

Özgün Çalışma / Original Article**YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİNİN NEONATAL KARDİYAK ANOMALİ SIKLIĞI VE SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ****THE EFFECT OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY ON THE FREQUENCY OF NEONATAL CARDIAC ANOMALY AND LEFT VENTRICULAR FUNCTIONS**Ahmet ÖKTEM¹, Fatih ATİK²**ÖZET**

AMAÇ: Doğal üreme yöntemleriyle bebek sahibi olamayan aileler yardımcı üreme tekniklerine (IVF) başvurumaktadırlar. Bu çalışmada IVF ile doğan bebeklerle, spontan gebelik sonucu doğan bebeklerin kardiyak fonksiyon ve anomali açısından iki grup arasındaki farklılıklar araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya çocuk kardiyoloji polikliniğinde takip edilen, IVF ile doğan 50 ve spontan gebelik ile doğan 77 olgu üzere toplam 127 olgu alındı. Ekokardiyografi ile tüm olgular konjenital anomali ve sol ventrikül fonksiyonları açısından değerlendirildi. Sol ventrikül duvar kalınlıkları, ventrikül çapı, ejeksiyon ve kısalma fraksiyonları hesaplandı.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 127 hastada; IVF bebeklerin yaş dağılımında ortanca değeri 7 ay (0-50 ay) spontan gebeliklerin yaş dağılımında ortanca değeri 4 ay (0-23 ay) idi (p=0,06). IVF bebeklerin 25'i kız (%50), 25'i erkek (%50); spontan gebelik ile doğan bebeklerin 36'sı kız (%46,7), 41'i erkek (%53,3) idi (p=0,09).

Çalışmada, spontan gebelik ile doğanların 18'inde (%23) , IVF ile doğanların ise 10'unda (%25) kardiyak anomali saptandı (p=0,11).

Sol ventrikül duvar kalınlıkları değerlendirildiğinde spontan gebelik ile doğan olgularla IVF ile doğan olgular arasında fark bulunmamıştır (p>0,05). Sol ventrikül sistol sonu çapı IVF ile doğan olgularda, EF ve FS değerleri spontan gebelik ile doğan olgularda tüm yaş gruplarında istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,001).

SONUÇ: Son yıllarda IVF ile doğan bebeklerde doğumsal anomali sıklığının spontan gebelik sonucu doğan bebeklerle benzer olduğunu destekleyen yayınlara mevcuttur. Bizim çalışmamızda doğumsal kardiyak anomali açısından bu verileri destekler niteliktedir. Ancak sol kalp fonksiyonları yardımcı üreme teknikleri ile doğan bebeklerde daha düşük tespit edilmiş olmakla birlikte bu bebeklerin belirli aralıklarla daha uzun süre izlenmesi gerektiğini ortaya koymuştur.

Anahtar kelimeler: IVF gebelikler, spontan gebelikler, neonatal kardiyak anomali, sol kalp fonksiyonları

ABSTRACT

PURPOSE: Families who cannot have babies with spontaneous pregnancy resort to assisted reproductive techniques (ART). The aim of this study was to investigate the differences of cardiac function and anomaly between babies born with ART and babies born as a result of spontaneous pregnancy.

MATERIAL AND METHODS: A total of 127 cases examined in pediatric cardiology polyclinic, including 50 cases born with ART and 77 cases born with spontaneous pregnancy, were included in the study. All patients were evaluated for congenital anomaly and left ventricular function by echocardiography. Left ventricular wall thickness, ventricular diameter, ejection and shortening fractions were calculated.

RESULTS: 127 patients included in the study; The median age of ART babies was 7 months(0-50 months); The median age of the babies born with spontaneous pregnancy was 4 months(0-23 months) (p=0,06). 25 were female (50%) and 25 were male (50%) in ART group; 36 were female (46.7%) and 41 were male (53.3%) in spontaneous pregnancy group(p=0,09).

18 (23%) cardiac anomalies were detected in spontaneous pregnancy group and 10 (25%) cardiac anomalies were detected in ART group(p=0,11).

When the left ventricular wall thicknesses were evaluated, no difference was found between the cases born with spontaneous pregnancy and ART (p>0.05). In all age groups, left ventricular end-systolic diameter was found to be significantly higher in ART group, EF and FS values were found to be significantly higher in spontaneous pregnancy group (p=0,001).

CONCLUSION: Recent studies suggest that the prevalence of congenital anomaly in infants born with ART is similar to those born with spontaneous pregnancy. Our study supports these data about congenital cardiac anomaly. However, although left heart functions were found to be lower in babies born with ART, it was shown that these babies should be monitored for longer periods at regular intervals.

Keywords: Pregnancy with ART, spontaneous pregnancy, neonatal cardiac anomaly, left ventricular functions.

¹S.B.Ü Dr Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye.

²S.B Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye.

Geliş Tarihi / Submitted : Ocak 2020 / January 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Mart 2020 / March 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Ahmet ÖKTEM

Dr Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Altındağ, Ankara, Türkiye

Gsm: +90 532 588 71 82

E-posta: kidsdr.ahmetoktem@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Ahmet ÖKTEM (ORCID : 0000-0001-7209-6732),

Fatih ATİK (ORCID : 0000-0003-4435-556x) Gsm: +90 532 584 57 66 E-posta: dratik@yahoo.com

Ankara Üni. Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'nun 19.07.2010 tarih ve 14-314 sayılı etik kurul onayı ile yürürlüğe girmiştir.

GİRİŐ

Doğal üreme yöntemleriyle bebek sahibi olamayan aileler yardımcı üreme tekniklerine başvurumaktadırlar. Yardımla üreme teknolojisi (ART: Assisted Reproductive Technology; IVF: In Vitro Fertilizasyon), overden oositlerin elde edilmesinisağlayan tüm teknikleri içermektedir (1). Bu tekniklerin kullanılmaya başlandığı günden bugüne kadar pek çok çalışmada yardımcı üreme teknikleri ile doğan bebeklerde doğumsal anomalilerin sıklığı araştırılmıştır. Kardiyovasküler sistemin anomalileri doğum öncesi veya sonrasında tanımlanabilen, yapısal ya da fonksiyonel bozukluklarla seyreden değişken bir grup anomali olup sıklığı tüm canlı doğumlarda yaklaşık %0,5-0,8'dir (2, 3). Patent Duktus Arteriozus (PDA) özellikle preterm doğumlarda sık karşılaşılan bir anomali. Bunun dışında septasyon anomalileri (ventriküler septal defekt, atriyal septal defekt), endokardiyal yastık defektleri (parsiyel ya da komplet atriyoventriküler septal defekt), semilunar kapak anomalileri (aort ve pulmoner kapağa ait darlık ve yetersizlikler), büyük damarlara ait seyir anomalileri ve darlıkları (büyük damar transpozisyonu, aort koarktasyonu, kesintili arkus aorta, pulmoner venöz dönüş anomalileri, vs.) görülebilmektedir. Anomali sıklığı gebelik tekniği dışında annenin genetik özellikleri, kronik hastalıkları, gestasyon haftası, kullandığı ilaçlar gibi pek çok faktörden de etkilenmektedir (2-6).

Kardiyak anomali kadar fonksiyonel bozuklukların da erken dönemde saptanması özellikle neonatal dönemde karşılaşılabilecek sorunları öngörme ve etkin yaklaşım açısından değerlidir. Fonksiyonel bozukluklar açısından bakıldığında sağ ve sol ventrikül kontraksiyonu- relaksasyonu ve bu fonksiyonlar üzerine etkili olabilecek faktörler yenidoğan döneminde karşımıza dolaşım bozukluğu, solunum problemleri ile çıkabilmektedir (3).

Özellikle ART gebelik sonucu daha sık karşılaşılan erken doğumlarda hipoksemi ve buna bağlı pulmoner vasküler direnç yüksekliği karşımıza pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül yetersizliği ve persistan fetal dolaşım olarak tanımlanan sağ sol şantların devam etmesi ve siyanozla karakterize bir tablo olarak çıkabilmektedir. Sol ventrikül fonksiyonlarındaki bozulma ise düşük kalp debisi, buna bağlı sistemik dolaşım yetersizliği, yetersiz renal kan akımına bağlı oligo-anüri, dokularda perfüzyon bozukluğu sonucu metabolik asidoz, koroner kan akımının yetersizliği sonucunda miyokardiyal iskemi ve yetersiz kontraksiyon, atriyoventriküler kapaklara ait kordalarda zedelenme sonucu kapak yetersizlikleri ve tüm bunların katkıda bulunduğu kalp boşluklarında dilatasyon hastaların klinik tablosunun hızla ve geri dönüşsüz bozulmasına yol açabilmektedir. İskemi – hipoksemi – kardiyak dilatasyon kısır döngüsü gelişmeden erken dönemde etkin tedavi yaklaşımları mortalite ve morbidite üzerine etkili olacağından kardiyak fonksiyonların yakın izlenmesi önerilmektedir (3 – 5).

Bu çalışmada, IVF ile doğan bebeklerle, spontan gebelik sonucu doğan bebeklerin kardiyovasküler anomali

ve sol ventrikül fonksiyonları arasındaki farklılıklar araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran 127 olgu değerlendirilmeye alındı. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'ndan 19.07.2010 tarih ve 14-314 sayılı etik kurul onayı alınmıŐ olup, aileler çalışma hakkında bilgilendirilmif ve onamları alınmıŐtır. Tüm olguların gebelik haftaları, ayrıntılı prenatal özeđmiŐi ve fizik inceleme bulguları kaydedilmifdir.

Çalışmaya alınan olgular; IVF ile doğan (50 olgu) ve spontan gebelik ile doğan (77 olgu) bebekler olarak gruplandırıldı. Gebelik öncesi ve sırasında süreğen hastalığı olan (diabetes mellitus, hipotiroidi, preeklampsi, trombofili, vs.), ilaç ya da sigara kullanan annelerin bebekleri çalışmaya dahil edilmedi.

Toplam 127 olgu standart ekokardiyografik inceleme ile anomali açısından tarandı ve sol ventrikül fonksiyonları değerlendirildi. Sol ventrikül duvar kalınlıkları, ventrikül iç çapı sistolde ve diyastolde ayrı ayrı ölçüldü; ejeksiyon ve kısalma fraksiyonları hesaplandı. Gruplar arasında hastaların yaş dağılımları benzer olmadığı için, olguları kendi yaş aralığındaki ölçümlere göre değerlendirmek amacıyla, yaşlarına göre 0-6 ay, 6-12 ay ve 12 ay üzeri olarak sınıflandırıldı.

Ekokardiyografik inceleme iki boyutlu (2D), M-Mode, renkli ve pulse doppler özellikli VIVID 7 PRO Ekokardiyografi Cihazı (GE, Vingmed, Norway) ve 8S/12S sektör prob kullanılarak yapıldı. 2D ve renkli doppler ekokardiyografi ile standart dört boşluk, uzun eksen, parasternal, subcostal ve suprasternal pencereler kullanılarak kardiyovasküler anatomi belirlendi. Doppler imleci akımlara paralel ya da en fazla %20 insonasyon açısı ile devamlı akım doppler (CW) ve pulse doppler (PW) kullanılarak akım özellikleri belirlenerek kapak yetersizlikleri ve darlıkları, damar darlıkları açısından hastalar tarandı. M Mode ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmede LVIDd ve LVIDs (diyastol ve sistol sırasında sol ventrikül iç çapları), IVSd ve IVSs (diyastol ve sistol sırasında interventriküler septum kalınlığı), LVPWd ve LVPWs (diyastol ve sistol sırasında sol ventrikül posterior duvar kalınlığı) ölçümleri yapılarak ejeksiyon ve kısalma fraksiyonları hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Veriler, Microsoft Windows tabanlı çalışan Statistical Package for Social Sciences version 18.0 (SPSS inc. Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanılarak tanımlayıcı ve analitik istatistikler yapıldı.

İki grup arasındaki farkın anlamlılığı her gruptaki çalışma parametrelerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile saptandı. Veriler, normal dağılıma uygunluk gösterdiği durumda parametrik bir test olan Independent t-testiyle, normal dağılıma uygunluk göstermeyen karşılaştırmalar

da Mann-Whitney-U testi ile değerlendirildi. Kategorik değerler için Ki-Kare testi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel anlamlılık için eşik değer olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 127 hastanın; 50'si (%39,4) IVF gebelik sonucu doğan bebek, 77'si (%60,6) doğal gebelik ile doğan bebeklerdi. IVF bebeklerin yaş dağılımında ortanca değeri 7 ay (0-50 ay) spontan gebeliklerin yaş dağılımında ortanca değeri 4 ay (0-23 ay) idi ($p=0,06$). IVF bebeklerin 25'i kız (%50), 25'i erkek (%50); spontan gebelik ile doğan bebeklerin 36'sı kız (%46,7), 41'i erkek (%53,3) idi ($p=0,09$). IVF bebeklerin 36'sı ikiz gebelik sonucu doğum iken, spontan gebelik ile doğan bebeklerde ikiz gebelik bulunmamaktaydı. Her iki grup arasında anne yaş ortalaması, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 1**).

Çalışmada, spontan gebelik ile doğanların 18'inde (%23), IVF ile doğanların ise 10'unda (%25) kardiyak anomali saptandı ($p=0,11$) (**Tablo 2**). 127 olgunun 7'sinde PFO (patent foramen ovale) (%5,5), 5'inde ASD (atriyal septal defekt) ve yine 5'inde PDA (patent duktus arteriozus) (%3,9) tespit edilmiştir. PFO; olgularda izole defekt olarak değil, 5 vakada PDA ile, 1 vakada VSD ile ve 1 vakada pulmoner darlık ile birlikte tespit edilmiştir.

M Mode ekokardiyografi ile yapılan IVSd, IVSs, LVPWs ölçümleri değerlendirildiğinde spontan gebelik ile doğan olgularla IVF ile doğan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). LVIDd, LVPWd değerleri IVF ile doğan olgularda daha yüksek bulunmuştur (sırası ile; $p=0,001$; $p=0,003$) (**Tablo 3**).

Olgular yaşlarına göre 0-6 ay, 6-12 ay ve 12 ay üzeri olarak sınıflandırılmış ve bu sınıflandırmaya göre tekrar değerlendirilmiştir (**Tablo 4**). LVIDd değerlerinin her iki grupta birbirine benzer olduğu belirlenmiştir ($p>0,05$). LVIDs değeri IVF ile doğan olgularda, EF (ejeksiyon fraksiyonu) ve FS (fraksiyonel kısalma) değerleri spontan gebelik ile doğan olgularda tüm yaş gruplarında istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,001$).

Tablo 1: Çalışma gruplarının genel özellikleri (ortalama \pm SD)

	Spontan Gebelik (n=77)	IVF Gebelik (n=50)	p
Anne yaşı	29,2 \pm 4,4	29,8 \pm 4,9	0,150
Gestasyonel yaş	38,4 \pm 1,0	36,6 \pm 2,0	0,110
Doğum kilosu (gr)	3368 \pm 409,8	2989,5 \pm 550,3	0,080
Doğum boyu (cm)	50,3 \pm 1,5	48,7 \pm 1,9	0,090
Doğumda baş çevresi (cm)	34,9 \pm 0,9	34,8 \pm 0,9	0,120

(SD: Standart Sapma)

Tablo 2: Çalışma gruplarının kardiyak anomali yönünden karşılaştırılması

	Spontan Gebelik (n=77) (%)	IVF Gebelik (n=50) (%)	Spontan + IVF gebelik n=127 (%)
PFO	3 (3,9)	4 (8)	7 (5,5)
ASD	4 (5,2)	1 (2)	5 (3,9)
PDA	4 (5,2)	1 (2)	5 (3,9)
VSD	2 (2,5)	2 (4)	4 (3,1)
BAV	3 (3,9)	1 (2)	4 (3,1)
AK	1 (1,3)	1 (2)	2 (1,5)
PS	1 (1,3)	0 (0)	1 (0,8)
Toplam	18 (23)	10 (20)	28 (22)

PFO: Patent foramen ovale, ASD: Atrial Septal defekt, VSD: Ventriküler Septal defekt, BAV: Biküspit aortik kapak, PS: Pulmoner stenoz, AK: Aort koarktasyonu, PDA: Patent duktus arteriozus

Tablo 3: Çalışma grubunun sol ventrikül fonksiyonlarının karşılaştırılması

	IVSd (cm)	LVIDd (cm)	LVPWd (cm)	IVSs (cm)	LVIDs (cm)	LVPWs (cm)	EF (%)	FS (%)
IVF gebelik (n = 50)	0,47 \pm 0,10	2,43 \pm 0,48	0,46 \pm 0,09	0,64 \pm 0,14	1,63 \pm 0,35	0,72 \pm 0,15	68,06 \pm 7,16	37,34 \pm 6,54
Spontan gebelik (n= 77)	0,46 \pm 0,10	2,14 \pm 0,33	0,41 \pm 0,10	0,64 \pm 0,15	1,25 \pm 0,23	0,67 \pm 0,14	74,87 \pm 5,86	41,48 \pm 5,32
p Değeri*	0,544	0,001	0,003	0,998	0,001	0,062	0,001	0,001

IVSd: Diyastolde İnterventriküler Septum Kalınlığı, LVIDd: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı, LVPWd: Diyastolde Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı, IVSs: Sistolde İnterventriküler Septum Kalınlığı, LVIDs: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı, LVPWs: Sistolde Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, FS: Fraksiyonel Kısalma.

* $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4: Yaş gruplarına göre sol ventrikül ölçüm değerlerinin karşılaştırılması.

SOL VENTRİKÜL ÖLÇÜMLERİ	YAŞ								
	0 - 5 ay			6 - 12 ay			12 ay ve zeri		
	IVF Gebelik	Spontan Gebelik	p Değeri	IVF Gebelik	Spontan Gebelik	p Değeri	IVF Gebelik	Spontan Gebelik	p Değeri
LVIDd (cm)	2,04±0,37	2,01±0,25	0,140	2,34±0,16	2,35±0,27	0,130	2,80±0,36	2,57±0,30	0,090
LVIDs (cm)	1,44±0,42	1,19±0,19	0,040	1,61±0,13	1,32±0,24	0,030	1,80±0,27	1,50±0,22	0,030
IVSd (cm)	0,43±0,07	0,45±0,11	0,110	0,47±0,08	0,46±0,09	0,150	0,51±0,12	0,51±0,07	0,170
IVSs (cm)	0,58±0,12	0,61±0,15	0,140	0,65±0,15	0,68±0,08	0,110	0,70±0,13	0,78±0,16	0,080
LVPWDd (cm)	0,40±0,08	0,40±0,10	0,160	0,47±0,04	0,40±0,09	0,090	0,51±0,08	0,48±0,09	0,120
LVPWDs (cm)	0,68±0,11	0,63±0,14	0,100	0,66±0,11	0,70±0,08	0,080	0,79±0,18	0,81±0,14	0,150
EF (%)	69,55±8,33	74,13±5,49	0,040	65,90±4,72	77,28±7,02	0,030	67,81±7,06	75,40±5,68	0,030
FS (%)	37,88±7,49	40,6±4,84	0,040	37,1±6,74	44±6,26	0,030	37±5,87	42,6±5,62	0,040

IVSd: Diyastolde İnterventriküler Septum Kalınlığı, LVIDd: Sol Ventrikül Diyastol Sonu apı, LVPWD: Diyastolde Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı, IVSs: Sistolde İnterventriküler Septum Kalınlığı, LVIDs: Sol Ventrikül Sistol Sonu apı, LVPWs: Sistolde Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, FS: Fraksiyonel Kısalma.

TARTIŐMA

Yardımla reme teknolojisi gebelikleri genellikle çoğul gebelikle sonuçlanmakta ve doğan bebeklerde erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve ölüm riski artmaktadır (7-9). Friedler ve arkadaşlarının (10) İsrailde 1982-1989 yılları arasında yaptıkları bir araştırmada, ART gebeliklerden doğan 1475 bebek incelenmiŐ, %23,6'sında çoğul gebelik ve %28,6'sında erken doğum eylemi saptanmıştır. Bebeklerin %23,8'inin doğum kilosu 2500 gramın altında ölçülmüŐtür. Bu sonuçlarla çoğul gebeliklerin fazlalığına dikkat çekilerek sınırlı embriyo transferinin gerekliliği bildirilmiştir (8, 9).

IVF sikluslarında fertilize olmayan oositlerin sitogenetik analizlerinden elde edilen kanıtlar, artan yaŐla birlikte oosit anloid oranının arttığını göstermektedir. Bununla birlikte, yaklaşık 35 yaŐına kadar anloid oosit sıklığı düşük ve deęiŐiklik en az düzeyde iken (yaklaşık %10), 40 yaŐında %30, 43 yaŐında %50 ve 45 yaŐından sonra yaklaşık %100'e yükselmektedir (11). Bizim alıŐmamızda yardımcı üreme teknikleriyle doğan olguların annelerinin yaŐları 22 ile 41 arasında olup (29,86±4,91 yıl), spontan gebelik ile doğan infantların anne yaŐları ise 19 ile 40 arasındaydı (29,18±4,47 yıl). Olguların annelerinin yaş ortalaması arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (p>0,05). Bu nedenle eski çalışmalarda bildirilen IVF gebeliklerde daha yüksek oranda doğumsal anomali görülme sıklığı 2005 yılından sonraki çalışmalarda desteklenmemiŐ ve bizim çalıŐmamız da bu bulgularla benzerlik göstermektedir. ART ile gerçekleşen gebeliklerde genellikle anne yaŐlarının ileri olması, ebeveynlerin genetik yapılarıyla ilgili sorunlar, kullanılan teknik de anomali riskini artırıcı faktör olarak rol oynayabilmektedir. Hansen ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yayınlanmıŐ çalışmada 4916 kadından 240 tanesine intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu, 676 kadına IVF uygulanmıŐ, intrasitoplazmik enjeksiyon ve IVF ile gerçekleŐtirilen gebeliklerde doğumsal anomali prevalansı sırasıyla %8,6 ve

%9,4 tespit edilmiş, ancak normal gebeliklerde bu oran %4,5 bulunmuştur. Doğumsal anomali nedenlerinin de önemli bir kısmının kas iskelet sistemi ve kromozomal bozukluklardan kaynaklandığı ortaya konmuŐtur. Bu çalışmada kardiyovasküler anomali prevalansı intrasitoplazmik enjeksiyon yapılan gebeliklerde %1,3, IVF gebeliklerde %1,8 olarak belirtilmiştir (7). Bonduelle ve arkadaşları (9) tarafından 2005 yılında yayınlanan ve geçmiŐ kayıtlara dayalı oldukça geniş olgu grubuyla yapılan çalışmada IVF gebeliklerde doğumsal anomali riskinin hafif arttığı ancak istatistiksel anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Bu alıŐmada 1805 IVF gebelikte doğumsal anomali 107 olguda tespit edilmiŐken 8422 normal gebelikte 369 olarak raporlanmıŐtır.

Wennerholm ve arkadaşlarının (12) yayınladığı çalışmada, İsvete ART ile doğan 736 tek, 200 ikiz ve 1 uz toplam 1139 olgu değerlendirilmiş, ART ile çoğul gebelik ve prematürite arasında yakın ilişki bulunmuştur. Bizim alıŐmamızda ise IVF ile doğan grupta 18 ikiz (36 olgu) bulunurken, spontan gebelik ile doğan grupta ikiz bulunmamaktaydı. IVF ile doğan olgularımızın doğum ağırlığının, spontan gebelik ile doğan bebeklere göre daha düşük olduğu görülmüŐtür. IVF grubunda 17 olgu düşük doğum ağırlıklı (<2500 gr) tespit edilmiştir. Spontan gebelik ile doğan bebeklerde düşük doğum ağırlığı bulunmamaktadır. Çalışmamızda, IVF ile doğan bebeklerde gebelik haftasının daha kısa olduğu görülmüŐtür (p<0,05). IVF ile doğan bebeklerde prematürite (<37 hafta) 22 olguda mevcutken, spontan gebelik ile doğan bebeklerde 2 olgu ile sınırlı kalmıŐtır. Bizim alıŐmamızda da ART gebeliklerin bir kısmının erken doğum eylem ve prematürite ile sonuçlandığı görülmüŐ ancak 2005 yılından önce yapılan çalışmalarda bildirildiği oranda bulunmamıŐ, bu durumun teknolojik geliŐmeler, daha iyi prenatal ve antenatal izlem ve bakım olanaklarından kaynaklandığı düŐünülmüŐtür. Bu nedenle 2005 yılından önceki çalıŐmalara bakıldığında

gerek mortalite gerekse morbidite oranlarının ART gebeliklerde daha fazla olduğu bildirilmiştir(7-9).

Doğumsal kalp anomalilerinden PDA sıklığı preterm doğum ile artmaktadır (13). Wennerholm ve arkadaşlarının (12) yayınladığı çalışmada ART ile doğan 1139 olguda PDA tespit edilmiş ve prematürite ile arasında yakın ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızda IVF ile doğan olgularımızın sadece birinde duktus açıklığı tespit edilmiştir. Preterm bebeklerde PDA daha yüksek oranda görülürken bizim çalışma grubumuzdaki hastalarda bu oranın düşük saptanması hastaların yenidoğan döneminde değil de daha ileri yaşlarda değerlendirilmesinden kaynaklanmış olabilir.

Doğumsal kalp hastalıklarına neden olabilecek risk faktörlerini araştıran geniş kapsamlı çalışmalardan Baltimore-Washington (BWIS) araştırmasına göre, çevresel faktörlerle konjenital kalp hastalıkları arasında ilişkili bulunmuştur (14,15). Çalışmamızdaki her iki grupta annesinde kronik hastalıkve çevresel teratojen olabilecek faktörlere maruz kalan hastalar çalışma dışında bırakılarak yanlılık engellenmiştir.

Literatürde spontan gebelikle doğan bebekler ile yardımcı üreme teknikleriyle doğan bebekleri kardiyak anomaliler dahil olmak üzere diğer konjenital malformasyonlar açısından değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır. Koivurova ve arkadaşlarının (16) yaptığı çalışmada 304 IVF gebelik ile 569 olgunun bulunduğu kontrol grubu karşılaştırılmış, konjenital kardiyak anomali insidansı açısından fark bulunamamış, kardiyak defektlerin multifaktöriyel genetik ve çevresel etkene bağlı gelişebileceği belirtilmiştir. Danimarka ve Hollanda merkezli yapılan çalışmalarda IVF gebeliklerde düşük doğum ağırlığı tespit edilirken konjenital kardiyak anomali prevalansı açısından fark bulunmamıştır (17,18). Benzer bir çok çalışmalarda konjenital kardiyak anomali insidansı normal popülasyon ile aynı bulunmuş, kardiyak anomalilerin genetik ve çevresel faktörler olmak üzere multifaktöriyel olabileceği çoğul gebelik, prematürite ve düşük doğum ağırlığının etkileri ifade edilmiştir (19-24).

Cambridge Üniversitesi'nden yayınlanan, atlarda yapılan bir çalışmada embriyo transferi yapılan atların taylarında kardiyak fonksiyonların normal gebelik sonucu doğan taylara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (25). Bunun dışında literatürde yardımcı üreme teknikleri ile doğan bebeklerin kardiyak fonksiyonlarını araştıran bir çalışma bulunamamıştır. Guo ve arkadaşlarının (26) yayınladığı bir çalışmada, normal gebeliklerle karşılaştırıldığında yardımcı üreme tekniği ile doğan bebeklerde diyastolik fonksiyonların suboptimal olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada ART ile doğan bebeklerin kan basınçlarının ve damar kalınlıklarının daha fazla olduğu saptanmış, bu durumun nedeni olarak da lipid metabolizmalarının adölesan yaşa doğru erken bozulması öne sürülmüştür.

Çalışmamızda VSD hem spontan gebelik hem de yardımcı üreme teknikleri ile doğan olguların ikisinde gö-

rülmüştür. Aort koarktasyonu da benzer şekilde spontan gebelik ve yardımcı üreme teknikleri ile doğan olguların 1'inde saptanmıştır. Pulmoner darlık, spontan gebelik ile doğan olgulardan 1'inde tespit edilirken, yardımcı üreme teknikleri ile doğan olgularda tespit edilmemiştir. Konjenital kardiyak anomali açısından spontan gebelik ile doğan olgularla IVF ile doğan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Araştırmamızda olguların sol ventrikül duvar kalınlıkları ve fonksiyonları değerlendirilmiş, IVSd'nin yardımcı üreme teknikleriyle doğan bebekler ile spontan gebelikle doğan bebekler arasında farklı olmasına karşın yaşa göre dağılım yapıldığında arada istatistiksel anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir. Yaşa ve ağırlığına göre z skorları normal olsa da her iki grup arasındaki bu fark yenidoğan döneminde yoğun bakımda izlenmiş ve inotropik ajan desteği almış olmalarından kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü. Bir başka neden de ART gebeliklerden doğan bebeklerin yenidoğan döneminde normal gebeliklere göre kan basınçlarının yüksek olması, buna bağlı ventrikül hipertrofi si görülmesi olabilir, ancak hasta grubumuz yenidoğan olmadığı ve yenidoğan dönemindeki kan basıncı verilerine ulaşamadığımız için çalışmamıza kan basıncı ölçümlerini dahil etmedik. Uzun dönem izlem ve tekrar karşılaştırma yapılması bu hipotezi doğrulamada yararlı olacaktır.

LVIDS'nin yardımcı üreme teknikleriyle doğan bebeklerde yüksek olmasına karşın EF ve özellikle FS değerlerinin yüksek beklenirken düşük tespit edilmesi, bu bebeklerin çoğunluğunun prematüre olmasına, vücut oranlarında olduğu gibi sol ventrikül fonksiyonlarında da yaşatlarını henüz yakalayamamış olmasından kaynaklanabilmektedir. Uzun dönem izlemlerle bu bebeklerin sol kalp boşluklarının ve sol ventrikül fonksiyonlarının doğal üreme yöntemleriyle gerçekleşen gebelik sonucu doğan yaşatlarıyla karşılaştırılması yararlı olacaktır.

Tüm ölçümlerin aynı yaş aralığında yapılamamış olması, çalışmanın süresinin bu hastaların adölesan dönemine kadar olan izlemlerini içermemesi, sağ ventrikül fonksiyonları ve diyastolik fonksiyonlar ile kan basıncı ölçümü gibi sol ventrikül fonksiyonlarını etkileyen faktörleri içermemiş olması çalışmamızın sınırlayıcı özelliklerindedir. Bu etkileri azaltmak amacıyla hastaların verileri yaşlarına göre gruplandırılmıştır, ancak hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle global kardiyak fonksiyon parametrelerini de içerek şekilde, geniş kapsamlı kohortlarda verilerin desteklenmesi gerekmektedir. Özellikle kontrol grubundaki hastaların çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalardan değil de farklı merkezlerden sağlam çocuk merkezlerine başvuran hastalardan seçilmesi özellikle doğumsal anomali oranlarının daha doğru belirlenmesini sağlayacağından yararlı olabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak literatürde yardımcı üreme teknikleriyle doğan bebeklerde eski yıllarda yapılan çalışmalarda doğumsal anomali prevalansının yüksekliği ile doğrudan

bir ilişki bildirilmesine karşın son yıllarda anlamlı bir fark olmadığına ait yayınlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda doğumsal kardiyak anomali açısından bu verileri destekler niteliktedir. Ancak sol kalp fonksiyonları yardımcı üreme teknikleri ile doğan bebeklerde daha düşük tespit edilmiş olup, bu bebeklerin belirli aralıklarla daha uzun süre izlenmesi gerektiğini ortaya koymuştur.

Teşekkür:Bu çalışmanın önerisi ve planlanması sürecinde verdiği tüm destekler için merhum Sayın Prof. Dr. Enver Ekici'ye teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- 1.)Leon Speroff, Marc A. Fritz. Yardımla üreme teknolojileri. Clinical Gynecologic Endokrinology and Infertility. Yedinci Baskı Türkçe Çevirisi. Philadelphia: USA, 2007:1215-1275.
- 2.)Bernstein D. Congenital heart disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. United States of America: Saunders; 2004: 1499-1554.
- 3.)Candan İ, Oral D.Kardiyoloji. Ankara: Antip AŞ-Baran ofset, 2002: 1065-1084.
- 4.)Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD. Rudolph's Pediatrics.20th ed. The United States of America: Prentice Hall International, 1996: 1457-1471.
- 5.)Mone SM, et al. Effects of Environmental Exposures on the Cardiovascular System: Prenatal Period Through Adolescence. Pediatrics, 113. 2004; 4: pp. 1058-1069.
- 6.)Kallen K, Maternal smoking and congenital heart defects. Eur J Epidemiol 15 (1999), pp. 731-737.
- 7.)Hansen M, Colvin L, Petterson B, Kurinczuk JJ, de Klerk N, Bower C. Twins born following assisted reproductive technology: perinatal outcome and admission to hospital. Hum Reprod. 2009 Sep;24(9):2321-2331.
- 8.)Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Otterblad Olausson P. Trends in delivery and neonatal outcome after in vitro fertilization in Sweden: data for 25 years. Hum Reprod. 2010 Apr;25(4):1026-1034.
- 9.)Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriët S, Mau C, Victorin-Cederquist A, Van Steirteghem A, Balaska A, Emberson JR, Sutcliffe AG. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. Hum Reprod. 2005 Feb;20(2):413-419.
- 10.)Friedler S, Mashiach S, Laufer N. Births in Israel resulting from in-vitro fertilization/embryo transfer, 1982-1989: National Registry of the Israeli Association for Fertility Research. Hum Reprod. 1992 Sep;7(8):1159-1163.
- 11.)Pellestor F, Andréo B, Arnal E, Humeau C, Demaille J. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. Hum Genet. 2003 Feb;112(2):195-203.
- 12.)Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Lundin K, Nilsson L, Wikland M, Källén B. Incidence of congenital malformations in

- children born after ICSI. Hum Reprod. 2000 Apr;15(4):944-948.
- 13.)Pinborg A, Loft A, Rasmussen S, Schmidt L, Langhoff-Roos J, Greisen G, Andersen AN. 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 Feb;19(2):435-441.
- 14.)Ferencz C, Loffredo CA, Correa-Villanencor AC, et al. Genetic and environmental risk factors of major cardiovascular malformations. The Baltimore- Washington infant study: 1981-1989. Armonk NY: Futura 1997.
- 15.)Ferencz C, Rubin JD, Loffredo CA, et al. Epidemiology of congenital heart disease: The Baltimore- Washington infant heart study: 1981-1989. Mount Kisco, NY: Futura 1993.
- 16.)Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, Sovio U, Järvelin MR. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization. Hum Reprod. 2002 May; 17(5):1391-1398.
- 17.)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 Jul;14(7):1896-1902.
- 18.)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 Apr;15(4):935-940.
- 19.)Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde MP, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem A. 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 Mar;17(3):671-694.
- 20.)Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Andersen AN. Morbidity in a Danish national cohort of 472 IVF/ICSI twins, 1132 non-IVF/ICSI twins and 634 IVF/ICSI singletons: health-related and social implications for the children and their families. Hum Reprod. 2003 Jun;18(6):1234-1243.
- 21.)Ericson A, Källén B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. Hum Reprod. 2001 Mar;16(3):504-509.
- 22.)Halliday JL, Ukoumunne OC, Baker HW, Breheny S, Jaques AM, Garrett C, Healy D, Amor D. Increased risk of blastogenesis birth defects, arising in the first 4 weeks of pregnancy, after assisted reproductive technologies. Hum Reprod. 2010 Jan;25(1):59-65.
- 23.)Anthony S, Buitendijk SE, Dorrepaal CA, Lindner K, Braat DD, den Ouden AL. Congenital malformations in 4224 children conceived after IVF. Hum Reprod. 2002 Aug;17(8):2089-2095.
- 24.)Bonduelle M, Legein J, Buysse A, Van Assche E, Wisanto A, Devroey P, Van Steirteghem AC, Liebaers I. Prospective follow-up study of 423 children born after intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod. 1996 Jul;11(7):1558-1564.
- 25.)Giussani DA, Forhead AJ, Gardner DS, Fletcher AJ, Allen WR, Fowden AL. Postnatal cardiovascular function after manipulation of fetal growth by embryo transfer in the horse. J Physiol. 2003 Feb 15;547(Pt 1):67-76.
- 26.)Guo XY, Liu XM, Jin L, Wang TT, Ullah K, Sheng JZ, Huang HF. Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2017 Mar;107(3):622-631