hum Reprod* 2003; 18: 2508 - 2511.