

Üksikrasedusest sündinud IVF-lapsed Eestis: võimalikud tervisemõjurid, perinataalsurmarisk ja emade sotsiaal-demograafiline taust

Kärt Allvee¹, Helle Karro², Kaja Rahu³

Taust. Eestis osutatakse tänapäevasel tasemel viljatusravi. Kuna kehaväliselt viljastatud (*in vitro fertilization*, IVF) laste arv on alates 2000. aastast kasvanud, tuleb uurida Eesti IVF-lapsi ning võrrelda meil ja mujal tehtud uuringute tulemusi.

Eesmärk. Kirjeldada Eesti IVF-lastest emade sotsiaal-demograafilist tausta, analüüsida IVF-lastest võimalikke tervisemõjureid ja hinnata nende perinataalsurmariski.

Metoodika. Andmeallikana kasutati Eesti meditsiinilise sündiregistri andmebaasi. Valimisse võeti esmased üksiksünnid 2001–2009. IVF-lapsi ($n = 743$) võrreldi spontaanselt rasedusest sündinud lastega ($n = 27\,547$). Erinevusi emade sotsiaal-demograafilises taustas, vastsündinute võimalikes tervisemõjurites ja perinataalsurmariskis hinnati šansisuhtega (OR), kasutades logistilise regressiooni mudelid. Keskmise sünnikaalu erinevuse mõõtmiseks kasutati lineaarse regressiooni mudelit. Näitajad esitati koos 95% usaldusvahemikuga (uv).

Tulemused. IVF-lastest emad olid suurema tõenäosusega 35aastased või vanemad (kohandatud OR = 6,54; 95% uv 5,52–7,73), registreeritud abielus, kesk- või keskeriharidusega, eesti rahvusest. IVF-lastest kohordis oli suurem šanss sündida keisrilõike teel (kohandatud OR = 2,03; 95% uv 1,74–2,37), esines enam enneaegsust (kohandatud OR = 1,50; 95% uv 1,14–1,99), sügavat enneaegsust (kohandatud OR = 2,33; 95% uv 1,38–3,91) ja väikest sünnikaalu (kohandatud OR = 1,74; 95% uv 1,28–2,37). IVF-lastest sünnikaal oli keskmiselt 47 g (95% uv 7–86 g) väiksem võrdluskohordi lastest sünnikaalust. Perinataalsurmariski tõusu IVF-lastest hulgas ei ilmnunud. Ema vanuse (35–44 vs. 25–34 aastat) efekt perinataalsurmariskile (OR = 2,12; 95% uv 1,36–3,30) oli statistiliselt oluline.

Järeldused. IVF-lapsed erinesid võrdluskohordi lastest emade sotsiaal-demograafilise tausta poolest, nende hulgas esines rohkem enneaegseid, väga enneaegseid ja väikse sünnikaaluga lapsi ning nad sündisid sagedamini keisrilõike teel.

Lastetuse põhjused ja võimalikud ravilähendused pälvivad jätkuvalt teadlaste tähelepanu. Valdavalt diagnoositakse viljatus siis, kui aasta jooksul ei ole õnnestunud rasestuda (1). Kirjanduse väitel rasestub 84–90% soovijatest aasta jooksul ning ülejäänutest umbes pooled rasestuvad järgmise aasta vältel (2). Eesti naiste terviseuuringu andmetel oli 18% seksuaalkogemusega 20–44aastastest naistest kogenud elu jooksul viljatust (3).

Esimene kehaväliselt viljastatud (*in vitro fertilisation*, IVF) laps sündis 1978. aastal

Inglismaal (4), Eestis 1995. aastal TÜ naistekliinikus. IVF-lapsi sünnib Eestis aasta-aastalt rohkem: kui 2006. aastal oli IVF-lapsi 0,9%, siis 2009. aastal juba 2,5% kogu sündide arvust. See sarnaneb Euroopa riikide keskmise näitajaga (5). Eestis osutavad viljatusravi Ida-Tallinna Keskhaigla naistekliinik, TÜ Kliinikumi naistekliinik, Nova-Vita Kliinik, Elite Kliinik ja Lääne-Tallinna Keskhaigla naistekliinik. Abistava reproduktiooni meetodite kasutamine võib tõsta perinataalsete (6–8) ning raseduse ja sünnitusega seotud tüsistuste riski (9).

Eesti Arst 2014; 93(3):133–141

Saabunud toimetusse: 06.12.2013
Avaldamiseks vastu võetud: 18.02.2014
Avaldatud internetis: 31.03.2014

¹ Tervise Arengu Instituut, Eesti meditsiiniline sündiregister
² TÜ naistekliinik
³ Tervise Arengu Instituudi epidemioloogia ja biostatistika osakond

Kirjavahetajaautor: Kärt Allvee
kart.allvee@tai.ee

Võtmesõnad: IVF, sotsiaal-demograafilised tegurid, tervisemõjurid, perinataalsurmarisk

Esimese sünnituse edasilükkamine suurendab IVFi kasutamist (7), sest igakuine rasedumise tõenäosus kahaneb juba alates 30. eluaastast (10). Soome uuringu andmetel esineb IVF-laste emade hulgas rohkem vanemaalisi, abielus, kõrgema haridustaseme ja sotsiaal-majandusliku positsiooniga naisi (6). Rootsi kohortuuring ei toonud välja IVF-laste emade haridustaseme kindlat trendi (11). Ravikasutus sõltub iga riigi seadustest ja rahastamisest. Eestis on seaduse järgi lubatud kunstlikult viljastada kuni 50aastast teovõimelist naist, ravikulud hüvitatakse osaliselt kuni 40aastasele ravi-kindlustatud naisele (12). Uurimisperioodil muutus ravikulude hüvitamine: haigekassa on kompenseerinud IVFi alates 2004. aastast kuni 35- ja alates 2005. aastast kuni 40aastastele naistele; 2006. aastal lisandus ravimihüvitis ning 2008. aastal IVF-tsüklite piiramatut arvu. Uurimisperioodi algul puudus raviteenuse hüvitamine ja IVFi kättesaadavus oli piiratud. Küsitlusuuringu „Eesti naiste tervis“ andmetel oli 25–34aastastest naistest, kellel esines elu jooksul viljatust, viljatuse uuringuid või ravi saanud 45,8% ja 35–44aastastest naistest 41,3% (3). Küsitlusuuring hõlmas Eestis kättesaadavaid viljatuse ravivõimalusi.

IVF-lastel on täheldatud spontaanselt rasedusest sündinud lastega võrreldes enam enneaegsust, väikest sünnikaalu (13) ja raseduskestuse kohta väikest sünnikaalu (*small for gestational age*, SGA) (14). IVF-lapsed sünnivad sagedamini keisrilõike teel (11).

Mitmed uuringud on kinnitanud surnultsündide ja perinataalperioodi surmade sagedamist IVF-laste hulgas (6, 11, 14). Inglismaa ja Walesi uuringus seostati suurenenud perinataalsurmariski naisele ülekantud embrüote arvuga (15).

Maaailmas tehtud IVFi tulemuslikkuse uuringutes on kajastatud ravi hinda ning emade ja laste tervisenäitajaid (6, 14, 15).

Käesoleva **uuringu eesmärk** oli kirjeldada Eesti IVF-laste emade sotsiaal-demograafilist tausta, analüüsida IVF-laste võimalikke tervisehäireid ning hinnata perinataalsurmariski.

MATERJAL JA METOODIKA

Andmeallikana kasutati Eesti meditsiinilise sünniregistri (EMSR) andmebaasi, mis hõlmab kõigi Eestis sündinud laste andmeid alates 01.01.1992. EMSRi andmekoosseisu kuuluvad vanemate sotsiaal-demograafi-

lised tegurid, ema reproduktiivkäitumist, rasedust ja vastsündinu tervist kirjeldavad tunnused (16, 17). EMSRi andmekvaliteeti võib üldjoontes pidada heaks (16).

Uuringusse kuulusid ajavahemikul 2001–2009 sündinud lapsed ($n = 130\,060$). Segamise vähendamiseks võeti valimisse vaid esmased üksiksünnid ja ema vanus piirati 25–44 täisaastaga. Moodustati IVF-laste kohort ($n = 743$) ja võrdluskohort spontaanselt rasedusest sündinud lastest (mitte-IVF-lapsed) ($n = 27\,547$).

Emade sotsiaal-demograafiline taust

IVF-laste kohordi emade sotsiaal-demograafilist tausta kirjeldati nende vanuse (25–34/35–44 aastat), hariduse (ülikooli- või rakenduskõrgharidus / kesk- või keskeriharidus / põhiharidus või vähem), perekonnaseisu (abielus / vabaabielus / vallaline, lahutatud või lesk) ja rahvuse (eestlased / mitte-eestlased) võrdlemisel mitte-IVF-laste emade samade tunnustega.

Võrreldavate kohortide emade sotsiaal-demograafilisi erinevusi hinnati logistilise regressiooni mudelitega. Seost mõõdeti šansisuhtega (OR), millele lisati 95% usaldusvahemik (uv). Mitmeses analüüsis kohandati tulemused ema vanusele, haridusele, perekonnaseisule ja rahvusele. Analüüsist jäeti välja „teadmata“ väärtusega hariduse, perekonnaseisu või rahvusega emade lapsed (23 mitte-IVF-last).

IVF-laste võimalikud tervisehäired

Võimalike tervisehäirete esinemist IVF- ja mitte-IVF-laste kohordis võrreldi järgmiste näitajatega: väga väike sünnikaal (< 1500 g), väike sünnikaal (< 2500 g), sügav enneaegsus (< 32 täisnädalat), enneaegsus (< 37 täisnädalat), SGA-lapsed ja sünnitamisviis (plaaniline või erakorraline keisrilõige). Raseduskestust arvestati täisnädalates. (Sünnikaardile märgitakse täpsem määratud raseduskestus, mida mõõdetakse viimase normaalse menstruaalperioodi esimesest päevast või ultrahelidiagnostika järgi.) SGA-laste hulka arvati elusalt sündinud lapsed, kelle sünnikaal oli väiksem vastava raseduskestuse 10. kaalutsentiilist soo järgi. 10. kaalutsentiili arvutamisel võeti aluseks üksiksünnid ajavahemikul 2001–2009 sünnikaaluga ≥ 500 g ja raseduskestusega 24–43 nädalat (vt tabel 1). Analüüsist jäeti välja surnultsünnid, väärandiga lapsed

ning lapsed, kelle ema põdes suhkurtõbe (18). IVF-laste ja võrdluskohordi erinevusi analüüsiti logistilise regressiooni mudelitega. Seost mõõdeti ORiga, millele arvutati 95% uv. Mudelid kohandati ema sotsiaal-demograafilistele tunnustele. Sünnikaalu hindamise mitmesed mudelid kohandati lisaks lapse soole. Analüüsist jäeti välja surnultsünnid (3 IVF-last; 119 mitte-IVF-last) ning lisaks „teadmata“ väärtustega kirjed ema sotsiaal-demograafilistele tunnustele (19 mitte-IVF-last), sünnikaalu või raseduskestuse kohta (veel 7 mitte-IVF-last).

Et leida kahe kohordi keskmise sünnikaalu erinevust grammides, kasutati lisaks lineaarse regressiooni mudelit, mis kohandati ema sotsiaal-demograafilistele tunnustele ja lapse soole.

IVF-laste perinataalsurmarisk

IVF-laste perinataalsurmariski hindamiseks võrreldes mitte-IVF-lastega kasutati logistilise regressiooni mudelit. Riski mõõdeti ORiga, millele lisati 95% uv. Surmajuhtude väikese arvu tõttu kohandati mudel vaid ema vanusele (35–44 vs. 25–34 täisaastat).

Statistilisel andmeanalüüsil kasutati statistikaprogrammi Stata 10 (20). Uuringu koostööl Tallinna meditsiiniuuringute eetikakomitee (11.08.2011. a otsus nr 24555). Artikkel põhineb Kärt Allvee magistritööl „IVF-lapsed Eestis: kohordi kirjeldus ja esimese eluaasta suremus“ (kaitstud TÜ tervishoiu instituudis 05.06.2012).

TULEMUSED

Uuritavaid oli kokku 28 290, neist 743 (2,6%) IVF-last (vt tabel 2). IVF-laste emad

Tabel 1. Sünnikaalu 10. tsentiil soo ja raseduskestuse järgi, esmassünnid, üksiksünnid, 2001–2009

Raseduskestus (täisnädalad)	10. kaalutsentiil (g)	
	Poisid	Tüdrukud
24	576	549
25	677	548
26	708	690
27	891	780
28	935	841
29	1053	936
30	1021	1136
31	1407	1350
32	1607	1504
33	1754	1628
34	1945	1824
35	2250	2065
36	2400	2286
37	2678	2530
38	2896	2770
39	3062	2940
40	3192	3065
41	3330	3182
42	3350	3180
43	3153	3141

osutasid võrdluskohordi laste emadest vanemaks: keskmine vanus vastavalt 32,4 ja 28,5 aastat. Mõlemas kohordis oli rohkem eestlasi (üle 70%), ligi pooled emadest olid kõrgharidusega. Üle poole IVF-laste emadest olid abielus, võrdluskohordi laste emadest vaid kolmandik. Keskmine raseduskestus oli IVF-laste puhul 38,9 ja võrdluskohordis 39,3 nädalat. IVF-laste keskmine sünnikaal oli

Tabel 2. Eesti IVF-laste ja võrdluskohordi üldiseloostus, esmassünnid, üksiksünnid, 2001–2009

Tunnus	IVF		Mitte-IVF	
	Arv	%	Arv	%
Kokku	743	100	27 547	100
Ema vanus (täisaastad)				
25–29	190	25,6	19 269	70,0
30–34	331	44,5	6 453	23,4
35–39	181	24,4	1 595	5,8
40–44	41	5,5	230	0,8
Ema rahvus				
eestlane	542	72,9	19 741	71,7
venelane	185	24,9	6 990	25,4
muu	16	2,2	812	2,9
teadmata	0	–	4	0,0

Tunnus	IVF		Mitte-IVF	
	Arv	%	Arv	%
Ema haridus				
põhiharidus/vähem	17	2,3	858	3,1
keskharidus	142	19,1	5 629	20,4
keskeriharidus	222	29,9	7 452	27,1
rakenduskõrgharidus	41	5,5	1 764	6,4
ülikooliharidus	321	43,2	11 830	42,9
teadmata	0	–	14	0,1
Ema perekonnaseis				
abielus	414	55,7	10 029	36,4
vabaabielus	281	37,8	14 993	54,4
vallaline	43	5,8	2 433	8,8
lahutatud	3	0,4	79	0,3
lesk	2	0,3	6	0,0
teadmata	0	–	7	0,0
Raseduskestus (nädalad)				
< 32	18	2,4	263	1,0
32–36	42	5,7	1 167	4,2
≥ 37	683	91,9	26 115	94,8
teadmata	0	–	2	0,0
Sünnikaal (g)				
< 1500	11	1,5	233	0,8
1500–2499	38	5,1	772	2,8
2500–3499	342	46,0	12 652	45,9
3500–4499	338	45,5	13 292	48,3
≥ 4500	14	1,9	592	2,1
teadmata	0	–	6	0,0
SGA-laps				
ei	644	86,7	24 255	88,1
jah	96	12,9	3 168	11,5
teadmata/surnultsünd	3	0,4	124	0,5
Sünnitamisviis				
vaginaalne spontaanne sünnitus	364	49,0	19 089	69,3
vaginaalne instrumentaalne sünnitus	66	8,9	2 176	7,9
plaaniline keisrilõige	140	18,8	1 556	5,6
erakorraline keisrilõige	173	23,3	4 726	17,2
Lapse sugu				
poiss	378	50,9	14 151	51,4
tüdruk	365	49,1	13 396	48,6
Seisund 1. nädala lõpus				
elus	736	99,1	27 388	99,4
surnultsünd	3	0,4	119	0,4
surnud 0.–6. elupäeval	4	0,5	40	0,1

3421, võrdluskohordi lastel 3477 g. IVF-lastel kohordis liigitus SGA-lastel hulka 12,9%. IVF-lastest sündis plaanilise keisrilõike abil

18,8%, võrdluskohordi lastest vaid 5,6%. Mõlemas kohordis sündis poisslapsi veidi enam ja surnultsüunde oli 0,4%.

Tabel 3. Eesti IVF-lastest šansisuhted (OR) koos 95% usaldusvahemikuga (uv) ema sotsiaal-demograafiliste tunnuste järgi, esmassünnid, üksiksünnid, 2001–2009

Tunnus	IVF	Mitte-IVF	Kohandamata OR (95% uv)	Kohandatud OR ¹ (95% uv)
Ema vanus (täisaastad)				
25–34	521	25 700	1	1
35–44	222	1 824	6,00 (5,10–7,07)	6,54 (5,52–7,73)
Haridus				
ülikool/rakenduskõrgharidus	362	13 590	1	1
kesk-/keskeriharidus	364	13 077	1,04 (0,90–1,21)	1,20 (1,03–1,40)
põhiharidus/vähem	17	857	0,74 (0,46–1,22)	1,16 (0,71–1,91)
Perekonnaseis				
abielus	414	10 025	1	1
vabaabielus	281	14 983	0,45 (0,39–0,53)	0,41 (0,35–0,48)
muu	48	2 516	0,46 (0,34–0,62)	0,30 (0,22–0,42)
Rahvus				
eestlane	542	19 726	1	1
mitte-eestlane	201	7 798	0,94 (0,80–1,11)	0,77 (0,65–0,92)

¹ Kohandatud kõigile teistele tabelis esitatud tunnustele.

Emade sotsiaal-demograafiline taust

Logistilise regressioonanalüüsi tulemusena selgusid IVF-kohordi ja võrdluskohordi emade statistiliselt olulised sotsiaal-demograafilised erinevused (vt tabel 3). IVF-lastest emad olid suurema tõenäosusega abielus, 35aastased või vanemad (kohandatud OR = 6,54; 95% uv 5,52–7,73), kesk- või keskeriharidusega või eesti rahvusest.

IVF-lastest võimalikud tervisemõjurid

IVF-lastest šanss sündida keisrilõike abil osutus mitte-IVF-lastega võrreldes kaks korda suuremaks (kohandatud OR = 2,03; 95% uv 1,74–2,37), sh erakorralise keisrilõike šanss oli 1,58 (95% uv 1,32–1,90) (vt tabel 4). IVF-lapsed sündisid oluliselt sagedamini enneaegsena (raseduskestus < 37 nädalat), sh sügavalt enneaegsena (raseduskestus < 32 nädalat) ning nad olid suurema tõenäosusega väikse sünnikaaluga. Väga väikse sünnikaalu risk oli IVF-lastel kõrgenenud, kuid muutus pärast kohandamist statistiliselt mitteoluliseks. Ema sotsiaal-demograafilistele tunnustele ja lapse soole kohandatud lineaarse regressiooni sünnikaalu mudeli järgi oli IVF-lastest sünnikaal keskmiselt 47 g (95% uv 7–86 g) väiksem mitte-IVF-lastest sünnikaalust. Oluliselt suuremat SGA-lastest esinemist IVF-lastest hulgas mitte-IVF-lastestega võrreldes ei ilmnenud.

IVF-lastest perinataalsurmarisk

IVF-lastest kohordis esines kolm surnultsündi ja neli esimese elunädala surmajuhtu, võrdluskohordis vastavalt 119 ja 40. Perinataalsurmarisk IVF-kohordis osutus mõnevõrra kõrgemaks kui võrdluskohordis, kuid ei olnud statistiliselt oluline (kohandamata OR = 1,64; 95% uv 0,77–3,50). Ema vanusele kohandamine vähendas šansisuhet (kohandatud OR = 1,32; 95% uv 0,61–2,87). Ema vanuse (35–44 vs. 25–34) efekt perinataalsurmariskile oli statistiliselt oluline (kohandatud OR = 2,12; 95% uv 1,36–3,30).

ARUTELU

Eestis on selline epidemioloogiline uuring esimene, kus on kirjeldatud IVF-lastest perinataalperioodi tervisenäitajaid ja nende emade sotsiaal-demograafilist tausta. Uuringust järelduvalt olid IVF-lastest emad vanemad, sagedamini registreeritud abielus, keskharidusega või eesti rahvusest naised. IVF-lastest hulgas leidis rohkem enneaegseid, väga enneaegseid, väikse sünnikaaluga ning keisrilõike abil sündinud vastsündinuid. Olulist perinataalse suremuse tõusu IVF-lastest hulgas ei ilmnenud.

IVFi tulemused sõltuvad vanusest: vanusega kasvab elussünni saavutamiseks vajaminevate ravitsüklike arv (20). Soome uuringu tulemustel lõppes pärast IVFi rasedus elussünniga vaid 17%-l üle 40aastastest naistest (20). Rootsi kohortuuring näitas

Tabel 4. Eesti IVF-lastest šansisuhted (OR) koos 95% usaldusvahemikuga (uv) lapse tervisemõjurite järgi, esmassünnid, elussünnid, üksiksünnid, 2001–2009

Tunnus	IVF	Mitte-IVF	Kohandamata OR (95% uv)	Kohandatud OR ¹ (95% uv)
Sünnitamisviis				
vaginaalne sünnitus kokku	427	21 150	1	1
keisrilõige	313	6 259	2,48 (2,14–2,87)	2,03 (1,74–2,37)
Sünnitamisviis				
vaginaalne sünnitus kokku	427	21 150	1	1
erakorraline keisrilõige	173	4705	1,82 (1,52–2,18)	1,58 (1,32–1,90)
Raseduskestus (nädalad)				
≥ 37	681	26 043	1	1
< 37	59	1 364	1,65 (1,26–2,17)	1,50 (1,14–1,99)
Raseduskestus (nädalad)				
≥ 32	723	27 187	1	1
< 32	17	220	2,91 (1,76–4,79)	2,33 (1,38–3,91)
Sünnikaal (g)				
≥ 2500	692	26 471	1	1
<2500	48	933	1,97 (1,46–2,66)	1,74 (1,28–2,37) ²
Sünnikaal (g)				
≥ 1500	730	27 216	1	1
< 1500	10	188	1,98 (1,05–3,76)	1,62 (0,84–3,14) ²
SGA-laps				
ei	644	24 239	1	1
jah	96	3 165	1,14 (0,92–1,42)	1,11 (0,89–1,38)

¹ Kohandatud ema sotsiaal-demograafilistele tunnustele.

² Kohandatud lisaks lapse soole.

IVF- ja mitte-IVF-lastest emade vanuse olulist erinevust (11). Eestis on sünnitajate keskmine vanus kasvanud alates 1992. aastast (17), kuid Soomega võrreldes on sünnitajad keskmiselt siiski nooremad (21). Eestis oli 2011. aastal esmasünnitajate keskmine vanus 26,5 (17) ja Soomes 28,4 aastat (21). Sünnituse plaanimist võimaldavad rasedustumisvastaste vahendite kättesaadavus ning paremad teadmised seksuaaltervisest. Sünnituse edasilükkamisel võivad olla nii majanduslikud kui ka sotsiaalsed põhjused. Eestis otsitakse lahendusi töö- ja pereelu ühitamiseks, vanemahüvitise seadus võeti vastu eesmärgiga säilitada lapse sündimisel pere elatustase. Soome uuringu järgi olid IVF-lastest emad vanemad, abielus ja kõrgema sotsiaalse positsiooniga (6). 2010. aastal moodustasid Eestis abielus sünnitajad 41,2% ja vabaabielus sünnitajad 54,1% kõikidest sünnitajatest (17).

Kuigi IVF-kohordi ja võrdluskohordi emade jaotus rahvuse ja hariduse järgi oli sarnane, näitasid kohandatud šansisuhted, et suurema tõenäosusega olid IVF-lastest

emad sagedamini eestlased või keskkaridusega. See viitab, et emade jaotus hariduse järgi oli eestlaste ja mitte-eestlaste hulgas erinev. Rootsi kohortuuringu tulemustes ei erinenud IVF-lastest emade haridustase võrdlusrühma haridustasemest (11).

Vastsündinu tervist mõjutavad oluliselt raseduskestus ja sünnikaal. Uuringust tulenevalt oli IVF-lastest hulgas enneaegsete ja väikse sünnikaaluga laste osatähtsus suurem võrreldes mitte-IVF-lastega. Uuringu tulemused sarnanesid Soome (6), Taani (22) ja Rootsi (11) uuringute tulemustega. Aastatel 1978–2008 tehtud uuringutel põhineva metaanalüüsi tulemused näitasid IVF-lastest enneaegsuse ja väikse sünnikaalu suurenenud riski (13). Uuringute väitel esineb IVF-lastest hulgas rohkem SGA-lapsi (14). Meie uuring ei toonud välja SGA-lastest statistiliselt olulist erinevust kahe kohordi vahel. Eestis uuringust järelduvalt sündis keskmiselt kergema sünnikaalu ja enneaegsuse kõrgenenud riskiga lapsi madalama haridustasemega, üksikutel ning mitte-eestlastest emadel (23). Enneaegsu-

sega kaasneb sünnijärgse perioodi kõrgem haigestumuse ja surma risk. 2012. aastal avaldatud metaanalüüsi tulemusel näidati nii perinataalsete kui ka sünnitusega seotud tüsistuste kõrgeks riski IVF-raseduste puhul ning soovitati IVF-rasedusi käsitleda suure riski rasedustena (14).

Loote üsasisesest kasvu määravatest teguritest kuuluvad patoloogiliste hulka loote kaasasündinud väärendid ning ema vere-soonkonnahaigused (24). Sünnikaalu mõjutavad sündiva lapse sugu (poiste sünnikaal on suurem), ema pariteet (korduvsünnitajate laste sünnikaal on suurem), raseduskestus ning mitmikrasedus (23, 24). Mitmed uuringud on näidanud väikse sünnikaalu riski olulist tõusu üksikrasedusest sündinud IVF-lastel (6, 13).

IVF-lastega negatiivse perinataalse tulemuse kõrgeks riski seletatakse segavate teguritega, millega pole alati analüüsi käigus saadud arvestada: viljatuse meditsiiniline põhjus, IVF-protseduur, kaduva kaksiku sündroom, rasedale tehtavad uuringud ja sekkumised, mis võivad põhjustada enneaegset sünnitust (13). Rasestumiseks kuluv aeg mõjutab perinataalperioodi tulemit isegi spontaanse rasestumise korral: Taani uuringu väitel tõstis enam kui 12 kuud kestnud rasestumiseks vajaminev aeg enneaegse sünnituse riski (25). Olulisemad segavad tegurid on ema vanus ja sünnituste arv, eelmise sünnituse kulg, vanemate sotsiaal-majanduslik staatus, ema suitsetamisharjumused ning kasutatud IVF-tehnika (külmutatud või värske embrüo) (7).

Kahe metaanalüüsi andmetel oli IVF-üksiksündide perinataalne tulemus kaksikute omast ebasoodsam, misjärel tõstus kaduva kaksiku sündroomi küsimus (26). Kaksikraseduse varajases staadiumis võib üks loodetest raseda teadmata resorbeeruda ning allesjäänud loode võib olla pärast sündi halvemas üldseisundis (26). Pole teada, kui paljud üksiksündidest olid kaduva kaksiku sündroomi tulemus.

Varasemate uuringute andmetel sünnivad IVF-lapsed sagedamini keisrilõike teel (11, 22, 25). Käesoleva uuringu tulemused sarnanevad varasemate uuringute tulemustega. Sünniregistri andmetel kasvas keisrilõike osatähtsus ajavahemikul 1992–2009 kõigi sünnitajate hulgas (17). Üle 35aastastel IVF-rasedusega esmassünnitajatel esineb sageli hirm vaginaalse sünnituse ees ja nad soovivad sünnitada keisrilõike abil (8).

Perinataalsuremuses statistiliselt olulist erinevust IVF-lastega ja mitte-IVF-lastega ei ilmnunud, kuid tulemus põhineb väikesel juhtude arvul. Rootsi kohortuuringu tulemused näitasid sama sünnikaalu juures suuremat perinataalsuremust spontaansest rasedusest sündinud lastel, kuid IVF-lastega hulgas oli oluliselt rohkem väikse sünnikaaluga lapsi (11). IVF-lastega kõrgeks riski perinataalsurmariski seostatakse mitmikrasedustega (15). Mitmikraseduse ennetamiseks võib hea rasestumisprognosis naistel kasutada ühe embrüo siirdamist (*single embryo transfer*, SET) (26). Eestis võib kunstliku viljastamise ja embrüokaitse seadusest lähtuvalt naisele siirata kuni kolm embrüot (12), Põhjamaades maksimaalselt kaks (22), USA-s kuni viis embrüot (11). Eduka IVF-ravi tulemiks peetakse ajalisi üksikrasedusi (7), ühe võimalusena hinnatakse ravi efektiivsust, võttes aluseks ajaliste üksikraseduste arvu alustatud IVF-tsükli kohta (24).

Uuringu puuduseks oli vastasündinud IVF-staatuse täpne määramine sünnikaardi kande põhjal. Sünnikaart täidetakse raseda-kaardi andmete alusel. Kui märge puudub ja sünnitaja jätab IVF-raseduse mainimata, jääb IVF-rasedus sünnikaardile kandmata ning sünniregistris kajastumata. Sünniregistri andmete kvaliteedi uuring liigitas sünnikaardil rasedusaegsed riskitegurid küsitava kvaliteediga tunnuseks (16). Osa IVF-lastest võis sattuda ekslikult võrdluskohorti ja tegelikult IVF-lastega arv võis olla suurem. Soomes uuriti sünniregistri, sotsiaalkindlustuse ja IVF-statistika andmekvaliteeti (27). Uuringu tulemusena leiti Soome sünniregistris puuduvat üks neljast IVF-lapsest, põhjuseks andmevahetuse häired sünnitusmajade ja viljatusravikliinikute vahel (27). Tartu Ülikooli tervishoiu instituudis tehtud uuringus leiti sünniregistri ja Eesti Haigekassa andmete võrdlemisel sünniregistris IVF-staatuse märke puudumist 11–20%-l juhtudest (28). Uuringu teise nõrga küljena tuleb märkida väikest võimsust. Ema suitsetamisharjumuste andmete puudulikkuse tõttu (16) neid käesolevas uuringus ei kasutatud. IVF-lastega väike arv ei võimaldanud arvesse võtta uuringuaastaid ja rasedusaegset jälgimist.

Uuringu tugevusena saab esile tuua selle, et sünniregistris on andmed ema sotsiaaldemograafiliste tunnuste ja lapse sünnijärgse seisundi kohta hea kvaliteediga (16). Registripõhine uuring võimaldab odavalt ja

vähese ajakuluga analüüsida suurt andme-
mahtu. Eelistena tuleb märkida tehniliselt
lihtsat andmekogumist ja linkimisvõimalust
teiste andmebaasidega.

JÄRELDUSED

Uuringust selgus, et Eesti IVF-laste emad
olid valdavalt vanemad, abielus, keskhari-
dusega või eesti rahvusest. IVF-lastel oli
suurem šans sündida keisrilõike teel, nende
hulgas oli rohkem enneaegseid ja väikse
sünnikaaluga vastsündinuid. Statistiliselt
olulist perinataalsurmariski suurenemist
IVF-laste kohordis ei ilmnunud.

Uuringus kirjeldati esimest korda Eesti
IVF-laste kohorti. Kohordi edasine jälgimine
on huvipakkuv ja vajalik.

Edaspidi kavandavates uuringutes tuleb
IVF-lapsed tuvastada sünniregistri ja vilja-
tusravi kliinikute andmete võrdlemisel.
Teine võimalus on linkida sünniregistri
andmebaas Eesti Haigekassa andmebaa-
siga, kuid siis kajastuvad analüüsis ainult
ravikindlustatud naised.

TÄNUAVALDUS

Kaja Rahu teadustööd rahastas Eesti Teadusagentuur (uurimistoe-
tus nr IUT5-1). Autorid tänavad heasoovlikke ja teemasse süvenenud
retsensente, kelle tähelepanekud olid abiks artikli viimistlemisel.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autorid kinnitavad, et uuringuga seoses puudub neil huvikonflikt.

SUMMARY

Singleton IVF children in Estonia: possible health determinants, perinatal mortality risk and maternal socio-demographic background

Kärt Allvee¹, Helle Karro², Kaja Rahu³

Aim. To assess the perinatal outcome of
Estonian IVF children and to describe their
mothers' socio-demographic background.

Methods. The retrospective register-based
study is based on the children born in
Estonia between 2001 and 2009. Data
were obtained from the Estonian Medical
Birth Registry. It contains information on
maternal socioeconomic background and
on infant outcomes until the age of 7 days.
Data of live- and stillbirths were gathered
from all health institutions providing

maternity care service in Estonia. Every
newborn is given a unique personal iden-
tification number.

The cohort of children who were born
as a result of IVF (743 primipara singletons)
was compared with a cohort of naturally
conceived children (27 547 primipara single-
tons). The odds ratios (OR) for mother's soci-
oeconomic background, perinatal outcomes,
mode of delivery and perinatal death were
calculated using logistic regression models.
The difference in mean birthweight was
estimated using a linear regression model.
The 95% confidence interval (CI) was calcu-
lated for each measure.

Results. The mothers of the IVF infants were
more likely 35-years-old or older (adjusted
OR=6.54; 95% CI 5.52–7.73), married, with
secondary or secondary special educa-
tion, Estonians by ethnicity. The IVF
children had greater odds of being born by
Caesarean section (adjusted OR=2.03; 95% CI
1.74–2.37). They were more likely preterm
(adjusted OR=1.50; 95% CI 1.14–1.99), or
very preterm (adjusted OR=2.33; 95% CI
1.38–3.91). The risk for low birth weight
among the IVF infants was statistically
significantly increased (adjusted OR=1.74;
95% CI 1.28–2.37). The difference in mean
birth weight between the IVF and the
control cohort was 47 g (95% CI 7–86 g);
the IVF infants were lighter compared with
the control infants. Perinatal mortality risk
was not higher in the cohort of the IVF
infants. The effect of maternal age (35–44
vs. 25–34 years) on perinatal mortality risk
(OR= 2.12; 95% CI 1.36–3.30) was statisti-
cally significant.

Conclusions. The results of the analysis
confirm previous evidence that preterm, very
preterm and low birthweight babies were
more common in the IVF cohort than in the
control cohort. The IVF infants were more
often born by Caesarean section and their
mothers were older and more likely married.

KIRJANDUS

1. Nguyen RHN, Wilcox AJ. Terms in reproductive and perinatal epidemiology: 2. Perinatal terms. *J Epidemiol Community Health* 2005;59:1019–21.
2. te Velde ER, Eijkemans R, Habbema HDF. Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction. *Lancet* 2000;355:1928–9.
3. Part K, Laanpere M, Rahu K, Haldre K, Rahu M, Karro H. Eesti naiste tervis: seksuaal- ja reproduktiivtervis, tervisekäitumine, hoiakud ja tervishoiuteenuste kasutamine. Uurimisaruanne. Tartu: Tartu Ülikooli Kirjastus; 2007.

¹ Estonian Medical Birth Registry, National Institute for Health Development, Tallinn, Estonia

² Womens' Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

³ Department of Epidemiology and Biostatistics, National Institute for Health Development, Tallinn, Estonia

Correspondence to:
Kärt Allvee
kart.allvee@tai.ee

Keywords:
IVF, socio-demographic factors, health determinants, perinatal mortality risk

4. Steptone PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978;2:366.
5. Euro-Peristat Project with SCPE and EUROCAT. European Perinatal Health Report The health and care of pregnant women and babies in Europe 2010. May 2013. Available www.europeristat.com.
6. Klemetti R, Sevón T, Gissler M, Hemminki E. Health of children born as a result of in vitro fertilization. *Pediatrics* 2006;118:1819–27.
7. Halliday J. Outcomes of IVF conceptions: are they different? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:67–81.
8. Tomic V, Tomic J. Neonatal outcome of IVF singletons versus naturally conceived in women aged 35 years and over. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:1411–6.
9. Klemetti R, Sevón T, Gissler M, Hemminki E. Complications of IVF and ovulation induction. *Hum Reprod* 2005;20:3293–300.
10. O'Connor KA, Holman DJ, Wood JW. Declining fecundity and ovarian ageing in natural fertility populations. *Am J Hum Biol* 1998;30:127–36.
11. Bergh T, Ericson A, Hillensjö T, Nygren KG, Wennerholm UB. Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982–95: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999;354:1579–85.
12. Kunstliku viljastamise ja embrüokaitse seadus (11.06.1997). RT I 1997, 51, 824; viimati muudetud 10.02.2011. <https://www.riigiteataja.ee/akt/103032011013?leiaKehtiv>.
13. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Murphy KE, Beyene J, Ohlsson A. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;146:138–48.
14. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:485–503.
15. Oakley L, Doyle P. Predicting the impact of in vitro fertilisation and other forms of assisted conception on perinatal and infant mortality in England and Wales: examining the role of multiplicity. *BJOG* 2006;113:738–41.
16. Vorobjov S, Rahu M, Rahu K, Karro H. Eesti Meditsiinilise Sünniregistri andmete kvaliteet. *Eesti Arst* 2008;87:608–14.
17. Allvee K, Karro H. Eesti Meditsiiniline Sünniregister 1992–2011. Eesti Abordiregister 1996–2011. Kogumik. Tallinn: Puffet Invest OU; 2012.
18. Karro H, Rahu M, Gornoi K, Baburin A. Sünnikaalu jaotumine raseduse kestuse järgi Eestis aastail 1992–1994. *Eesti Arst* 1997;4:299–303.
19. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 10. College Station, TX: Stata Corporation; 2007.
20. Klemetti R, Gissler M, Sevón T, Hemminki E. Resource allocation of in vitro fertilization: a nationwide register-based cohort study. *BMC Health Serv Res* 2007;7:210.
21. Vuori E, Gissler M. Perinataaltilasto – synnyttäjät, synnytykset ja vastasyntyneet 2012. Tilastoraportti. Helsinki: Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitos; 2013. http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/110498/Tr24_13.pdf?sequence=1
22. Pinborg A, Loft A, Rasmussen S, et al. Neonatal outcome in a Danish national cohort of 3438 IVF/ICSI and 10,362 non-IVF/ICSI twins born between 1995 and 2000. *Hum Reprod* 2004;19:435–41.
23. Koupilova I, Rahu K, Rahu M, Karro H, Leon DA. Social determinants of birthweight and length of gestation in Estonia during the transition to democracy. *Int J Epidemiol* 2000;29:118–24.
24. Land JA. How should we report on perinatal outcome? *Hum Reprod* 2006;21:2638–9.
25. Sutcliffe AG, Ludwig M. Outcome of assisted reproduction. *Lancet* 2007;370:351–9.
26. Pinborg A. IVF/ICSI twin pregnancies: risks and prevention. *Hum Reprod Update* 2005;11:575–93.
27. Gissler M, Klemetti R, Sevón T, Hemminki E. Monitoring of IVF birth outcomes in Finland: a data quality study. *BMC Med Inform Decis Mak* 2004;4:3.
28. Tonsiver T, Ehrenberg A, Ringmets I, Saare K, Lepik K, Kiiwet RA. Kehavälise viljastamise efektiivsus ja kulud Eestis. Raport. Tartu: 2013. http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/5682/1/TTH04_IVF_okt2013.pdf.

Erratum

Eesti Arsti 2014. aasta veebruarinumbris avaldatud haigusjuhu „*Pemfigus vulgaris* ehk harilik villtõbi – interdistsiplinaarne haigus“, autorid Kris Lutter, Ott Kiens ja Eevi Pärsik, kokkuvõtte viimane lause on jäänud poolikuks. Järgnevalt avaldame

lause täispikkuses: „Pikaajalise remisiooni saavutamiseks on vajalik regulaarne järelkontroll ning adekvaatne säilitusravi (4–6).“

Toimetus palub autoritelt vabandust.