

# Konu 47

## IVF Sonrası Yenidoğan Üniteleri

Dr. Hüseyin ALTUNHAN  
Dr. Rahmi ÖRS

Dünyada yaklaşık yılda 3 milyon doğum yardımcı üreme teknikleri (ART-artifisyal reproduktif teknikler-) ile gerçekleşmektedir<sup>1</sup>. Ülkemizde ise IVF ve genel olarak yardımcı üreme teknikleri ile gerçekleşen doğum sayısı ve yenidoğan konusunda kesin veri yoktur. Bu nedenle yenidoğan ünitelerinde bulunan bebeklerin yüzde kaçının ART bebeği olduğunu belirtmek güçtür. Ülkemizde yıllık 1.300.000-1.400.000 yenidoğmuş yenidoğan bebek sayısı ve sezaryen doğum ortalamasının Dünya Sağlık Örgütü'nün kabul ettiği ortalamadan yüksek olması ile ciddi bir iş yükü oluşmaktadır. Ancak elimizde ülkemize ait sağlıklı veri olmayışı, bu bebeklerde görülen sorunların ne oranda iş yükünü artırdığı ve ne kadar sorunlu olduğu konusunda bizi daha çok Avrupa ülkelerinin ve Amerika Birleşik Devletleri'nin sonuçları ile konuşmaya ve değerlendirme yapmaya zorunlu kılmaktadır.

Yardımcı üreme teknikleri ile gerçekleşen gebeliklerde genel olarak perinatal ve bebek ölümleri artmıştır<sup>2,3</sup>. ART ile gebeliklerin %35-50'si ikiz, üçüz veya daha fazla gebelik ürünü ile sonuçlanır. ART gebeliklerde perinatal mortalite ve morbidite artışı daha çok çoğul gebeliklerle ilişkilendirilmiştir. Çoğul gebeliklerden kaynaklanan prematürelilik daha fazla

bakım maliyeti ile sonuçlanan en önemli problemdir. Gebelik ürünü arttıkça daha immatür bebek doğma olasılığı yenidoğan yoğun bakım ünitesinde daha fazla kalış ve daha fazla invaziv işleme maruziyet anlamını taşımaktadır. İkizlerde doğum zamanı 35,8-36 gebelik haftasına, üçüzlerde ise 32,5-34 gebelik haftasına inmektedir. Tek embriyo transferi ile ise prematürelilik, düşük doğum ağırlığı ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış oranları anlamlı derecede düşük oranlarda görülmektedir<sup>4</sup>. Ancak çeşitli meta analizlere göre, tekiz bile olsa ART gebeliklerde prematürelilik ve sezaryen doğum riski artmıştır<sup>5,6,7</sup>. Burada annenin anksiyetesi yanında doktorun tercihi de etkili olmaktadır. Özellikle elektif sezaryenla doğan yenidoğan bebeklerde vajinal doğumda binde 5,3 olan solunum morbiditesi binde 35,5'a çıkmaktadır. Bu oran eylemli sezaryende binde 12,22' dir. Sezaryen doğum ise özellikle yenidoğanın geçici takipnesi için en önemli risk faktörlerinden biridir. Yine prematürelilik ve elektif sezaryen respiratuar distres sendromu içinde en önemli risk faktörlerindedir. Prematürelilerin önemli bir sorunu olan respiratuar distres sendromu (RDS) ikizlerde (%70; OR 1,58) ve üçüzlerde (%80; OR 2,51) daha sık görülmektedir. Burada yardımcı üreme tekniklerinden ziyade çoğul gebeliğin getirdiği risk artışı sözkonusudur. Doğrudan bir ilişkiden çok çoğul gebelik riskinin artmasından kaynaklanan bir ilişkiden söz edilebilir. Ancak doğal gebeliklere göre tekil gebeliklerde bile perinatal problemlerin görülme olasılığı artmaktadır.

### Yardımcı üreme teknikleri ile doğan bebeklerin sorunları

#### Düşük doğum ağırlığı ile doğum

Doğal gebeliklere göre ART'li tekiz gebeliklerde düşük ve çok düşük doğum ağırlıklı bebek oranı artmıştır<sup>2,3</sup>. İn vitro fertilizasyon (IVF) ikizlerde ise düşük doğum ağırlığı oranı doğal ikiz gebeliklere benzerdir<sup>2,5,8</sup>. Bir çalışmada IVF ikizlerde doğal ikizlere göre mortalitede azalma bu bebeklerin erken fark edilip iyi antenatal bakım alması ile açıklanmıştır<sup>2</sup>. Bu durumu kısmen açıklayabilen monokoryoniste doğal gebeliklerde %30, IVF'de %5-7'dir.

Tersine, ebeveyn ve çocuk arasında daha sıcak ilişkiler tanımlayan çalışmalar vardır. Önemli bir kısmı çocuklarına ART gebelik ürünü olduğunu söylememektedir<sup>40</sup>.

ART ile doğan düşük doğum ağırlığı ve prematüre bebeklerde kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet daha sık görülür<sup>41-43</sup>. Babaları Y kromozom anormallikleri olan erkek çocuklarda fertilite paterni aynen aktarılır. ART sonrası kanser riski retinoblastom<sup>44</sup> ve Langerhans histiyozisi<sup>45</sup> ile ilgili vaka raporları olmakla birlikte, önemli gözükmemektedir<sup>46-48</sup>.

İleri yaşam için düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülebilecek hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet için risk altında olabilirler. Erkekler babadan kalıtılan bir infertilite sorunuyla karşı karşıya olabilir. ICSI sonrası erkekler erkek subfertilitesi ile ilişkili olabilen ürolojik anormallikler nedeniyle daha çok cerrahiye ihtiyaç duyabilirler.

Yardımcı üreme teknikleri ile doğan bebekler ağırlıklı olarak çoğul gebelik ve çoğul gebelikle ilişkili prematürelite, düşük doğum ağırlığı gibi sorunlarla karşı karşıya kalmaktadırlar. Gelecek için tek embriyo transferi eğilimi arttıkça ART'li çocuklarda beklenen problemlerde azalacak gibi gözükmemektedir.

## ÖZET

Yardımcı üreme teknikleri ile doğan bebeklerin sorunları daha çok çoğul gebelik, çoğul gebelikten kaynaklanan prematürelite ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkilidir.

Bu bebeklerin tekil bile olsalar doğal gebeliklere göre daha sorunlu olabilecekleri unutulmamalı ve bebekler dikkatli ve ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Andersen AN, Gianoroli L, Felberbaum R, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2002: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2006; 21: 1680–1697
2. Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, et al. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004; 328:261–265
3. Rimm AA, Katayama AC, Diaz M, et al. A meta-analysis of controlled studies comparing major malformations rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children. *J Assist Reprod Genet* 2004; 21:437–443
4. Kjellberg AT, Carlsson P, Bergh C. Randomized single versus double embryo transfer: obstetric and paediatric outcome and a cost-effectiveness analysis. *Hum Reprod* 2006;21:210–6
5. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004;103:551–63
6. 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;27:449–59
7. Basatemur E, Sutcliffe A. Follow-up of children born after ART. *Placenta* 2008; 29: S135–S140
8. Shevell T, Malone FD, Vidaver J, et al. Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 106:1039–1045
9. Lie RT, Lyngstadaas A, Orstavik KH, Bakketeig LS, Jacobsen G, Tanbo T. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 696–701
10. Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, 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: 671–94
11. Katalinic A, Rösch C, Ludwig M. Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection (ICSI): a controlled,prospective cohort study. *Fertil Steril* 2004; 81: 1604–16
12. 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;20:328–38
13. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, et al. The risk of major birth defects after intracytoplasmic injection and in vitro fertilisation. *N Engl J Med* 2002;346:725–73
14. Zadori J, Kozinsky Z, Orvos H, et al. The incidence of major birth defects following in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* 2003; 20:131–132
15. Ericson A, Kallen B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod* 2001; 16:504–9
16. Ludwig M, Katalinic A. Malformation rate in fetuses and children conceived after ICSI: results of a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online* 2002; 5: 171–8
17. Ludwig AK, Katalinic A, Thyen U, Sutcliffe AG, Diedrich K, Ludwig M. Physical health at 5.5 years of age of term-born singletons after intracytoplasmic sperm injection: results of a prospective, controlled, single-blinded study. *Fertil Steril.* 2009 ;91(1):115–24
18. Van Assche E, Bonduelee M, Tournaye H, et al. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996;

- 11: 1–24; discussion 25–26
19. Mau C, Juul A, Main KM, Loft A. Children conceived after intracytoplasmic sperm injection (ICSI): is there a role for the paediatrician? *Acta Paediatrica* 2004; 93(9):1238 — 1244
  20. Silber SJ, Alagappan R, Brown LG, et al. Y chromosome deletions in azoospermic and severely oligozoospermic men undergoing intracytoplasmic sperm injection after testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 1998;13: 3332–3337
  21. Cram DS, Ma K, Bhasin S, et al. Y chromosome analysis of infertile men and their sons conceived through intracytoplasmic sperm injection: vertical transmission of deletions and rarity of de novo deletions. *Fertil Steril* 2000;74: 909–915
  22. 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: 131–38
  23. Gosden R, Trasler J, Lucifero D, et al. Rare congenital disorders, imprinted genes and assisted reproductive technology. *Lancet* 2003; 361:1975–1977
  24. Sutcliffe AG, Ludwig M. Outcome of assisted reproduction. *Lancet* 2007; 370: 351–59
  25. Ludwig M, Katalinic A, Groß S, Sutcliffe AG, Varon R, Horsthemke B. Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples. *J Med Genet* 2005; 42: 289–91
  26. Halliday J, Oke K, Breheny S, Algar E, Amor J. Beckwith-Wiedemann syndrome and IVF: a case-control study. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 526–28
  27. Van Golde R, Boada M, Veiga A, Evers J, Geraedts J, Barri P. A retrospective follow-up study on intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Genet* 1999; 16: 227–32
  28. Banerjee I, Shevlin M, Taranissi M, Thornhill A, Abdalla H, Ozturk O, et al. Health of children conceived after preimplantation genetic diagnosis: a preliminary outcome study. *Reprod Biomed Online* 2008;16:376–81
  29. Wennerholm UB, Albertsson-Wikland K, Bergh C, et al. Postnatal growth and health in children born after cryopreservation as embryos. *Lancet* 1998; 351: 1085–90.
  30. Bonduelle M, Joris H, Hofmans K, Liebaers I, Van Steirteghem A. Mental development of 201 ICSI children at 2 years of age. *Lancet* 1998; 351: 1553
  31. 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: 2080–84
  32. Koivurova S, Hartikainen AL, Sovio U, Gissler M, Hemminki E, Jarvelin MR. Growth, psychomotor development and morbidity upto 3 years of age in children born after IVF. *Hum Reprod* 2003; 18:2328–36
  33. Nekkebroeck J, Bonduelle M, Desmyttere S, Van den Broeck W, Ponjaert-Kristoffersen I. Mental and psychomotor development of 2-year-old children born after preimplantation genetic diagnosis/screening. *Hum Reprod* 2008;23:1560–6
  34. Bowen JR, Gibson FL, Leslie GI, Saunders DM. Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Lancet* 1998;351:1529–34.
  35. 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;18:2067–72
  36. Knoester M, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP, van der Westerlaken LA, Walther FJ, Veen S. Cognitive development of singletons born after intracytoplasmic sperm injection compared with in vitro fertilization and natural conception. *Fertil Steril* 2008;90:289–96
  37. Ericson A, Nygren KG, Olausson PO, Kallen B. Hospital care utilization of infants born after IVF. *Hum Reprod* 2002;17: 929–32
  38. Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Olausson PO. In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk. *Fertil Steril* 2005; 84: 605–10
  39. Sun Y, Vestergaard M, Christensen J, Zhu JL, Bech BH, Olsen J. Epilepsy and febrile seizures in children of treated and untreated subfertile couples. *Hum Reprod* 2007;22:215–20
  40. Peters C, Kantaris X, Barnes J, Sutcliffe A. Parental attitudes toward disclosure of the mode of conception to their child conceived by in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005;83:914–9.
  41. Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005; 353: 1802–09.
  42. Barker DJ. In utero programming of cardiovascular disease. *Theriogenology* 2000; 53: 555–74
  43. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 1990; 301: 259–62
  44. 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;361:309–10
  45. Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Olausson PO. In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk. *Fertil Steril* 2005;84:605–10.
  46. Doyle P, Bunch KJ, Beral V, Draper GJ. Cancer incidence in children conceived with assisted reproduction technology. *Lancet* 1998; 352: 452–53
  47. Bruinsma F, Venn A, Lancaster PA, et al. Incidence of cancer in children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 2000; 15: 604–07
  48. Lerner-Geva L, Toren A, Chetrit A, et al. The risk for cancer among children of women who underwent in vitro fertilization. *Cancer* 2000; 88: 2845–47.