

# Učestalost i vrsta logopedskih dijagnoza u djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom

---

Dagostin, Miriam

Master's thesis / Diplomski rad

2018

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Education and Rehabilitation Sciences / Sveučilište u Zagrebu, Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:158:771228>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-28**



*Repository / Repozitorij:*

[Faculty of Education and Rehabilitation Sciences - Digital Repository](#)



Sveučilište u Zagrebu

Edukacijsko – rehabilitacijski fakultet

Diplomski rad

**Učestalost i vrsta “logopedskih” dijagnoza kod djece  
začete medicinski potpomognutom oplodnjom**

Miriam Dagostin

Zagreb, rujan, 2018.

Sveučilište u Zagrebu

Edukacijsko – rehabilitacijski fakultet

Diplomski rad

**Učestalost i vrsta “logopedskih” dijagnoza kod djece  
začete medicinski potpomognutom oplodnjom**

Miriam Dagostin

Prof. dr. sc. Draženka Blaži

Zagreb, rujan, 2018.

## *Zahvale*

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Draženki Blaži na ljubavi prema logopediji koju mi je počela usađivati na prvom predavanju te što me sa svakim novim kolegijem i predavanjem tjerala da se iznova zaljubim u struku koju sam odabrala za svoj životni poziv. Hvala mentorici i na vođenju kroz izradu ovog diplomskog rada i na tome što je imala odgovor na svako moje pitanje, rješenje za svaku moju nedoumicu te još jedno hvala za velikodušno darovano vrijeme i pomoć.

Hvala i mladoj logopedici Antoniji Blaži na mnogim darovanim satima, savjetima, uputama, odgovorima i konkretnoj pomoći.

Zahvaljujem djelatnicama Logopedskog kabineta Blaži na tome što su učinile da nebrojeni sati provedeni među njihovim papirima budu iznimno ugodni.

Veliko hvala mom tati Mariu i mami Mariji koji su mi omogućili obrazovanje, ali i usadili mi radne navike od malih nogu, bez kojih ne bih dogurala do ovog trenutka. Hvala im na ljubavi, podršci, strpljenju, savjetima i još jednom - ljubavi.

Najveće hvala mom predivnom zaručniku Anti, koji je na svojim leđima ponio najveći teret ovog diplomskog rada i koji me „nosio“ i bio uz mene i kad je bilo najteže i kad je bilo najljepše. Hvala mu što je uvijek imao prave riječi podrške, motivacije i utjehe za mene, hvala mu što je za mene molio, u mene vjerovao i za mene navijao, hvala na beskrajnom strpljenju i bezuvjetnoj ljubavi. Hvala ti što jesi, Ante.

I još jedno hvala Onome koji me zamislio, ljubio i poznavao još od krila majčina. Hvala ti, Bože, na svim talentima koje mi je milošću Tvojom dano umnažati.

## **Izjava o autorstvu rada**

Potvrđujem da sam osobno napisala rad „*Učestalost i vrsta “logopedskih” dijagnoza kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom*“ i da sam njegova autorica.

Svi dijelovi rada, nalazi ili ideje koje su u radu citirane ili se temelje na drugim izvorima, jasno su označeni kao takvi te su adekvatno navedeni u popisu literature.

Ime i prezime: Miriam Dagostin

Mjesto i datum: Zagreb, 3. rujna 2018. godine

# **Učestalost i vrsta “logopedskih” dijagnoza kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom**

Miriam Dagostin

prof.dr.sc. Draženka Blaži

Sveučilište u Zagrebu, Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet, Odsjek za logopediju

## **Sažetak**

Medicinski potpomognuta oplodnja kontroverzna je tema, ali prisutnost tog medicinskog postupka sve je veća. Stoga je potrebno istražiti dugoročne ishode kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom prvenstveno radi informiranja osoba koje razmišljaju o pristupanju tom postupku, ali i stručnjaka koji tu metodu razvijaju, kao i radi onih koji se bave teškoćama koje iz tog postupka potencijalno proizlaze. Dio tih stručnjaka čine i logopedi koji se bave teškoćama na području komunikacije, jezika, govora, hranjenja i gutanja. Kako je količina literature posvećena teškoćama djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom u navedenim, “logopedskim” područjima relativno mala, ovaj istraživački diplomski rad ima za cilj ispitati učestalost i vrstu “logopedskih” dijagnoza koje se pojavljuju kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom. S obzirom na to da literatura izvještava kako mnoge teškoće djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom nastaju ne samo pod utjecajem postupaka medicinski potpomognute oplodnje, nego i zbog prenatalnih, perinatalnih i postnatalnih zbivanja, ispitana je i učestalost i vrsta neurorizika prisutnog kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom. Istraživanje je provedeno na uzorku od dvadeset i devetero djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom te je utvrđeno da su najučestalije vrste “logopedskih” dijagnoza kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom one na područje komunikacije te je komunikacijske teškoće imalo 55,2% ispitanika. Neurorizik je pronađen kod visokih 93,1% ispitanika, a najučestalijom vrstom neurorizika pokazale su se perinatalne teškoće koje je imalo 72,4% ispitanika. Ovaj istraživački diplomski rad deskriptivne je i preliminarne naravi te ne donosi nove uzročno-posljedične zaključke o povezanosti medicinski potpomognute oplodnje i “logopedskih” dijagnoza, nego izvještava o učestalosti i vrstama dijagnoza te opisuje do sad istražene posljedice (neuro)rizika kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom kako bi uputio na daljnja istraživanja tih pojava.

**Ključne riječi:** medicinski potpomognuta oplodnja, komunikacija, jezik, govor, neurorizik

# **The frequency and types of communication, language, speech, feeding and swallowing disorders in children conceived by medically assisted reproduction**

Miriam Dagostin

prof.dr.sc. Draženka Blaži

University of Zagreb, Faculty of Education and Rehabilitation Sciences, Department of Speech and Language Pathology

## **Abstract**

Medically assisted reproduction is a controversial topic, while the incidence of this medical procedure is becoming greater. Therefore, it is necessary to study the long-term outcomes in children conceived by medically assisted reproduction, primarily for the purpose of providing information for people who consider this procedure, but also for the experts who work on developing the method, as well as for those who deal with the disabilities that potentially stem from this procedure. A part of these experts are speech and language pathologists who deal with disorders of communication, language, speech, feeding and swallowing. Considering that the amount of literature dealing with disabilities of children conceived by medically assisted reproduction in the aforementioned field of communication, language, speech, feeding and swallowing is relatively small, this graduate thesis aims to study the frequency and types of communication, language, speech, feeding and swallowing disorders which appear in children conceived by medically assisted reproduction. In view of the fact that the literature suggests that many disabilities in children conceived by medically assisted reproduction appear not only under the influence of assisted reproductive technologies, but also because of prenatal, perinatal and postnatal factors, the frequency and types of neurorisk in these children had been studied too. The research had been conducted with a sample of twenty-nine children conceived by medically assisted reproduction. The results show that the most common diagnoses in children conceived by medically assisted reproduction are communication disorders, with 55.2% of the respondents having these disorders. Neurorisk was found in 93.1% of the respondents, while the most common type of neurorisk proved to be perinatal disorders, found in 72.4% of the respondents. This graduate thesis is of descriptive and preliminary nature and does not bring causal links nor conclusions about the correlation between medically assisted reproduction and communication, language, speech, feeding and swallowing disorders. Rather, it reports on the frequency and types of diagnoses and describes the consequences of the (neuro)risks that have been researched so far in children conceived by medically assisted reproduction, in order to show the need for further research on this topic.

**Key words:** medically assisted reproduction, communication, language, speech, neurorisk

# SADRŽAJ

I. UVOD .....	1
1. MEDICINSKI POTPOMOGNUTA OPLODNJA.....	2
1.1. Stimulacija ovulacije .....	3
1.1.1. Sindrom hiperstimulacije jajnika.....	4
1.2. Inseminacija.....	4
1.3. Izvantjelesna oplodnja ( <i>In vitro</i> fertilizacija - IVF).....	5
1.3.1. Intracitoplazmatsko injiciranje spermija (ICSI) .....	6
1.3.2. Embriotransfer (ET) .....	6
1.4. RAZLOZI PRISTUPANJA MEDICINSKI POTPOMOGNUTOJ OPLODNJI.....	7
1.4.1. Neplodnost.....	7
1.4.2. Dodatni razlozi pristupanja medicinski potpomognutoj oplodnji .....	8
1.5. MEDICINSKI POTPOMOGNUTA OPLODNJA U HRVATSKOJ I U SVIJETU .....	11
1.5.1. Broj godišnje provedenih postupaka medicinski potpomognute oplodnje.....	11
1.5.2. Dob u kojoj žene pristupaju postupcima medicinski potpomognute oplodnje.....	12
1.5.3. Vrste provedenih postupaka medicinski potpomognute oplodnje.....	15
1.5.4. Porast broja postupaka medicinski potpomognute oplodnje .....	16
1.5.5. Zakonska regulativa postupaka medicinski potpomognute oplodnje .....	17
1.6. DOSADAŠNJE SPOZNAJE O RAZVOJU DJECE ZAČETE MEDICINSKI POTPOMOGNUTOM OPLODNJOM .....	18
1.6.1. Razvoj općenito .....	18
1.6.2. Komunikacijski i jezično-govorni razvoj djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom.....	20
2. KOMUNIKACIJSKI I JEZIČNO - GOVORNI RAZVOJ .....	24
2.1. UREDNI KOMUNIKACIJSKI I JEZIČNO - GOVORNI RAZVOJ .....	24
2.2. NARUŠENI KOMUNIKACIJSKI I JEZIČNO - GOVORNI RAZVOJ .....	27
2.2.1. Prenatalni čimbenici rizika .....	28
2.2.2. Perinatalni čimbenici rizika .....	28
2.2.3. Postnatalni čimbenici rizika .....	29
2.2.4. Utjecaj neurorizika na komunikacijski i jezično-govorni razvoj.....	29
II. PROBLEM I CILJ ISTRAŽIVANJA.....	34
III. METODE ISTRAŽIVANJA.....	36
1. UZORAK .....	36
2. OPIS VARIJABLI.....	36
3. NAČIN PROVOĐENJA ISTRAŽIVANJA.....	38



IV. REZULTATI ISTRAŽIVANJA I RASPRAVA.....	39
1. DEMOGRAFSKI PODACI .....	39
1.1. Dob .....	39
1.1.1. Odnos dobi i dijagnoza.....	40
1.2. Spol.....	41
1.3. Mjesto rođenja.....	43
1.4. Redoslijed rođenja.....	43
2. OBITELJSKA ANAMNEZA .....	45
3. UČESTALOST I VRSTA “LOGOPEDSKIH” DIJAGNOZA KOD DJECE ZAČETE MEDICINSKI POTPOMOGNUTOM OPLODNJOM.....	48
4. NEURORIZIK.....	50
4.1. Prenatalni čimbenici rizika kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom.....	52
4.2. Perinatalni čimbenici rizika kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom .....	54
4.2.1. Porod carskim rezom.....	55
4.3. Postnatalni čimbenici rizika kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom .....	56
5. UČESTALOST VRSTA NEURORIZIKA PRISUTNIH U GRUPAMA “LOGOPEDSKIH” DIJAGNOZA KOD DJECE ZAČETE MEDICINSKI POTPOMOGNUTOM OPLODNJOM .....	60
6. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA.....	64
V. ZAKLJUČAK.....	65
VI. POPIS LITERATURE .....	67

# I. UVOD

S napretkom društva i medicine, sve je manje nerješivih problema. Tako ni nemogućnost da dijete nastane spolnim odnosom između buduće majke i oca, od pojave medicinski potpomognute oplodnje, više nije nerješiva. Međutim, često rješenje jednog problema dovodi do drugog te se pojavljuje potreba da se probleme na koje se nailazi, kao i njihova rješenja, kontrolira te da se predviđaju moguće posljedice. Navedeno se odnosi i na problem neplodnosti koji se danas rješava medicinski potpomognutom oplodnjom pa se ovaj rad bavi teškoćama, točnije, “logopedskim” dijagnozama koje se pojavljuju kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom te se zanima i za dodatne neurorizike to jest, teškoće koje tu djecu prate tijekom trudnoće, za vrijeme poroda i nakon njega, a mogu imati negativne posljedice na njihove razvojne ishode.

U ovom će se radu, dakle, prije svega dati teorijski uvod u medicinski potpomognutu oplodnju i sve njene vrste. Razložiti će se razlozi pristupanja tom postupku te će biti izneseni podaci o učestalosti provedbe i uspješnosti te metode, kao i zakonska regulativa iste u Hrvatskoj i u svijetu. Proučiti će se literatura koja se do sada bavila općim razvojnim ishodima djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom, ali i, u skladu s “logopedskim” interesima ovog rada, utjecaj medicinski potpomognute oplodnje na komunikacijski i jezično-govorni razvoj djece začete tom metodom. Kako će glavni interes ovog rada biti teškoće djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom upravo na području komunikacije, jezika i govora, u teorijskom će se dijelu iznijeti i, najprije uredan, a onda i narušeni razvoj komunikacije, jezika i govora, s naglaskom na (neuro)rizike koji dovode do teškoća u tom području razvoja. Nakon teorijske podloge, na temelju će se proučenog postaviti problemi, ciljevi i hipoteze na koje će se pokušati odgovoriti kroz istraživački dio ovog diplomskog rada pomoću uzorka ispitanika, prikupljanja podataka o njima i statističkom obradom tih podataka. Dobivene će se rezultate interpretirati u skladu s teorijskom podlogom pronađenom u literaturi i znanjem stečenim kroz studij logopedije.

# 1. MEDICINSKI POTPOMOGNUTA OPLODNJA

Život nastaje spajanjem muške i ženske spolne stanice. Nekada je to značilo da je uvjet za nastanak novog ljudskog života spolni odnos između muškarca i žene u fertilnoj dobi. Međutim, od 1978., kada je rođeno prvo “dijete iz epruvete”, život je moguće stvoriti i u laboratoriju. Takav se način začeća naziva medicinski potpomognutom oplodnjom (MPO), a nailazimo i na termin medicinski pomognuta oplodnja. Prema rječniku Međunarodnog odbora za nadziranje tehnologije potpomognute oplodnje (ICMART) i Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), medicinski potpomognuta oplodnja (eng. *medically assisted reproduction - MAR*) je “oplodnja do koje je došlo indukcijom ovulacije, kontroliranom stimulacijom jajnika, pokretanjem ovulacije, postupcima tehnologije potpomognute oplodnje te intrauterinom, intracervikalnom i intravaginalnom inseminacijom sjemena muža/partnera ili donora.” (Zegers-Hochschild i sur., 2009, str. 1523). Postupci tehnologije potpomognute oplodnje (eng. *assisted reproduction technology - ART*) koji se spominju u ovoj definiciji medicinski potpomognute oplodnje, prema istom rječniku Međunarodnog odbora za nadziranje tehnologije potpomognute oplodnje i Svjetske zdravstvene organizacije podrazumijevaju *in vitro* manipulaciju i muških i ženskih ljudskih spolnih stanica, ali i embrija, s namjerom postizanja trudnoće. Ovdje su uključeni *in vitro* oplodnja (eng. *in vitro fertilization - IVF*), prijenos embrija (eng. *embryo transfer - ET*), prijenos spolnih stanica u jajovod (eng. *gamete intrafallopian transfer - GIFT*), prijenos oplođene jajne stanice u jajovod (eng. *zygote intrafallopian transfer - ZIFT*), zaleđivanje spolnih stanica i embrija, doniranje jajnih stanica i embrija te zamjensko majčinstvo, a ne podrazumijeva potpomognutu inseminaciju. Međutim, Šimunić (2012a) u hrvatskoj terminologiji ne razdvaja tehnologiju potpomognute oplodnje (eng. *ART*) od pojma medicinski potpomognute oplodnje (eng. *MAR*), nego donosi samo pojam medicinski pomognute oplodnje (MPO) za koji smatra da podrazumijeva sve metode liječenja u kojima se pomaže da dođe do oplodnje, trudnoće i porođaja te ovdje ubraja intrauterinu (IUI) i intratubarnu inseminaciju (ITI), izvantjelesnu oplodnju (*in vitro* fertilizacija - IVF), intracitoplazmatsku mikroinjekciju spermija (ICSI) te prijenos gameta ili zigota u jajovod (GIFT, ZIFT). Koji će se postupak medicinski potpomognute oplodnje primijeniti većinom ovisi o razlozima pristupanja tom zahvatu (Šimunić, 2012a).

## 1.1. Stimulacija ovulacije

Stimulacija ovulacije obuhvaća pojmove indukcije ovulacije, kontrolirane stimulacije jajnika i pokretanje ovulacije spomenute u ranije navedenoj definiciji medicinski potpomognute oplodnje. Stimulacija ovulacije se uglavnom primjenjuje kod žena s ovulacijskom disfunkcijom, točnije kod neredovite ovulacije (oligoovulacija) ili njenog potpunog izostanka (anovulacija) na način da se ovulacija stimulira lijekovima koji sadrže određene hormone. Naime, pucanje folikula i, posljedično, sama ovulacija, u prirodnom su ciklusu potaknuti lučenjem hormona hipofize. Gonadotropin oslobađajući hormon (GnRH) je zajednički hormon za oslobađanje folikulostimulirajućeg hormona - FSH i luteinizirajućeg hormona - LH (Šimunić, 2001a). Folikulostimulirajući hormon potiče rast folikula u jajnicima, a luteinizirajući hormon, između ostalih svojih brojnih funkcija, potiče i ovulaciju. Ako je ovaj proces u određene pacijentice neometen, dovoljno je na temelju laboratorijskih testova utvrditi vrijeme najveće koncentracije luteinizirajućeg hormona (LH) koje je ujedno i vrijeme ovulacije te tada pristupiti daljnjim postupcima medicinski potpomognute oplodnje. O tome koji je planirani postupak potpomognute oplodnje, ovisit će hoće li se prirodno ovulirana jajna stanica aspirirati i oploditi *in vitro* ili će se pristupiti postupku inseminacije (oplodnja *in vivo*). Navedeni postupci bit će detaljnije razjašnjeni u nastavku ovog rada. Međutim, ako do ovulacije ne dolazi spontano, ona se može potaknuti na način da se pacijenticama daju pomno određene doze folikulostimulirajućeg hormona i luteinizirajućeg hormona. Lijekovi ne moraju sadržavati točno te hormone, nego na razne načine potiču njihovu sintezu i izlučivanje te održavaju njihovu neophodnu međusobnu ravnotežu potrebnu da bi došlo do ovulacije, ali i ostalih mikrouvjeta za oplodnju i uspješnu implantaciju. Dakle, metodama medicinski potpomognute oplodnje moguće je pristupiti u prirodnom ciklusu bez hormonske intervencije, ali i u modificiranom prirodnom ciklusu gdje se upotrebljava korionski gonadotropin (HCG) za završno sazrijevanje jajne stanice i određivanje vremena aspiracije te antagonist gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH-ang.) za prevenciju prijevremene ovulacije. Međutim, kada se primjene lijekovi za stimulaciju ovulacije (klomifen citrat, inhibitori aromataze, gonadotropini, analozi gonadotropin oslobađajućeg hormona, korionski gonadotropin ili agonisti gonadotropin oslobađajućeg hormona), kontrolu prijevremenog porasta luteinizirajućeg hormona (LH) i kontrolu završnog sazrijevanja i određivanja vremena aspiracije, govorimo o stimuliranom ciklusu (Radaković, 2012). Dok u prirodnom ciklusu sazrijeva samo jedan folikul, u stimuliranom ciklusu je cilj sazrijevanje većeg broja folikula

kako bi se dobio veći izbor za daljnje postupke medicinski pomognute oplodnje i povećala njihova uspješnost (Drakopoulos i sur., 2016).

### **1.1.1. Sindrom hiperstimulacije jajnika**

Opasnost koju donosi ljudsko uplitanje u samo nastajanje gameta, jest rizik od nastanka sindroma hiperstimulacije jajnika (eng. *ovarian hyperstimulation syndrome* - OHSS). Naime pod utjecajem korionskog gonadotropina (HCG) koji se daje u cilju stimulacije ovulacije, povećava se kapilarna propusnost te intravaskularna tekućina istječe u ekstravaskularni prostor pa se stvaraju nakupine tekućine u trbušnoj šupljini, u plućima ili nastaje potkožni izljev. Također, dolazi do promijenjene koncentracije krvi zbog gubitka tekućine, slabije prokrvljenosti organa, smanjenog stvaranja urina, oštećenja funkcije jetre i bubrega te poremećaja zgrušavanja krvi s tromboembolijom (Kasum, 2012). Postoje umjereni i teški oblici ovog sindroma te se simptomi kreću od mučnine, boli i povećanih jajnika, preko otežanog disanja, oligurije, povraćanja, proljeva i vode u plućima do sindroma respiratornog distresa, zatajenja bubrega i venske tromboze (Rizk i Aboulghar, 1999 prema Kasum, 2012). U cilju prevencije, važno je prepoznati pacijentice rizične za pojavu ovog sindroma te individualizirati vrstu i dozu stimulatora ovulacije.

## **1.2. Inseminacija**

Šimunić (2012a) razlikuje intrauterinu inseminaciju (IUI) i intratubarnu inseminaciju (ITI). Također, inseminacija se može vršiti sjemenom supруга (eng. *artificial insemination husband* - AIH) ili sjemenom darovatelja (eng. *artificial insemination donor* - AID). Sjeme darovatelja se koristi kada nije moguće koristiti spolne stanice jednog od partnera ili kada se medicinski potpomognutoj oplodnji pristupa radi izbjegavanja prijenosa teške nasljedne bolesti na dijete. Ovaj se postupak naziva heterologna oplodnja, nasuprot pojmu homologne oplodnje u kojoj se koristi sjeme partnera. Hrvatski Zakon o medicinski pomognutoj oplodnji (NN 86/12) u slučaju heterologne oplodnje postupku intrauterine inseminacije daje prednost nad ostalim metodama medicinski potpomognute oplodnje.

Inseminacija je najčešća metoda izbora u slučaju nerazjašnjene (idiopatske) neplodnosti, cervikalnog čimbenika, muškog čimbenika neplodnosti ili blage endometrioze (Šimunić, 2012a). Princip ove metode je u vrijeme ovulacije, na mjesto moguće oplodnje, dovesti spermije. U slučaju da je razlog pristupanja postupku inseminacije muški čimbenik neplodnosti što uglavnom uključuje lošiju kvalitetu i/ili kvantitetu spermija, prije same

inseminacije, sjeme se priprema u laboratoriju kako bi se povećala njegova gustoća i kvaliteta (Šimunić, 2001b). Ako čimbenik neplodnosti dolazi sa ženske strane, onda je cilj postupka inseminacije fizički zaobići te čimbenike, međutim, prohodnost jajovoda je neizostavan preduvjet (Šimunić, 2012b). Inseminacija se može izvršiti u prirodnom ciklusu, ali po potrebi i ovisno o uzroku neplodnosti, prije same inseminacije, vrši se i stimulacija ovulacije (Radaković, 2012). U tom slučaju, zbog velike mogućnosti sazrijevanja više od jednog folikula, a nemogućnosti da se *in utero* kontrolira koliko će se jajnih stanica i spermija susresti i oploditi, raste mogućnost/rizik za višeploidnu trudnoću (Dickey i sur., 2005). Naime, Dickey i sur. (2005) u američkoj studiji 4062 ciklusa intrauterine inseminacije u kombinaciji sa stimulacijom ovulacije, navode postotak od 24,9% višeploidnih trudnoća. Šimunić (2012a) navodi da se u Europi obavi oko sto pedeset tisuća inseminacija godišnje te da je učestalost blizanaca 10%, a trojaka 1-2%. Ako se želi izbjeći višeploidna trudnoća, a stimulacijom ovulacije se dobije više zrelih folikula, ponekad se promijeni plan i umjesto inseminacije, pristupa se aspiraciji folikula i potom *in vitro* oplodnji (Šimunić, 2001b).

### **1.3. Izvantjelesna oplodnja (*In vitro* fertilizacija - IVF)**

Ova se vrsta oplodnje vrši potpuno izvan tijela te je nazvana *in vitro* jer se muška i ženska spolna stanica sjedinjuju u staklenoj petrijevoj zdjelici (lat. *vitro* = staklo). Na ovaj se način zaobilaze sve prepreke koje su eventualni uzrok neplodnosti, uključujući neprohodne jajovode koje intrauterina i intratubarna inseminacija ne mogu zaobići. Međutim, izvantjelesna oplodnja je zadnji odabir liječenja, tek kada ciljano liječenje i pasivniji postupci nisu dali rezultate (Šimunić, 2012c).

Prije pristupanja ovoj vrsti oplodnje potrebne su brojne pripreme. Prvenstveno uzimanje anamneze para koji želi pristupiti izvantjelesnoj oplodnji, opći i ginekološki pregled te brojne pretrage (laboratorijske, ultrazvuk i slično), kao i preventivne mjere koje će poboljšati uspjeh zahvata (promjena štetnih životnih navika) te eventualni kirurški zahvati i lijekovi u svrhu rješavanja mogućih prepreka za oplodnju (patoloških promjena jajnika, jajovoda i uterusa, spolno prenosivih bolesti, pretilosti, policističnih jajnika, endometrioze) (Šimunić, 2012c). Ono što prethodi samoj *in vitro* oplodnji jest predviđanje ili stimulacija ovulacije, kontrola rasta više folikula, aspiracija zrelih jajnih stanica te priprema jajnih stanica i sjemena u laboratoriju (Šimunić, 2001b). Kada se u prirodnom ili stimuliranom ciklusu dobiju zreli folikuli te se njihova zrelost utvrdi prirodnim ili kliničkim pokazateljima ovulacije ili pak pomoću ultrazvuka, jajne stanice se aspiriraju transvaginalnim ultrazvukom.

Tako dobivene jajne stanice odlaze na kontrolu i obradu kod biologa kako bi se selektirale s obzirom na zrelost i kvalitetu. Spermiji se pak dobivaju iz ejakulata ili urina te također prolaze analizu čiji su parametri; volumen ejakulata, broj pokretnih spermija, broj nepokretnih spermija, ukupan broj spermija, kinetička sposobnost i morfologija te se obrađuju na način da se odvajaju pokretni od smanjeno pokretnih ili nepokretnih spermija. Kada su na neki od navedenih načina napokon dobivene muška i ženska spolna stanica te su selektirane one najbolje kvalitete, pristupa se njihovom ujedinjavanju unutar hranjivog medija (Šimunić, 2001b).

### **1.3.1. Intracitoplazmatsko injiciranje spermija (ICSI)**

U slučajevima teže neplodnosti, kao što su to teška oligoastenozoospermija, astenozoospermija i oligozoospermija, dakle kada spermija nema dovoljno ili nisu dovoljno pokretni da bi oplodili jajnu stanicu čak niti kada su dovedeni s njom u jedan mililitar (ili u slučaju mikrodropske tehnike - u dvadeset pet mikromililitara) hranjivog medija, potrebna im je dodatna pomoć u smislu izravnog uvođenja jednog spermija u citoplazmu jajne stanice. S obzirom da se kod nekih od navedenih vrsta muške neplodnosti, u ejakulatu uopće ne nalaze spermiji ili je pak broj tih spermija premali, spermiji se za potrebe ovog postupka mogu pribaviti i kirurškim zahvatima direktno iz testisa. Postoji nekoliko vrsta takvih zahvata, a to su perkutana epididimalna aspiracija sperme - PESA, mikroskopska epididimalna aspiracija sperme - MESA i testikularna ekstrakcija sperme - TESA (Kaštelan i Hauptman, 2012). Kada se do spermija dođe te se isti obrade i proberu u laboratoriju, pristupa se intracitoplazmatskom injiciranju spermija (ICSI). Taj se postupak vrši pomoću visokotehnološke opreme koja uključuje staklene mikropipete pomoću kojih se, ispod mikroskopa, jednom mikropipetom pridržava jajna stanica, a drugom se mikropipetom injicira spermij unutar jajne stanice (Šimunić, 2001b).

### **1.3.2. Embriotransfer (ET)**

Kada su muška i ženska spolna stanica spojene na jedan od prethodno opisanih načina, kreće daljnji razvoj oplodene jajne stanice koja se sada zove zigota te se taj razvoj još neko vrijeme odvija *in vitro*. Zigota sadrži muški i ženski pronukleus čije se membrane raspadaju i njihovi se kromosomi spajaju te se nastavlja dioba. Dvadeset i četiri sata nakon oplodnje, od jednostanične zigote nastaje dvostanični zametak. Dva dana nakon oplodnje, zametak ima šest do osam blastomera (stanice nastale ranim diobama zigote koje ne rastu, nego se diobama smanjuju), a za tri do četiri dana nakon oplodnje nastaje morula koja ima od šesnaest do

trideset i dvije totipotentne stanice, što znači da svaka od njih može stvoriti cijeli organizam. Međutim, već u 16-staničnoj moruli blastomere se vežu čvršćim vezama, zametak postaje kompaktniji i prestaje totipotentnost te petog dana od oplodnje nastaje blastocista koja se izdiferencirala u trofoblast koji je ishodište posteljice, te embrioblast iz kojeg se razvija fetus (Škrablin, 2012). Peti je dan ujedno krajnji rok za embriotransfer jer je ono što slijedi u prirodnom razvoju zametka implantacija u endometriju maternice (Marsh i sur., 2012), ali embriotransfer se može učiniti i dva ili tri dana nakon aspiracije i oplodnje kada embrij obično ima četiri do osam stanica (Bastu i sur., 2013).

Sam embriotransfer se vrši pomoću katetera. U kateter se pod mikroskopom aspiriraju zametci tako da se nalaze između dva mjehurića zraka kako se ne bi oštetili ili izgubili tijekom prijenosa. Kateter se uvodi u maternicu te se zametci ondje istiskuju gdje još dva do tri dana slobodno plivaju dok se ne implantiraju (Stanić, 2012).

U postupcima medicinski potpomognute oplodnje često je cilj dobiti više od jednog zametka kako bi se povećale šanse za postizanje trudnoće. U maternicu je pak dopušteno prenijeti maksimalno dva embrija (eng. *double embryo transfer - DET*), eventualno tri u posebnim slučajevima. Ostali dobiveni zametci mogu se smrznuti te čuvati za neki od sljedećih pokušaja medicinski potpomognute oplodnje ili se mogu darovati drugom bračnom paru (Zakon o medicinski pomognutoj oplodnji, NN 86/12, čl. 7.). Iako je najčešća praksa prijenos dva embrija, posljednjih se godina uslijed sve više istraživanja koja ukazuju na rizičnost višeplođnih trudnoća, sve češće pristupa prijenosu jednog embrija (eng. *single embryo transfer - SET*) (Calhaz-Jorge i sur., 2017).

## **1.4. RAZLOZI PRISTUPANJA MEDICINSKI POTPOMOGNUTOJ OPLODNJI**

### **1.4.1. Neplodnost**

Plodnost čovjeka sastoji se od savršene koordinacije i međudjelovanja muških i ženskih hormona koji potiču događaje, promjene i procese u muškom i ženskom tijelu koji stvaraju idealne preduvjete za nastanak novog života. Međutim, u ovako kompleksnom procesu, dovoljna je i vrlo mala nepravilnost da znatno oteža ili čak onemogućí nastanak novog života. Stoga će se u ovom odlomku iznijeti neki uzroci neplodnosti jer se zbog tog stanja parovi najčešće i odlučuju za metode medicinski potpomognute oplodnje. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, neplodnost se dijagnosticira kada par nije postigao



trudnoću unutar dvanaest mjeseci redovitih, nezaštićenih spolnih odnosa (Zegers-Hochschild i sur., 2009). Razlozi za nemogućnost postizanja trudnoće, mogu doći i s muške i sa ženske strane. Bauman (2009) kao uzroke neplodnosti kod žena navodi: 1) ovulacijsku disfunkciju (genetske čimbenike, bolesti nadbubrežne žlijezde, autoimune uzroke, hiperandrogenemija, kemoterapija, radioterapija, gubitak tjelesne težine, bolesti hipofize, pretjerana tjelovježba, bolesti štitnjače, lijekovi, narkotici), 2) tubarne čimbenike (upalna bolest zdjelice, prethodna/e izvanmaternična/e trudnoća/e, endometriozna, peritubarne i periovarijske priraslice), 3) cervikalne čimbenike (neodgovarajuća sluz, cervicitis, antispermalna antitijela) te 4) uterine čimbenike (miomi, kongenitalne malformacije, intrauterine adhezije). Šimunić (2012b) žensku neplodnost navodi kao uzrok za izostanak trudnoće u 35% do 50% slučajeva. U 30% slučajeva je to samostalan čimbenik neplodnosti, dok je u 20% slučajeva udružen s muškim čimbenikom neplodnosti. Kod muškaraca, Kaštelan i Hauptman (2012) uzroke neplodnosti dijele na; **1) pretestikularne uzroke** - poremećaje koji utječu na os hipotalamus-hipofiza-testis, na primjer tumori hipofize, traume glave ili štetno djelovanje lijekova, **2) testikularne uzroke** - nedostatak testisa, testikularnu disgenezu, genetske poremećaje, traumu, torziju testisa, postupalne promjene, sistemne bolesti, vaskularne ozljede testisa pri operaciji te vanjske čimbenike - lijekove, kemoterapiju, pušenje, zračenje, vrućinu, varikokelu to jest, proširenje vanjskog spleta testisa te idiopatske uzroke i **3) posttestikularne uzroke** - opstrukciju ejakulacijskog kanala i poremećaje ejakulacije. Glavna posljedica ovih uzroka jest neplodnost, ali neka od navedenih stanja na razne načine mogu biti štetna i opasna za osobe koje boluju od njih, stoga ih je potrebno liječiti. Neke se uzroke može liječiti medikamentoznom terapijom, dok su za neka stanja potrebne kirurške intervencije. Ako cilj nije samo ukloniti uzrok neplodnosti i njegove potencijalne opasnosti za opće zdravlje osobe, nego se želi postići rođenje zdravog djeteta, najčešće se pristupa metodama medicinski potpomognute oplodnje kojom se na prethodno opisane načine liječe ili zaobilaze navedeni uzroci neplodnosti.

#### **1.4.2. Dodatni razlozi pristupanja medicinski potpomognutoj oplodnji**

Kao što je navedeno, najčešći razlog pristupanja medicinski potpomognutoj oplodnji su gore navedeni uzroci neplodnosti. Međutim, postavlja se pitanje koji su uzroci tih uzroka i postoji li općenitije objašnjenje potrebe za medicinskom intervencijom u nečem tako prirodnom kao što je nastanak novog života? Odgovor bi se mogao kriti u promjenama koje donosi moderno doba. Naime, ljudi su sve izloženiji raznim okolinskim štetnim utjecajima koji su prvenstveno posljedica razvoja industrije. Taj ih nagli razvoj izlaže raznim kemijskim

tvarima koje se nalaze u hrani, vodi, zemlji, zraku, ukratko; svuda oko njih i djeluju na njih na znane i neznane načine. Kako bi se liječile posljedice štetnih utjecaja koriste se brojni lijekovi koji su samo još jedan u nizu kemijskih utjecaja na ljudski organizam. Također, razvoj tehnologije okružio je ljude nevidljivim, ali vrlo štetnim zračenjima. To su samo neki od razloga koji mogu dovesti do stanja navedenih u prethodnom odlomku te posljedično do neplodnosti (Bentley, 2000).

Osim toga, vrlo značajan čimbenik koji dovodi do potrebe za medicinski potpomognutom oplodnjom jest odgađanje rađanja. Taj je fenomen također posljedica promjena koje donosi moderno doba, primarno u svjetonazorskom i socioekonomskom pogledu. Naime, usporedno s borbom za ženska prava, žene su dobile i mnoge nove obaveze. Danas društvo od žena i žene od sebe samih očekuju postizanje visokog obrazovanja te gradnju karijere. Nažalost, često je teško spojivo graditi karijeru i obitelj istovremeno. Svjetske i državne vlasti toga postaju svjesne tek uslijed značajnog demografskog pada te tada predlažu pronatalitetne mjere (Europski parlament, 2008) prvenstveno u smislu osiguravanja financijske sigurnosti kako bi se parovi lakše odlučili na reprodukciju. Ovakve mjere su znanstveno utemeljene jer je jedan od najčešćih razloga za odgađanje trudnoće potreba za financijskom stabilnosti. Taj razlog su u istraživanju Hammarberga i Clarkea (2005) žene starije od trideset pet godina koje su zatražile pomoć klinika za medicinski potpomognutu oplodnju, navodile u 35% slučajeva kao razlog za odgađanje trudnoće. Jedini češće navođeni razlog, u 50% slučajeva, bio je to što ranije žene nisu imale partnera, međutim, na taj razlog državne vlasti teže mogu utjecati. Europski parlament (2008) kao mjeru za smanjenje demografskog pada navodi i medicinski potpomognutu oplodnju. Također, Randić (2009) za zemlje s nepovoljnom demografskom slikom, u koje ubraja i Hrvatsku, predlaže informiranje i senzibiliziranje javnosti kako bi bilo što manje odgađanja rađanja. Napominje da je dužnost takvih država provođenje propopulacijske politike koja, osim socijalnih i ekonomskih mjera, uključuje i liberalnije zakone o medicinski potpomognutoj oplodnji.

Ono što je u vezi s odgađanjem rađanja problematično u biološkom i medicinskom pogledu jest opadanje plodnosti s godinama. Žene nažalost često nisu svjesne da je njihova plodnost na vrhuncu između dvadesete i tridesete godine života kada ih se većina još intenzivno bavi obrazovanjem i gradnjom karijere (Carolan, 2007). Od trideset druge godine života plodnost žene je u opadanju, a nakon trideset osme godine života, bilježi se nagli pad plodnosti (Šimunić, 2012d). Naime, žena se rađa s konačnim brojem jajnih stanica te se taj broj kroz život neprestano smanjuje. Već u intrauterinom razdoblju, žena, tada još fetus, već

ima sedam milijuna folikula. Međutim, taj se broj do menopauze trajno smanjuje te tu pojavu nazivamo atrezija folikula. Pred rođenje ta je pojava najizraženija te se djevojčica rađa s dva milijuna folikula, a oko prve menstruacije (menarha) ima ih oko tristo tisuća. U svakom menstrualnom ciklusu sazrijeva dvadesetak folikula od kojih samo jedan ovulira. Procjenjuje se da žena u životu ima četiristo do četiristo pedeset ovulacija za koje se utroši oko deset tisuća folikula. Uz to se događa i prirodni proces propadanja jajnih stanica pa do trideset pete godine života broj folikula pada na dvadeset pet tisuća, a do četrdesete godine na deset tisuća folikula. Od tih preostalih jajnih stanica, sve je manje onih kvalitetnih jer se u svakom menstrualnom ciklusu folikuli za sazrijevanje i ovulaciju biraju metodom probira onih kvalitetnijih pa, kako vrijeme odmiče, ima sve manje kvalitetnih folikula koji osiguravaju uspješno postizanje trudnoće i zdravorođeno dijete (Šimunić, 2012d). O opadanju kvalitete jajnih stanica, govori i podatak da s godinama života raste broj vrlo rano izgubljenih trudnoća koje se u tom slučaju niti ne otkriju. Razlozi gubitaka vrlo ranih trudnoća su uglavnom kromosomske nepravilnosti sadržane u jezgri jajne stanice, a ta je situacija vjerojatnija kod folikula smanjene kvalitete. Kako te trudnoće završe prije nego je žena uopće saznala za njih, to dodatno smanjuje brojeve u podacima o fekunditetu (prosječnom broju mjeseci potrebnom da spolno aktivan par postigne trudnoću), a povećava brojke u podacima o neplodnosti (Holman i sur., 2000). Kod muškaraca plodnost traje nešto dulje, točnije, opadanje kvalitete i količine spermija je značajno iza četrdeset druge godine života (Šimunić, 2012d), iako prema nekim istraživanjima i muška plodnost počinje opadati između trideset pete i trideset devete godine života, dok se od trideset devete godine nadalje bilježi godišnje opadanje plodnosti od 21% do 23% (Matorras i sur., 2011).

Postoji još jedan specifični razlog pristupanja medicinski pomognutoj oplodnji. Nove spoznaje u genetici i metodama potpomognute oplodnje, otvorile su mogućnost da roditelji, koji su nositelji nasljedne bolesti koja bi se neizbježno prenijela na njihove potomke, ipak dobiju zdravo dijete. U tom je slučaju potreban donator, to jest darivateljica jajne stanice. Naime, određene nasljedne bolesti se prenose isključivo preko majke, točnije, preko njenih mitohondrija sadržanih u citoplazmi jajne stanice pa je cilj izbjeći sudjelovanje tih mitohondrija u stvaranju novog života. Kako bi željeno dijete ipak imalo genetski materijal svojih roditelja, uzima se jezgra jajne stanice majke i unosi u citoplazmu jajne stanice zdrave darivateljice te se s tom novonastalom jajnom stanicom pristupa daljnjem procesu medicinski potpomognute oplodnje. Međutim, ovo je još relativno nova, neistražena i kontroverzna metoda pod nazivom “*three-parent IVF*” (Amato i sur., 2014).

## **1.5. MEDICINSKI POTPOMOĞNUTA OPLODNJA U HRVATSKOJ I U SVIJETU**

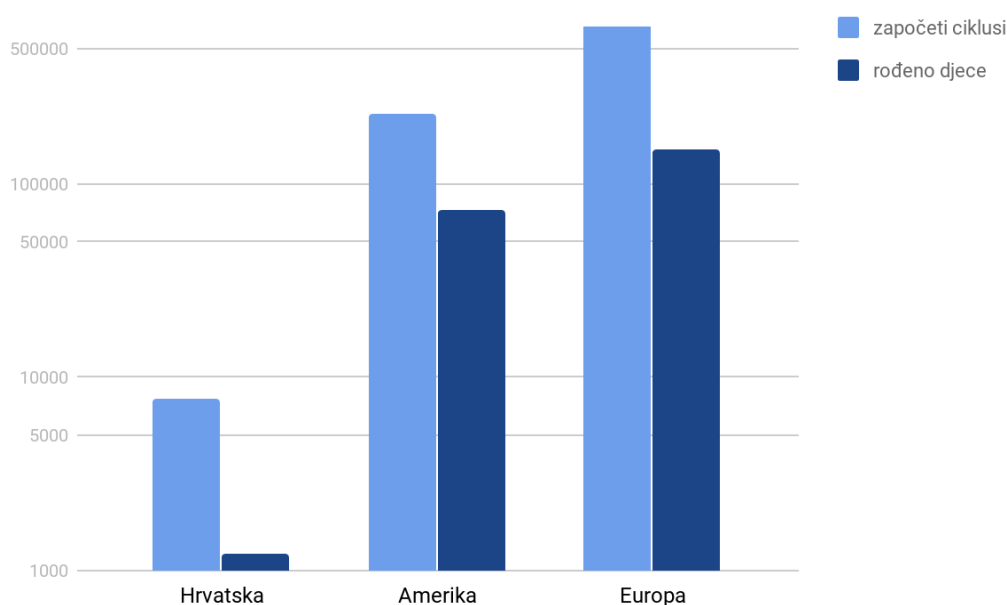
Prvo dijete rođeno iz postupka medicinski potpomognute oplodnje bila je Louise Brown, rođena 25. srpnja 1978. godine u Oldhamu, u Engleskoj. Pioniri medicinski potpomognute oplodnje koji su to omogućili bili su biolog i fiziolog Robert Edwards i ginekolog Patrick Steptoe. Edwards je 2010. godine dobio i Nobelovu nagradu u fiziologiji ili medicini za razvoj izvantjelesne oplodnje (Johnson, 2011). Samo pet godina i tri mjeseca kasnije, 25. listopada 1983. godine, rođen je Robert Veriga, prvo hrvatsko dijete začeto medicinski potpomognutom oplodnjom. Tako je Hrvatska došla na visoko sedmo mjesto prema redosljedu zemalja u kojima je uspješno obavljena medicinski potpomognuta oplodnja (Šimunić i sur., 2012).

### **1.5.1. Broj godišnje provedenih postupaka medicinski potpomognute oplodnje**

Trideset i tri godine nakon prvog postupka medicinski potpomognute oplodnje provedenog u Hrvatskoj, točnije, u 2015. godini, u Hrvatskoj je započeto 7743 ciklusa, od kojih je provedeno 7199 postupaka medicinski potpomognute oplodnje. Postotak postupaka koji su došli do faze transfera iznosi 62,9% (4531 transfer), od kojih je njih 1413 (31,2%) rezultiralo trudnoćom iz kojih je rođeno 1235 djece, što čini 17,2% od ukupno započetih ciklusa (Zavod za transplantaciju i biomedicinu, 2017). Za usporedbu, prema nacionalnom izvješću koje je objavio američki Centar za kontrolu bolesti i prevenciju (eng. *Centers for Disease Control and Prevention*), te iste 2015. godine je u Sjedinjenim Američkim Državama započeto 231 936 ciklusa, od kojih je 182 154 (78,5%) došlo do faze transfera te su oni rezultirali sa 72 913 novorođenčadi što čini 31,4% od započetih ciklusa (Centers for Disease Control and Prevention, 2017). Što se tiče Europe, rezultati za 2015. godinu nisu dostupni, nego je najrecentniji izvještaj Europskog udruženja za ljudsku reprodukciju i embriologiju (ESHRE) za 2013. godinu. U toj godini u Europi je započet 686 271 ciklus medicinski potpomognute oplodnje. Ono što otežava usporedbu s hrvatskim i američkim brojkama jest to što u europskom izvještaju nisu iznesene skupne brojke, nego se razdvajaju podaci o različitim metodama medicinski potpomognute oplodnje. Međutim, iz europskih podataka je moguće iščitati da je od 409 887 ciklusa započetih s ciljem izvantjelesne oplodnje ili intracitoplazmatskog injiciranja spermija i od 108 976 odmrznutih embrija, rođeno 149 466 djece što čini 21,8% od započetih ciklusa. (Calhaz-Jorge i sur., 2017). Međutim, u navedeni broj rođene djece nisu ubrojena rođena djeca začeta metodom intrauterine inseminacije jer se

prema inozemnoj terminologiji intrauterina inseminacija ne smatra tehnologijom potpomognute oplodnje (eng. *assisted reproduction technology - ART*) iz razloga što se ne manipulira s obje spolne stanice, nego spada pod širi pojam medicinski potpomognute oplodnje (eng. *medically assisted reproduction - MAR*) (Zegers-Hochschild i sur., 2009) koji nije uključen u navedeni europski izvještaj.

Dakle, u Hrvatskoj je 17,2% započelih ciklusa rezultiralo rođenjem djeteta, u Europi njih 21,8%, dok Sjedinjene Američke Države imaju najveći postotak uspješno provedenih postupaka medicinski potpomognute oplodnje te on iznosi 31,4% što je gotovo dvostruko veći postotak uspješnosti, nego je to slučaj u Hrvatskoj. Prikaz omjera započelih ciklusa i rođene djece u Hrvatskoj, Europi i Sjedinjenim Američkim Državama, vidljiv je u Grafikonu 1.

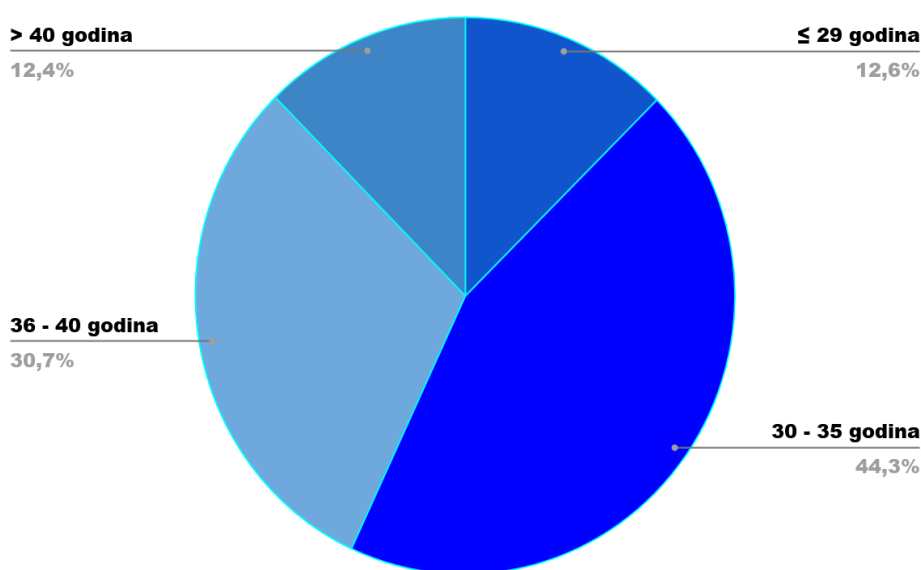


Grafikon 1. Omjer započelih ciklusa i rođene djece.

### 1.5.2. Dob u kojoj žene pristupaju postupcima medicinski potpomognute oplodnje

Što se tiče dobi u kojoj su se provodili postupci medicinski potpomognute oplodnje kroz 2015. godinu, američki podaci govore o 38,1% postupaka provedenih u dobnoj skupini žena mlađih od trideset i pet godina, 21,5% postupaka u dobnoj skupini žena starijih od četrdeset godina, dok je najviše (40,4%) postupaka medicinski potpomognute oplodnje u Sjedinjenim Američkim Državama 2015. godine, provedeno u dobnoj skupini žena starosti od trideset pet do četrdeset godina (Centers for Disease Control and Prevention, 2017). U Hrvatskoj je ipak najviše žena koje su pristupile medicinski potpomognutoj oplodnji pripadalo jednoj dobnoj skupini niže, onoj od trideset do trideset i pet godina. Naime, prema hrvatskim

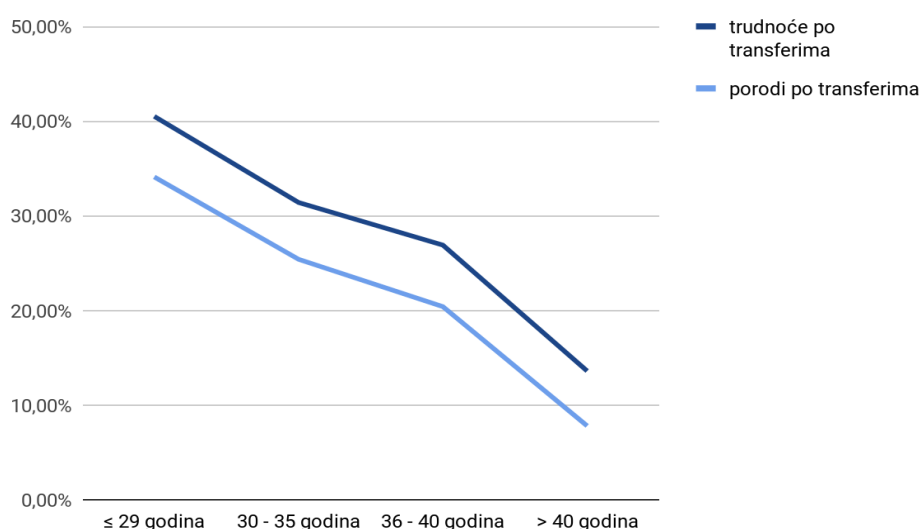
podacima, u dobnoj skupini žena od trideset do trideset i pet godina provedeno je 3190 postupaka medicinski potpomognute oplodnje što čini 44,3% od ukupnog broja postupaka u 2015. godini. Slijedi dobna skupina od trideset i šest do četrdeset godina, u kojoj je provedeno 2212 postupaka medicinski potpomognute oplodnje (30,7%) dok je u dobnoj skupini žena koje imaju manje od dvadeset i devet godina, kao i u dobnoj skupini žena koje imaju više od četrdeset godina, proveden podjednak broj postupaka te svaka dobna skupina doprinosi ukupnom broju postupaka s po nešto manje od 13% (Zavod za transplantaciju i biomedicinu, 2017). Broj postupaka medicinski potpomognute oplodnje provedenih u Hrvatskoj 2015. godine prema dobnoj skupini u kojoj su provedeni prikazan je pomoću Grafikona 2.



*Grafikon 2.* Broj postupaka medicinski potpomognute oplodnje prema dobnoj skupini u Hrvatskoj 2015. godine

Ovdje je zanimljivo spomenuti kako Randić (2009) kao optimalnu dob za rađanje navodi rođenje prvog djeteta do dvadeset i pete godine, a sve ostale djece do trideset i pete godine. Prema ovom kriteriju, u Hrvatskoj se trudnoće medicinski potpomognutom oplodnjom postižu “u zadnji čas” jer je najviše postupaka medicinski potpomognute oplodnje provedeno u dobnoj skupini žena od trideset do trideset i pet godina, a 43% postupaka provedeno je iza trideset i pete godine života (Zavod za transplantaciju i biomedicinu, 2017). Kako distribucija žena u toj dobnoj skupini ipak naginje njenoj gornjoj granici, pokazuju podaci iz Kliničkog bolničkog centra Split koji govore kako se žene u kliniku za pomognutu oplodnju javljaju u prosječnoj dobi od 34,8 godina (Renić, 2017). Naime, iako se neplodnost dijagnosticira već nakon dvanaest mjeseci neuspješnog postizanja trudnoće, prvi posjet

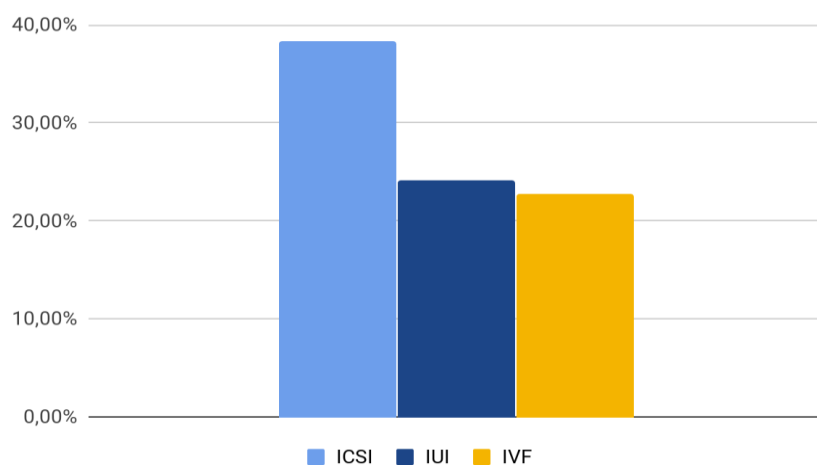
ginekologu žene u prosjeku obavljaju nakon dvadeset i jednog mjeseca neuspješnosti u postizanju trudnoće, a pomoć u specijaliziranoj ustanovi traži se tek nakon što četrdeset i dva mjeseca ne uslijedi trudnoća (Šimunić, 2012b). Ako ovdje ubrojimo i podatak o tome kako je prosječna dob prvorotkinje u Hrvatskoj 2015. godine iznosila 28,6 godina (Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske, 2017), jasno je da i odgađanje rađanja ima utjecaj na plodnost pa i na samu potrebu za medicinski potpomognutom oplodnjom. U prilog tome kako je odgađanje rađanja, a posljedično i kasnije pristupanje postupcima medicinski potpomognute oplodnje ako se za to pokaže potreba, negativan trend, govore i podaci o uspješnosti transfera prema dobnoj kategoriji žena u Hrvatskoj kroz 2015. godinu. Očekivano, najveći postotak uspješnih transfera, dakle onih koji su rezultirali trudnoćom i samim porodom, nalazimo kod žena mlađih od dvadeset i devet godina te se taj postotak smanjuje kako dob žena raste. Tako kod žena mlađih od dvadeset i devet godina 40,5% transfera rezultira trudnoćom i 34,1% porodom. U dobnoj skupini od trideset do trideset i pet godina, 31,4% transfera je rezultiralo trudnoćom, a 25,4% porodom. Kod žena koje se nalaze u dobnoj skupini od trideset i šest do četrdeset godina postotak transfera koji su rezultirali trudnoćom se smanjuje na 26,9%, a postotak poroda na 20,4%, dok u dobnoj skupini žena iznad četrdeset godina samo 13,6% transfera rezultira trudnoćom, a porodom niskih 7,8% transfera. Dakle, dobna skupina žena koja najčešće pristupa postupcima medicinski potpomognute oplodnje - ona od trideset do trideset i pet godina, ima samo 25% šanse da taj pokušaj rezultira rođenjem djeteta (Zavod za transplantaciju i biomedicinu, 2017). Opadanje uspješnosti transfera s dobi žene prikazano je pomoću Grafikona 3.



Grafikon 3. Uspješnost transfera prema dobnoj skupini žena u Hrvatskoj 2015. godine.

### 1.5.3. Vrste provedenih postupaka medicinski potpomognute oplodnje

Statistike se mogu promatrati i prema udjelu pojedine vrste medicinski potpomognute oplodnje u ukupnom broju postupaka u 2015. godine. Po tom pitanju, u Hrvatskoj se najčešće provodilo intracitoplazmatsko injiciranje spermija (ICSI) i to u 38,4% slučajeva. Slijede ga intrauterina inseminacija (IUI) s udjelom od 24,2% i izvantjelesna oplodnja (IVF) s udjelom od 22,8% (Zavod za transplantaciju i biomedicinu, 2017). Američki izvještaj ne razdvaja izvantjelesnu oplodnju (IVF) i intracitoplazmatsko injiciranje spermija (ICSI), dok intrauterinu inseminaciju (IUI) niti ne ubraja u takozvani ART (eng. *assisted reproductive technology*) jer nema manipulacije jajnom stanicom, stoga u tom izvještaju pronalazimo samo podatak da 99% provedenih postupaka medicinski potpomognute oplodnje otpada na izvantjelesnu oplodnju (IVF) od čega je 69% tih postupaka bilo udruženo s intracitoplazmatskim injiciranjem spermija (ICSI). Dakle, izvantjelesna oplodnja (IVF) bez intracitoplazmatskog injiciranja spermija (ICSI) se prema ovim podacima provela u oko 30% slučajeva (Centers for Disease Control and Prevention, 2017). Na sličan problem nepodudaranja kategorija nailazimo i kod europskog izvještaja, ali iz njihovih se podataka može iščitati raspodjela vrlo slična onoj u Hrvatskoj, pa je tako u Europi 2015. godine najčešće provedeni postupak medicinski potpomognute oplodnje također bilo intracitoplazmatsko injiciranje spermija (ICSI) s udjelom od 48,1%, a slijedi ga intrauterina inseminacija (IUI) s udjelom od 24,2% te izvantjelesna oplodnja (IVF) s udjelom od 21% (Calhaz-Jorge i sur., 2017). Prikaz udjela pojedine vrste medicinski potpomognute oplodnje u ukupnom broju postupaka medicinski potpomognute oplodnje provedenih u Hrvatskoj 2015. godine vidljiv je u Grafikonu 4.



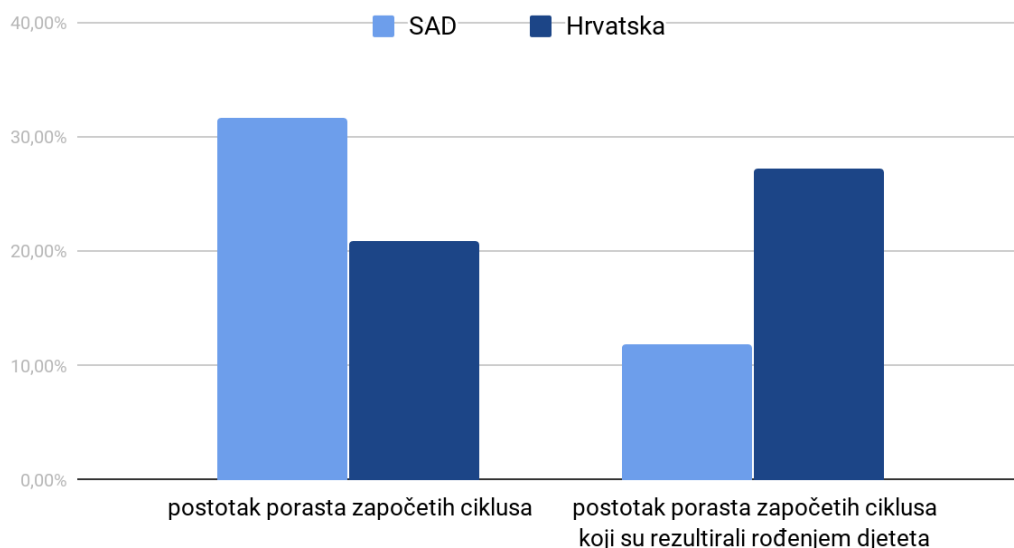
Grafikon 4. Udio pojedine vrste medicinski potpomognute oplodnje u ukupnom broju postupaka u Hrvatskoj 2015. godine.



#### 1.5.4. Porast broja postupaka medicinski potpomognute oplodnje

Statistike pokazuju porast broja postupaka, transfera, kliničkih trudnoća kao i broja rođene djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom. U Hrvatskoj je zadnji pad navedenih brojeva zabilježen 2011. godine kada su učinjena 262 postupka manje te je rođeno 41 dijete manje nego godinu ranije. Međutim, od 2012. do 2015. godine navedeni brojevi su u stalnom porastu. Naime, 2015. godine u Hrvatskoj je započeto 1243 više postupaka nego 2012. godine (rast od 20,9%), učinjeno je 849 više transfera, postignuta je 201 klinička trudnoća više te je u 2015. godini rođeno 265 djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom više nego 2012. godine što čini veliki porast od 27,3% (Zavod za transplantaciju i biomedicinu, 2017). Sjedinjene Američke Države od 2012. do 2015. godine bilježe porast započetih ciklusa od 31,6% i 11,9% više djece rođene iz postupka medicinski potpomognute oplodnje (Centers for Disease Control and Prevention, 2017). Europa od 2012. do 2013. godine bilježi rast započetih postupaka od 7,2% (Calhaz-Jorge i sur., 2017), dok je u Hrvatskoj u istom razdoblju zabilježen rast od 11,9% (Zavod za transplantaciju i biomedicinu, 2017), a u SAD-u rast od 8,2% (Centers for Disease Control and Prevention, 2017).

2012. - 2015. godine



*Grafikon 5.* Usporedba porasta broja započetih ciklusa i porasta broja započetih ciklusa koji su rezultirali rođenjem djeteta u Hrvatskoj i SAD-u u razdoblju od 2012. do 2015. godine.

Dakle, iz Grafikona 5 vidi se kako u Sjedinjenim Američkim Državama brže raste postotak započetih ciklusa, ali u Hrvatskoj brže raste postotak započetih ciklusa koji su rezultirali rođenjem djeteta. Taj broj započetih ciklusa koji su rezultirali rođenjem djeteta

mogao bi se nazvati svojevrsnom mjerom uspješnosti postupaka medicinski potpomognute oplodnje u određenoj zemlji jer velik broj započetih ciklusa ne garantira i njihovu uspješnost to jest rođenje željenog djeteta (Wilkinson i sur., 2017). Iz navedenog bi se moglo zaključiti da je u Sjedinjenim Američkim Državama uspješnost započetih ciklusa nešto stabilnija i nema naglih porasta iz razloga što je ta zemlja proces napredovanja prošla ranije te je za sada na neki način dostigla svoj “plafon” uspješnosti. Hrvatska je, međutim, što se tiče medicinski potpomognute oplodnje još uvijek “zemlja u razvoju” pa ima više mjesta za napredak u uspješnosti te je taj rast vidljiviji, nego u razvijenijim zemljama.

Zajedno s porastom broja rođene djece začete postupcima medicinski potpomognute oplodnje, raste i njihov udio u ukupnom natalitetu Republike Hrvatske. Tako je udio djece rođene iz medicinski potpomognute oplodnje u ukupnom natalitetu Republike Hrvatske porastao sa 2,3% u 2012. godini, na 3,3% u 2015. godini (Zavod za transplantaciju i biomedicinu, 2017), dok je u Sjedinjenim Američkim Državama udio djece rođene iz medicinski potpomognute oplodnje u ukupnom natalitetu 2015. godine bio 1,8% (Martin i sur., 2017).

#### **1.5.5. Zakonska regulativa postupaka medicinski potpomognute oplodnje**

S obzirom na iznesene podatke o doprinosu medicinski potpomognute oplodnje broju stanovnika, ne čudi da Europski parlament (2008) u svojoj Odluci o demografskoj budućnosti Europe upozorava na porast neplodnosti i potiče zemlje članice na to da tretmane neplodnosti učine dostupnim svim parovima kojima je to potrebno, kako bi se usporio demografski pad. Međutim, na ovaj vrlo općeniti apel nema univerzalnog odgovora pa se sami zakoni koji se odnose na medicinski potpomognutu oplodnju razlikuju od zemlje do zemlje. Na te razlike, naravno, utječu i kulturološke i vjerske posebnosti svake zemlje (Šimunić, 2012a). Tako, za razliku od gotovo univerzalno zakonski prihvaćenih postupaka kao što su to sve u ovom radu navedene vrste medicinski potpomognute oplodnje te dodatno zamrzavanje i odmrzavanje gameta i zametaka, onkofertilitetni postupci za očuvanje plodnosti oboljelih od raka, preimplantacijska genetska dijagnostika i selekcija spola iz medicinskih razloga, neke metode liječenja neplodnosti nisu etički prihvatljive za sve zemlje. U takve postupke Šimunić (2012a) ubraja preimplantacijski odabir embrija, darivanje ostavljenih zametaka, zamjensko (surogat) majčinstvo, eksperimentalne i istraživačke postupke na embrijima, liječenje bez partnera, liječenje žena u postmenopauzi, postmortalna uporaba gameta i zametaka te socijalno zamrzavanje jajnih stanica. Posljednje navedeno podrazumijeva preventivno zamrzavanje jajnih stanica bez medicinskih razloga, dakle, samo u svrhu mogućnosti odgađanja trudnoće i

postizanja iste u kasnijoj dobi. Kako s odmakom dobi opada kvaliteta jajnih stanica, iste se prikupljaju u mlađoj dobi te se smrzavaju i čuvaju do vremena kada socijalni uvjeti poput primjerice završetka obrazovanja, izgradnje karijere i/ili pronalaska partnera ženi dopuste da se odluči na trudnoću (Stoop, 2010).

Hrvatski Zakon o medicinski pomognutoj oplodnji (NN 86/12) dopušta heterolognu oplodnju (korištenje sjemena donora) te darivanje spolnih stanica i zametaka, kao i njihovo zamrzavanje, ali nije dopušteno zamjensko majčinstvo. Prema istom zakonu, neplodnim parovima je dostupno i besplatno šest pokušaja medicinski potpomognute oplodnje i to dva u prirodnom ciklusu i četiri u stimuliranom ciklusu. Novom postupku medicinski potpomognute oplodnje ne može se pristupiti dok se ne iskoriste sve zamrznute spolne stanice i zameci. Pravo na medicinski potpomognutu oplodnju na teret Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo ima žena do navršene četrdeset i druge godine života, osim ako to liječnik iz osobito opravdanih zdravstvenih razloga ne odobri i kasnije (Zakon o medicinski pomognutoj oplodnji, NN 86/12).

## **1.6. DOSADAŠNJE SPOZNAJE O RAZVOJU DJECE ZAČETE MEDICINSKI POTPOMOGNUTOM OPLODNJOM**

### **1.6.1. Razvoj općenito**

U prethodnim je odlomcima navedeno kako zapravo vrlo niski postotak započetih postupaka medicinski potpomognute oplodnje rezultira živorođenim djetetom. Čak i kada se uspješno dođe do spolnih stanica te ih se isto tako uspješno sjedini i prenese u maternicu, a novonastali zametak se implantira, ni to još nije garancija da će se začeto dijete i roditi. Naime, spontani pobačaj se u prosjeku događa u 14,7% trudnoća postignutih medicinski potpomognutom oplodnjom, a ti postoci se kreću od 10% kod žena mlađih od dvadeset i devet godina, do 39,3% kod žena starijih od četrdeset i tri godine (Schieve i sur., 2003). Ako se spontani pobačaj izbjegne, sljedeća prijetnja su prenatalni i perinatalni rizici, to jest oni vezani uz vrijeme prije poroda i za vrijeme samog poroda. Najčešći takvi rizici koje nalazimo kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom su sljedeći: 1) prenatalni - višeplovna trudnoća i 2) perinatalni - prijevremeno rođenje/prematuritet (gestacijska dob < 37 tjedana) i niska porođajna težina (< 2500 grama) (Allen i sur., 2008). Ti rizici svrstavaju dijete koje im je bilo izloženo u skupinu neurorizične djece što će reći da je u riziku za kasniji nastanak teškoća u razvoju (Mustafić i Trnovčević, 2006). Nažalost, i u daljnjem razvoju djece začete

medicinski potpomognutom oplodnjom, moguće su određene teškoće i komplikacije. Istraživanja pokazuju da djeca začeta medicinski potpomognutom oplodnjom u prvih devet mjeseci života (Sutcliffe i sur., 2014), ali i sve do odrasle dobi (Halliday i sur., 2014) češće bivaju hospitalizirana. Međutim, Sutcliffe i sur. (2014) u čijem su uzorku bila djeca do sedam godina starosti, navode da je razvoj te djece nakon devetog mjeseca života usporediv s razvojem prirodno začelih vršnjaka, dok Halliday i sur. (2014) kod mlađih odraslih osoba starosti od osamnaest do dvadeset i osam godina začelih medicinski potpomognutom oplodnjom, češće nalaze atopijske dišne bolesti i kombinirane endokrinološke, prehrabene i metaboličke bolesti, nego u populaciji njihovih prirodno začelih vršnjaka. Istraživano je i nastupa li pubertet kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom ranije ili kasnije nego u redovnoj populaciji, ali razlike nisu pronađene (Liu i sur., 2017). Međutim, postoje neke naznake da dječaci začeti metodom intracitoplazmatskog injiciranja spermija (ICSI) imaju povećani rizik za anomalije reproduktivnog trakta poput hipospadije u slučaju koje se vanjski otvor mokraćne cijevi ne nalazi na vrhu spolovila, nego na nekom drugom dijelu istog (Eisenberg, 2014). Da je intracitoplazmatsko injiciranje spermija, iako najuspješnije u liječenju neplodnosti i najčešće izvedeno u Hrvatskoj, ipak metoda s lošijim razvojnim ishodima, pokazuje i istraživanje u kojem se uspoređivao kognitivni razvoj djece začete pomoću izvantjelesne oplodnje i djece začete intracitoplazmatskim injiciranjem spermija u kojem je nađeno da djeca začeta intracitoplazmatskim injiciranjem spermija imaju statistički značajno niže intelektualne sposobnosti (Goldbeck, 2009). Te rezultate potvrđuju i Zhu i sur. (2009) koji pronalaze da djeca rođena iz postupaka medicinski potpomognute oplodnje kasne u miljkazima motoričkog, kognitivnog i jezičnog razvoja, a djeca rođena iz postupka intracitoplazmatskog injiciranja spermija su u njihovom istraživanju imala još veći rizik za kašnjenje u većini miljkaza, a posebno onih motoričkog razvoja. Međutim, Hashimoto i sur. (2016) ne nalaze razlike u funkciji grube motorike između djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom i one začete prirodnim putem. Negativni razvojni ishodi koji se još često spominju u istraživanjima djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom su cerebralna paraliza (Goldsmith i sur., 2018) i kongenitalne malformacije (Hansen i sur., 2005), a Hart i Norman (2013) navode još i povišeni krvni tlak, povišen šećer, povećan udio masti u tijelu, ubrzano starenje kostiju i potencijalni subklinički poremećaj štitnjače.

Ono što većinu istraživača koji se bave ishodima medicinski potpomognute oplodnje muči, jest, jesu li ti ishodi povezani s postupcima medicinski potpomognute oplodnje ili su povezani sa samim uzrocima i posljedicama neplodnosti kod roditelja djece začete medicinski

potpomognutom oplodnjom. I na tom području postoje kontradiktorna istraživanja. Tako Tsutsumi i sur. (2012) nisu našli značajne razlike u ishodima između djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom i one začete prirodno pa zaključuju da bi neki rizici koji su ranije pripisivani medicinski potpomognutoj oplodnji mogli zapravo biti posljedicom same neplodnosti roditelja. Naprotiv, Pinborg i sur. (2013) navode da, iako smanjena plodnost ima negativne učinke na razvoj djeteta smanjeno plodnih roditelja, čak i kod tih roditelja dijete začeto medicinski potpomognutom oplodnjom ima lošije ishode od djeteta istih roditelja koje nije začeto medicinski potpomognutom oplodnjom iz čega zaključuju da određeni utjecaj na lošije razvojne ishode ima i sama tehnologija medicinski potpomognute oplodnje.

Unatoč nekim od navedenih povećanih rizika, većina istraživanja ipak nalazi da, ako se dijete rodi u terminu i zdravo, njegov daljnji razvoj je uglavnom usporediv s prirodno začetim vršnjacima (Ludwig i Ludwig, 2018). Dakle, najveći problem djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom je uglavnom povećana incidencija prematuriteta i niske porođajne težine, stanja rizičnih samih po sebi. Iako je djelomičan uzrok povećane incidencije ovih stanja to što je među djecom začetom medicinski potpomognutom oplodnjom veća i sama incidencija višeplođnih trudnoća među kojima su ponovno upravo prematuritet i niska porođajna težina vrlo učestali (Qin i sur., 2015), istraživanja pokazuju da i djeca rođena iz jednoplođnih trudnoća, a začeta medicinski potpomognutom oplodnjom imaju povećani rizik od prematuriteta i niske porođajne težine (Lambert, 2003).

### **1. 6. 2. Komunikacijski i jezično-govorni razvoj djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom**

Kako je u prethodnom odlomku navedeno, među djecom začetom medicinski potpomognutom oplodnjom vrlo su česte višeplođne trudnoće i prematuritet te su te komplikacije najčešće glavni uzrok negativnih razvojnih ishoda kod te djece. Neovisno o medicinski potpomognutoj oplodnji, prematuritet i višeplođne trudnoće su ujedno vrlo često i u pozadini komunikacijskih i jezično-govornih teškoća (Brozović, 1998). Stoga je zanimljivo pogledati što literatura kaže o komunikacijskom i jezično-govornom razvoju djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom.

Posljednjih godina najpopularniji i raznim strukama najzanimljiviji su poremećaji iz spektra autizma (PSA), stoga ne čudi da su najčešća istraživanja ishoda medicinski potpomognute oplodnje u području komunikacije, jezika i govora, upravo ona o povezanosti medicinski potpomognute oplodnje i poremećaja iz spektra autizma.

Hvidtjørn i sur. (2011) su generalno zaključili da djeca začeta medicinski potpomognutom oplodnjom nemaju povećani rizik za poremećaj iz spektra autizma, iako je u populaciji djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom postotak djece s poremećajem iz spektra autizma 0,68%, dok je ta učestalost u populaciji djece začete prirodnim putem 0,61%, ali kad se uzorak izjednači s obzirom na ostale rizične čimbenike za poremećaj iz spektra autizma (dob majke, razina obrazovanja, broj poroda, pušenje, porođajna težina, višeplodna trudnoća), rizik nestaje. Međutim, nađene su neke poveznice između hormona korištenih za stimulaciju ovulacije i poremećaja iz spektra autizma. Fountain i sur. (2015) dolaze do sličnih rezultata. Naime, iako su kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom našli dvostruko veću incidenciju poremećaja iz spektra autizma, nakon izjednačavanja rezultata s obzirom na ostale rizične čimbenike, zaključuju da je viša incidencija poremećaja iz spektra autizma među djecom začetom medicinski potpomognutom oplodnjom uglavnom rezultat prenatalnih i perinatalnih komplikacija, a ne samog postupka medicinski potpomognute oplodnje. Zachor i Itzhak (2011) također su pronašli da je postotak djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom veći među populacijom s dijagnozom poremećaja iz spektra autizma, nego među populacijom bez te dijagnoze. Isti su autori istraživali i razlike u težini simptoma poremećaja iz spektra autizma između djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom i one začete prirodnim putem te nalaze da razlika nema, ali Schieve i sur. (2015) nalaze da su simptomi poremećaja iz spektra autizma lakši kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom nego kod prirodno začete djece s poremećajem iz spektra autizma, kao i da je dob u kojoj je djeci začetom medicinski potpomognutom oplodnjom dijagnosticiran poremećaj iz spektra autizma niža nego kod prirodno začete djece s poremećajem iz spektra autizma. Međutim, ta bi se dva njihova nalaza mogla i uzročno-posljedično povezati, a ne nužno kao dokaz da poremećaj iz spektra autizma kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom dolazi u lakšem obliku. Također, ranije dijagnosticiranje, zbog intenzivnijeg praćenja, moglo bi biti jednim od uzroka veće incidencije poremećaja iz spektra autizma među djecom začetom medicinski potpomognutom oplodnjom, a autori navode i veliki utjecaj razlike u socioekonomskom statusu obitelji prirodno začete djece i one začete medicinski potpomognutom oplodnjom na razvojne ishode pa time i na samu težinu simptoma. Lehti i sur. (2013) također tvrde da nema povezanosti između izvantjelesne oplodnje i poremećaja iz spektra autizma, osim između izvantjelesne oplodnje i nekadašnje podvrste autizma - Aspergerova sindroma, međutim, ta dijagnoza prema Dijagnostičkom i statističkom priručniku za duševne poremećaje (Američka Psihijatrijska Udruga, 2014) više ne postoji, nego spada pod poremećaje iz spektra autizma.

Sandin i sur. (2013) ne nalaze vezu između poremećaja iz spektra autizma i medicinski potpomognute oplodnje, ali navode kako je incidencija poremećaja iz spektra autizma veća među djecom začetom metodom intracitoplazmatskog injiciranja spermija i kirurški pribavljenim spermijima, nego među djecom začetom izvantjelesnom oplodnjom bez intracitoplazmatskog injiciranja spermija.

Pri tumačenju svih navedenih nalaza potrebno je uzeti u obzir razlike u metodologiji navedenih istraživanja, kao i razlike u definiranju određenih pojmova, počevši od toga da se u svijetu razlikuju MAR (eng. *medically assisted reproduction*) i ART (eng. *assisted reproduction technology*), a u Hrvatskoj postoji samo pojam medicinski potpomognute oplodnje (MPO), do toga da su neka istraživanja provedena prije petog izdanja Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje u kojem su prijašnje dijagnoze 1) autistični poremećaj, 2) Rettov poremećaj, 3) dezintegrativni poremećaj u djetinjstvu, 4) Aspergerov sindrom/poremećaj i 5) pervazivni razvojni poremećaj, svedene pod zajedničku dijagnozu poremećaja iz spektra autizma te stoga nailazimo na neslaganja u terminologiji što otežava usporedbu rezultata.

Kao što je rečeno, poremećaj iz spektra autizma je popularna dijagnoza za istraživanje, ali istraživanja koja se bave drugim dijagnozama na području komunikacije (npr. Socijalni pragmatični poremećaj, Poremećaj socijalne komunikacije i sl.), iznimno su rijetka.

Za područje jezično-govornog razvoja, broj istraživanja je također vrlo mali. Gotovo da nema istraživanja koja se bave direktno i isključivo jezično-govornim razvojem djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom, nego se neki podaci eventualno mogu pronaći u istraživanjima koja se bave općim razvojem djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom. Tako još 1998. godine Gibson i suradnici u istraživanju o razvoju, ponašanju i temperamentu djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom pronalaze da, iako je jezični razvoj djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom u urednom rasponu, djeca začeta izvantjelesnom oplodnjom ipak postižu slabije rezultate na mjerama receptivnog jezika od kontrolne skupine, dok u ekspresivnom jeziku nisu pronađene značajne razlike (Gibson i sur., 1998). Međutim, D'haeseleer i sur. (2014) pronalaze da nema značajnih odstupanja u razvoju receptivnog i ekspresivnog jezika djece začete intracitoplazmatskim injiciranjem spermija te da je njihov opći jezični razvoj u urednom rasponu. Ipak valja napomenuti da je istraživanje D'haeseleer i suradnika (2014) imalo samo dvadeset ispitanika te nisu imali kontrolnu skupinu, dok je istraživanje Gibsona i suradnika (1998) obuhvatilo šezdeset i petero

djece začete izvantjelesnom oplodnjom i šezdeset i troje prirodno začete djece. U dugom šesnaestogodišnjem periodu između ta dva istraživanja, samo su Lidegaard i sur. (2005) i Knoester i sur. (2008), koliko nam je poznato, spomenuli jezik i govor kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom. Tako Lidegaard i sur. (2005) nalaze zaostajanje u jeziku i govoru kod 19 od 6025 djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom te specifične govorne poremećaje kod 245 djece. Međutim, u tom su istraživanju spomenute i druge dijagnoze poput intelektualnih teškoća (459 djece), cerebralne paralize (819 djece) i raznih sindroma (22 djece) gdje bi se jezično-govorne poteškoće potencijalno mogle pronaći kao dio kliničke slike tih dijagnoza. Knoester i sur. (2008) se jezika dotiču kroz test inteligencije pod nazivom RAKIT (eng. *Revised Amsterdam Child Intelligence Test*) gdje nalaze da djeca začeta intracitoplazmatskim injiciranjem spermija imaju lošije rezultate na subtestovima verbalnog značenja i imenovanja od prirodno začete djece. Naprotiv, rezultati istraživanja iz 2016. i 2018. godine govore u korist djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom. Tako Hashimoto i sur. (2016) nalaze da djeca začeta medicinski potpomognutom oplodnjom imaju bolje rezultate od prirodno začete djece na mjerama ekspresivnog jezika u dobi od tri mjeseca, a u dobi od dvanaest mjeseci djeca začeta medicinski potpomognutom oplodnjom postižu bolje rezultate od prirodno začete djece i na mjerama receptivnog jezika. Aoki i sur. (2018) su ispitivali razvoj djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom u njihovoj drugoj i trećoj godini života te s dvije godine nije bilo značajnih razlika, dok su se u trećoj godini života djeca začeta medicinski potpomognutom oplodnjom i prirodno začeta djeca značajno razlikovala na mjerama ekspresivnog i receptivnog jezika te koncepta o jeziku, na način da su djeca začeta medicinski potpomognutom oplodnjom postizala bolje rezultate. Na području predjezičnog razvoja može se izdvojiti jedino istraživanje Noori i sur. (2012). Oni su pronašli da je kod djece začete intracitoplazmatskim injiciranjem spermija veće kašnjenje u redupliciranom brbljanju, nego kod djece začete izvantjelesnom oplodnjom te da je to kašnjenje veće kod djece majki mlađih od trideset i pet godina, nego kod djece starijih majki. Također, pronađeno je da imitacija više kasni kod dječaka začelih medicinski potpomognutom oplodnjom, nego kod djevojčica.

Dakle, za razliku od istraživanja općeg razvoja, istraživanja komunikacijskog i jezično-govornog razvoja djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom su malobrojnija to jest, ima ih vrlo malo, a rezultati su i kod jednih i kod drugih istraživanja vrlo nekonzistentni. Također, upitno je kontroliranje drugih čimbenika osim medicinski potpomognute oplodnje koji utječu na komunikacijski i jezično-govorni razvoj te postoje



neslaganja u terminologiji što otežava međusobnu usporedbu rezultata istraživanja. Ono što nedostaje su dugoročnija istraživanja, jer, kao što su u sustavnom pregledu istraživanja djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom napomenuli Middelburg i suradnici (2008), neke teškoće su vidljive tek u kasnijoj, predškolskoj i školskoj dobi, a većina istraživanja se do sad usmjeravala na djecu do njihove prve godine života.

## 2. KOMUNIKACIJSKI I JEZIČNO - GOVORNI RAZVOJ

### 2.1. UREDNI KOMUNIKACIJSKI I JEZIČNO - GOVORNI RAZVOJ

Komunikacija, jezik i govor mogli bi se nazvati temeljnim pojmovima logopedije. Ti su pojmovi međusobno iznimno isprepleteni te nemaju završnu točku, nego se razvijaju kroz cijeli život. Ipak, taj je razvoj mnogo dinamičniji u samim počecima te se navedeni pojmovi brzo isprepliću pa ih uskoro postaje vrlo teško razdvojiti. Stoga je vrlo zanimljivo promatrati njihove začetke i način na koji počinje i povećava se njihovo međusobno ispreplitanje. Međutim, i u toj isprepletenosti postoji određena hijerarhija kako slijedi; komunikacija je temelj, iz nje izranja jezik te se ovo dvoje izražava kroz govor (Slika 1).



Slika 1. Razvojna piramida razvoja komunikacije, jezika i govora (Ljubešić i Cepanec, 2012).

Kako je navedeno da je početak razvoja komunikacije, jezika i govora intenzivniji u ranoj dobi, a komunikacija je temelj tog razvoja, tako se već rana komunikacija može vrlo široko razložiti jer u sebi sadrži mnoge razvojne stadije i korake. Ljubešić i Cepanec (2012) navode kako u odnosu na razna obilježja ranu komunikaciju možemo promatrati kao 1)

predjezičnu i jezičnu, 2) predintencijsku i intencijsku, 3) imperativnu i deklarativnu, a komunikacijska sredstva dijele na predsimbolička i simbolička. Predjezična komunikacija (od nula do dvije godine) je, kako joj i samo ime govori, ona u kojoj nema jezičnih sredstava, nego se poruka prenosi pogledom, mimikom, gestom i sličnim, dok se u jezičnoj komunikaciji (od dvije do šest godina) koriste riječi i rečenice. Ovim su pojmovima vrlo bliska predsimbolička i simbolička sredstva komunikacije jer se predsimbolička sredstva (facijalna ekspresija, spontana gesta, pogled) pretežno koriste u predjezičnom razdoblju, a simbolička sredstva (jezik, govor) dominiraju u jezičnom razdoblju. Nadalje, komunicirati se može s namjerom ili bez nje. Tako dijete u fazi predintencijske komunikacije (od nula do devet mjeseci) nema namjeru odaslati poruku (plače jer je plač prirodna reakcija na nelagodu), ali okolina svejedno reagira na njegovu nenamjerno odaslanu "poruku" te ga rješava nelagode. Na taj način, ako ima dovoljne sociokognitivne kapacitete, dijete uči da komunikacijom može utjecati na okolinu pa kada navrši od osam do deset mjeseci života, počinje intencijski komunicirati. Međutim, i kada dijete ima namjeru, svrha te namjere može biti imperativna i deklarativna. Imperativna funkcija komunikacije ima za svrhu postići određeni cilj (npr. djetetu treba dosegnuti igračku), a svrha deklarativne funkcije je samo podijeliti iskustvo ili usmjeriti pažnju (npr. dijete maše igračkom prema roditelju kako bi mu je pokazalo). U urednom komunikacijskom obrascu, deklarativne funkcije prevladavaju nad imperativnim funkcijama (Ljubešić i Capanec, 2012).

Jezik je tvorevina ljudskog roda. To je vrlo organizirani sustav znakova i simbola čije je značenje poznato njegovim korisnicima što im omogućava međusobno sporazumijevanje i prenošenje misli, osjećaja i poruka. Kako je, prema Pavličević-Franić (2005), jezično sporazumijevanje najčešći i najpotpuniji način sporazumijevanja među ljudima, ne čudi što razvojni tijek teži sve boljem usvajanju tog sustava kako bi se optimizirala i ekonomizirala komunikacija to jest kako bi ispunila sve kompleksnije i brojnije svrhe. Naime, predsimbolička sredstva koja se koriste u predjezičnoj komunikaciji vrlo su neprecizna i mogu prenijeti mali broj vrlo jednostavnih poruka, dok simbolička sredstva prenose mnogo preciznije i razumljivije poruke. Međutim, put od neprecizne do precizne poruke relativno je dug i kompleksan. Gradnja sustava jezika počinje već u intrauterinom razdoblju (Brozović, 1998 prema Blaži, 2003) kada dijete počinje čuti majčin glas, a i najranija istraživanja nakon rođenja pokazuju kako dijete percipira i diskriminira različite glasove jezika (Kuhl i Meltzoff, 1997 prema Blaži, 2003) te preferira materinski jezik (Kinzler i sur., 2007). Tada se dijete još nalazi u predjezičnom razdoblju, što ne znači da jezika nema, nego samo da ga dijete još ne

proizvodi (Kuvač Kraljević i Kologranić Belić, 2015), ali se stvaraju temelji za kasnije jezično razdoblje i jezičnu produkciju.

Kako je govor zvučna realizacija jezika, jezičnom produkcijom započinje i govorni razvoj. Povezanost govora i jezika je vrlo duboka pa će se u nastavku jezično-govorni razvoj paralelno opisivati. Važno je jedino upamtiti da je govor mnogo individualniji od jezika jer je “govor jezik u upotrebi” (Saussure, 1922 prema Stančić i Ljubešić, 1994). Naime, dok je jezik objektivna društvena tvorevina (Rubinstein, 1950 prema Stančić i Ljubešić, 1994), u govoru se jezik primjenjuje na temelju potreba, a u svrhu komunikacije (Rubinstein, 1957 prema Stančić i Ljubešić, 1994), dok na njegovu uporabu utječu i mnogi psihički čimbenici poput raspona pamćenja, umora, emocionalnog uzbuđenja (Slobin, 1974 prema Stančić i Ljubešić, 1994), ali i dijalektalna pripadnost, obrazovanje, zanimanje i slično. Dakle, na govor veliki utjecaj imaju socijalni čimbenici, ali neupitna je važnost i bioloških čimbenika poput anatomije, motorike i neurološke kontrole. Tako dijete gukanjem (s početkom između šestog i osmog tjedna života), vokalnom igrom (s četiri mjeseca), brbljanjem (sa šest mjeseci) i žargonom (s devet mjeseci) otkriva svoje vokalne organe i uvježbava ih za izgovor prve riječi koja označava prijelaz u jezično razdoblje. Svakako, za izgovor prve riječi sa značenjem nije dovoljna samo motorička uvježbanost i izvedba, nego joj prethodi cijeli niz kognitivnih procesa i (socio)kognitivnog sazrijevanja kroz koje dijete prolazi učeći komunikaciju i kroz nju jezik da bi na kraju oboje realiziralo kroz govor. Ključno za proizvodnju prve riječi je prema MacWhinneyju (2001) sposobnost uočavanja glasova, mogućnost kontroliranja vokalne proizvodnje i razvijena simbolička funkcija. Prva riječ nosi višestruka značenja pa ju nazivamo i holofraza (Kuvač Kraljević i Kologranić Belić, 2015) jer nosi značenje cijele rečenice (na primjer, riječ “mama” može nositi značenje rečenice: “Mama, gladan sam.”). Ali ubrzo i tih nekoliko prvih riječi, iako s višestrukim značenjem, prestaju biti dovoljne te, nakon što dijete usvoji kritičnu masu od pedesetak riječi, nastupa takozvani leksički brzac koji se događa u dobi od oko osamnaest mjeseci, a označava nagli porast djetetova rječnika. Tada dijete počinje raspolagati s većim brojem riječi i počinje ih međusobno kombinirati te ulazi u fazu dvočlanog iskaza (u razdoblju od dvadesetog do dvadeset i četvrtog mjeseca života), a kasnije (u dobi od trideset mjeseci) i u fazu višečlanog iskaza (Kuvač Kraljević i Kologranić Belić, 2015). Iako strana literatura pokazuje da dijete morfološki ne označava riječi prije nego ih počinje kombinirati u dvočlane iskaze, u hrvatskom jeziku koji ima razvijeniju morfologiju dijete to ipak čini i prije dvočlanog iskaza (Blaži i sur., 2001 prema Kuvač Kraljević i Kologranić Belić, 2015). Kroz sve ove faze, dijete usvaja i usavršava sve sastavnice jezika, a

to su fonologija, morfologija, semantika, sintaksa i pragmatika. Smatra da je dijete u dobi od tri do četiri godine usvojilo temelje svake od sastavnice pa se kaže da je usvojilo osnovu materinskog jezika te mu tada jezik postaje dominantno sredstvo komunikacije. Nakon te dobi, dijete proširuje svoje iskaze i oni postaju sve složeniji i ispunjavaju sve više komunikacijskih svrha što je moguće zahvaljujući usvajanju složenijih gramatičkih struktura i porastu duljine rečenice, a Kamer, Rice i Chen (1995, prema Blaži, 2003) potvrđuju da u dobi od četiri do šest godina razvoj sintaktičkih struktura biva najbrži. Sa šestom godinom ujedno završava razdoblje ranog jezičnog razvoja i započinje kasni jezični razvoj.

Kasni jezični razvoj je puno postupniji od ranog jezičnog razvoja te je njegov kvantitativni napredak spor (Kuvač Kraljević i Olujić, 2015), ali ipak ima mnogo zanimljivih promjena. Tako se pred dijete u predškolskoj i školskoj dobi stavlja i pisani jezik što otvara cijelo novo područje razvoja, a to je čitanje i pisanje. Čitanje se najprije uči i usavršava da bi postalo tečno (do desete godine), a onda postaje sredstvo usvajanja novih znanja, da bi nakon petnaeste godine služilo i razvoju kreativnosti i kritičkog mišljenja (Kuvač Kraljević i Olujić, 2015). Širi se i rječnik sa sve specijaliziranijim riječima, ali se i značenje usvojenih riječi proširuje prenesenim značenjima, dok u sintaksi dolazi do promjene duljine sintaktičkih struktura, promjene složenosti rečenica i promjene uporabe veznika (Nippold, 2009 prema Kuvač Kraljević i Olujić, 2015). Značajne se promjene događaju još na području pragmatike gdje dijete/adolescent uči svoje jezično znanje upotrijebiti na način primjeren sugovorniku i situaciji. Možemo reći da je u kasnom jezičnom razvoju, za razliku od ranog u kojem glavnu ulogu imaju roditelji, značajno povećan broj čimbenika koji utječu na njega, a Nippold (2004, prema Kuvač Kraljević i Olujić, 2015) kao glavne čimbenike koji utječu na jezični razvoj u školskom razdoblju, razdoblju adolescencije i u odrasloj dobi, izdvaja kognitivni razvoj, socijalizaciju i obrazovanje.

## **2.2. NARUŠENI KOMUNIKACIJSKI I JEZIČNO - GOVORNI RAZVOJ**

Komunikacijski i jezično-govorni razvoj, kao i svaki drugi, vrlo je osjetljiv proces i može biti, kako potpomognut, tako i narušen raznim čimbenicima. Tako već događaji i čimbenici od ranog intrauterinog razvoja, ali i oni pri porodu te neposredno nakon poroda mogu utjecati na kasniji komunikacijski i jezično-govorni razvoj. Te događaje i čimbenike nazivamo (neuro)rizici. Prema vremenu njihova nastupanja dijelimo ih na prenatalne (prije poroda), perinatalne (za vrijeme poroda) i postnatalne (nakon poroda) čimbenike rizika. Ti čimbenici svojim djelovanjem na nezreli mozak mogu izazvati rano mozgovno oštećenje čije

posljedice bivaju vidljive u kasnijem razvoju (Bošnjak-Nadž i sur., 2005 prema Ljutić i sur., 2012). Dijete koje je bilo izloženo tim rizicima nazivamo neurorizično dijete te ono ne mora nužno kasnije imati teškoća u razvoju, ali postoji određeni rizik za to pa je svakako takvo dijete potrebno pratiti kako bi se po potrebi pravovremeno interveniralo. Mustafić i Trnovčević (2006) navode da 10 do 15% živorođene djece pripada grupi neurorizičnih, dok se u 50% njih mogu očekivati blaža ili teža neurorazvojna odstupanja, a Rogers Michel (1968, prema Mustafić i Trnovčević, 2006) smatra da 70-80% djece sa razvojnim smetnjama pripada neurorizičnoj djeci.

### **2.2.1. Prenatalni čimbenici rizika**

Prenatalni čimbenici rizika su svi oni događaji i stanja koja su se dogodila tijekom intrauterinog razvoja djeteta te su uglavnom povezani s majkom. Tako Matijević i Marunica Karšaj (2015) navode da su prenatalni čimbenici rizika svi nepovoljni morfološki, mehanički, cirkulacijski, kemijski i infektivni agensi koji potječu od fetalnog, materalnog ili uteroplacentarnog miljea. To mogu biti anatomske i funkcionalne anomalije reproduktivnog sustava majke, položaj posteljice, prerano ljuštenje posteljice, genetske anomalije majke, smanjenje ili povećanje količine plodne vode, izloženost toksinima, lijekovima, olovu i radijaciji, konzumacija alkohola, cigareta i/ili opijata, gestacijski dijabetes, zaraženost rubeolom, vodenim kozicama, herpes simplexom ili citomegalovirusom tijekom trudnoće i toksoplazmoza. Rizična može biti i dob majke (prvorotkinja starija od trideset i pet godina), stres, pretilost, socioekonomski čimbenici, neželjena trudnoća i nedostatak odgovarajuće prenatalne skrbi. Papić (2017) dodaje i prijeteći pobačaj, krvarenje u trudnoći, kronične bolesti majke (šećerna bolest, povišen krvni tlak i drugo), patološki razvoj mozga (na primjer kongenitalni hidrocefalus), kongenitalne anomalije i intrauterini zastoj rasta.

### **2.2.2. Perinatalni čimbenici rizika**

Komplikacije i događaji tijekom poroda mogu biti perinatalni čimbenici rizika. Brozović (2012) ističe kako u literaturi postoje neslaganja u vezi trajanja perinatalnog perioda pa tako navodi klasifikaciju Svjetske zdravstvene organizacije (WHO, 2003 prema Brozović, 2012) prema kojoj se perinatalnim periodom smatra razdoblje od dvadeset i drugog tjedna gestacije do kraja prvog tjedna postnatalnog života, dok drugi autori spominju razdoblja koja se protežu od dvadesetog tjedna gestacije do dvadeset i osmog dana života (Lynch i sur., 2002; Stoll i Kliegman, 2004 prema Brozović, 2012). Neki od tih čimbenika su sljedeći: prijevremen, prekratak ili produžen porod, zastoj u porođajnom kanalu, Apgar manji od 7,

višeplodne trudnoće, perinatalna asfiksija, porođajna trauma (subduralno i subarahnoidalno krvarenje), dovršenje poroda carskim rezom, nekompatibilnost krvnih grupa, prezentacija zatkom, aspiracija mekonija i malpozicija pupčane vrpce (Matijević i Marunica Karšaj, 2015), a Papić (2017) dodaje i intrakranijalna krvarenja (subependimalno-periventikularno, intraventikularno i intracerebralno krvarenje), intrapartalnu asfiksiju koja uzrokuje težak oblik hipoksično-ishemične encefalopatije, mehaničku ventilaciju više od sedam dana, zdravstvena stanja novorođenčeta (anemija, hiperbilirubinemija, hipoglikemija, konvulzije, novorođenački meningitis) te prijevremeni porođaj s malom tjelesnom masom na rođenju.

### **2.2.3. Postnatalni čimbenici rizika**

Rizici kojima je dijete izloženo u prvih šest tjedana života nazivaju se postnatalnim čimbenicima rizika (Hadjkacem i sur., 2016), a to mogu biti sljedeći: ozljede mozga, krvarenje u mozgu, tumori, infekcije središnjeg živčanog sustava, afebrilne konvulzije, hiperbilirubinemija, Rh ili ABO inkompatibilnost, teška septička stanja, metaboličke bolesti, endokrinološke bolesti, teža infektivna stanja, izloženost toksičnim supstancama, malnutricija, hipotrofično/hipertrofično novorođenče (Matijević i Marunica Karšaj, 2015) te hipoksija i povrede i bolesti mozga (Papić, 2017).

### **2.2.4. Utjecaj neurorizika na komunikacijski i jezično-govorni razvoj**

Kao što je već spomenuto, neurorizik je samo rizik i ne moraju se nužno razviti teškoće, ali veliki postotak neurorizične djece ima teškoće na području komunikacijskog i jezično-govornog razvoja. Najistraživaniji prenatalni rizici su konzumacija alkohola, duhana i opijata te izloženost metalima. Takva istraživanja pokazala su da djeca koja su bila izložena kokainu tijekom trudnoće imaju lošije ukupne jezične rezultate u dobi od jedne, dvije, četiri i šest godina, kao i rezultate receptivnog i ekspresivnog jezika (Lewis i sur., 2007). Isto istraživanje je pokazalo da djeca majki koje su pušile u trudnoći imaju lošije ukupne jezične rezultate i rezultate receptivnog jezika, dok cigarete nisu imale utjecaj na ekspresivni jezik, ali Longo i sur. (2014) nalaze da prenatalna izloženost nikotinu rezultira promijenjenim neuralnim funkcioniranjem verbalne radne memorije sve do odrasle dobi, a postnatalna izloženost sekundarnom dimu je prema Fried i sur. (1997) povezana s lošijim jezičnim rezultatom, dok je kod Tomblina i sur. (1997) pušenje jedini prenatalni rizik povezan s posebnim jezičnim teškoćama. Ispitivan je i utjecaj alkohola i marihuane, ali on u istraživanju Lewisa i sur. (2007) nije bio značajan. Što se tiče izloženosti teškim metalima, Freire i sur. (2018) nalaze da je prisutnost arsena povezana s opadanjem verbalnih izvršnih funkcija i

brojevnih sposobnosti, a prisutnost žive je povezana s nižim rezultatima verbalne funkcije stražnjeg korteksa, dok je prisutnost mangana povezana s opadanjem perceptivno-izvršnih vještina, ali boljim rasponom pamćenja i boljim brojevnim sposobnostima.

Što se tiče perinatalnih čimbenika rizika, istraživanja rane jezične faze u djece s perinatalnim oštećenjem mozga pokazala su kako ta djeca imaju tipični obrazac jezičnog razvoja, ali kasne u jezičnom razumijevanju i ekspresivnom rječniku (Šimleša i sur., 2007), a razlika između jezičnog razumijevanja i proizvodnje je kod te djece znatno veća nego u općoj populaciji (Cepanec i Ljubešić, 2006). Trauner i sur. (2013) nalaze niža postignuća djece s perinatalnim oštećenjem mozga na varijablama proizvodnje riječi, nepravilnih riječi, prosječnoj duljini rečenice te napredak ekspresivnog rječnika između prve i druge godine manji od očekivanog. Iz navedenog, suprotno Šimleši i sur. (2007), Trauner i sur. (2013) zaključuju da se rani jezični razvoj djece s perinatalnim oštećenjem mozga razlikuje od tipičnog obrasca jezičnog razvoja te to smatraju rezultatom mozgovne reorganizacije zbog plastičnosti mozga. U navedenom istraživanju Traunerove i sur. (2013), razlike između kontrolne i ispitivane skupine nisu nađene u dobi od dvanaest mjeseci, nego tek s dvadeset i četiri mjeseca. Slično je bilo u prikazu slučaja François i sur. (2016) gdje je dječak u dobi od dvadeset i četiri mjeseca imao prosječne rezultate na svim sastavnicama Bayley ljestvica dječjeg razvoja, ali jezični rezultati u dobi od četrdeset i dva mjeseca su na istom instrumentu bili ispodprosječni, što može ukazivati na to kako neke posljedice perinatalnog oštećenja mozga bivaju vidljive tek u kasnijem razvoju što ukazuje na ranije spomenutu važnost dugoročnog praćenja neurorizične djece (Middelburg i sur., 2008). U istom istraživanju, kod prikazanog dječaka je receptivni rječnik bio u urednim granicama, ali proizvodnja cijelih riječi je bila zakašnjela te je dječakov spontani govor bio ograničen, a pokazivao je i teškoće u instantnom i odgođenom prizivanju novih riječi (François i sur., 2016). Lošije kratkoročno pamćenje i jezične sposobnosti kod neurorizične (prerano rođene) djece našli su i Briscoe i sur. (1998). Nekada se smatralo da rana oštećenja mozga imaju lakše posljedice od kasnijih oštećenja zbog plastičnosti mozga i njegove sposobnosti reorganizacije, ali novija istraživanja pokazuju da što je oštećenje nastupilo ranije, posljedice su teže jer se oštećenje događa u vrijeme razvoja mozga te posebno bivaju oštećene one funkcije koje su se razvijale u vrijeme oštećenja (Anderson i sur., 2010). Međutim, čak i bez oštećenja mozga, prerano rođena djeca (prije trideset i sedmog tjedna trudnoće) pokazuju slabije razvijen rječnik, gramatiku i fonološku svjesnost (Guarini i sur., 2009). U istraživanju blizanaca u dobi od dvije godine kod kojih je uočeno kašnjenje u jezično-govornom razvoju (eng. *Late Language Emergence* -

*LLE*), a bez drugih teškoća, dokazano je da je to kašnjenje povezano upravo s prenatalnim i perinatalnim rizicima; gestacijskim dijabetesom, produljenim vremenom do spontanog disanja, postojanjem jednog ili više braće ili sestara, jednojajčanim blizancima i zastojem u rastu (Taylor i sur., 2018). Iako starijeg datuma, vrlo je zanimljivo istraživanje Jensena i sur. (1988) u kojem je istraživana vokalizacija kroz prvu godinu života kod djece niske porođajne mase, niskog Apgara i one s cerebralnim simptomima poput nemira, hipotonije i apnoičnih napadaja. Kod djece s navedenim neurorizicima pronađen je značajno manji broj različitih redupliciranih slogova u periodu od šestog do jedanaestog mjeseca života, kao i značajno manji repertoar konsonanata u dobi od četrnaest mjeseci, nego kod kontrolne skupine. Istraživanja koja su ispitivala prerano rođenu djecu, složna su da prematuritet i njegovi dodatni neurorizici (niska porođajna težina, komplikacije pri porodu) imaju direktni ili indirektni negativni utjecaj na usvajanje jezika (Rechia i sur., 2016). Što se tiče djece s perinatalnim oštećenjima mozga, istraživanja pokazuju da ona u kronološki kasnijoj dobi dostižu jezične miljokaze kao što su prva riječ i prijelaz iz predjezične u jezičnu komunikaciju te komuniciraju za manji broj svrha i jednostavnijim sredstvima (Ljubešić i sur., 2009). U dobi od pet godina, ranije rođena djeca su imala veću učestalost artikulacijskih poteškoća te veći broj i učestalost slogova s artikulacijskim pogreškama od djece rođene na termin (Largo i sur., 1986). Glenn i sur. (2018) istražuju matematičke sposobnosti kod djece s perinatalnom ozljedom mozga i zaključuju da ta djeca lagano zaostaju za djecom urednog razvoja u znanju glavnih brojeva i matematičkim operacijama te da sporije uče glavne brojeve tijekom predškolskog razdoblja. Razina vještine čitanja može se predvidjeti na temelju mjerenja perinatalnih rizika, a kod prerano rođene djece češće su teškoće čitanja (Lenček i sur., 2012). Što se tiče pisanja, rezultati djece koja su imala perinatalno oštećenje mozga su usporedivi s rezultatima djece bez perinatalnog oštećenja mozga, ali prema Woolpertu i Reilly (2016) to bi mogao biti rezultat kompenzacijskih tehnika. Međutim, u njihovom istraživanju, na mjerama pravopisa i morfologije nije bilo efekta kompenzacije, a upravo su te dvije sastavnice u podlozi jezičnih teškoća i disleksije. Stanton-Chapman i sur. (2002) kao najveće rizike za nastanak jezičnih teškoća prepoznaju vrlo nisku porođajnu masu, niski Apgar, zakašnjelu ili nepostojeću prenatalnu skrb, redosljed rođenja i obrazovanje majke.

Neurorizici su često međusobno povezani pa tako djeca koja su imala prenatalne ili perinatalne rizike, često imaju i postnatalne rizike. Naime, djeca rođena ranije i niže tjelesne mase, u većoj su opasnosti od postnatalnih komplikacija kao što je hiperbilirubinemija (Dennery i sur., 2001 prema Stromswold, 2006) zbog svoje nezrelosti, a najčešća posljedica



hiperbilirubinemije je oštećenje sluha (Amin i sur., 2001). Oštećenjem sluha mogu rezultirati i postnatalne infekcije, poput infekcije citomegalovirusom (Ronchi i sur., 2018), toksoplazmoza, rubeola ili herpes (Rianto, 2017). Veliki postnatalni rizik je i periventrikularna leukomalacija (nekroza bijele tvari u mozgu). Djecu s navedenim stanjem testirali su Avecilla-Ramírez i sur. (2011) na način da su bilježili elektrofiziološki odgovor na jezični auditivni podražaj na samom kraju postnatalnog razdoblja (četrest i šesti tjedan od začeca) te se pokazalo da taj odgovor pouzdano predviđa jezični razvoj te djece u dobi od četrnaest mjeseci. Feldman i sur. (1994) u grupi prijevremeno rođene djece ne nalaze razlike u jezičnim postignućima među onima s periventrikularnom leukomalacijom, cerebralnom paralizom i onih s ozljedom mozga. Neurorizična djeca u nekim slučajevima postnatalno dobivaju lijekove sukladno komplikacijama koje imaju. Tako se dojenčadi s bronhopulmonalnom displazijom daju steroidi i/ili sufraktanti za koje se pokazalo da imaju utjecaj na jezične ishode u dobi od tri godine, ali ne i u dobi od osam godina (Short i sur., 2008). Međutim, kad se istraživao razvoj djece vrlo niske porođajne mase s bronhopulmonalnom displazijom bez obzira na lijekove koje su dobivali, upravo u dobi od osam godina ta su djeca imala lošije rezultate artikulacije, receptivnog jezika, izvedbenog kvocijenta inteligencije te grube i fine motorike, dok se od djece vrlo niske porođajne mase bez bronhopulmonalne displazije nisu razlikovala u ekspresivnom jeziku, oralnim motoričkim vještinama i verbalnom kvocijentu inteligencije. Također, 48% te djece vrlo niske porođajne mase s bronhopulmonalnom displazijom je bilo uključeno u logopedsku terapiju, za razliku od 21% djece vrlo niske porođajne mase bez bronhopulmonalne displazije koji su bili uključeni u logopedsku terapiju, a od djece rođene na termin, samo je 9% njih bilo uključeno u logopedsku terapiju (Lewis i sur., 2002). Kod spomenute bronhopulmonalne displazije, ali i kod drugih stanja koja zahtijevaju mehaničku pomoć u disanju, nerijetko se novorođenčadi postavlja traheostoma i priključuje ih se na mehaničku ventilaciju (DeMauro i sur., 2016). Takvi postupci mogu imati negativan utjecaj na kasniji razvoj govora (Hill i Singer, 1990) i gutanja (Norman i sur., 2007), ali i na komunikaciju (DeMauro i sur., 2014). Neurorizična djeca nerijetko bivaju podvrgnuta i operacijama neposredno nakon rođenja što uključuje izlaganje anesteziji, a Ing i sur. (2012) nalaze da djeca koja su bila izložena anesteziji imaju lošije rezultate receptivnog i ekspresivnog rječnika te povećani rizik za teškoće u jeziku od svojih vršnjaka koji nisu bili izloženi anesteziji. Međutim, anestezija nije jedini rizik koji operacija nosi jer primjerice operacije kongenitalne srčane mane nerijetko rezultiraju hipoksično-ishemičnim ili trombo-emboličkim ozljedama mozga (Dominguez i sur., 2007) koje sa sobom nose daljnje neurorizike.

Istraživanja koja istovremeno obuhvaćaju prenatalne, perinatalne i postnatalne rizike su ona koja traže uzrok autizmu. Tako Hultman i sur. (2002) za autizam “okrivljavaju” pušenje, majčino porijeklo izvan Europe i Sjeverne Amerike, porod carskim rezom, dijete malo za gestacijsku dob, Apgar niži od 7 i kongenitalne malformacije, dok obujam glave, dijabetes kod majke, blizance i godišnje doba rođenja ne smatraju “krivima” za autizam. Međutim, Ornoy i sur. (2015) se ne slažu, nego majčin dijabetes ubrajaju u rizične čimbenike za autizam, a Kolevzon i sur. (2007) se sa Hultmanom i sur. (2002) slažu u vezi rizičnosti mjesta rođenja majke izvan Europe i Sjeverne Amerike. Osim toga, Kolevzon i sur. (2007) u čimbenike rizične za autizam ubrajaju starije roditelje, porođajnu težinu, trajanje trudnoće i perinatalnu hipoksiju. Ornoy i sur. (2015), osim spomenutog, naglašavaju povezanost autizma s gripom i toksoplazmozom majke u trudnoći, izloženost pesticidima i insekticidima, korištenje misoprostola (lijeka za čir), talidomida (lijeka protiv mučnine), SSRI-ja (lijekova protiv depresije i anksioznosti) i valproične kiseline (za epilepsiju, bipolarni poremećaj, migrenu) te nedostatak folne kiseline. Nadalje, rizičnim za rođenje djeteta s poremećajem iz spektra autizma smatraju vrućicu i dijabetes kod majke te njene upale i infekcije rubeolom ili citomegalovirusom te izloženost onečišćenom zraku, kokainu i alkoholu. Hadjkacem i sur. (2016) pronalaze da su rizični čimbenici za nastanak poremećaja iz spektra autizma prenatalna infekcija urinarnog trakta, akutni fetalni distres, težak porod i respiratorne infekcije, dok Kalish i sur. (2017) značajnim rizicima smatraju samo prematuritet i nisku porođajnu težinu za koje smatraju da su uzroci svih ostalih neurorizika povezanih s nastankom poremećaja iz spektra autizma.

## II. PROBLEM I CILJ ISTRAŽIVANJA

Iz teorijskog uvoda ovog diplomskog rada, vidljivo je da je postupak medicinski potpomognute oplodnje relativno novija pojava u medicini, ali potreba za tim postupkom kao i broj takvih postupaka izvedenih u svijetu vrlo brzo raste. Porastom broja djece rođene iz postupaka medicinski potpomognute oplodnje, raste populacija koju je potrebno pratiti istraživanjima kako bi se utvrdilo učinke koje ti postupci imaju na kasniji razvoj djece. Broj dosadašnjih istraživanja općeg razvoja djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom nije suviše mali te ta istraživanja uglavnom jednoznačno govore o lošijim razvojnim ishodima kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom nego kod njihovih prirodno začelih vršnjaka. Naprotiv, istraživanja komunikacijskog i jezično-govornog razvoja djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom mnogo su rjeđa, ali su njihovi rezultati kontradiktorni to jest, nisu složni u tome imaju li djeca začeta medicinski potpomognutom oplodnjom lošije, jednake ili bolje ishode u komunikacijskom i jezično-govornom razvoju nego djeca začeta prirodnim putem. Pregledom literature o komunikacijskom i jezično-govornom razvoju djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom, dobiva se dojam da su najčešća istraživanja o povezanosti medicinski potpomognute oplodnje i poremećaja iz spektra autizma. Ostaje pitanje proizlazi li to zanimanje znanstvenika za ovu dijagnozu iz njene učestalosti kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom ili iz njene svojevrsne atraktivnosti i popularnosti među mnogim strukama. Također, pitanje koje u mnogim istraživanjima ostaje neodgovoreno jest, jesu li teškoće koje djeca začeta medicinski potpomognutom oplodnjom eventualno imaju u kasnijem razvoju rezultat samih postupaka medicinski potpomognute oplodnje ili drugih prenatalnih, perinatalnih i postnatalnih zbivanja. U dosadašnjim istraživanjima, najčešćim “krivcem” za teškoće djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom su uglavnom proglašavani perinatalni rizici poput višeplođnih trudnoća i prematuriteta.

S obzirom na to da, kako u svijetu, tako i u Hrvatskoj, raste broj djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom, a istraživanja komunikacijskog i jezično-govornog razvoja djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom su malobrojna, metodološki upitna ili ih, kao u Hrvatskoj, gotovo i nema, cilj ovog rada je prvenstveno dati teorijski pregled i uvod u temu što je učinjeno u prvom dijelu ovog rada, ali želi se i upozoriti na potrebu za daljnjim istraživanjima ove teme. Nadalje, kako su istraživanja komunikacijskog i jezično-govornog razvoja djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom malobrojna i

kontradiktorna, cilj je ovog istraživačkog diplomskog rada utvrditi koje su najučestalije “logopedске” dijagnoze (one na području komunikacije, jezika, govora, hranjenja i gutanja) kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom te javljaju li se i s kojom učestalošću kod te djece dodatni (neuro)rizici.

Na temelju proučene literature, navedenih problema i ciljeva istraživanja, postavljene su sljedeće hipoteze:

H1: u djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom najčešći su poremećaji na području komunikacije,

H2: većina djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom ima dodatne (neuro)rizike,

H3: u djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom najčešći (neuro)rizici su perinatalni.

### III. METODE ISTRAŽIVANJA

#### 1. UZORAK

Uzorak je bio prigodan te su korišteni podaci klijenata koji su u razdoblju od 2012. do 2018. godine zatražili logopedsku dijagnostiku u Logopedskom kabinetu Blaži, a začeti su medicinski potpomognutom oplodnjom. Uzorak je, nakon eliminacije nekih od sudionika zbog nedostatka ključnih informacija poput dijagnoze, činilo dvadeset i devetero djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom. Od tog broja, dvadeset i šest je bilo dječaka, a tri su bile djevojčice te je njihova prosječna dob bila četiri godine i devet mjeseci (raspon od jedne godine i deset mjeseci do devet godina i jedan mjesec). Podaci o uzorku nalaze se u Tablici 1.

Broj ispitanika	N	29
Spol	M	26
	Ž	3
Kronološka dob	M	4;09
	MIN	1;10
	MAX	9;01
	SD	1;10

Tablica 1. Broj, spol i dob ispitanika u uzorku.

#### 2. OPIS VARIJABLI

Promatrani parametri u ovom istraživanju bili su: spol, datum rođenja, dob u mjesecima (u vrijeme dodjeljivanja dijagnoze), redosljed rođenja, mjesto rođenja, obiteljska anamneza (pozitivna ili negativna), prematuritet, višepodna trudnoća, porod (carski rez ili prirodno), je li dijete imalo prenatalne teškoće, je li dijete imalo perinatalne teškoće, je li dijete imalo postnatalne teškoće, prisutnost neurorizika (da/ne) i “logopedska” dijagnoza. S obzirom na vrlo šarolike dijagnoze te mnoge udružene dijagnoze, ali i neusklađene nazive,

pristupilo se grupiranju pojedinih dijagnoza u sljedeće nadređene dijagnoze: 1) komunikacijski poremećaj, 2) jezični poremećaj, 3) govorne teškoće, 4) jezično-govorni poremećaj, 5) teškoće hranjenja i gutanja, 6) komunikacijski i govorni poremećaj. Zbog male veličine uzorka, kada bi se analizirala svaka dijagnoza zasebno, rezultati bi bili vrlo raspršeni te inkonkluzivni iz razloga što posve istu dijagnozu ima tek po nekoliko ispitanika ili samo jedan od njih pa su i iz tog razloga dijagnoze grupirane u nadređene dijagnoze. Koje dijagnoze podrazumijeva svaka od nadređenih dijagnoza prikazano je u Tablici 2. U daljnjoj obradi podataka ispitanicima je dodjeljivana samo nadređena dijagnoza.

<b>Nadređena dijagnoza</b>	<b>Pripadajuće dijagnoze</b> (samo one koje su se pojavljivale u uzorku)
1) Komunikacijski poremećaj	Kašnjenje u komunikacijskom i jezičnom razvoju
	Poremećaj iz spektra autizma
	Poremećaj socijalne komunikacije
	Teškoće socijalne komunikacije
	Socio-pragmatički komunikacijski poremećaj
2) Jezični poremećaj	Jezične teškoće
	Posebne jezične teškoće
	Fonološki poremećaj
	Nerazvijena fonološka svjesnost
	Teškoće jezične obrade i radne memorije
	Teškoće čitanja i pisanja
	Teškoće jezičnog razumijevanja

3) Govorne teškoće	Dječja govorna apraksija
	Artikulacijske teškoće
	Mucanje
	Oralno-motoričke teškoće
4) Jezično-govorni poremećaj	Jezično-govorne teškoće (receptivno-ekspresivnog tipa)
	Fonološko-artikulacijske teškoće
5) Teškoće hranjenja i gutanja	Nezreli obrazac žvakanja i gutanja
6) Komunikacijski i govorni poremećaj	Socio-pragmatički komunikacijski poremećaj + Mucanje
	Teškoće socijalne komunikacije + Artikulacijske teškoće
	Kašnjenje u komunikacijskom i jezičnom razvoju + Oralno-motoričke teškoće

*Tablica 2.* Dijagnoze ispitanika grupirane u nadređene dijagnoze.

### **3. NAČIN PROVOĐENJA ISTRAŽIVANJA**

Klijenti Logopedskog kabineta Blaži pri prvom dolasku redovito potpisuju suglasnosti o tome da se podaci o komunikacijskom, jezično-govornom i općem razvoju njih ili njihove djece mogu prikupljati i koristiti u svrhu provedbe istraživanja. Stoga su iz dostupne dokumentacije u Logopedskom kabinetu Blaži izdvojeni kartoni s nalazima onih klijenata za koje se iz anamnestičkih podataka utvrdilo da su začeti medicinski potpomognutom oplodnjom. Svakom je kartonu s nalazima dodijeljena brojeva šifra pod kojom su, radi anonimnosti, kasnije obrađivani podaci svakog od ispitanika. Podaci o varijablama opisanima u prethodnom odlomku izdvajani su iz anamnestičkih podataka u logopedskim nalazima, ali i iz nalaza drugih stručnjaka te otpusnih pisama s odjela neonatologije i slično. Prikupljeni su podaci uneseni u računalni program Statistički paket za

društvena istraživanja (SPSS 22.0) pomoću kojeg se provela deskriptivna statistika. Samo deskriptivnoj statistici pristupilo se ponajviše poradi retrogradnog prikupljanja podataka iz kojeg slijedi nemogućnost da se kontroliraju neke varijable koje bi mogle utjecati na ishode i nemogućnost dodatnog razjašnjavanja ili detaljiziranja nekih anamnestičkih podataka koji su prikupljeni primarno u dijagnostičke, a ne istraživačke svrhe.

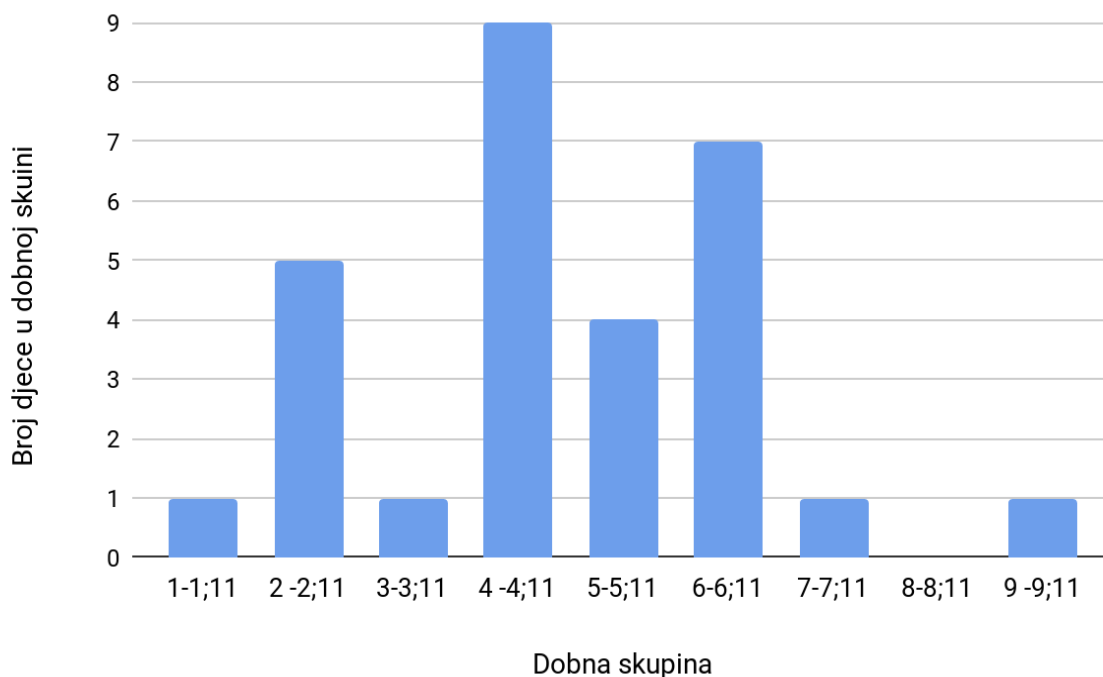
## **IV. REZULTATI ISTRAŽIVANJA I RASPRAVA**

### **1. DEMOGRAFSKI PODACI**

#### **1.1. Dob**

Prosječna dob ispitanika u uzorku bila je četiri godine i devet mjeseci. Najmlađi je ispitanik imao jednu godinu i deset mjeseci, a najstariji je ispitanik imao devet godina i jedan mjesec. Ono što je značajno u vezi dobi ispitanika u ovom diplomskom radu jest veliki dobni raspon. Naime, većina se istraživanja djece s “logopedskim” dijagnozama koje su rezultat medicinski potpomognute oplodnje i/ili neurorizika, usmjerava na djecu do dvanaest mjeseci starosti. Slijede ih istraživanja predškolaca, ali ona su rjeđa, dok broj ispitivanja na starijoj djeci i adolescentima opada s povećanjem njihove dobi. Broj i vrsta “logopedskih” dijagnoza koje je moguće postaviti do dobi od dvanaest mjeseci nije velik. Stoga nas nedostatak istraživanja neurorizične djece i/ili djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom starije od dvanaest mjeseci zakida za saznanja o “logopedskim”, ali i drugim dijagnozama koje se obično pojavljuju iza te dobi. Ovaj istraživački diplomski rad, naprotiv, donosi i dijagnoze djece stare sve do devet godina. Raspon dobi ispitanika u ovom istraživanju prikazan je u Grafikonu 6 koji se nalazi na sljedećoj stranici.





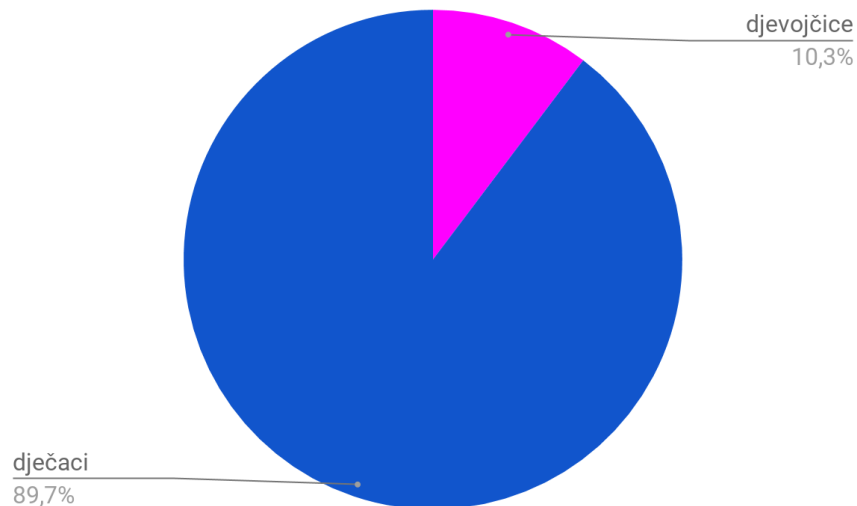
*Grafikon 6.* Broj djece u pojedinoj dobnoj skupini.

### 1.1.1. Odnos dobi i dijagnoza

Značaj većeg raspona dobi ispitanika vidi se kada se usporede dijagnoze starijih i mlađih ispitanika. Tako primjerice najstariji ispitanik u dobi od devet godina i jednog mjeseca ima sljedeće dijagnoze: Jezične teškoće, Fonološko-artikulacijske teškoće te Teškoće čitanja i pisanja. Ove dijagnoze ne bi bilo moguće postaviti u ranijoj dobi ovog ispitanika. Što se tiče mlađih ispitanika u dobi od jedne do tri godine, velika većina (5 od 7 ispitanika u toj dobnoj skupini) ima dijagnozu Kašnjenja u komunikacijskom i jezičnom razvoju. Međutim, ta se dijagnoza u kasnijoj dobi može promijeniti i rezultirati nekom drugom dijagnozom. To nam pokazuje i primjer ispitanika kojem je u dobi od dvije godine i tri mjeseca postavljena dijagnoza Dječje govorne apraksije, ali njegova ranija dijagnoza bila je upravo Kašnjenje u komunikacijskom i jezičnom razvoju. Stoga veći raspon dobi i stariji ispitanici pružaju preciznije informacije o vrstama “logopedskih” dijagnoza koje se pojavljuju u uzorku. Također, sve ovdje navedeno ukazuje i na potrebu i važnost dugoročnog praćenja neurorizične djece i/ili djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom kako se naglašava i u literaturi (Middelburg i sur., 2008).

## 1.2. Spol

Prema spolu, ispitanici su vrlo neravnomjerno raspoređeni. Naime, uzorak se sastoji od dvadeset i šest dječaka (89,7%) i tri djevojčice (10,3%), što je prikazano u Grafikonu 7.



*Grafikon 7. Raspodjela ispitanika prema spolu*

Na prvi pogled, ovakva je raspodjela ispitanika prema spolu nezahvalna za generalizaciju rezultata, ali ona se može objasniti pomoću nekoliko čimbenika koji su na ovakvu raspodjelu mogli utjecati, a to su sljedeći: 1) omjer rođenih dječaka i djevojčica u općoj populaciji, 2) omjer dječaka i djevojčica rođenih iz postupaka medicinski potpomognute oplodnje i 3) učestalost komunikacijskih i jezičnih teškoća s obzirom na spol.

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, gotovo u cijelom svijetu konstantna je pojava da se rađa više dječaka nego djevojčica. To se djelomično može objasniti prirodnom prilagodbom na veću smrtnost muškaraca uslijed čega se tijekom života omjer muškaraca i žena izjednači, da bi u starijoj dobi bilo više žena nego muškaraca (World Health Organization, n. d.). Takve trendove slijedi i Hrvatska pa podaci Državnog zavoda za statistiku (2011) govore kako je 2010. godine u Hrvatskoj na sto djevojčica, rođeno sto i sedam dječaka. Uzeta je 2010. godina jer je najveći broj ispitanika u ovom istraživanju rođen upravo te godine. Da trend rađanja više dječaka nego djevojčica raste, pokazuju podaci Državnog zavoda za statistiku (2014) koji kažu da je 2013. godine (sljedeća godina po broju rođenih ispitanika) u Hrvatskoj rođeno sto i osam dječaka na sto djevojčica.

Istraživanje omjera spolova djece rođene iz postupaka medicinski potpomognute oplodnje, pokazuju da na omjer spolova utječu razni čimbenici poput korištene vrste

medicinski potpomognute oplodnje, sastav hranjivog medija *in vitro*, vrijeme embriotransfera, hormonski status i stres kod roditelja u vrijeme začeća, indeks tjelesne mase roditelja i njihova dob, muški čimbenik neplodnosti i mnogi drugi. Generalno, iz metode izvantjelesne oplodnje rađa se više dječaka, a iz metode intracitoplazmatskog injiciranja spermija rađa se više djevojčica (Bu i sur., 2014). Neka od objašnjenja su da su muški zamci otporniji na nepovoljne *in vitro* uvjete te im je preimplantacijski razvoj brži što muške zametke čini povoljnijima za embriotransfer pa tako i vrijeme u koje se odredi pristupiti embriotransferu utječe na omjer spolova jer se bira najrazvijeniji zametak za transfer (koji je češće muški), a ostali se zamrzavaju (Ding i sur., 2018). Majčin stres povezuje se s rađanjem više djevojčica jer su muški fetusi podložniji majčinom stresu pa češće dolazi do spontanih pobačaja muških fetusa pod utjecajem majčinog stresa (James i Grech, 2017). Starija dob majke utječe na omjer spolova u korist muške djece (Zhang i Quan, 2015). Nadalje, očevi s višim indeksom tjelesne mase će češće dobiti sinove (Zhu i sur., 2015), kao i oni starije dobi. Parovi u kojima postoji muški čimbenik neplodnosti također češće dobivaju mušku djecu (Luke i sur., 2009). Iako neki čimbenici rezultiraju rađanjem više djevojčica, navedeni podaci u konačnici ipak govore u korist većeg broja dječaka u uzorku djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom.

Napomenuto je kako i učestalost komunikacijskih i jezično-govornih teškoća prema spolu može utjecati na veći broj muških ispitanika u ovoj skupini. Naime, još je Karlin (1965 prema Blaži, 2011) zaključio kako dječaci dulje imaju teškoća s artikulacijom glasa R zbog sporije mijelinizacije živčanih vlakana i manje neurološke zrelosti od djevojčica koja dovodi do određenog kašnjenja u razvoju neuromuskularnog sustava pa to otežava preciznost, finu koordinaciju i brzinu pokreta artikulacijskih organa. Ovo su potvrdile i Vuletić i Ljubešić (1983 prema Blaži, 2011) kada su pronašle konstantno kvalitativno i kvantitativno zaostajanje dječaka za djevojčicama u izgovoru glasova do pete godine. Poremećaj iz spektra autizma je također češći kod dječaka pa tako Loomes i sur. (2017) navode da na jednu djevojčicu s dijagnozom poremećaja iz spektra autizma dolaze tri dječaka s istom dijagnozom. Slična je situacija i kod teškoća učenja za koje se navodi da su čak pet puta češće kod dječaka nego kod djevojčica („Teškoće učenja“, n. d.), a za najistraživaniju specifičnu teškoću učenja, disleksiju, Rutter i sur. (2004) navode omjer dječaka i djevojčica s disleksijom u rasponu od 1.5:1 do 3:1. Whitehouse i sur. (2012) pronalaze češće kašnjenje u komunikacijskom i jezično-govornom razvoju kod dječaka nego kod djevojčica (2.5:1), a za to krive izloženost

povećanim razinama testosterona u trudnoći koji je za dječake rizični čimbenik, a za djevojčice zaštitni čimbenik.

Dakle, u omjerima rođenih dječaka i djevojčica u općoj populaciji, u omjerima dječaka i djevojčica rođenih iz postupaka medicinski potpomognute oplodnje i u istraživanjima razlika učestalosti komunikacijskih i jezično-govornih teškoća prema spolu, gotovo uvijek brojevno “pobjeđuju” dječaci pa ne čudi što je tako i u uzorku ovog istraživačkog diplomskog rada. Međutim, razlike u omjerima spolova u gore navedenim istraživanjima nisu tako velike kao u ovdje istraživanom uzorku pa je ipak potreban oprez pri generalizaciji rezultata ovog istraživanja.

### **1.3. Mjesto rođenja**

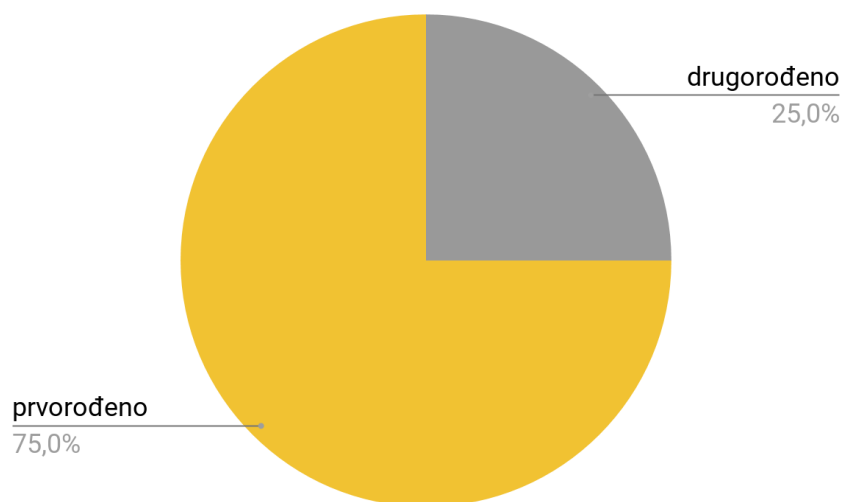
Prema mjestu rođenja, uzorak ispitanika je vrlo homogen. Naime, 86% ispitanika je rođeno u Zagrebu. Dio ispitanika koji nije rođen u Zagrebu čini njih četiri, od kojih su dva ispitanika rođena u drugim mjestima u Hrvatskoj, a dva su ispitanika rođena izvan Hrvatske. Uzrok tome što je velika većina ispitanika rođena u Zagrebu je primarno to što su ispitanici prikupljeni u logopedskom kabinetu koji se nalazi na području Grada Zagreba. Dakle, uzorak čine ispitanici primarno iz urbanog područja gdje je socio-ekonomski status uglavnom viši, a kako istraživanja pokazuju da socio-ekonomski status utječe na jezični razvoj djeteta (Hoff-Ginsberg, 1998), ovo također može biti jedan od čimbenika koji su utjecali na rezultate ovog istraživačkog diplomskog rada. Također, stanovnicima većih sredina kao što je to Zagreb, mnogo je dostupnija logopedska usluga nego stanovnicima ruralnih područja ili drugih dijelova zemlje što također može utjecati na vrijeme dobivanje dijagnoze i uključenost u terapiju (McAllister i sur., 2011).

### **1.4. Redoslijed rođenja**

Ova je varijabla bitna iz razloga što su istraživanja pokazala da redoslijed rođenja može utjecati na komunikacijski i jezično-govorni razvoj. To je ustvrdila Lunneborg još 1968. godine na uzorku od 5400 maturanata i njihovih prijemnih ispita gdje su prvorodena djeca imala bolje rezultate na varijablama ocjena iz engleskog jezika te prirodnih i društvenih znanosti, kao i na testovima rječnika, uporabe engleskog jezika, *spellinga*, razumijevanja pročitano, znanja podataka, procjene količine, primijenjene matematike i matematičkog postignuća te prostornih vještina (Lunneborg, 1968). Postavku o boljim postignućima prvorodene djece kasnije kroz godine su potvrdila istraživanja raznih aspekata

komunikacijskog i jezično-govornog razvoja pa je tako Hoff-Ginsberg (1998) zaključila da su prvorođenci napredniji u leksičkom i gramatičkom razvoju, ali su djeca rođena kao druga, treća i više imala bolje konverzacijske vještine što Oshima-Takane i sur. (1996; 2003) pripisuju iskustvu drugorođenaca slušanja razgovora između prvorođenca i roditelja. Kod Zubricka i sur. (2007) jedan od rizičnih čimbenika za kašnjenje u razvoju rječnika kod dvogodišnjaka je i redosljed rođenja. Reichenberg i sur. (2007) pronalaze različite simptome poremećaja iz spektra autizma s obzirom na redosljed rođenja. Naime, prvorođenci su imali više repetitivnih ponašanja, ali manje govora u frazama od svoje mlađe braće i sestara. Istraživana je i povezanost posebnih jezičnih teškoća i redosljeda rođenja te je pronađeno da su djeca s posebnim jezičnim teškoćama rjeđe prvorođenci, nego njihovi vršnjaci urednog razvoja (Diepeveen i sur., 2017).

Međutim, postoje i brojni drugi čimbenici koji utječu na komunikacijski i jezično-govorni razvoj poput socioekonomskog statusa obitelji (Hoff-Ginsberg 1998), broja djece u obitelji (Canto i sur., 2001), obrazovanja majke i spola samog ispitanika (Zambrana i sur., 2012), ali i njihovog starijeg brata/sestre (Lunneborg, 1971), kao i psihološke percepcije rednog mjesta u obitelji koja se ne mora slagati sa stvarnim redosljedom rođenja te može poništiti efekt prvorođenca (Campbell i sur., 1991).



*Grafikon 8.* Raspodjela ispitanika prema redosljedu rođenja.

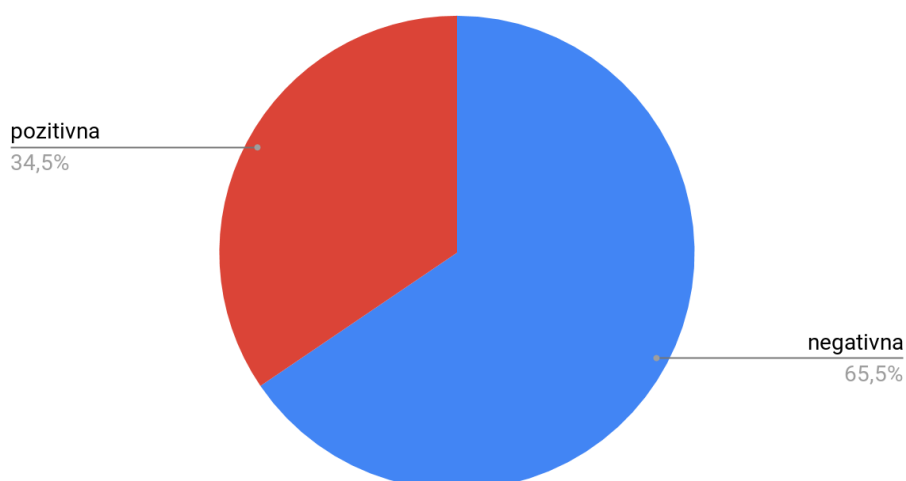
Kao što je vidljivo u Grafikonu 8, u ovom je istraživanju 75% djece bilo prvorođeno, a 25% njih drugorođeno. Za jednog od ispitanika podaci o redosljedu rođenja nisu bili dostupni. Specifičnost ovog uzorka je začće medicinski potpomognutom oplodnjom što u velikom broju slučajeva znači da roditelji prije djeteta začetog medicinski potpomognutom

oplođnjom nisu mogli imati potomke iz čega slijedi da su djeca začeta medicinski potpomognutom oplođnjom češće prvorodenci. U velikom su broju slučajeva ta djeca i jedinci, a tome je tako ponajviše zbog složenosti, skupoće, dugotrajnosti te određene doze nelagode i stresa kojeg donose postupci medicinski potpomognute oplođnje za roditelje, što ih sprječava da se odluče na još jedan postupak medicinski potpomognute oplođnje nakon prvog uspješnog. Međutim, postoje i slučajevi u kojima su nakon dijagnosticirane neplodnosti, uspješno provedenog postupka medicinski potpomognute oplođnje i rođenja djeteta iz tog postupka, prvenstveno uslijed eliminacije stresa, roditelji naknadno dobili još jedno ili više djece začete prirodnim putem (Marcus i sur., 2016). Povezano s velikim udjelom jedinaca među djecom začetom medicinski potpomognutom oplođnjom, potrebno je uzeti u obzir napomenu Lunneborgove (1968) kako ne valja izjednačavati prvorodence i jedince kada se govori o boljim razvojnim rezultatima prvorodenaca. Također, u ovom istraživanju od sedmero drugorođene djece, njih četvero čini blizanac koji je rođen kao drugi. U pogledu socijalnih i ostalih okolinskih uvjeta to nije istovjetno situaciji kada je drugorođeno dijete nekoliko mjeseci ili godina mlađe od prvorodenog, ali neka istraživanja pokazuju da čak i kod blizanaca vrijedi pravilo boljih razvojnih ishoda kod prvorodenog djeteta (Pencavel, 1976) što bi se tada moglo pripisati više perinatalnim biološkim zbivanjima, nego kasnijim psihološko-socijalnim čimbenicima u obitelji. Naime, drugorođeni blizanci češće imaju perinatalne teškoće (Clifford i sur., 2017) koje mogu imati loš utjecaj na kasnije razvojne ishode te djece što ponovno prvorodenu djecu, makar ona imala nekoliko minuta mlađeg brata ili sestru, stavlja u bolji položaj što se tiče kasnijih razvojnih ishoda.

## **2. OBITELJSKA ANAMNEZA**

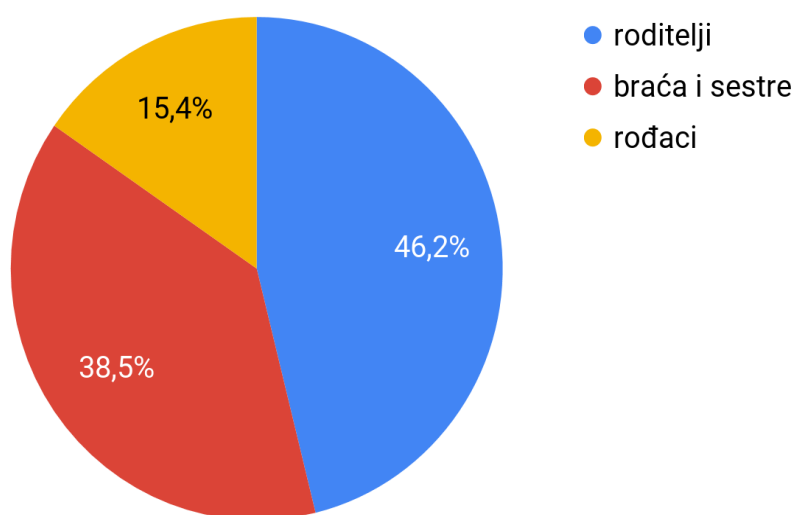
Obiteljska anamneza može biti pozitivna i negativna. Pozitivna obiteljska anamneza znači da netko u obitelji ispitanika ima ili je imao određene teškoće ili postavljenu određenu dijagnozu. Ako je obiteljska anamneza negativna, to znači da osobi koja daje anamnestičke podatke nije poznato da bi netko u obitelji imao teškoće. U ovom se istraživanju obiteljska anamneza označavala pozitivno samo po pitanju “logopedskih” dijagnoza. Točnije, obiteljska anamneza se smatrala pozitivnom ako je netko u obitelji imao teškoće ili poremećaje u komunikacijskom i jezično-govornom razvoju. Iako se pozitivna obiteljska anamneza često povezuje s većom vjerojatnosti za postojanje neke dijagnoze, a u našem uzorku sva djeca imaju postavljenu dijagnozu, samo je 34,5% njih imalo pozitivnu obiteljsku dijagnozu. Navedeno je prikazano u Grafikonu 9.

### Obiteljska anamneza



Grafikon 9. Obiteljska anamneza ispitanika

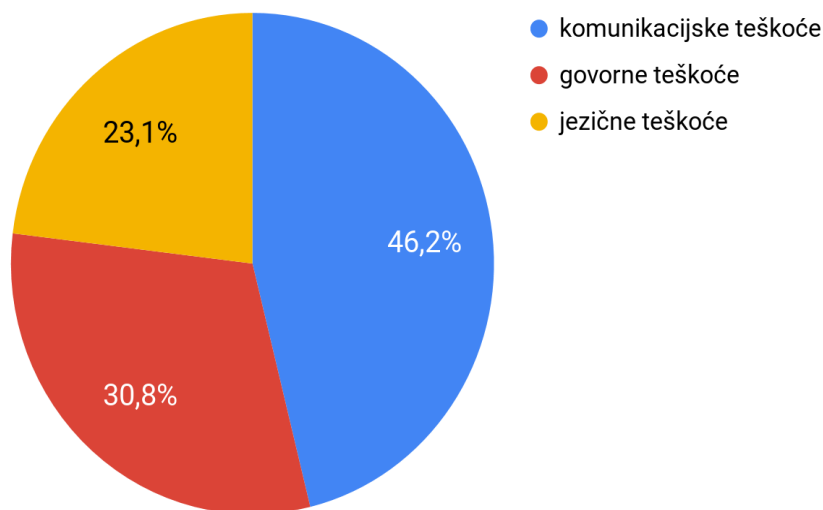
Osobe iz obitelji ispitanika koje obiteljsku anamnezu čine pozitivnom, mogu se podijeliti na 1) roditelje, 2) braću/sestre i 3) rođake. Prema takvoj kategorizaciji, najviše ispitanika s pozitivnom obiteljskom anamnezom ima roditelje s teškoćama u komunikacijskom, jezičnom i/ili govornom razvoju, zatim slijede teškoće braće i sestara, a kod najmanje ispitanika se teškoće nalaze kod rođaka. Rečeno je prikazano u Grafikonu 10. Kod određenog broja ispitanika (njih 23,1%) nalazimo teškoće i kod njihovih roditelja i kod braće/sestara.



Grafikon 10. Osobe iz obitelji s teškoćama u komunikacijskom i jezično-govornom razvoju.

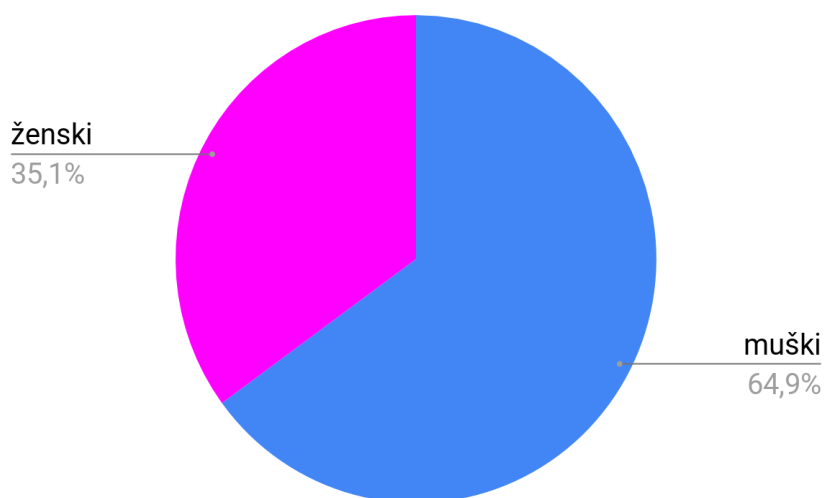
Prema vrstama dijagnoza kod članova obitelji, one se mogu podijeliti na 1) komunikacijske, 2) jezične i 3) govorne poremećaje ili teškoće. Najviše je članova obitelji

imalo upravo komunikacijske teškoće (kašnjenje u komunikacijskom i jezičnom razvoju, poremećaj iz spektra autizma), dok je podjednak broj članova obitelji imao jezične (leksičke dislalije, diskalkulija) i govorne teškoće (artikulacijske teškoće, mucanje), što je prikazano u Grafikonu 11.



Grafikon 11. Vrste teškoća kod članova obitelji ispitanika.

Zanimljivo je pogledati i spol članova obitelji s teškoćama. Naime, i ovdje se potvrdila česta i već navedena teza kako je muški spol podložniji teškoćama u komunikacijskom i jezično-govornom razvoju (Vuletić i Ljubešić, 1983 prema Blaži, 2011; Loomes i sur., 2017) jer je 64,3% članova obitelji s teškoćama bilo muškog spola, a 35,7% njih je bilo ženskog spola, što je prikazano u Grafikonu 12.



Grafikon 12. Spol članova obitelji ispitanika s teškoćama u komunikacijskom i jezično-govornom razvoju.

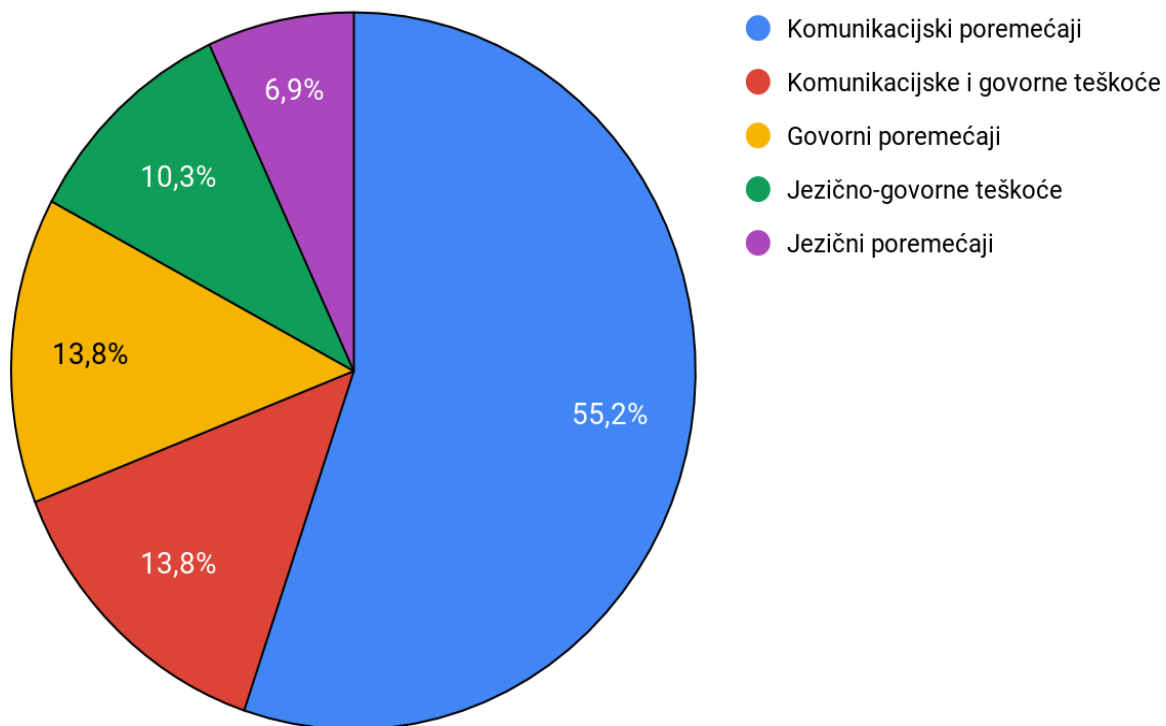


### **3. UČESTALOST I VRSTA “LOGOPEDSKIH” DIJAGNOZA KOD DJECE ZAČETE MEDICINSKI POTPOMOGNUTOM OPLODNJOM**

Za potrebe ovog istraživačkog diplomskog rada, uobičajene “logopedске” dijagnoze podijeljene su na kategorije kako je razloženo u odjeljku o opisu varijabli. Radi lakšeg praćenja ovdje će se ponoviti te kategorije: 1) komunikacijski poremećaj, 2) jezični poremećaj, 3) govorne teškoće, 4) jezično-govorni poremećaj, 5) teškoće hranjenja i gutanja te 6) komunikacijski i govorni poremećaj. S obzirom na navedeno, u ovom će se odlomku govoriti o učestalosti i vrsti “logopedskih” dijagnoza kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom prema kategoriji dijagnoza kojoj one pripadaju.

Kategorija dijagnoza koja se istaknula kao najučestalija kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom jest kategorija komunikacijskih poremećaja. Dijagnoze iz te kategorije imalo je više od polovice ispitanika, točnije njih 55,2%. Podsjeća se, toj kategoriji pripadale su dijagnoze kašnjenje u komunikacijskom i jezično-govornom razvoju (kombinirano), poremećaj iz spektra autizma, poremećaj socijalne komunikacije, teškoće socijalne komunikacije i socio-pragmatički komunikacijski poremećaj. Ovim rezultatom potvrđena je hipoteza H1 koja je glasila: “u djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom najčešći su poremećaji na području komunikacije”.

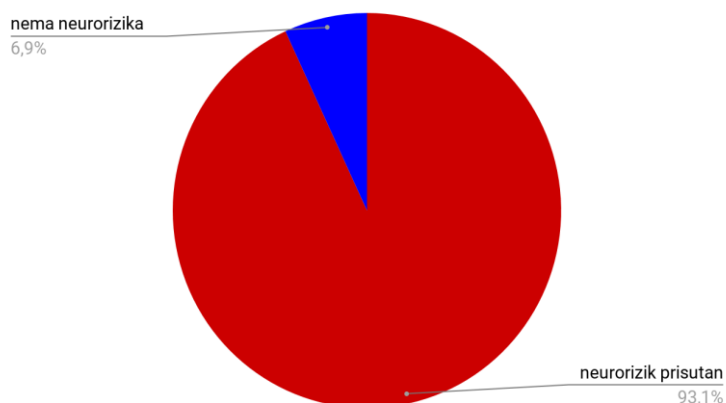
Što se tiče ostalih dijagnoza koje su se pojavljivale kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom u ovdje istraživanom uzorku, nakon najučestalije kategorije, slijede dvije kategorije s jednakim udjelom među ispitanicima, a to su govorne teškoće te komunikacijske i govorne teškoće, obje s po 13,8% ispitanika s tim dijagnozama. Podsjeća se, govorne teškoće su uključivale dijagnoze poput artikulacijskih teškoća i dječje govorne apraksije, a u kategoriju komunikacijskih i govornih teškoća svrstavani su ispitanici koji su imali udružene dijagnoze iz obje navedene kategorije. S 10,3% udjela među ispitanicima slijede jezično-govorne teškoće, dok je najmanje ispitanika, njih samo 6,9% imalo čisti jezični poremećaj. Učestalost i vrsta “logopedskih” dijagnoza kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom prikazane su u Grafikonu 13 koji se nalazi na sljedećoj stranici.



*Grafikon 13.* Učestalost i vrsta “logopedskih” dijagnoza kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom.

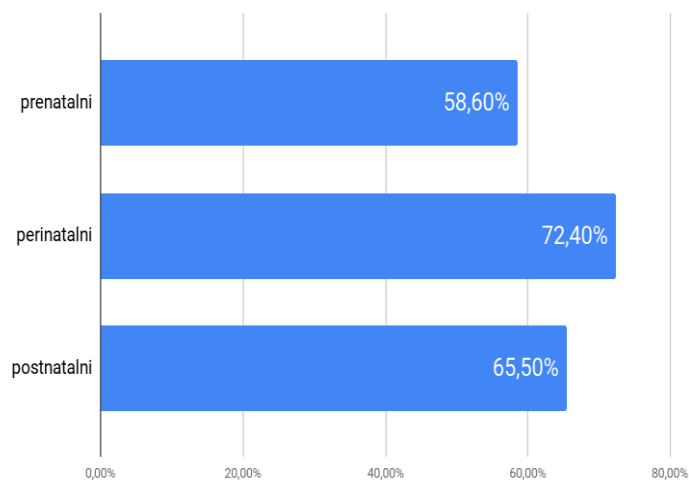
## 4. NEURORIZIK

Druga je hipoteza ovog istraživačkog diplomskog rada glasila: “većina djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom ima dodatne (neuro)rizike”. Ta je hipoteza također potvrđena jer je u ovom uzorku čak 93,1% ispitanika bilo neurorizično to jest, kod njih su bile prisutne prenatalne, perinatalne i/ili postnatalne teškoće. Samo dva ispitanika (6,9%) nisu imala prenatalne, perinatalne niti postnatalne teškoće. Navedeno je prikazano u Grafikonu 13.



*Grafikon 13.* Prisutnost neurorizika među djecom začetom medicinski potpomognutom oplodnjom.

U cijelom uzorku, prenatalne teškoće su nađene kod 58,6% ispitanika, perinatalne teškoće je imalo njih 72,4%, a postnatalne teškoće bile su prisutne kod 65,5% ispitanika. Ovime je potvrđena i treća hipoteza ovog istraživačkog diplomskog rada koja je glasila: “u djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom najčešći (neuro)rizici su perinatalni”.



*Grafikon 14.* Udio ispitanika kod kojih su prisutni prenatalni, perinatalni i/ili postnatalni čimbenici rizika.

Važno je napomenuti kako su neki ispitanici imali samo jednu vrstu neurorizika, neki su imali kombinaciju dva neurorizika, dok su neki imali prisutne sve tri vrste neurorizika. Kako je izgledala raspodjela prema vrsti prisutnog neurorizika prikazano je u Tablici 3 na sljedećoj stranici, a vrste neurorizika i njihove kombinacije rangirane su od najučestalijih vrsta i kombinacija prema onim rjeđe prisutnim.

<b>Učestalost</b>	<b>VRSTA NEURORIZIKA</b>	<b>Broj ispitanika</b>
1.	Prenatalne, perinatalne i postnatalne teškoće	9
2.	Perinatalne i postnatalne teškoće (bez prenatalnih)	7
3.	Samo prenatalne teškoće	3
4.	Prenatalne i perinatalne teškoće (bez postnatalnih)	3
5.	Samo perinatalne teškoće	2
6.	Prenatalne i postnatalne teškoće (bez perinatalnih)	2
7.	Nema neurorizika	2
8.	Samo postnatalne teškoće	1

*Tablica 3. Učestalost neurorizika prema vrsti.*

Iz Tablice 3, vidljivo je da je najveći broj ispitanika, njih 31%, imao prisutne sve tri vrste neurorizika; prenatalne, perinatalne i postnatalne teškoće. Njih slijedi 24,1% ispitanika koji nisu imali prenatalne teškoće, nego samo one perinatalne i postnatalne. Ove prve dvije kategorije obuhvaćaju više od polovice ispitanika, dok se ostatak uzorka rasprišio u drugim kombinacijama vrsta neurorizika koje su kod njih bile prisutne. U daljnjoj će se raspravi razložiti koje su točno prenatalne, perinatalne i postnatalne teškoće prema učestalosti i vrsti pronađene kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom.

#### 4.1. Prenatalni čimbenici rizika kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom

Kao što je navedeno u uvodu ovog istraživačkog diplomskog rada, prenatalne rizike uglavnom čine čimbenici povezani s majkom. U ovom uzorku djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom, prenatalni čimbenici rizika su se pojavili kod 58,6% ispitanika. Svi zabilježeni prenatalni čimbenici i njihova učestalost, prikazani su u Tablici 4.

PRENATALNI ČIMBENIK	UČESTALOST
Izloženost lijekovima	23
Krvarenje u trudnoći	5
Ventrikulomegalija (proširene komore u mozgu)	2
Ciste na jajniku	2
Endometrioza	1
Abrupcija placente	1
Skraćen cerviks	1
Infekcija mokraćnog sustava	1
Vaginalna infekcija	1
Prethodni pobačaji	1
Visoka febrilnost majke	1

*Tablica 4.* Prenatalni čimbenici rizika i njihova učestalost u uzorku djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom.

Iz Tablice 4, vidi se kako je najčešći prenatalni rizik kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom u ovom uzorku izloženost lijekovima. Taj je čimbenik rizika bio prisutan kod većine ispitanika, točnije kod njih čak 79,3%. S obzirom na to da je pojavnost tog prenatalnog rizika mnogo veća od pojavnosti svih ostalih prenatalnih rizika, posebno će se

razložiti upravo ta kategorija u koju su svrstani svi lijekovi koje je majka dobivala tijekom trudnoće.

Najveći doprinos ovoj velikoj brojci ispitanika izloženoj lijekovima, dali su ispitanici rođeni carskim rezom jer su oni bili izloženi anesteziji koju je primila njihova majka za potrebe izvođenja ovog operacijskog zahvata. Slijedeća najčešća vrsta lijekova kojima su ispitanici bili izloženi jesu lijekovi za održavanje trudnoće. Ti lijekovi sadržavaju razne hormone, a najčešće progesteron koji je ključan za održavanje trudnoće te se gotovo uvijek primjenjuje nakon medicinski potpomognute oplodnje (Ciampaglia i Cognigni, 2015). Međutim, to što se redovito upotrebljava, ne znači da je bezopasan. Naime, istraživanja su pokazala da povišena razina progesterona može uzrokovati fragmentaciju embrija koja može ukazivati na odstupanje u razvoju (Tanada i sur., 2018). Također, Ozturk i sur. (2004) navode mnoge lijekove koji se primjenjuju za održavanje trudnoće, a mogu biti štetni ili njihovo djelovanje nije u potpunosti istraženo i poznato.

Nadalje, majke su uzimale i željezo, međutim, nije poznato jesu li to činile preventivno ili po preporuci liječnika. Kod žena koje imaju sniženu razinu željeza, uzimanje željeza može bit korisno i dobro utječe na ishode majke i djeteta (Bánhidý i sur., 2011), ali ako željezo uzimaju žene kojima to nije nužno, dolazi do povišenih razina željeza koje mogu utjecati na mozak fetusa na način da ga učine podložnim za ozljede i razne bolesti poput infekcija koje mogu uzrokovati konvulzije (Hemminki i Meriläinen, 1995). Naime, djeca majki koje su, bez prethodne procjene je li to potrebno, uzimale željezo, češće bivaju hospitalizirana zbog konvulzija te je kod njih povećan rizik za perinatalnu smrt, kao i rođenje nakon termina (Hemminki i Meriläinen, 1995). Nadalje, pronađen je i veći postotak djece s celijakijom među majkama koje su uzimale željezo, nego kod onih koje nisu (Størdal i sur., 2014).

Sljedeći lijekovi kojima su majke bile izložene jest injekcija za ubrzavanje sazrijevanja pluća djeteta kada postoji opasnost za prijevremeni porod. Ti lijekovi sadrže glukokortikoide za koje je dokazano da mogu utjecati na mentalno zdravlje djece, točnije da prenatalna izloženost glukokortikoidu povećava rizik za nastanak poremećaja pažnje s hiperaktivnošću - ADHD-a (Khalife i sur., 2013). Također, pronađeno je da takva izloženost rezultira i smanjenom porođajnom težinom i duljinom te smanjenim opsegom glave novorođenčeta (Khan i sur., 2010). Ostali lijekovi kojima su majke bile izložene su oni za tretiranje infekcije mokraćnog sustava, za smirenje te injekcija protiv razvoja trombofilije.

## 4.2. Perinatalni čimbenici rizika kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom

Perinatalni čimbenici rizika pronađeni su kod čak 72,4% ispitanika i time čine najučestaliji neurorizik koji pronalazimo kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom u ovom uzorku. U Tablici 5 bit će prikazano koji su perinatalni čimbenici i s kojom učestalošću zabilježeni u ovom istraživačkom diplomskom radu.

<b>PERINATALNI ČIMBENIK</b>	<b>UČESTALOST</b>
Porod carskim rezom	17
Prijevremeni porod (< 37. tjedana)	11
Krvarenje u mozgu	11
Višeplodna trudnoća	10
Niska porođajna težina	10
Ciste na mozgu	4
Inducirani porod	3
Porod na zadak	2
Apgar manji od 7	2
Prenešena trudnoća	2
Makrosomija (PT > 4000 g)	1
Perinatalna infekcija	1
Perinatalna asfiksija	1
Dugotrajan porod	1
Zastoj u porođajnom kanalu	1

Tablica 5. Prisutni perinatalni čimbenici rizika.

Rijetki su ispitanici koji su imali prisutan samo jedan od navedenih čimbenika rizika. Naime, mnogi su perinatalni čimbenici rizika uzročno-posljedično povezani (npr. višeploidna trudnoća i carski rez ili prijevremeni porod i niska porođajna težina) pa se u većine ispitanika gore navedeni perinatalni čimbenici rizika pojavljuju u kombinaciji jedni s drugima. Ipak, svaki pojedini čimbenik rizika ima svoje različite posljedice i ishode kod ispitanika pa se smatralo korisnim i informativnim navesti pojedinačne čimbenike rizika. Rizici poput prijevremenog rođenja - prematuriteta, krvarenja u mozgu, višeploidnih trudnoća, niske porođajne težina i niskog Apgara te njihov utjecaj na kasniji razvoj djece, obrazloženi su u teorijskom uvodu ovog istraživačkog diplomskog rada. U ovdje istraživanom uzorku prijevremeni porod je nastupio u razdoblju između 26. i 36. tjedna gestacije, a prijevremeno rođena djeca čine 37,9% uzorka. Krvarenja na mozgu su se u istraživanom uzorku manifestirala u obliku periventrikularnog krvarenja drugog, drugog do trećeg i četvrtog stupnja te obostranog intrakranijalnog krvarenja drugog i trećeg stupnja. Kategorija niske porođajne težine podrazumijeva ekstremno nisku porođajnu težinu (PT < 1000 grama), vrlo nisku porođajnu težinu (PT < 1500 grama) i nisku porođajnu težinu (PT < 2500 grama). U uzorku djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom najprisutniji perinatalni rizik bio je porod carskim rezom koji ranije nije razložen pa će se to učiniti u nastavku rada.

#### **4.2.1. Porod carskim rezom**

Više je od polovice ispitanika rođeno carskim rezom, njih čak 58,6%. Neki od razloga za navedeno su bile višeploidne trudnoće, prezentacija zatkom, visoka febrilnost majke i majčina pozitivna anamneza na neurološka oštećenja. Carski rez dakle može biti potreban zbog prenatalnih ili perinatalnih teškoća, a može i uzrokovati perinatalne i postnatalne teškoće. Naime, Choudhary i sur. (2017) izvještavaju kako 24% djece rođene carskim rezom nakon rođenja odlazi u jedinicu intenzivne njege, a 3,33% novorođenčadi rođene carskim rezom umire u prvih sedam dana života. Kod majki koji rađaju carskim rezom, povećan je rizik za poslijeporođajnu infekciju (Leth i sur., 2009), hemoragiju (Villar i sur., 2007) i tromboemboličke komplikacije (Koroukian, 2004). Kod novorođenčadi rođene carskim rezom najčešći su respiratorni problemi (Hansen i sur., 2008), hipoglikemija (Hägnevik i sur., 1984) i snižena tjelesna temperatura (Christensson i sur., 1993), a navodi se i činjenica kako uslijed carskog reza dojenje biva odgođeno, a period dojenja kraći te dolazi do teškoća povezivanja majke i novorođenčeta (Lobel i De Luca, 2007), što može negativno utjecati i na razvoj komunikacije (Pascoe i sur., 2016) i ostalih neurokognitivnih sposobnosti (Tofail i Hamadani, 2015). Porod vaginalnim putem prirodno je programiran način prelaska iz unutaruterinog



života u život u vanjskom svijetu. Ako se taj korak preskoči carskim rezom, izostaje i svojevrsni stres koji novorođenče doživljava pri prolasku kroz porođajni kanal. Taj je stres prirodno predviđen kako bi hormon stresa - kortizol pokrenuo nužne prilagodbe dišnog, probavnog i imunološkog sustava na život u vanjskom svijetu. Ako neka od tih prilagodbi zbog carskog reza izostane, to može rezultirati brojnim zdravstvenim tegobama u ranom postnatalnom periodu, ali i u kasnijoj dobi (Hyde i sur., 2012).

#### **4.3. Postnatalni čimbenici rizika kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom**

Najrjeđe pojava viđena u ovom uzorku jest da je dijete imalo samo postnatalne teškoće, bez prisustva prenatalnih i/ili perinatalnih teškoća. Takvo stanje nalazi se samo kod jednog ispitanika. Dakle postnatalne teškoće su najčešće rezultat ili logična posljedica prenatalnih i/ili perinatalnih teškoća. Primjerice, prijevremeno rođena djeca, zbog svog slabije razvijenog imunološkog sustava, mnogo su podložnija raznim infekcijama, a često im je potrebna i medicinska pomoć u disanju, hranjenju i slično (Adams-Chapman i Stoll, 2006). Tako se dio postnatalnih čimbenika rizika može uzročno-posljedično povezati s ostalim čimbenicima rizika, ali to nije uvijek slučaj. U tablici 6 na sljedećoj stranici, izneseni su svi pronađeni postnatalni čimbenici rizika u uzorku djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom, a u nastavku će biti razloženi oni čimbenici rizika koji su pronađeni kod više od jednog ispitanika.

<b>POSTNATALNI ČIMBENICI RIZIKA</b>	<b>UČESTALOST</b>
Motoričke teškoće	15
Hiperbilirubinemija / Žutica	9
Boravak u inkubatoru	5
Respiratorne teškoće	4
Infekcije	4
Teškoće hranjenja / Probavne teškoće	3
Metabolički disbalans	2
Oštećenja vida	2
Kriptorhizam	2
Hemangiom	2
Mikrocefalia	1
Ingvinalna hernija	1
Osteopenija	1
Otvoren ductus botalli	1
Anemija	1
Zatajenje bubrega	1

*Tablica 6.* Postnatalni čimbenici rizika kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom.

Najčešće teškoće koje su se postnatalno pojavile kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom, bile su one motoričke. Njih je imalo čak 51,7% ispitanika. U kategoriju motoričkih teškoća uključene su: 1) hipertonija, 2) hipotonija, 3) hiperkineza, 4) hemipareza, 5) cerebralna paraliza i 6) kašnjenje u motoričkom razvoju / usporeni motorički

razvoj. Hiperbilirubinemija i žutica pobrojane su kao jedna teškoća jer hiperbilirubinemija označava povišenu razinu bilirubina u krvi, a kad koncentracija bilirubina u krvi prijeđe četiri do pet mg/dl, postaje vidljivo žućkasto obojenje kože pa se to stanje naziva žuticom („Hiperbilirubinemija“, n. d.). Najčešća posljedica hiperbilirubinemije je oštećenje sluha (Amin i sur., 2001).

Prvenstveno zbog održavanja optimalne tjelesne temperature, zaštite od infekcije i pomoći u disanju, novorođenčad s potrebom za navedenim je smještena u inkubatore. To neizbježno znači odvojenost od majke što može otežati uspostavljanje sigurne privrženosti (Mehler i sur., 2011) te posljedično dovesti do poremećaja u ponašanju, smanjene socijalne kompetencije, lošijih rezultata ekspresivnog i receptivnog jezika te smanjene spremnosti za školu (Belsky i Fearon, 2002).

Respiratorne teškoće, koje su se pojavile kod 13,8% ispitanika, podrazumijevaju: 1) strojnu ventilaciju, 2) hiposurfaktozu (respiratorni distres sindrom), 3) bronhitis, 4) bronhopulmonalnu displaziju te 5) hipoksiju/asfiksiju u postnatalnom periodu. Kako je navedeno u teorijskom uvodu ovog rada, djeci s respiratornim teškoćama se često postavlja traheostoma što može negativno utjecati na kasniji razvoj komunikacije, govora i gutanja (De Mauro i sur., 2014; Hill i Singer, 1990; Norman i sur., 2007). Također, stanja poput hiposurfaktoze i bronhopulmonalne displazije liječe se steroidima koji mogu biti štetni za kasniji jezični razvoj (Lewis i sur., 2002; Short i sur., 2008). Infekcije u obliku rotavirusa, infekcije mokraćnog sustava, bakterijskog meningitisa i sepse također su se pojavile kod 13,8% ispitanika.

U kategoriju teškoća hranjenja i probavnih teškoća ubrojena su djeca koja su hranjena na sondu i ona koja imaju gastroezofagealni refluks, a takvih je bilo 10,3%. Kako se nazogastrična sonda mora u određenim vremenskim razmacima mijenjati, to uzrokuje iritaciju koja može uzrokovati teškoće poput velofaringealne insuficijencije (Pollack i sur., 2014). Metabolički disbalans koji se pojavio kod 6,9% ispitanika podrazumijeva hipokalcijemiju - razinu kalcija u krvi manju od 7 mg/dl, hipoglikemiju - razinu glukoze u krvi manju od 20-40 mg/dl i hiponatremiju - razinu natrija u krvi manju od 130 meq/l. Metabolički disbalans može dovesti do napadaja koji uzrokuju oštećenje mozga (Sood i sur., 2003).

U kategoriju oštećenja vida koje je također pronađeno kod 6,9% ispitanika, smještene su prematurna retinopatija i divergentni strabizam. Prematurna retinopatija je razvojni poremećaj krvnih žila mrežnice kod prijevremeno rođene djece (Nakhshab i sur., 2016). Ovaj

razvojni poremećaj najviše je istraživana na Bliskom istoku te tamošnja istraživanja kao rizične čimbenike za njegov nastanak najčešće izdvajaju terapiju kisikom, malu gestacijsku dob i nisku porođajnu težinu, transfuziju krvi i fototerapiju (za liječenje žutice) te apneju i sepsu (Alizadeh i sur., 2015; Azami i sur., 2018; Hakeem i sur., 2012; Nakhshab i sur., 2016; Sathar i sur., 2018). Prematurna retinopatija se pojavljuje u nekoliko oblika različite težine, a prematurna retinopatija trećeg stupnja, kakva je pronađena u ovdje istraživanom uzorku, klasificira se kao teži oblik tog poremećaja što znači da, ako se pravilno i pravodobno ne tretira, može rezultirati sljepoćom (Zin i Gole, 2013). Strabizam je poremećaj položaja očiju, a s obzirom na smjer otklona oka razlikuje se divergentni i konvergentni strabizam. Divergentni strabizam označava otklon jednog oka prema sljepoočnici. Potrebne su razne vježbe i pomagala da bi se strabizam ispravio, a ako se to ne učini, mozak, kako bi spriječio dvoslike, ponekad "isključiti" jedno oko te može nastati sljepoća na jedno oko (Gunton i sur., 2015).

Kriptorhizam je pojava djelomičnog ili nepotpunog spuštanja testisa te je najčešća genitalna anomalija kod novorođenčadi muškog spola (Kollin i Ritzén, 2014). U teorijskom uvodu ovog diplomskog rada spomenuto je kako je kod dječaka rođenih iz postupka medicinski potpomognute oplodnje povećan rizik za anomalije reproduktivnog trakta poput hipospadije (Eisenberg, 2014), a isto se pokazalo i za kriptorhizam (Bang i sur., 2013; Funke i sur., 2010). Također, etiologija kriptorhizma se pronalazi i u prenatalnim, perinatalnim i postnatalnim čimbenicima poput raznih infekcija ili vrućica u prvom tromjesečju trudnoće, dobi roditelja, prijetecjeg pobačaja u prvom ili trećem tromjesečju, preeklampsije, pariteta, izloženosti pesticidima, niske porođajne mase (Wang i Wang, 2002), prematuriteta, višeploidne trudnoće, rasne pripadnosti i socio-ekonomskog statusa (Weinder i sur., 1999). Kriptorhizam se nalazi u oko 17% prematurusa i u oko 2-4% donošene djece što će reći da je kriptorhizam mnogo češći kod prijevremeno rođene djece (Podrug i sur., 2004). Vrlo je zanimljiva i teorija o povezanosti poremećaja izgovora i kriptorhizma koju su potvrdili Podrug i sur. (2004). U njihovom četverogodišnjem istraživanju pronađena je udruženost kriptorhizma s poremećajima izgovora kod prosječno 28,21% dječaka s kriptorhizmom, što se pokazalo statistički značajnim. Iz navedenog su Podrug i sur. (2004) zaključili da bi, s obzirom na to da se na sistematskim pregledima djecu češće čuje, nego detaljno pregledava, bilo korisno i uputno kod dječaka s poremećajem izgovora provesti i detaljniji pregled spolnih organa. U ovdje istraživanom uzorku, kriptorhizam je pronađen kod 6,9% ispitanika koji su od prenatalnih i perinatalnih čimbenika rizika imali prisutnu prenatalnu izloženost lijekovima,

abrupciju placente, višeploidnu trudnoću, prematuritet, nisku porođajnu težinu, porod carskim rezom i perinatalnu asfiksiju, a njihove su dijagnoze spadale u kategoriju komunikacijskih teškoća te udruženih komunikacijskih i govornih teškoća.

Hemangiom koji se također pojavio kod 6,9% ispitanika, dobroćudna je krvožilna tvorevina koja izgleda kao crvenkasto uzdignuće kože. To je najčešći tumor mekog tkiva kod novorođenčadi te ima tendenciju rasta, ali do desete godine života uglavnom postepeno i nestane. Opasan može biti ako je na takvom mjestu da ometa vid ili disanje, ali inače je teškoća koju to stanje donosi većinom samo estetske prirode (Léauté-Labrèze i sur., 2017).

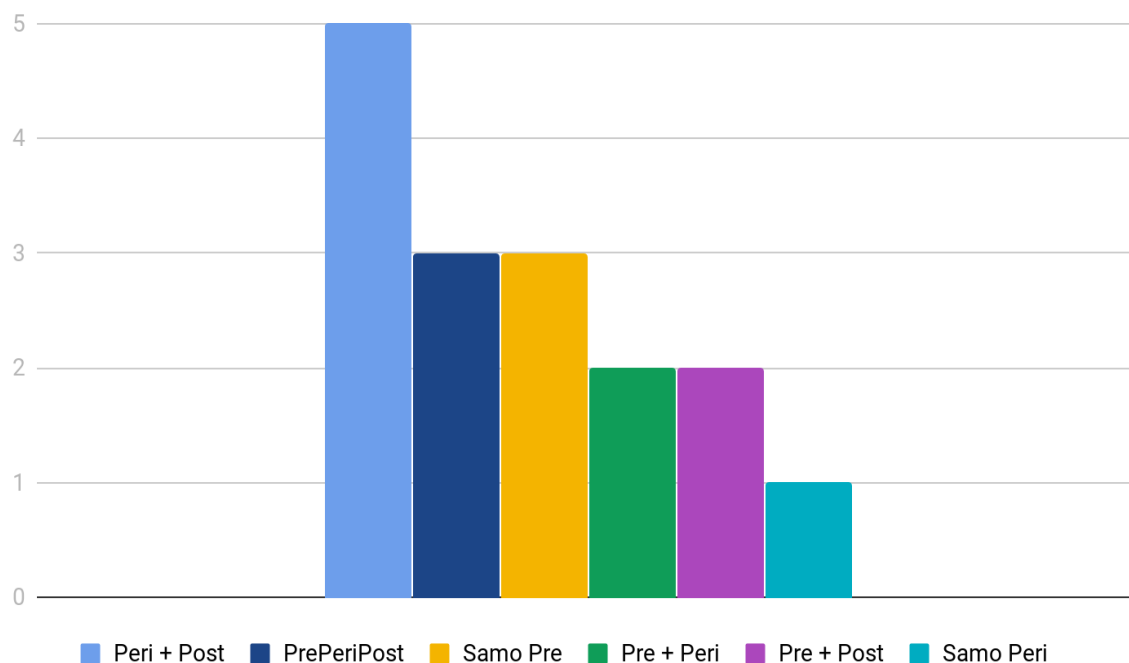
## **5. UČESTALOST VRSTA NEURORIZIKA PRISUTNIH U GRUPAMA “LOGOPEDSKIH” DIJAGNOZA KOD DJECE ZAČETE MEDICINSKI POTPOMOGNUTOM OPLODNJOM**

Zbog malog uzorka i posljedično malog broja ispitanika sa svakom od postojećih “logopedskih” dijagnoza te nemogućnosti kontroliranja određenih čimbenika koji bi također mogli utjecati na razvojne ishode djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom obuhvaćene ovim istraživačkim diplomskim radom, nije bilo moguće učiniti statističke analize koje bi ukazale na uzročno-posljedičnu povezanost određenog neurorizika i “logopedske” dijagnoze. Međutim, iz podataka prikupljenih u ovom istraživačkom diplomskom radu moguće je prikazati koje vrste neurorizika i njihove kombinacije najčešće prate određene grupe “logopedskih” dijagnoza.

Kako je ranije razjašnjeno, za potrebe ovog istraživačkog diplomskog rada “logopedske” dijagnoze su podijeljene u: 1) komunikacijski poremećaj, 2) jezični poremećaj, 3) govorne teškoće, 4) jezično-govorni poremećaj, 5) teškoće hranjenja i gutanja, 6) komunikacijski i govorni poremećaj. Što se tiče neurorizika, njega se prema vrsti može podijeliti na 1) prenatalne, 2) perinatalne i 3) postnatalne čimbenike rizika. Koje su vrste neurorizika i u kojoj mjeri najčešće pratile određene grupe “logopedskih” dijagnoza, prikazano je u Grafikonima 15 - 19. U navedenim grafikonima koristit će se kratice za vrstu neurorizika kako slijedi; prisutnost prenatalnih teškoća bit će označena kraticom “Pre”, prisutnost perinatalnih teškoća bit će označena kraticom “Peri”, a prisutnost postnatalnih teškoća bit će označena kraticom “Post”, iz čega slijedi da primjerice kratica “Peri + Post” znači prisutnost perinatalnih i postnatalnih teškoća, bez prisustva prenatalnih teškoća, dok primjerice kratica “Samo Pre” označava prisustvo samo prenatalnih teškoća, bez prisustva

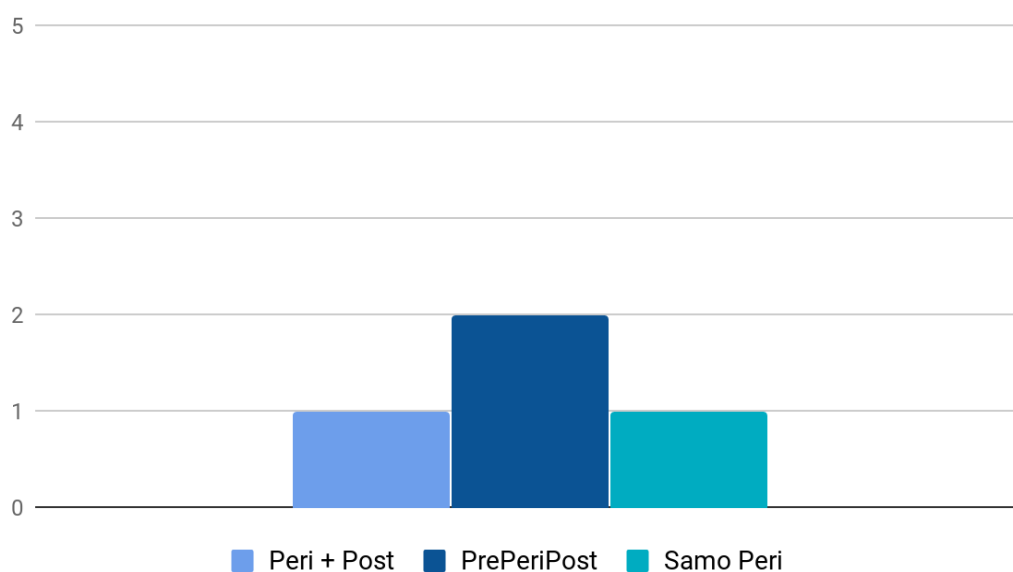
perinatalnih i postnatalnih teškoća, a kratica “PrePeriPost” označava da su kod prikazanog broja djece s određenom dijagnozom bile prisutne sve navedene vrste neurorizika.

### Komunikacijski poremećaj



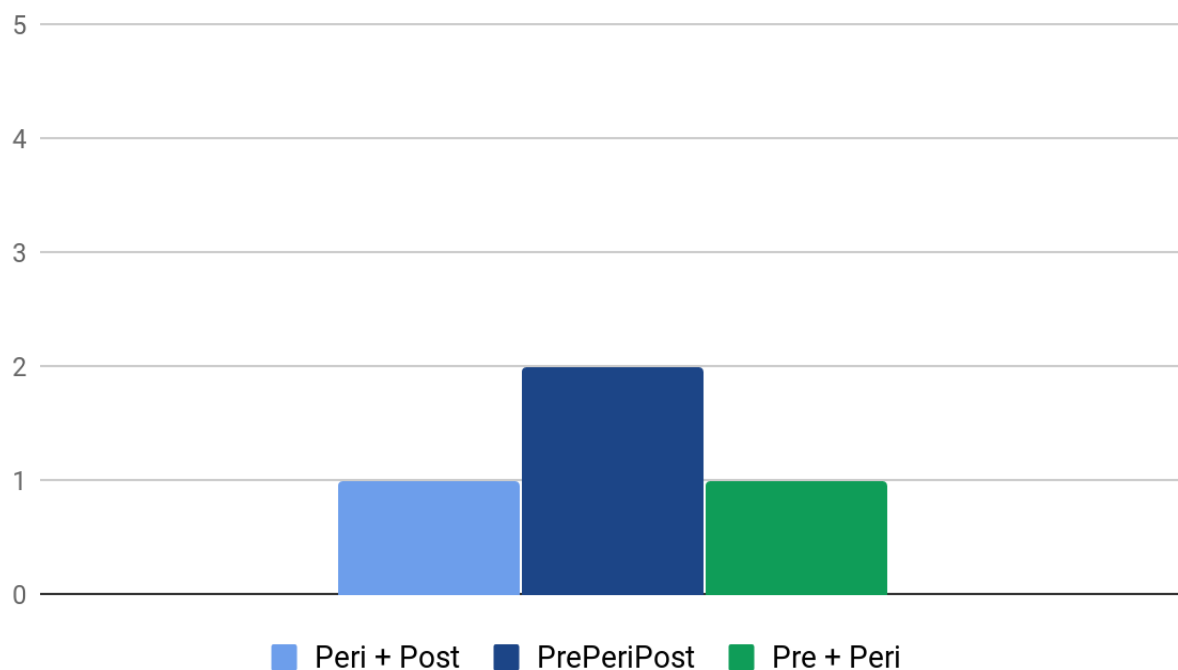
Grafikon 15. Učestalost vrsta neurorizika koje prate dijagnoze iz grupe Komunikacijskih poremećaja

### Govorne teškoće



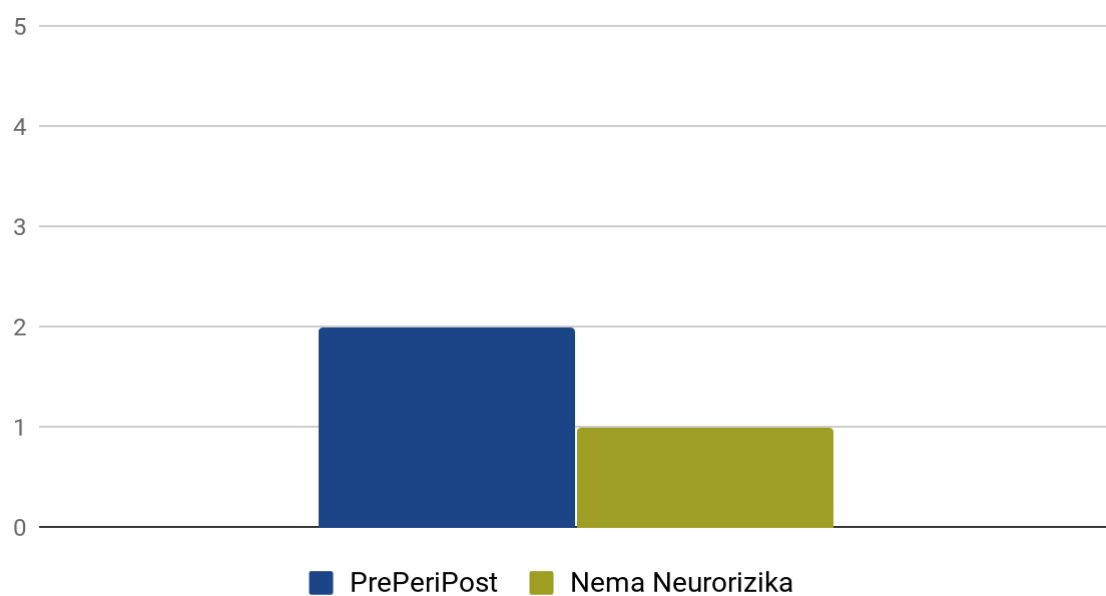
Grafikon 16. Učestalost vrsta neurorizika koje prate dijagnoze iz grupe Govornih teškoća.

## Komunikacijski i govorni poremećaj



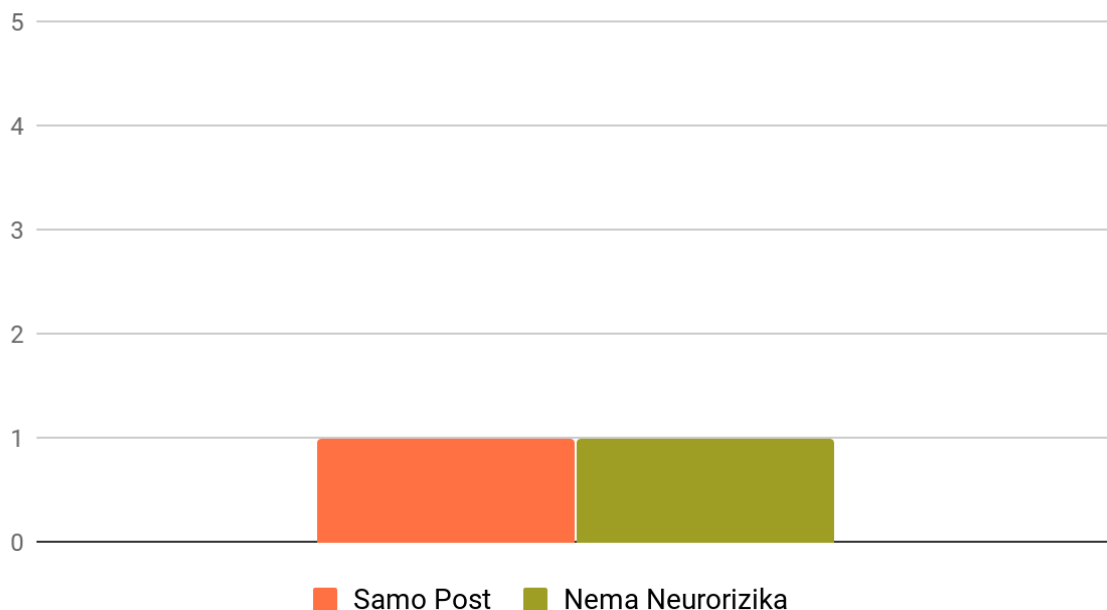
Grafikon 17. Učestalost vrsta neurorizika koje prate dijagnoze iz grupe Komunikacijskih i govornih poremećaja.

## Jezično-govorni poremećaj



Grafikon 18. Učestalost vrsta neurorizika koje prate dijagnoze iz grupe Jezično-govornih poremećaja.

## Jezični poremećaj



*Grafikon 19.* Učestalost vrsta neurorizika koje prate dijagnoze iz grupe Jezičnih poremećaja.

Pomoću grafikona nije prikazana učestalost vrsta neurorizika koje prate dijagnoze iz grupe Teškoća hranjenja i gutanja jer je tu dijagnozu imao samo jedan ispitanik te su kod njega bile prisutne sve tri vrste neurorizika - prenatalne, perinatalne i postnatalne teškoće. Iz navedenih grafikona vidljivo je kako se u četiri od šest grupa “logopedskih” dijagnoza kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom kao najčešća vrsta prisutnog neurorizika nameće upravo kombinacija svih triju postojećih vrsta neurorizika - prenatalnih, perinatalnih i postnatalnih teškoća. U korak ju slijedi kombinacija perinatalnih i postnatalnih teškoća, bez prisustva prenatalnih teškoća, dok se primjerice prisutnost samo postnatalnih teškoća, bez prisustva prenatalnih i perinatalnih teškoća nalazi samo u jednom slučaju kod dijagnoze iz grupe Jezičnih poremećaja.



## 6. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA

Zbog malog uzorka i retrogradnog prikupljanja podataka koje je onemogućilo kontroliranje dodatnih čimbenika koji utječu na razvoj komunikacije, jezika i govora, nije bilo moguće učiniti statističke analize kojima bi se provjerila uzročno-posljedična povezanost medicinski potpomognute oplodnje, neurorizika i “logopedskih” dijagnoza te su u tom smjeru potrebna daljnja istraživanja. Također, tijekom istraživanja je uočeno kako bi u svrhu mogućnosti detaljnije analize bilo korisno prikupljati i podatke o dobi majke i vrsti medicinski potpomognute oplodnje kojom je dijete začeto, međutim, ti podaci nisu bili dostupni.

Nadalje, prema nalazima dosadašnje literature, u budućim bi istraživanjima bilo uputno kontrolirati dob i spol ispitanika na način da njihova raspodjela u uzorku bude ravnomjerna kako bi uzorak odražavao raspodjelu dobi i spola u općoj populaciji zbog mogućnosti pouzdanije generalizacije. Također, varijable koje nisu kontrolirane u ovom istraživanju, a mogle bi utjecati na rezultate su i stupanj obrazovanja i socioekonomski status roditelja ispitanika. Naime, za te je varijable dokazano kako utječu na ishode u komunikacijskom i jezično-govornom razvoju.

Smatra se također da roditelji i/ili osobe koje daju anamnestičke podatke, ali i osobe koje iste prikupljaju, nemaju detaljan uvid u to koji sve prenatalni, perinatalni i postnatalni čimbenici mogu biti rizični za negativne razvojne ishode. Zbog toga je moguće da su kod ispitanika bili prisutni još neki (neuro)rizici koji nisu bili navedeni u anamnezi jer nisu eksplicitno ispitani. Stoga se predlaže ubuduće sastaviti detaljan popis čimbenika (neuro)rizika i prema njemu ispitati prisutnost istih kod ispitanika.

Osim navedenih, ograničenja ovog istraživanja su i nepostojanje kontrolne skupine što onemogućuje uvid u to koliko se varijable promatrane kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom razlikuju od istih varijabli kod djece začete prirodnim putem. Nadalje, ispitanici uključeni u uzorak nisu bili slučajno odabrani, nego je uzorak po svojoj vrsti bio prigodan ili namjeran, a takvi uzorci ne zadovoljavaju statističke kriterije teorije vjerojatnosti te nisu reprezentativni što donosi veliki rizik kod generalizacije dobivenih rezultata.

## V. ZAKLJUČAK

U Hrvatskoj i u svijetu raste potražnja za postupcima provođenja medicinski potpomognute oplodnje te se pod utjecajem te potražnje ponuda neprestano razvija. Međutim, da bi taj razvoj bio moguć, potrebna su istraživanja koja će ukazati na dugoročne ishode postupaka medicinski potpomognute oplodnje. Dosadašnja takva istraživanja rezultirala su raznolikim zaključcima i mnogim metodološkim nedostacima. Naime, razvoj djeteta rezultat je, ne samo trenutka i načina njegova začeća, nego i svega onoga što tome prethodi i iza toga slijedi te je stoga vrlo teško kontrolirati sve čimbenike koji bi mogli utjecati na istraživano kako bi se utvrdilo snagu pojedinog čimbenika. Iz navedenog slijedi kako su potrebna mnoga mala istraživanja poput ovdje provedenog kako bi se čimbenici razložili na one najmanje i kako bi se pokušalo utvrditi najprije njihovu učestalost radi utvrđivanja isplativosti njihovog daljnjeg istraživanja.

U ovdje provedenom istraživanju, na uzorku od dvadeset i devetero djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom, najučestalijom skupinom “logopedskih” dijagnoza pokazale su se komunikacijske teškoće u postotku od 55,2%. Tu skupinu dijagnoza, prema učestalosti, slijedi skupina govornih teškoća koja se pojavila kod 13,8% ispitanika, a u istom postotku kod ispitanika pronađene su dijagnoze koje čine skupinu komunikacijskih i govornih teškoća. Jezično-govorne teškoće pojavile su se kod 10,3% ispitanika, a najmanji je broj ispitanika imao dijagnozu samo jezičnog poremećaja i to njih 6,9%. Navedeni rezultati potvrdili su jednu od postavljenih hipoteza koja je tvrdila da su kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom najčešći poremećaji na području komunikacije.

U teorijskom je uvodu ovog rada prikazano kako literatura govori o negativnom utjecaju neurorizika na ishode u komunikaciji, jeziku i govoru. Također, dosadašnja istraživanja pronašla su kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom brojne čimbenike rizika koji negativno utječu na njihov komunikacijski i jezično-govorni razvoj. U ovom je istraživanju pronađena prisutnost neurorizika, koji bi mogao biti uzrokom teškoća na području komunikacije, jezika i govora, kod 93,1% ispitanika začelih medicinski potpomognutom oplodnjom. Najčešće prisutni čimbenici rizika bili su oni perinatalni koji su se pojavili kod 72,4% ispitanika, a slijede ih postnatalni čimbenici pronađeni kod 65,5% ispitanika i prenatalni čimbenici rizika koji se pojavljuju kod 58,6% ispitanika. Navedenim su potvrđene i ostale dvije postavljene hipoteze koje kažu kako većina djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom ima dodatne (neuro)rizike te da su to najčešće perinatalni rizici.

Iako nije bilo moguće dati toliko tražen odgovor o povezanosti medicinski potpomognute oplodnje i “logopedskih” dijagnoza, u ovom su istraživanju prikupljeni korisni demografski podaci, podaci o obiteljskoj anamnezi, “logopedskoj” dijagnozi i prisutnim neurorizicima te njihovim vrstama kod djece začete medicinski potpomognutom oplodnjom. Ti su podaci vrlo detaljno opisani i prikazani pa daju dobar temelj za daljnja istraživanja. Također, svi su metodološki nedostaci istraživanja navedeni i objašnjeni te je njihov mogući utjecaj na istraživane varijable potkrijepljen saznanjima iz dosadašnjih istraživanja što može biti vrlo korisno pri stvaranju nacrtu budućih istraživanja, a to je bio i jedan od ciljeva ovog istraživačkog diplomskog rada.

Zaključno, gotovo sva ovdje ispitana djeca začeta medicinski potpomognutom oplodnjom imaju dodatne (neuro)rizike u vidu prenatalnih, perinatalnih i/ili postnatalnih teškoća, a najčešće “logopedske” teškoće koje se pojavljuju u kasnijem razvoju te djece su one na području komunikacije.

## VI. POPIS LITERATURE

- Adams-Chapman, I., Stoll, B. J. (2006): Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant, *Current Opinion in Infectious Diseases*, 19, 3, 290-297.
- Alizadeh, Y., Zarkesh, M., Moghadam, R., Esfandiarpour, B., Behboudi, H., Karambin, M. M., Heidarzadeh, A. (2015): Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in North of Iran, *Journal of Ophthalmic and Vision Research*, 10, 4, 424-428.
- Allen, C., Bowdin, S., Harrison, R. F., Sutcliffe, A. G., Brueton, L., Kirby, G., Kirkman-Brown, J., Barrett, C., Reardon, W., Maher, E. (2008): Pregnancy and perinatal outcomes after assisted reproduction: a comparative study, *Irish Journal of Medical Science*, 177, 3, 233-241.
- Amato, P., Tachibana, M., Sparman, M., Mitalipov, S. (2014): Three-Parent IVF: Gene Replacement for the Prevention of Inherited Mitochondrial Diseases, *Fertility and Sterility*, 101, 1, 31-35.
- Američka Psihijatrijska Udruga (2014): DSM-5 Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje. Zagreb: Naklada Slap.
- Amin, S. B., Ahlfors, C., Orlando, M. S., Dalzell, L. E., Merle, K. S., Guillet, R. (2001): Bilirubin and serial auditory brainstem responses in premature infants, *Pediatrics*, 107, 4, 664-470.
- Anderson, V., Spencer-Smith, M., Coleman, L., Anderson, P., Williams, J., Greenham, M., Leventer, R. J., Jacobs, R. (2010): Children's executive functions: Are they poorer after very early brain insult, *Neuropsychologia*, 48, 7, 2041–2050.
- Aoki, S., Hashimoto, K., Ogawa, K., Horikawa, R., Sago, H. (2018): Developmental outcomes of Japanese children born through Assisted Reproductive Technology (ART) in toddlerhood, *The Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 44, 5, 929-935.
- Avecilla-Ramírez, G. N, Ruiz-Correa, S., Marroquin, J. L., Harmony, T., Alba, A., Mendoza-Montoya, O. (2011): Electrophysiological auditory responses and language development in infants with periventricular leukomalacia, *Brain and Language*, 119, 3, 175-183.
- Azami, M., Jaafari, Z., Rahmati, S., Farahani, A. D., Badfar, G. (2018): Prevalence and risk factors of retinopathy of prematurity in Iran: A systematic review and meta-analysis, *BioMed Central ophthalmology*, 18, 1, 83.

- Bang, J. K., Lyu, S. W., Choi, J., Lee, D. R., Yoon, T. K., Song, S. H. (2013): Does infertility treatment increase male reproductive tract disorder?, *Urology*, 81, 3, 644-648.
- Bánhidly, F., Ács, N., Puhó, E. H., Czeizel, A. E. (2011): Iron deficiency anemia: Pregnancy outcomes with or without iron supplementation. *Nutrition*, 27, 1, 65-72.
- Bastu, E., Celik, C., Keskin, G., Buyru, F. (2013): Evaluation of embryo transfer time (day 2 vs day 3) after imposed single embryo transfer legislation: when to transfer?, *Journal of obstetrics and gynaecology*, 33, 4, 387-390.
- Belsky, J., Fearon, R. M. (2002): Early attachment security, subsequent maternal sensitivity, and later child development: does continuity in development depend upon continuity of caregiving?, *Attachment & Human Development*, 4, 3, 361-387.
- Bentley, G. R. (2000): Environmental pollutants and fertility. U Bentley G. R., Mascie-Taylor, C. G. N. (ur.): *Infertility in the Modern World: Present and Future Prospects*. (str. 85-152). Cambridge: Cambridge University Press.
- Blaži, D. (2003): Rani jezični razvoj. U Ljubešić M. (ur.): *Biti roditelj: model dijagnostičko-savjetodavnog praćenja ranoga razvoja dječjeg razvoja i podrške obitelji s malom djecom*. (str.116-133). Zagreb: Državni zavod za zaštitu obitelji, ministarstva i mladeži.
- Blaži, D. (2011): Artikulacijsko – fonološki poremećaji skripta - materijal za internu upotrebu. Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.
- Briscoe, J., Gathercole, S. E., Marlow, N. (1998): Short-Term Memory and Language Outcomes After Extreme Prematurity at Birth, *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 41, 3, 654-666.
- Brozović, B. (1998): Jezično-govorni razvoj prijeveremeno rođene djece. Magistarski rad. Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.
- Brozović, B. (2012): Rani komunikacijski i jezični razvoj djece s prenatalnim i perinatalnim moždanim lezijama. Doktorski rad. Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.
- Bu, Z., Chen, Z. J., Huang, G., Zhang, H., Wu, Q., Ma, Y., Shi, J., Xu, Y., Zhang, S., Zhang, C., Zhao, X., Zhang, B., Huang, Y., Sun, Z., Kang, Y., Wu, R., Wu, X., Sun, H., Sun, Y. (2014): Live Birth Sex Ratio after In Vitro Fertilization and Embryo Transfer in China - An Analysis of 121,247 Babies from 18 Centers, *Public Library of Science One*, 9, 11, 113522.

- Calhaz-Jorge, C., De Geyter, C., Kupka, M. S., de Mouzon, J., Erb, K., Mocanu, E., Motrenko, T., Scaravelli, G., Wyns, C. i Goossens, V. (2017): Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE, *Human Reproduction*, 32, 10, 1957-1973.
- Campbell, L., White, J., Stewart, A. (1991): The relationship of psychological birth order to actual birth order, *Individual Psychology*, 47, 3, 380–391.
- Canto, E. A. A., Padilla, E. H., Balderas, R. C., Bonilla, L. C. (2001) The effects of order of birth and number of siblings on children's language, *Revista Mexicana de Psicología*, 18, 3, 301-311.
- Carolan, M. (2007): The project: having a baby over 35 years, *Women and Birth*, 20, 121-126.
- Centers for Disease Control and Prevention (2017): 2015 Assisted Reproductive Technology National Summary Report. Atlanta: United States Department of Health and Human Services.
- Ceganec, M., Ljubešić, M. (2006). Early lexical and morphosyntactic development in children with perinatal brain injury acquiring Croatian, *Journal of Multilingual Communication Disorders*, 4, 2, 128-148.
- Choudhary, B., Choudhary, Y., Pakhare, A. P., Mahto, D., Chaturvedula, L. (2017): Early neonatal outcome in caesarean section: A developing country perspective, *Iranian Journal of Pediatrics*, 27, 1, 1-6.
- Christensson, K., Siles, C., Cabrera, T., Belaustequi, A., de la Fuente, P., Lagercrantz, H., Puyol, P., Winberg, J. (1993): Lower body temperatures in infants delivered by caesarean section than in vaginally delivered infants, *Acta paediatrica*, 82, 2, 128-131.
- Ciampaglia, W., Cognigni, G. E. (2015): Clinical use of progesterone in infertility and assisted reproduction, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 94, 161, 17-27.
- Clifford, D., Meaney, S., Oлару, A., O'Donoghue, K. (2017): Perinatal outcomes of twin 1 vs twin 2, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 216, 1, 498-499.
- DeMauro, S. B., D'Agostino, J. A., Bann, C., Bernbaum, J., Gerdes, M., Bell, E. F., Carlo, W. A., D'Angio, C. T., Das, A., Higgins, R., Hintz, S. R., Laptook, A. R., Natarajan, G., Nelin, L., Poindexter, B. B., Sanchez, P. J., Shankaran, S., Stoll, B. J., Truog, W., Van Meurs, K. P., Vohr, B., Walsh, M. C., Kirpalani, H. (2014): Developmental outcomes of very preterm infants with tracheostomies, *The Journal of pediatrics*, 164, 6, 1303-1310.

- DeMauro, S. B., Wei, J. L., Lin, R. J. (2016): Perspectives on neonatal and infant tracheostomy, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 21, 4, 285-291.
- D'haeseleer, E., Vanden Meerschaut, F., Bettens, K., Luyten, A., Gysels, H., Thienpont, Y., De Witte, G., Heindryckx, B., Oostra, A., Roeyers, H., Sutter, P. D., van Lierde, K. (2014): Language development of children born following intracytoplasmic sperm injection (ICSI) combined with assisted oocyte activation (AOA), *International journal of language & communication disorders*, 49, 6, 702–709.
- Dickey, R. P., Taylor, S. N., Lu, P. Y., Sartor, B. M., Rye, P. H., Pyrzak, R. (2005): Risk factors for high-order multiple pregnancy and multiple birth after controlled ovarian hyperstimulation: Results of 4,062 intrauterine insemination cycles, *Fertility and Sterility*, 83, 3, 671-683.
- Diepeveen, F. B., van Dommelen, P., Oudesluys-Murphy, A. M., Verkerk, P. H. (2017): Specific language impairment is associated with maternal and family factors, *Child: Care, Health and Development*, 43, 3, 401-405.
- Ding, J., Yin, T., Zhang, Y., Zhou, D., Yang, J. (2018): The effect of blastocyst transfer on newborn sex ratio and monozygotic twinning rate: an updated systematic review and meta-analysis, *The End-to-end Journal*, u tisku.
- Dominguez, T. E., Wernovsky, G., Gaynor, J. W. (2007): Cause and prevention of central nervous system injury in neonates undergoing cardiac surgery, *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*, 19, 3, 269-277.
- Drakopoulos, P., Blockeel, C., Stoop, D., Camus, M., de Vos, M., Tournaye, H., Polyzos, N. P. (2016): Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos?, *Human Reproduction*, 31, 2, 370-376.
- Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske (2011): Prirodno kretanje stanovništva republike hrvatske u 2010. Posjećeno 18.07.2018. na mrežnoj stranici Državnog zavoda za statistiku Republike Hrvatske: [https://www.dzs.hr/hrv\\_eng/publication/2011/07-01-01\\_01\\_2011.htm](https://www.dzs.hr/hrv_eng/publication/2011/07-01-01_01_2011.htm).
- Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske (2014): Prirodno kretanje stanovništva republike hrvatske u 2013. Posjećeno 18.07.2018. na mrežnoj stranici Državnog zavoda za statistiku Republike Hrvatske: [https://www.dzs.hr/hrv\\_eng/publication/2014/07-01-01\\_01\\_2014.htm](https://www.dzs.hr/hrv_eng/publication/2014/07-01-01_01_2014.htm).

- Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske (2017): Žene i muškarci u Hrvatskoj 2017. Zagreb: Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske.
- Eisenberg, E. (2014): Long-term outcomes in children conceived with assisted reproductive technologies, *Minerva Ginecologica*, 66, 5, 431-441.
- Europski parlament (2008): The demographic future of Europe. Posjećeno 22.03.2018. na mrežnim stranicama Europskog parlamenta. <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P6-TA-2008-0066+0+DOC+XML+V0//EN>.
- Feldman, H. M., Janosky, J. E., Scher, M. S., Wareham, N. L. (1994): Language abilities following prematurity, periventricular brain injury, and cerebral palsy, *Journal of Communication Disorders*, 27, 2, 71-90.
- Fountain, C., Zhang, Y., Kissin, D. M., Scieve, L. A., Jamieson, D. J., Rice, C., Bearman, P. (2015): Association between assisted reproductive technology conception and autism in California, 1997-2007, *American Journal of Public Health*, 50, 5, 963-971.
- François, C., Ripollés, P., Bosch, L., Garcia-Alix, A., Muchart, J., Sierpowska, J., Fons, C., Solé, J., Rebollo, M., Gaitán, H., Rodriguez-Fornells, A. (2016): Language learning and brain reorganization in a 3.5-year-old child with left perinatal stroke revealed using structural and functional connectivity, *Cortex*, 77, 95-118.
- Freire, C., Amaya, E., Gil, F., Fernández, M. F., Murcia, M., Llop, S., Andiarena, A., Aurrekoetxea, J., Bustamante, M., Guxens, M., Ezama, E., Fernández-Tardón, G., Olea, N. (2018): Prenatal co-exposure to neurotoxic metals and neurodevelopment in preschool children: The Environment and Childhood (INMA) Project, *Science of The Total Environment*, 621, 340-351.
- Fried, P. A., Watkinson, B., Siegel, L. S. (1997): Reading and language in 9- to 12-year olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana, *Neurotoxicology and Teratology*, 19, 3, 171-183.
- Funke, S., Flach, E., Kiss, I., Sándor, J., Vida, G., Bódis, J., Ertl, T. (2010): Male reproductive tract abnormalities: more common after assisted reproduction?, *Early Human Development*, 86, 9, 547-550.
- Gibson, F. L., Ungerer, J. A., Leslie, G. I., Saunders, D. M., Tennant, C. C. (1998): Development, behaviour and temperament: a prospective study of infants conceived through in-vitro fertilization, *Human Reproduction*, 13, 6, 1727-1732.



- Glenn, D. E., Demir-Lira, Ö. E., Gibson, D. J., Congdon, E. L., Levine, S. C. (2018): Resilience in mathematics after early brain injury: The roles of parental input and early plasticity, *Developmental Cognitive Neuroscience*, 30, 304-313.
- Goldbeck, L., Gagsteiger, F., Mindermann, I., Strbele, S., Izat, Y. (2009): Cognitive development of singletons conceived by intracytoplasmic sperm injection or in vitro fertilization at age 5 and 10 years, *Journal of Pediatric Psychology*, 34, 7, 774-781.
- Goldsmith, S., McIntyre, S., Badawi, N., Hansen, M. (2018): Cerebral palsy after assisted reproductive technology: a cohort study, *Developmental medicine & child neurology*, 60, 1, 73-80.
- Guarini, A., Sansavini, A., Fabbri, C., Alessandroni, R., Faldella, G., Karmiloff-Smith, A. (2009): Reconsidering the impact of preterm birth on language outcome, *Early Human Development*, 85, 10, 639-645.
- Gunton, K. B., Wasserman, B. N., DeBenedictis, C. (2015): Strabismus, *Primary care*, 42, 3, 393-407.
- Hadjkacem, I., Ayadi, H., Turki, M., Yaich, S., Khemekhem, K., Walha, A., Cherif, L., Moalla, Y., Ghribi, F. (2016): Prenatal, perinatal and postnatal factors associated with autism spectrum disorder, *Jornal de Pediatria*, 92, 6, 595-601.
- Hakeem, A., Mohamed, G., Othman, M. (2012): Retinopathy of prematurity: A study of prevalence and risk factors, *Middle East African Journal of Ophthalmology*, 19, 3, 289-294.
- Halliday, J., Wilson, C., Hammarberg, K., Doyle, L. W., Bruinsma, F., McLachlan, R., McBain, J., Berg, T., Fisher, J. R., Amor, D. (2014): Comparing indicators of health and development of singleton young adults conceived with and without assisted reproductive technology, *Fertility and Sterility*, 101, 4, 1055-1063.
- Hammarberg, K., Clarke, V. E. (2005): Reasons for delaying childbearing - a survey of women aged over 35 years seeking assisted reproductive technology, *Australian family physician*, 34, 3, 187-188, 206.
- Hansen, M., Bower, C., Milne, E., de Klerk, N., Kurinczuk, J. J. (2005): Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects - A systematic review, *Human Reproduction*, 20, 2, 328-338.
- Hansen, A. K., Wisborg, K., Uldbjerg, N., Henriksen, T. B. (2008): Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by caesarean section: cohort study, *British Medical Journal*, 336, 7635, 85-87.

- Hart, R., Norman, R. J. (2013): The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment: Part I-General health outcomes, *Human Reproduction Update*, 19, 3, 232-243.
- Hashimoto, K., Ogawa, K., Horikawa, R., Ikeda, N., Kato, K., Kamide, A., Sago, H. (2016): Gross motor function and general development of babies born after assisted reproductive technology, *The Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 42, 266–272.
- Hemminki, E., Meriläinen, J. (1995): Long-term follow-up of motherse and their infants in a randomized trial on iron prophylaxis during pregnancy, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 173, 1, 205-209.
- Hill, B. P., Singer, L. T. (1990): Speech and language development after infant tracheostomy, *The Journal of speech and hearing disorders*, 55, 1, 15-20.
- Hiperbilirubinemija. Posjećeno 2.8.2018. na mrežnim stranicama Medicinskog priručnika dijagnostike i terapije: <http://www.msđ-prirucnici.placebo.hr/msđ-prirucnik/pedijatrija/metabolicki-elektrolitski-i-toksicki-poremecajiu-novorodjencadi/hiperbilirubinemija>.
- Hoff-Ginsberg, E. (1998): The relation of birth order and socioeconomic status to children's language experience and language development, *Applied Psycholinguistics*, 19, 4, 603-629.
- Holman, D. J., Wood, J. W., Campbell, K. L. (2000): Age-dependent decline of female fecundity is caused by early fetal loss. U Velde, E. R., Broekmans, F., Pearson, P. (ur.): *Female Reproductive Ageing. Studies in Profertility series.* (str. 123-136). Carnforth: Parthenon Publishing Group.
- Hultman, C. M., Sparén, P., Cnattingius, S. (2002): Perinatal Risk Factors for Infantile Autism, *Epidemiology*, 13, 4, 417-423.
- Hvidtjørn, D., Grove, J., Schendel, D., Schieve, L. A., Sværke, C., Ernst, E., Thorsen, P. (2011): Risk of autism spectrum disorders in children born after assisted conception: a population-based follow-up study, *Journal of epidemiology and community health*, 65, 6, 497-502.
- Hyde, M. J., Mostyn, A., Modi, N., Kemp, P. R. (2012): The health implications of birth by Caesarean section, *Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 87, 1, 229-243.
- Hägnevik, K., Faxelius, G., Irestedt, L., Lagercrantz, H., Lundell, B., Persson, B. (1984): Catecholamine surge and metabolic adaption in the newborn after vaginal delivery and caesarean section, *Acta paediatrica Scandinavica*, 73, 5, 602-609.

- Ing, C., DiMaggio, C., Whitehouse, A., Hegarty, M. K., Brady, J., von Ungern-Sternberg, B. S., Davidson, A., Wood, A. J. J., Li, G., Sun, L. S. (2012): Long-term Differences in Language and Cognitive Function After Childhood Exposure to Anesthesia, *Pediatrics* 130, 3, 476-485.
- James, W. H., Grech, V. (2017): A review of the established and suspected causes of variations in human sex ratio at birth, *Early Human Development*, 109, 50–56.
- Jensen, T. S. , Bøggild-Andersen, B., Schmidt, J., Ankerhus, J., Hansen, E. (1988): Perinatal risk factors and first-year vocalizations: influence on preschool language and motor performance, *Developmental Medicine and Child Neurology*, 30, 2, 153-161.
- Johnson, M. H. (2011): Robert Edwards: the path to IVF, *Reproductive Biomedicine Online*, 23, 2, 245-262.
- Kalish, B. T., Angelidou, A., Stewart, J. (2017): Autism Spectrum Disorder in Preterm Children, *NeoReviews*, 18, 7, 431-437.
- Kasum, M. (2012): Sindrom hiperstimulacije jajnika. U Šimunić, V. (ur.): *Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost: medicinski pomognuta oplodnja IVF.* (str.555-566). Zagreb: Školska knjiga.
- Kaštelan, Ž., Hauptman, D. (2012): Muška neplodnost. U Šimunić, V. (ur.): *Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost: medicinski pomognuta oplodnja IVF.* (str.423-432). Zagreb: Školska knjiga.
- Khalife, N., Glover, V., Taanila, A., Ebeling, H., Järvelin, M. R., Rodriguez, A. (2013): Prenatal Glucocorticoid Treatment and Later Mental Health in Children and Adolescents, *Public Library of Science One*, 8, 11, 81394.
- Khan, A. A., Rodriguez, A., Kaakinen, M., Pouta, A., Hartikainen, A. L., Jarvelin, M. R. (2010): Does in utero exposure to synthetic glucocorticoids influence birthweight, head circumference and birth length? A systematic review of current evidence in humans, *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 25, 1, 20-36.
- Kinzler, K. D., Dupoux, E., Spelke, E. S. (2007): The native language of social cognition, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104, 30, 12577-12580.
- Knoester, M., Helmerhorst, F. M., Vandenbroucke, J. P., van der Westerlaken, L. A., Walther, F. J., Veen, S. (2008): Perinatal outcome, health, growth, and medical care utilization of 5- to 8-year-old intracytoplasmic sperm injection singletons, *Fertility and Sterility*, 89, 5, 1133-1146.

- Knoester, M., Helmerhorst, F. M., Vandenbroucke, J. P., van der Westerlaken, L. A., Walther, F. J., Veen, S. (2008): Cognitive development of singletons born after intracytoplasmic sperm injection compared with in vitro fertilization and natural conception, *Fertility and Sterility*, 90, 2, 289-296.
- Kolevzon, A., Gross, R., Reichenberg, A. (2007): Prenatal and Perinatal Risk Factors for Autism: A Review and Integration of Findings, *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 161, 4, 326-333.
- Kollin, C., Ritzén, E. M. (2014): Cryptorchidism: a clinical perspective, *Pediatric endocrinology reviews*, 11, 2, 240-250.
- Koroukian, S. M. (2004): Relative risk of postpartum complications in the Ohio Medicaid population: vaginal versus cesarean delivery, *Medical care research and review*, 61, 2, 203–224.
- Kuvač Kraljević, J., Kologranić Belić, L. (2015): Rani jezični razvoj. U Kuvač Kraljević, J. (ur.): Priručnik za prepoznavanje i obrazovanje djece s jezičnim teškoćama. (str.25-33). Zagreb: Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.
- Kuvač Kraljević, J., Olujić, M. (2015): Kasni jezični razvoj. U Kuvač Kraljević, J. (ur.): Priručnik za prepoznavanje i obrazovanje djece s jezičnim teškoćama. (str.35-50). Zagreb: Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.
- Lambert, R. D. (2003): Safety issues in assisted reproductive technology: Aetiology of health problems in singleton ART babies, *Human Reproduction*, 18, 10, 1987-1991.
- Largo, R. H., Molinari, L., Comenale Pinto, L., Weber, M., Duc, G. (1986): Language development of term and preterm children during the first five years of life, *Developmental medicine and child neurology*, 28, 3, 333-350.
- Léauté-Labrèze, C., Harper, J. I., Hoeger, P. H. (2017): Infantile haemangioma, *The Lancet*, 390, 10089, 85-94.
- Lehti, V., Brown, A. S., Gissler, M., Rihko, M., Suominen, A., Sourander, A. (2013): Autism spectrum disorders in IVF children: a national case–control study in Finland, *Human Reproduction*, 28, 3, 812–818.
- Lenček, M., Kolundžić, Z., Arapović, D. (2012): Značenje ranog prepoznavanja rizičnih čimbenika u prevenciji teškoća čitanja, *Paediatrica Croatica*, 6, 1, 21-26.
- Leth, R. A., Møller, J. K., Thomsen, R. W., Ulbjerg, N., Nørgaard, M. (2009): Risk of selected postpartum infections after cesarean section compared with vaginal birth: a

five year cohort study of 32,468 women, *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 88, 9, 976-983.

- Lewis, B. A., Kirchner, H. L., Short, E. J., Minnes, S., Weishampel, P., Satayathum, S., Singer, L. T. (2007): Prenatal Cocaine and Tobacco Effects on Children's Language Trajectories, *Pediatrics*, 120, 1, 78-85.
- Lewis, B. A., Singer, L. T., Fulton, S., Salvator, A., Short, E. J., Klein, N., Baley, J. (2002): Speech and language outcomes of children with bronchopulmonary dysplasia, *Journal of Communication Disorders*, 35, 5, 393-406.
- Lidegaard, Ø., Pinborg, A., Andersen, A. N. (2005): Imprinting diseases and IVF: Danish National IVF cohort study, *Human Reproduction*, Volume 20, Issue 4, 1 April 2005, Pages 950–954
- Liu, Z. Y., Wang, X. L., Han, T. Y., Cui, Y. P., Wang, X. M., Tong, X. M., Song, Y., Wang, H. J., Li, S. (2017): A survey of pubertal development in children born with assisted reproductive Technology, *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 19, 6, 646-651.
- Lobel, M., De Luca, R. S. (2007): Psychosocial sequelae of cesarean delivery: review and analysis of their causes and implications, *Social science & medicine*, 64, 11, 2272–2284.
- Longo, C. A., Fried, P. A., Cameron, I., Smith, A. M. (2014): The long-term effects of prenatal nicotine exposure on verbal working memory: An fMRI study of young adults, *Drug and Alcohol Dependence*, 144, 61-69.
- Loomes, R., Hull, L., Mandy, W. P. L. (2017): What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis, *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 56, 6, 466-474.
- Ludwig, A. K., Ludwig, M. (2018): Health and development of children conceived by assisted reproductive technologies. *Gynakologe*, Pages 1-6
- Luke, B., Brown, M. B., Grainger, D. A., Baker, V. L., Ginsburg, E., Stern, J. E. (2009): The sex ratio of singleton offspring in assisted-conception pregnancies, *Fertility and sterility*, 92, 5, 1579-1585.
- Lunneborg, P. W. (1968): Birth order, aptitude, and achievement, *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 32, 101.
- Lunneborg, P. W. (1971): Birth order and sex of sibling effects on intellectual abilities, *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 37, 3, 445.

- Ljubešić, M., Cepanec, M. (2012): Rana komunikacija: u čemu je tajna?, *Logopedija*, 3, 1, 35-45.
- Ljubešić, M., Cepanec, M., Ivšac Pavliša, J., Šimleša, S. (2009): Predjezična i rana jezična komunikacija: obilježja prijelaznog stadija u djece s perinatalnim oštećenjem mozga, *Hrvatska revija za rehabilitacijska istraživanja*, 45, 1, 15-29.
- Ljutić, T., Joković Oreb, I., Nikolić, B. (2012): Učinak ranog integracijskog programa na motorički razvoj djeteta s neurorazvojnim rizikom, *Hrvatska revija za rehabilitacijska istraživanja*, 48, 2, 55-65.
- MacWhinney, B. (2001) *First Language Acquisition*. U: Aronoff, M., Rees-Miller, J. (ur.): *The Handbook of Linguistics*. (str.466-488). Oxford: Blackwell Publishers.
- Marcus, A. P., Marcus, D. M., Ayis, S., Antoinette Johnson & Samuel F. Marcus (2016): Spontaneous pregnancies following discontinuation of IVF/ICSI treatment: an internet-based survey. *Human Fertility* 19(2):134-41
- Marsh, C. A., Farr, S. L., Chang, J., Kissin, D. M., Grainger, D. A., Posner, S. F., Macaluso, M., Jamieson, D. J. (2012): Trends and factors associated with the Day 5 embryo transfer, assisted reproductive technology surveillance, USA, 2001-2009, *Human Reproduction*, 27, 8, 2325-2331.
- Martin, J. A., Hamilton, B. E., Osterman, M. J., Driscoll, A. K., Mathews, T.J. (2017): Births: Final Data for 2015, *National Vital Statistics Report* 66, 1, 1.
- Matijević, V., Marunica Karšaj, J. (2015): Neurorizično dijete, *Fizikalna i rehabilitacijska medicina*, 27, 1-2, 133-142.
- Matorras, R., Matorras, F., Expósito, A., Martinez, L., Crisol, L. (2011): Decline in Human Fertility Rates with Male Age: A Consequence of a Decrease in Male Fecundity with Aging?, *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 71, 229-235.
- McAllister, L., McCormack, J., McLeod, S., Harrison, L. J. (2011): Expectations and experiences of accessing and participating in services for childhood speech impairment, *International Journal of Speech-Language Pathology*, 13, 3, 251-267.
- Mehler, K., Wendrich, D., Kissgen, R., Roth, B., Oberthuer, A., Pillekamp, F., Kribs, A. (2011): Mothers seeing their VLBW infants within 3 h after birth are more likely to establish a secure attachment behavior: evidence of a sensitive period with preterm infants?, *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, 31, 6, 404-410.

- Middelburg, K. J., Heineman, M. J., Bos, A. F., Hadders-Algra, M. (2008): Neuromotor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVF or ICSI—a systematic review, *Human Reproduction Update*, 14, 3, 219-231.
- Mustafić, N., Trnovčević, J. (2006): Neurorizično dijete, *Pedijatrija danas*, 2, 1, 54-60.
- Nakhshab, M., Amiri, A. A., Dargahi, S., Farhadi, R., Yazdani, J. (2016): The incidence rate of retinopathy of prematurity and related risk factors: A study on premature neonates hospitalized in two hospitals in Sari, Iran, 2014-2015, *Journal of Kerman University of Medical Sciences*, 23, 3, 296-307.
- Noori, S., Nedaeifard, L., Agarasouli, Z., Koozpaiehzadeh, J., Kermani, R. M., Fazeli, A. S. (2012): Prelinguistic Behavior of Infants of Assisted Reproductive Techniques, *Iranian Journal of Pediatrics*, 22, 4, 535-538.
- Norman, V., Louw, B., Kritzinger, A. (2007): Incidence and description of dysphagia in infants and toddlers with tracheostomies; a retrospective review, *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 71, 7, 1087-1092.
- Ornoy, A., Weinstein-Fudim, L., Ergaz, Z. (2015): Prenatal factors associated with Autism Spectrum Disorder (ASD), *Reproductive Toxicology*, 56, 155-169.
- Oshima-Takane, Y., Goodz, E., Derevensky, J. L. (1996): Birth Order Effects on Early Language Development: Do Secondborn Children Learn from Overheard Speech?, *Child Development*, 67, 2, 621-634.
- Oshima-Takane, Y., Robbins, M. (2003): Linguistic environment of secondborn children, *First Language*, 23, 1, 21-40.
- Ozturk, O., Saridogan, E., Jauniaux, E. (2004): Drug intervention in early pregnancy after assisted reproductive technology, *Reproductive BioMedicine Online*, 9, 4, 452-465.
- Papić, I. (2017): *Odrednice psihomotoričkog razvoja neurorizične djece*. Završni rad. Filozofski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.
- Pascoe, M., Bissessur, D., Mayers, P. (2016): Mothers' perceptions of their premature infant's communication: A description of two cases, *Health SA Gesondheid*, 21, 143-154.
- Pavličević-Franić, D. (2005): *Komunikacijom do gramatike - razvoj komunikacijske kompetencije u ranome razdoblju usvajanja jezika*. Zagreb: Alfa.
- Pencavel, J. H. (1976): A note on the IQ of monozygotic twins raised apart and the order of their birth, *Behavior Genetics*, 6, 4, 455-460.

- Pinborg, A., Wennerholm, U. B., Romundstad, L. B., Loft, A., Aittomaki, K., Söderström-Anttila, V., Nygren, K. G., Hazekamp, J., Bergh, C. (2013): Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis, *Human Reproduction Update*, 19, 2, 87–104.
- Podrug, S., Podrug, Lj., Zakanj, Z. (2004): Kriptorhizam i dislalija – povezanost ili slučajnost?, *Paediatrica Croatica*, 48, 4, 203-206.
- Pollack, A. Z., Ward, R. F., DeRowe, A., April, M. M. (2014): Iatrogenic velopharyngeal insufficiency caused by neonatal nasogastric feeding tube, *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 78, 8, 1410-1412.
- Qin, J., Wang, H., Sheng, X., Liang, D., Tan, H., Xia, J. (2015): Pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technology: a meta-analysis of cohort studies, *Fertility and Sterility*, 103, 6, 1492-1508.
- Radaković, B. (2012): Stimulacija ovulacije. U Šimunić, V. (ur.): *Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost: medicinski pomognuta oplodnja IVF.* (str.443-467). Zagreb: Školska knjiga.
- Randić, Lj. (2009): Značenje prirodnog snižavanja plodnosti tijekom reproduktivnog razdoblja života, *Gynaecologia et perinatologia*, 18, 3, 113-117.
- Rechia, I. C., Oliveira, L. D., Crestani, A. H., Biaggio, E. P. V., Souza, A. P. R. (2016): Effects of prematurity on language acquisition and auditory maturation: a systematic review. *CoDAS*, 28, 6, 843-854.
- Reichenberg, A., Smith, C., Schmeidler, J., Silverman, J. M. (2007): Birth order effects on autism symptom domains, *Psychiatry Research*, 150, 2, 199-204.
- Renić, A. (2017): Analiza uzroka neplodnosti i postupaka liječenja medicinski potpomognutom oplodnjom u Centru za medicinski potpomognutu oplodnju KBC-a Split u 2016. godini. Diplomski rad. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu.
- Rianto, B. U. D., Herwindo, B., Raditya, A. E., Prasetyo, A. (2017): The Toxoplasma Rubella Cytomegalovirus Herpes (Torch) Infection Risk Factor of Sensorineural Hearing Loss in Children, *International Journal of Clinical and Experimental Medicine Research (IJCEMR)*, 1, 3, 16-21.
- Ronchi, A., Pugni, L., Mosca, F. (2018): Cytomegalovirus Infection. U Cantey, J. B. (ur.): *Neonatal Infections* (str.83-93). Cham: Springer.



- Rutter, M., Caspi, A., Fergusson, D., Horwood, L. J., Goodman, R., Maughan, B., Moffitt, T. E., Meltzer, H., Carroll, J. (2004): Sex differences in developmental reading disability: New findings from 4 epidemiological studies, *Journal of the American Medical Association*, 291, 16, 2007–2012.
- Sandin, S., Nygren, K. G., Iliadou, A., Hultman, C. M., Reichenberg, A. (2013): Autism and Mental Retardation Among Offspring Born After In Vitro Fertilization, *Journal of the American Medical Association*, 310, 1, 75-84.
- Sathar, A., Shanavas, A., Girijadevi, P. S., Jasmin, L. B., Kumar S. S., Pillai, R. K. (2018): Risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary care hospital in South India, *Clinical Epidemiology and Global Health*, 6, 1, 44-49.
- Schieve, L. A., Fountain, C., Boulet, S. L., Yeargin-Allsopp, M., Kissin, D. M., Jamieson, D. J., Rice, C., Bearman, P. (2015): Does Autism Diagnosis Age or Symptom Severity Differ Among Children According to Whether Assisted Reproductive Technology was Used to Achieve Pregnancy?, *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45, 9, 2991-3003.
- Schieve, L. A., Tatham, L., Peterson, H. B., Toner, J., Jeng, G. (2003): Spontaneous abortion among pregnancies conceived using assisted reproductive technology in the United States. *Obstetrics & Gynecology*, 101, 5 (1), 959-967.
- Short, E. J., Kirchner, H. L., Asaad, G. R., Fulton, S., Lewis, B., Eisengart, S., Baley, J., Kercksmar, C., Min, M. O., Singer, L. T. (2008): Long-term sequelae of postnatal surfactant and corticosteroid therapies for BPD, *Journal of Perinatology*, 28, 7, 498-504.
- Sood, A., Grover, N., Sharma, R. (2003): Biochemical abnormalities in neonatal seizures, *The Indian Journal of Pediatrics*, 70, 3, 221-224.
- Stančić, V., Ljubešić, M. (1994): *Jezik, govor, spoznaja*. Zagreb: Hrvatska sveučilišna naklada.
- Stanić, P. (2012): Postupci u embriološkom laboratoriju. U Šimunić, V. (ur.): *Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost: medicinski pomognuta oplodnja IVF*. (str.505-522). Zagreb: Školska knjiga.
- Stanton-Chapman, T. L., Chapman, D. A., Bainbridge, N. L., Scott, K. G. (2002): Identification of early risk factors for language impairment, *Research in Developmental Disabilities*, 23, 6, 390-405.
- Stoop, D. (2017): Social oocyte freezing, *Facts, views and vision in ObGyn*, 2, 1, 31–34.

- Størdal, K., Haugen, M., Brantsæter, A. L., Lundin, K. E. A., Stene, L. C. (2014): Association Between Maternal Iron Supplementation During Pregnancy and Risk of Celiac Disease in Children, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12, 4, 624-631.
- Stromswold, K. (2006): Why aren't identical twins linguistically identical? Genetic, prenatal and postnatal factors, 101, 2, 333-384.
- Sutcliffe, A. G., Melhuish, E., Barnes, J., Gardiner, J. (2014): Health and development of children born after assisted reproductive technology and sub-fertility compared to naturally conceived children: Data from a national study, *Pediatric Reports*, 6, 1, 1-7.
- Šimleša, S., Ivšac, J., Ljubešić, M. (2007): Early Cognitive, Socio-Cognitive and Language Development in Children with Pre/Perinatal Brain Lesions, *Cognitive, Creier, Comportament / Cognition, Brain, Behavior*, 11, 3, 519-538.
- Šimunić, V. (2001a): Menstruacijski ciklus. U Ciglar, S., Suchanek, E. (ur): *Ginekologija*. (str.30-60). Zagreb: Naklada Ljevak d.o.o.
- Šimunić, V. (2001b): Izvantjelesna oplodnja i druge metode pomognute oplodnje u čovjeka. U Ciglar, S., Suchanek, E. (ur): *Ginekologija*. (str.357-367). Zagreb: Naklada Ljevak d.o.o.
- Šimunić, V. (2012a): Medicinski pomognuta oplodnja. U Šimunić, V. (ur.): *Reprodukcijaska endokrinologija i neplodnost: medicinski pomognuta oplodnja IVF*. (str.471-478). Zagreb: Školska knjiga.
- Šimunić, V. (2012b): Neplodnost žena. U Šimunić, V. (ur.): *Reprodukcijaska endokrinologija i neplodnost: medicinski pomognuta oplodnja IVF*. (str.145-146). Zagreb: Školska knjiga.
- Šimunić, V. (2012c): Izvantjelesna oplodnja-in vitro fertilizacija. U Šimunić, V. (ur.): *Reprodukcijaska endokrinologija i neplodnost: medicinski pomognuta oplodnja IVF*. (str.485-504). Zagreb: Školska knjiga.
- Šimunić, V. (2012d): Plodnost i neplodnost čovjeka. U Šimunić, V. (ur.): *Reprodukcijaska endokrinologija i neplodnost: medicinski pomognuta oplodnja IVF*. (str.119-140). Zagreb: Školska knjiga.
- Šimunić, V., Oguić, S. K., Ježek, D., Škrablin, S., Jurković, I., Vujić, G., Lešin, J., Vrčić, H., Strelec, M., Despot, A., Pavičić Baldani, D., Šprem Goldštajn, M., Dumić, M., Peroš, K., Alebić, M. Š., Metelko, Ž., Labar, B., Čanić, T., Kaštelan, Ž., Hauptman, D., Francetić, I., Radaković, B., Stanić, P., Zaninović, N., Kasum, M., Čolić, A., Anzulović, D., Mihavljević, S., Marohnić, R., Hrabar, D., Škrgatić, L.

- (2012): Povijest humane reprodukcije u Klinici u Petrovoj i Hrvatskoj. U Šimunić, V. (ur.): Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost: medicinski pomognuta oplodnja IVF. (str.18-21). Zagreb: Školska knjiga.
- Škrablin, S. (2012): Implantacija i rana trudnoća. U Šimunić, V. (ur.): Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost: medicinski pomognuta oplodnja IVF. (str.101-114). Zagreb: Školska knjiga.
  - Tanada, M. S., Yoshida, I. H., Santos, M., Berton, C. Z., Souto, E., De Carvalho, W. P., Cordts, E. B., Barbosa, C. P. (2018): The impact of high progesterone levels on the day of HCG administration in assisted human reproduction treatments, *Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida*, 22, 2, 99-101.
  - Taylor, C. L., Rice, M. L., Christensen, D., Blair, E., Zubrick, S. R. (2018): Prenatal and perinatal risks for late language emergence in a population-level sample of twins at age 2, *BioMed Central pediatrics*, 18, 1, 41.
  - Teškoće učenja. Posjećeno 19.7.2018. na mrežnim stranicama Medicinskog priručnika za pacijente: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/zdravlje-djece/problemi-u-razvoju-male-djece/teskoce-ucenja>.
  - Tofail, F., Hamadani, J. (2015): Breast-feeding: Effects on Cognitive and Neural Development, *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences (Second Edition)*, 2, 847-851.
  - Tomblin, J. B., Smith, E., Zhang, X. (1997): Epidemiology of specific language impairment: prenatal and perinatal risk factors, *Journal of Communication Disorders*, 30, 4, 325-344.
  - Trauner, D. A., Eshagh, K., Ballantyne, A. O., Bates, E. (2013): Early language development after peri-natal stroke, *Brain and Language*, 127, 3, 399-403.
  - Tsutsumi, R., Fujimoto, A., Osuga, Y., Ooi, N., Takemura, Y., Koizumi, M., Yano, T., Taketani, Y. (2012): Singleton pregnancy outcomes after assisted and non-assisted reproductive technology in infertile patients, *Reproductive medicine and biology*, 11, 3, 149-153.
  - Villar, J., Carolli, G., Zavaleta, N., Donner, A., Wojdyla, D., Faundes, A., Velazco, A., Bataglia, V., Langer, A., Narváez, A., Valladares, E., Shah, A., Campodónico, L., Romero, M., Reynoso, S., de Pádua, K. S., Giordano, D., Kublickas, M., Acosta, A. (2007): Maternal and neonatal individual risks and benefits associated with caesarean delivery: multicentre prospective study, *British Medical Journal*, 335, 7628, 1025-1029.

- Wang, J., Wang, B. (2002): Study on risk factors of cryptorchidism, *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 23, 3, 190-193.
- Weinder, I. S., Moller, H., Jensen, T. K., Skakkebaek, N. E. (1999): Risk factors for cryptorchidism and hypospadias, *The Journal of urology*, 161, 5, 1606-1609.
- Whitehouse, A. J., Mattes, E., Maybery, M. T., Sawyer, M. G., Jacoby, P., Keelan, J. A., Hickey, M. (2012): Sex-specific associations between umbilical cord blood testosterone levels and language delay in early childhood, *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53, 7, 726-734.
- Wilkinson, J., Roberts, S.A., Vail, A. (2017): Developments in IVF warrant the adoption of new performance indicators for ART clinics, but do not justify the abandonment of patient-centred measures, *Human Reproduction*, 32, 6, 1155-1159.
- Woolpert, D., Reilly, J. S. (2016): Investigating the Extent of Neuroplasticity: Writing in children with perinatal stroke, *Neuropsychologia*, 89, 105-118.
- World Health Organization (n. d.): Sex ratio. Posjećeno 18.7.2018. na mrežnoj stranici Svjetske zdravstvene organizacije: [http://www.searo.who.int/entity/health\\_situation\\_trends/data/chi/sex-ratio/en/](http://www.searo.who.int/entity/health_situation_trends/data/chi/sex-ratio/en/).
- Zachor, D. A., Itzchak, E. B. (2011): Assisted reproductive technology and risk for autism spectrum disorder, *Research in Developmental Disabilities*, 32, 6, 2950–2956.
- Zambrana, I. M., Ystrom, E., Pons, F. (2012): Impact of gender, maternal education, and birth order on the development of language comprehension: A longitudinal study from 18 to 36 months of age, *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 33, 2, 146-155.
- Zakon o medicinski pomognutoj oplodnji: Narodne novine, br. 86/2012.
- Zavod za transplantaciju i biomedicinu (2017): Godišnje izvješće Državnog registra o medicinski pomognutoj oplodnji. Zagreb: Ministarstvo zdravstva.
- Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., de Mouzon, J., Ishihara, O., Mansour, R., Nygren, K., Sullivan, E., Vanderpoel, S. (2009): International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009, *Fertility and Sterility*, 92, 5, 1520-1524.
- Zhang, L., Quan, S. (2015): Factors affecting live birth sex ratio in assisted reproductive technology procedures, *Journal of Southern Medical University*, 35, 7, 977-984.

- Zhu, J. L., Basso, O., Obel, C., Hvidtjørn, D., Olsen, J. (2009): Infertility, infertility treatment and psychomotor development: the Danish National Birth Cohort, *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 23, 98–106.
- Zhu, J., Tang, W., Mao, J., Li, J., Zhuang, X., Liu, P., Qiao, J. (2015): Effect of male body mass index on live-birth sex ratio of singletons after assisted reproduction technology, *Fertility and sterility*, 104, 6, 1406-1410.
- Zin, A., Gole, G. A. (2013): Retinopathy of Prematurity-Incidence Today, *Clinics in Perinatology*, 40, 2, 185–200.
- Zubrick, S. R., Taylor, K. L., Rice, M. L., Slegers, D. W. (2007): Late language emergence at 24 Months: An epidemiological study of prevalence, predictors, and covariates, *Journal of Speech, Language and Hearing Research*, 50, 6, 1562–1592.