

Konu 46

Yardımcı Üreme Teknikleri İle Dünyaya Gelen Çocukların Nörogelişimsel Özellikleri

Dr. Derya GÜMÜŞ DOĞAN
Dr. Mehmet ASLAN

İnsan sinir sistemi anne karnında muntazam bir şekilde gelişir ve bu hassas süreçte dış etkenlerden kolayca etkilenir (1). Yardımcı üreme teknikleri (in vitro fertilizasyon (IVF) ve intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) infertil çiftlerde başarıyla uygulanmasına rağmen kullanılan tekniklerin invaziv natürü ve kullanılan kimyasalların embriyo üzerine olan olası olumsuz etkileri nedeni ile bu yöntemler sonrası doğan çocukların sağlıkları ve gelişimleri ile ilgili kaygıları beraberinde getirmektedir (2). IVF sonrası tekiz doğumlarda preterm doğum, düşük doğum ağırlığı (3, 4) ve doğumsal malformasyonların (5, 6) daha sık görüldüğü bilinmektedir. Ancak bu çocukların hareket, bilişsel, konuşma dili ve davranışları ile ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (7). Birçok çalışmada IVF sonrası ve normal ilişki sonrası doğan çocuklar görme, işitme ya da büyüme yönünden karşılaştırıldıklarında (8, 9, 10) aralarında bir fark bulunmamış olmasına rağmen tek merkezli büyük bir çalışmada **IVF yardımı ile doğan çocuklarda yüksek oranda ciddi görme sorunları olduğu bildirilmiştir (11)**. Gelişimsel durumla ilgili belirsiz sonuçların yanı sıra (12) birçok küçük çaplı araş-

tırmada bu çocuklar arasında gelişimsel olarak belirgin bir fark olmadığı bildirilmiştir ve daha büyük araştırma grupları ile yapılan çalışmalar gelişimsel gecikme riskinin arttığını ortaya koymuştur (11,13-17). Büyük kohort araştırmalarında yardımcı üreme teknikleri sonrası doğan çocuklarda **serebral palsi** (11, 16,19) ve **epilepsi** (19) sıklığının arttığı bildirilmektedir. Ancak bunun preterm doğumla ya da yardımcı üreme teknikleriyle olan ilişkisi belirsizdir (7).

IVF/ICSI üreme teknikleri ile doğan çocukların nörogelişimsel durumları ile ilgili fikir birliğine varılamamasının çeşitli sebepleri bulunmaktadır. Öncelikle bu alanda yapılan araştırmaların karşılaştırılabilmesini ve sonuçların genelleştirilebilmesini güçleştiren metodolojik sorunlar vardır. Örneğin örneklem arasında farklılıklar olması (tekiz ya da çoğul gebelik çalışmaları), araştırmaların yapıldığı yıllar (yenidoğan bilimi hızla ilerlediğinden yıl farkı büyük önem taşımaktadır) yapıldığı ülke ya da merkezin mevcut imkanları arasındaki farklılıklar çalışmaların kurgulanmasında ana problemi oluşturmaktadır. Örneklemin tanımlanan doğum ağırlığı, gestasyonel yaş ve ailelerin sosyodemografik özellikleri arasında farklar olması, verilen girişimler ya da yaşam koşulları arasındaki farklar (izleme sırasında çocukların ne gibi hizmetler aldığını, ne gibi önleyici girişimler ile karşılaştığını, çoğu zaman da araya giren ailevi ve diğer sosyodemografik özellikleri bildirmemektedir). Ayrıca morbiditenin tanımlanması ile ilgili sorunlar (morbidite, 1 yaşında serebral palsi olup olmamasından, 15 yaşında öğrenme güçlüğüne bulunup bulunmamasına, hatta erişkin yaştaki etkilerine kadar geniş bir yelpaze içinde yer alan araştırmalar ile tanımlanmaktadır) metodolojik yaklaşım hatalarını oluşturmaktadır (20).

Bu bölümde IVF/ICSI yardımcı üreme teknikleri sonrası doğan bebeklerin bebeklik ve erken çocukluk dönemi, okul öncesi dönem ve okul dönemine ait nörogelişimsel durumları ile ilgili yapılmış olan kontrollü izlem araştırmalarının sonuçlarına yer verilmiştir.

Bebeklik ve Erken Çocukluk Döneminde Nörogelişimsel Durum (1 ay-2.5 yaşlar arası)

Hareket Gelişimi: Yapılmış dört araştırmada IVF/ICSI ile doğan ve normal ilişki sonrası dünyaya gelen çocukların aralarında hareket alanında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (13, 15, 21, 22). **Bir araştırmada ise ICSI ile dünyaya gelen çocukların kontrol grubuna göre el göz koordinasyonlarının daha gecikmeli olduğu gösterilmiştir (23).** Bu çalışmalarda, Bayley Bebekler için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği II ve Griffiths Ölçeği kullanılmıştır.

Bilişsel Gelişim: Bildirilen beş araştırmada bilişsel gelişimin her iki grup arasında farklı olmadığı gösterilmiştir (15, 21, 22, 23, 24). Sadece Bowen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ICSI tekniği ile dünyaya gelmiş erkek çocukların 1 yaşına geldiklerinde IVF tekniği ile ya da normal ilişki sonrası dünyaya gelen çocuklardan daha düşük mental puanlara sahip olduklarını gösterilmiştir (13).

Dil Gelişimi: Yapılan iki çalışmada çalışma ve kontrol grupları arasında fark görülmemiş (22, 23) sadece bir çalışmada IVF sonrası doğan çocukların düşük alıcı dil puanları aldıkları, ifade edici dil puanlarında bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (21).

Davranış: Davranış ile ilgili yapılan araştırmalarda genel olarak çalışma ve kontrol grubu arasında hafif farklılıklar görülmüştür (21,25,26). Bazı çalışmalarda IVF ile doğan çocukların normal yolla doğan çocuklara göre daha zor bir mizacı olduğu gösterilmiştir (21, 25). Bir çalışmada hiç fark olmadığı gözlemlenirken (15,26) başka bir çalışmada ise IVF ile doğan çocukların daha yüksek enerji seviyeleri olduğu ve daha sesli konuştukları gösterilmiştir (24).

Okul öncesi Dönem (3-5.5 yaşlar arası)

Yapılan bir çalışmada 18 aylıkken bilişsel alanda aralarında oluşan farklılık ICSI ile doğan bebeklerin IVF bebekleri ile kıyaslandıklarında, bu çocuklar 5 yaşına geldiklerinde aradaki farkın ortadan kalktığı bildirilmektedir (27). Brandes'in yaptığı izlem çalışmasında da hareket ve bilişsel alanlarda farklılıklar saptanmamıştır (28).

Okul dönemi (6 yaştan büyük)

Levy ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada IVF/ICSI ile doğan bebekler doğal yolla dünyaya gelmiş çocuklardan bilişsel ve hareket alanlarında farklı bulunmamıştır. Fakat IVF ile doğmuş çocuklarda sosyo-duygusal problemler, saldırganlık, kaygılı olma ve depresyonun daha sık ve özellikle erkek çocuklarda olduğu bildirilmiştir. Hareket alanında hiçbir grupta fark görülmezken, bilişsel gelişimin ICSI ile doğanlarda normal kontrol grubuna göre biraz daha kötü olduğu bildirilmiştir (29).

Sonuç olarak metodolojisi iyi olan araştırmalar **hareket, bilişsel, dil ve davranış gelişiminde IVF/ICSI aracılığı ile dünyaya gelmiş çocuklarla normal ilişki sonrası dünyaya gelen çocuklar arasında belirgin bir fark olmadığını göstermektedir.**

ÖZET

Yardımcı üreme tekniklerinin insan beyni üzerinde etkilerini ve gelişim üzerindeki sonuçlarını öğrenebilmek için iyi planlanmış uzun süreli izlem çalışmalarına gereksinim vardır. Günümüze kadar yapılan araştırmalar yardımcı üreme tekniklerinin çocukların hareket, bilişsel, dil ve davranış gelişiminde belirgin etkileri olmadığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. De Graaf-Peters VB, Hadders-Algra M. Ontogeny of the human central nervous system: what is happening when? Early Hum Dev 2006;82:257-266.
2. Carson C, Kurinczuk JJ, Sacker A, Kelly Y, Klemetti R, Redshaw M, Quiqley MA. Cognitive development following ART: effect of choice of comparison group, confounding and mediating factors. Hum Reprod. 2009 Oct 14. [Epub ahead of print]
3. Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, Keirse MJNC. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. BMJ 2004;328:261-265.
4. Klemetti R, Sevo'n T, Gissler M, Hemminki E. Health of children born as a result of in vitro fertilization. Pediatrics 2006;118:1819-1827.
5. 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.

6. Hansen M, Colvin L, Petterson B, Kurinczuk JJ, de Klerk N, Bower C. Admission to hospital of singleton children born following assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod* 2008;23:1297–1305.
7. Middelburg KJ, Heineman MJ, Bos AF, Hadders-Algra M. Neuromotor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVF or ICSI-a systematic review. *Hum Reprod Update* 2008;14:219–231.
8. Saunders K, Spensley J, Munro J, Halasz G. Growth and physical outcome of children conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics* 1996;97:688–692.
9. Pinborg A. IVF/ICSI twin pregnancies: risks and prevention. *Hum Reprod Update* 2005;11:575–593.
10. Place I, Englert Y. A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003;80:1388–1397.
11. Stromberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnstrom O, Koster M, Stjernqvist K. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. *Lancet* 2002;359:461–465.
12. Hvidtjærn D, Grove J, Schendel DE, Væth M, Ernst E, Nielsen LF, Thorsen P. Cerebral palsy among children born after in vitro fertilization: the role of preterm delivery- a population-based, cohort study. *Pediatrics*. 2006;118:475–482.
13. 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.
14. Sutcliffe AG, Saunders K, McLachlan R, Taylor B, Edwards P, Grudzinskas G, Leiberman B, Thornton S. 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.
15. Agarwal P, Loh SK, Lim SB, Sriram B, Daniel ML, Yeo SH, Heng D. Two-year neurodevelopmental outcome in children conceived by intracytoplasmic sperm injection: prospective cohort study. *BJOG* 2005;112:1376–1383.
16. Lidegaard Ø, Pinborg A, Andersen AN. Imprinting diseases and IVF: Danish national IVF cohort study. *Hum Reprod* 2005;20:950–954.
17. Leunens L, Celestin-Westreich S, Bonduelle M, Liebaers I, Ponjaert-Kristoffersen I. Follow-up of cognitive and motor development of 10-year-old singleton children born after ICSI compared with spontaneously conceived children. *Hum reprod* 2008;23:105–111.
18. Knoester M, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP, Van der Westerlaken LAJ, Walther FJ, Veen S. Cognitive development of singletons born after intracytoplasmic sperm injection compared with in vitro fertilization and natural conception. *Fertil Steril* 2008, in press.
19. Ericson A, Nygren KG, Olausson PO, Källén B. Hospital care utilization of infants born after IVF. *Hum Reprod* 2002;17:929–932.
20. Ertem İÖ, Bayhan A, Bayram Ö. Prematüre bebeklerin izlenmesi ve Desteklenmesi. Ertem İÖ ed. *Gelişimsel Pediatri Kitabı, Çocuk Hastalıkları Araştırma Vakfı, Ankara, 2005, sayfa 331-355.*
21. Gibson FL, Ungerer JA, Leslie GI, Saunders DM, Tennant CC. Development, behaviour and temperament: a prospective study of infants conceived through in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998;13:1727–1732.
22. 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.
23. Sutcliffe AG, Taylor B, Li J, Thornton S, Grudzinskas JG, Lieberman BA. Children born after intracytoplasmic sperm injection: population control study. *BMJ* 1999;318:704–705.
24. Morin NC, Wirth FH, Johnson DH, Frank LM, Presburg HJ, Van de Water VL, Chee EM, Mills JL. Congenital malformations and psychosocial development in children conceived by in vitro fertilization. *J Pediatr*. 1989;115:222–227.
25. McMahon CA, Ungerer JA, Tennant C, Saunders C. Psychosocial adjustment and the quality of the mother-child relationship at four months postpartum after conception by in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1997;68:492–500.
26. Gibson FL, Ungerer JA, McMahon CA, Leslie GI, Saunders DM. The mother-child relationship following in vitro fertilisation (IVF): infant attachment, responsivity, and maternal sensitivity. *J Child Psychol Psychiatry* 2000;41:1015–1023.
27. Leslie GI, Gibson FL, McMahon C, Cohen J, Saunders DM, Tennant C. Children conceived using ICSI do not have an increased risk of delayed mental development at 5 years of age. *Hum Reprod* 2003;18:2067–2072.
28. Brandes JM, Scher A, Itzkovits J, Thaler I, Sarid M, Gershoni-Baruch R. Growth and development of children conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics* 1992;90:424–429.
29. Levy-Shiff R, Vakil E, Dimitrovsky L, Abramovitz M, Shahar N, Har-Even D, Gross S, Lerman M, Levy I, Sirota L et al. Medical, cognitive, emotional, and behavioral outcomes in school-age children conceived by in-vitro fertilization. *J Clin Child Psychol* 1998;27:320–329.