

Konu 45

Üremeye Yardımcı Tekniklerle Gelişen Gebeliklerdeki Riskler

Dr. Koray ELTER
Dr. Önder ÇELİK

Üremeye yardımcı tedaviler (ÜYTE) ülkemizde her geçen gün daha fazla kullanılmaya başlamaktadır. Türkiye'deki doğumların binde 1.5 – 2.0'sinin IVF/ICSI sonrası gelişen gebeliklerden olduğu tahmin edilmektedir. ÜYTE'in temeldeki amacı aileye canlı ve sağlıklı bir bebek kazandırmaktır. ÜYTE ile gelişen gebeliklerdeki riskleri temel olarak konjenital anomaliler (KA) ve gebelik süreci sırasındaki riskler olarak iki grupta incelemek gerekir. İntrauterin inseminasyon ile ilgili veriler az olduğundan bu makalede özellikle IVF/ICSI uygulamalarının sonuçları üzerinde durulacaktır.

Majör KA riski

Bu konuda yapılan ilk çalışmaların kaliteleri zayıftı, iyi bir kontrol grubu yoktu ve sonuca etkili olabilecek bazı biaslar kontrol altına alınmamıştı. Son yıllarda konu ile ilgili iyi planlanmış çalışmaların artmasıyla konu ile ilgili derleme ve meta-analizlerde yazılmaya başlandı. Hansen ve arkadaşları 1989 – 2003 yılları arasındaki 25 çalışmanın meta-analizini yaptılar (1-25). Bu çalışmaların yarıya yakını 2000'li yıllarda yayınlanmış çalışmalarıdır. Çalışmaların 18'i Avrupa'dan, dördü Avustralya'dan, ikisi Orta Doğu'dan ve biri A.B.D.'den idi. Çalışmaların çoğunda anomaliler doğum sırasında değerlendirilmiş ve ÜYTE grubu içinde hem IVF hem

de ICSI olguları dahil edilmiştir. Sadece ICSI ile doğal konsepsiyonu karşılaştıran çalışma sayısı azdır. Çoğul gebeliklerin dahil edildiği çalışmalarda istatistiksel düzeltme yapılmış veya uygun eşleştirmeler kullanılmıştır. Bu çalışmaların meta-analizi sonucunda zıtlık "odds" oranının 1.29 olduğu görülmektedir (1). Bu oran için %95 güven aralığı ise 1.21 – 1.37 arasındadır (Resim 1) (1). Dolayısıyla ÜYTE uygulamalarının konjenital anomali sıklığını anlamlı olarak arttırdığı sonucuna varılmaktadır. Bu artışın derecesini anlamak için bir örnek vermek gerekirse; anomali prevalansının toplumda % 5.0 olduğu durumda ÜYTE ile doğan bebeklerde % 6.4 sıklığında anomali görülmesi 1.30'luk zıtlık oranına karşılık gelmektedir. Bu artış anomalilerde % 28'lik $[(6.4 - 5.0) / 5.0]$ bir artışa denk gelmektedir. İfade şeklinin ne kadar önemli olduğu burada anlaşılmaktadır. Sadece majör anomaliler değerlendirildiğinde zıtlık oranının gene anlamlı olarak yüksek kaldığı anlaşılmaktadır (1.32; %95 Güven aralığı: 1.20 – 1.45) (1). Majör anomali prevalansının % 1.0 olduğu bir toplumda majör anomalili çocuk sayısını bir arttırmak için 100 ÜYTE çocuğu doğmalıdır. Sadece tekiz gebelikler incelendiğinde de sonuç değişmemektedir (Zıtlık oranı: 1.31; %95 Güven aralığı: 1.17 – 1.46) (1).

IVF ile ICSI uygulamaları karşılaştırıldığında majör anomali riski açısından bir fark gözlenmemektedir (4, 26). IVF ile ICSI arasında anomaliler arasında fark olmaması ICSI tekniğinin zararsız olduğu fikrini desteklese de henüz kesin bir sonuca varmak için erken olduğunu vurgulamak gereklidir (27). En azından, var olsa bile, zararın minimal olduğu sonucuna varılabilir.

2000'li yıllarda majör anomaliler grubunda incelenen Beckwith-Wiedemann sendromunun (BWS) sıklığında ciddi bir artışın olduğu yönünde yayınlar çıkmaya başladı (28-31). Maher ve arkadaşları (31) İngiltere'deki 149 ÜYTE bebeğinin 6'sında BWS olduğunu bildirdiler. Altı olgu Fransa'dan ve 7 olgu da A.B.D.'den bildirildi (29, 30). Toplum sıklığı düşünüldüğünde çok ciddi olan bu artış doktorları endişelendirmiştir. İlk olarak 1963 yılında Beckwith ve daha sonra 1964 yılında

Sonuç	Çalışma sayısı	Olgu sayısı (ÜYTE)	Olgu sayısı (Spontan)	P	Odds oranı ve %95 Güven aralığı
Antepartum					
Delivery <32-33 weeks	4	223/7518	7742/1,105,001	.05	3.10 (2.00, 4.80)
Gestational diabetes	4	57/838	68/1453	.98	2.00 (1.36, 2.99)
Malpresentation	7	302/4658	296/5430	.05	1.03 (0.74, 1.44)
Placenta previa	6	39/1610	21/2382	.37	2.87 (1.54, 5.37)
Preeclampsia	8	233/2256	8149/217,126	.19	1.55 (1.23, 1.95)
Preterm delivery after spontaneous labor	5	182/1770	131/2345	.92	2.09 (1.65, 2.65)
Stillbirth	7	70/5953	2197/239,596	.94	2.55 (1.78, 3.64)
Vaginal bleeding	7	456/2751	6307/216,549	.04	2.52 (1.93, 3.29)
Labor and delivery					
Labor induction	7	1408/6427	1313/6715	.26	1.16 (1.02, 1.31)
Spontaneous labor	7	1899/3873	2849/4645	.02	0.57 (0.48, 0.67)
Operative vaginal delivery	6	199/1661	17,074/235,309	.52	0.67 (0.56, 0.81)
Cesarean delivery	13	3130/11,740	370,651/1,905,529	<.001	2.13 (1.72, 2.63)
Elective Cesarean	7	392/3433	249/3721	.07	1.92 (1.49, 2.48)
Emergent Cesarean	7	274/3433	218/3721	.05	1.47 (1.09, 1.98)
Neonatal					
NICU admission	5	808/4549	15,070/192,472	.11	1.60 (1.30, 1.96)
Neonatal death	7	36/5953	648/239,596	.58	2.04 (1.23, 3.38)

Resim 2. Bazı perinatal risklerin ÜYTE ve spontan konsepsiyon gebeliklerinin bazı perinatal riskler açısından karşılaştırılması. Sağ taraf doğal konsepsiyon lehine ÜYTE gebeliklerinde risk artışı göstermektedir (42).

KAYNAKLAR

- Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects--a systematic review. *Hum Reprod.* 2005; 20: 328-338.
- Dhont M, De Sutter P, Ruysinck G, Martens G, Bekaert A. Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181: 688-695.
- Ericson A, Kallen B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod.* 2001; 16: 504-509.
- Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med.* 2002; 346: 725-730.
- Isaksson R, Gissler M, Tiitinen A. Obstetric outcome among women with unexplained infertility after IVF: a matched case-control study. *Hum Reprod.* 2002; 17: 1755-1761.
- Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, Sovio U, Jarvelin MR. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2002; 17: 1391-1398.
- Morin NC, Wirth FH, Johnson DH, Frank LM, Presburg HJ, Van de Water VL, et al. Congenital malformations and psychosocial development in children conceived by in vitro fertilization. *J Pediatr.* 1989; 115: 222-227.
- Westergaard HB, Johansen AM, Erb K, Andersen AN. Danish National In-Vitro Fertilization Registry 1994 and 1995: a controlled study of births, malformations and cytogenetic findings. *Hum Reprod.* 1999; 14: 1896-1902.
- Addor V, Santos-Eggimann B, Fawer CL, Paccaud F, Calame A. Impact of infertility treatments on the health of newborns. *Fertil Steril.* 1998; 69: 210-215.
- Anthony S, Buitendijk SE, Dorrepaal CA, Lindner K, Braat DD, den Ouden AL. Congenital malformations in 4224 children conceived after IVF. *Hum Reprod.* 2002; 17: 2089-2095.
- Births in Great Britain resulting from assisted conception, 1978-87. MRC Working Party on Children Conceived by In Vitro Fertilisation. *Bmj.* 1990; 300: 1229-1233.
- Bowen JR, Gibson FL, Leslie GI, Saunders DM. Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Lancet.* 1998; 351: 1529-1534.

13. D'Souza SW, Rivlin E, Cadman J, Richards B, Buck P, Lieberman BA. Children conceived by in vitro fertilisation after fresh embryo transfer. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997; 76: F70-74.
14. Fisch B, Harel L, Kaplan B, Pinkas H, Amit S, Ovadia J, et al. Neonatal assessment of babies conceived by in vitro fertilization. *J Perinatol.* 1997; 17: 473-476.
15. Koudstaal J, Braat DD, Bruinse HW, Naaktgeboren N, Vermeiden JP, Visser GH. Obstetric outcome of singleton pregnancies after IVF: a matched control study in four Dutch university hospitals. *Hum Reprod.* 2000; 15: 1819-1825.
16. Koudstaal J, Bruinse HW, Helmerhorst FM, Vermeiden JP, Willemsen WN, Visser GH. Obstetric outcome of twin pregnancies after in-vitro fertilization: a matched control study in four Dutch university hospitals. *Hum Reprod.* 2000; 15: 935-940.
17. Ludwig M, Katalinic A. Malformation rate in fetuses and children conceived after ICSI: results of a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online.* 2002; 5: 171-178.
18. Sutcliffe AG, D'Souza SW, Cadman J, Richards B, McKinlay IA, Lieberman B. Minor congenital anomalies, major congenital malformations and development in children conceived from cryopreserved embryos. *Hum Reprod.* 1995; 10: 3332-3337.
19. Sutcliffe AG, Taylor B, Saunders K, Thornton S, Lieberman BA, Grudzinskas JG. Outcome in the second year of life after in-vitro fertilisation by intracytoplasmic sperm injection: a UK case-control study. *Lancet.* 2001; 357: 2080-2084.
20. Sutcliffe AG, Saunders K, McLachlan R, Taylor B, Edwards P, Grudzinskas G, et al. A retrospective case-control study of developmental and other outcomes in a cohort of Australian children conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with a similar group in the United Kingdom. *Fertil Steril.* 2003; 79: 512-516.
21. Tanbo T, Dale PO, Lunde O, Moe N, Abyholm T. Obstetric outcome in singleton pregnancies after assisted reproduction. *Obstet Gynecol.* 1995; 86: 188-192.
22. Verlaenen H, Cammu H, Derde MP, Amy JJ. Singleton pregnancy after in vitro fertilization: expectations and outcome. *Obstet Gynecol.* 1995; 86: 906-910.
23. Wang JX, Norman RJ, Kristiansson P. The effect of various infertility treatments on the risk of preterm birth. *Hum Reprod.* 2002; 17: 945-949.
24. Zadori J, Kozinszky Z, Orvos H, Katona M, Kaali SG, Pal A. The incidence of major birth defects following in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet.* 2003; 20: 131-132.
25. Zuppa AA, Maragliano G, Scapillati ME, Crescimbeni B, Tortorolo G. Neonatal outcome of spontaneous and assisted twin pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 95: 68-72.
26. Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde MP, Camus M, Devroey P, et al. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). *Hum Reprod.* 2002; 17: 671-694.
27. Edwards RG, Ludwig M. Are major defects in children conceived in vitro due to innate problems in patients or to induced genetic damage? *Reprod Biomed Online.* 2003; 7: 131-138.
28. Cox GF, Burger J, Lip V, Mau UA, Sperling K, Wu BL, et al. Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects. *Am J Hum Genet.* 2002; 71: 162-164.
29. DeBaun MR, Niemitz EL, Feinberg AP. Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *Am J Hum Genet.* 2003; 72: 156-160.
30. Gicquel C, Gaston V, Mandelbaum J, Siffroi JP, Flahault A, Le Bouc Y. In vitro fertilization may increase the risk of Beckwith-Wiedemann syndrome related to the abnormal imprinting of the KCN1OT gene. *Am J Hum Genet.* 2003; 72: 1338-1341.
31. Maher ER, Brueton LA, Bowdin SC, Luharia A, Cooper W, Cole TR, et al. Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART). *J Med Genet.* 2003; 40: 62-64.
32. Chang AS, Moley KH, Wangler M, Feinberg AP, Debaun MR. Association between Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproductive technology: a case series of 19 patients. *Fertil Steril.* 2005; 83: 349-354.
33. Horsthemke B, Ludwig M. Assisted reproduction: the epigenetic perspective. *Hum Reprod Update.* 2005; 11: 473-482.
34. Orstavik KH, Eiklid K, van der Hagen CB, Spetalen S, Kierulf K, Skjeldal O, et al. Another case of imprinting defect in a girl with Angelman syndrome who was conceived by intracytoplasmic semen injection. *Am J Hum Genet.* 2003; 72: 218-219.
35. Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JR, Schouten-van Meeteren AY, Boers M, van Leeuwen FE. Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation. *Lancet.* 2003; 361: 309-310.
36. Halliday J, Oke K, Breheny S, Algar E, D JA. Beckwith-Wiedemann syndrome and IVF: a case-control study. *Am J Hum Genet.* 2004; 75: 526-528.
37. Wang JX, Norman RJ, Wilcox AJ. Incidence of spontaneous abortion among pregnancies produced by assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 2004; 19: 272-277.
38. Pezeshki K, Feldman J, Stein DE, Lobel SM, Grazi RV. Bleeding and spontaneous abortion after therapy for infertility. *Fertil Steril.* 2000; 74: 504-508.

39. Abusheikha N, Salha O, Brinsden P. Extra-uterine pregnancy following assisted conception treatment. *Hum Reprod Update*. 2000; 6: 80-92.
40. Fernandez H, Gervaise A. Ectopic pregnancies after infertility treatment: modern diagnosis and therapeutic strategy. *Hum Reprod Update*. 2004; 10: 503-513.
41. Katalinic A, Rosch C, Ludwig M. Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2004; 81: 1604-1616.
42. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004; 103: 551-563.
43. McDonald SD, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of singleton pregnancies achieved by in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2005; 27: 449-459.
44. Halliday J. Outcomes of IVF conceptions: are they different? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007; 21: 67-81.
45. Basso O, Weinberg CR, Baird DD, Wilcox AJ, Olsen J. Subfecundity as a correlate of preeclampsia: a study within the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol*. 2003; 157: 195-202.
46. Henriksen TB, Baird DD, Olsen J, Hedegaard M, Secher NJ, Wilcox AJ. Time to pregnancy and preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 1997; 89: 594-599.