

# Yardımcı üreme teknikleri ile doğan beş olguda görülen erken puberte

## Early pubertal development in five children born after assisted reproduction techniques

Alev Oğuz Kutlu, Semra Çetinkaya

Dr. Sami Ulus Kadın-Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

### Özet

Yardımcı üreme teknikleri ile doğan çocuklar, intrauterin dönemde yüksek doz hormona maruz kalmaktadır. Özellikle erken doğum öncesi gelişim sırasında, yüksek doz hormona maruz kalan çocukların ileri dönem sağlık durumları tam olarak bilinmemektedir. Ancak bu çocuklarda düşük doğum ağırlığı, erken doğum, yüksek kan basıncı ve kan şekeri, erken ergenlik riski olabileceği tartışılmaktadır. Burada yardımcı üreme teknikleri kullanılarak düşük doğum ağırlığı ile doğan, beş erken ergenlik tanısı konulmuş olgu, doğum öncesi hormon maruziyeti ve ergenlik gelişimi arasındaki ilişkiye dikkat çekmek bakımından sunuldu. (*Türk Ped Arş 2012; 47: 213-5*)

**Anahtar sözcükler:** Düşük doğum ağırlığı, erken puberte, in vitro fertilizasyon

### Summary

Children born after assisted reproduction techniques are exposed to high doses of hormones in the intrauterine period. The long-term health status of children exposed to high doses of hormones especially during early prenatal development is not known. However, it is discussed that these children may have a risk for low birth weight, prematurity, high blood pressure and high blood glucose and precocious puberty. Here, five subjects who were born with low birth weight using assisted reproduction techniques and who were diagnosed as premature puberty are presented to draw attention to the relation between prenatal exposure to hormones and precocious puberty. (*Turk Arch Ped 2012; 47: 213-5*)

**Key words:** Assisted reproduction, low birth weight, precocious puberty

### Giriş

Ergenlik geç çocukluk çağına başlayan ve üreme kapasitesinin kazanıldığı gelişimsel bir süreçtir (1). Kız çocuklarda ikincil seks karakterleri gelişiminin sekiz, erkeklerde dokuz yaşından önce başlaması erken ergenlik olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde özellikle kız çocuklarda, ergenliğin başlangıç yaşının beyaz ırkta sekizden yediye, Afrika kökenli Amerikalılarda altı yaşına indirilmesi önerilmiştir (2).

Erken ergenliğin organik nedenleri dışında, şişmanlık, endokrin çevre bozucular (kimyasallar, toksinler, plastikler, saç ve vücut bakım ürünleri, yardımcı üreme teknikleri (YÜT)), psikososyal stres ve erken seksüel uyaranlar gibi nedenleri vardır (1). Son zamanlarda düşük doğum ağırlığının (DDA) da erken ergenliğe neden olduğu gösterilmiştir (3,4).

Bu makalede DDA öyküsü olan ve yardımcı üreme tekniği ile doğan iki ikiz kardeş ve bir ikiz eşi kız olguda görülen erken ergenlik olguları sunulmuş ve etiyoloji tartışılmıştır.

### Olgu 1, 2

Altı buçuk yaşında kız olgu, meme gelişimi ve pubik kıllanma yakınması ile getirildi. Olgunun erkek cinsiyette olan ikiz eşi ise sekiz yaşında yumurtalıklarında büyüme yakınması ile getirildi. Öykülerinden 35 haftalık, ikiz eşi olarak, sırasıyla 2 000 ve 1 700 g olarak doğdukları, babada infertilite sorunu olması nedeniyle mikroenjeksiyon yöntemi uygulandığı öğrenildi. İlk olgunun fizik incelemesinde vücut kitle indeksi (VKİ) yaşına göre 85-95. persantiller arasında, her iki meme gelişimi evre III, pubik kıllanması evre II ile uyumlu idi. Kemik yaşı Greulich-Pyle atlası ile değerlendirmede 8,5 yaş ile takvim yaşından iki yıl ilerde idi. Hedef boyu 168 cm, kemik yaşından yararlanılarak hesaplanan tahmini boy 157 cm idi ve hedef boyuna göre gerilik vardı. İkinci olgunun fizik incelemesinde VKİ yaşına göre 50-75. persantilde, her iki testisi 6 mL, kemik yaşı dokuz yaş, hedef boyu 181 cm, tahmini boyu 173 cm idi. Her iki olguya da gonaderelin asetat (LHRH) ile uyarı testi

uygulandı. Test sırasında doruk LH yanıtı sırasıyla 11, 7 ve 13,5 mIU/mL ile pubertal düzeyde bulundu.

### Olgu 3,4

Yedi yaşında kız olgu meme gelişimi yakınması ile getirildi. Sekiz yaşındaki ikiz erkek eşi, kız kardeşi nedeniyle ergenlik kontrolü için getirildi. Öykülerinden 37 haftalık, ikiz gebelik sonrası, 2 200 ve 2 100 g olarak doğdukları, babada infertilite sorunu olması nedeniyle mikroenjeksiyon yöntemi uygulandığı öğrenildi. Fizik incelemede kız olgunun VKİ'si 50-75. persantilde, erkek olgunun 75. persantilde, kız olgunun her iki meme gelişimi evre III, pubik kıllanması evre III ile uyumlu, erkek olgunun her iki testisi 4 mL bulundu. Gonaderelin asetat ile uyarı testine doruk LH yanıtı sırasıyla 7,2 ve 8,3 mIU/mL ile pubertal düzeyde idi.

### Olgu 5

Yedi yaşında kız olgu, meme gelişimi ve pubik kıllanma yakınması ile getirildi. Öyküsünden 37 haftalık, 2200 g doğduğu, babada infertilite olması nedeniyle mikroenjeksiyon yöntemi uygulandığı öğrenildi. Fizik incelemede VKİ yaşına göre 75-85. persantilde, pubik kıllanması evre II, meme gelişimi evre II olarak değerlendirildi. Uyarı testinde LHRH'ye doruk LH yanıtı 9,6 mIU/mL ile pubertal düzeyde bulundu.

Olguların yardımcı üreme yöntemi olarak intrauterin dönemde maruz kaldıkları hormonlar ve dozlarına ulaşamadı, ancak ailelerin ifadesine göre belirli bir protokolün uygulandığı öğrenildi.

Tüm olguların klinik ve laboratuvar durumları Tablo 1'de sunulmuştur. Olgularda DDA'ya yol açabilecek fetusa (kromozom anomalisi, metabolik hastalık, doğumsal enfeksiyonlar ve malformasyon) ve anneye ait bir neden (hipertansiyon, diabetes mellitus, malnütrisyon, sigara içimi, plasental yetersizlik) saptanmadı. Olguların öykülerinde asfiksi ya da kafa travması yoktu. Anne-babaları arasında eş akrabalığı ve ailelerinde erken ergenlik öyküsü bulunmuyordu.

Olguların tümü yaşitlarını boy ve kilo olarak iki yaştan önce yakalamıştı. Öykülerinde erken doğum ya da abartılı adrenarş bulunmuyordu.

Olgularda insülin direnci olup olmadığı, HOMA-IR=açlık insülin düzeyi (µIU/ml) x açlık kan şekeri (mg/dL) x 0,0555/22,5 formülü ile denetlendi ve HOMA-IR değeri için altında olanlar insülin direnci bulunmadığı yönünde yorumlandı (5). Buna göre olguların hiçbirinde insülin direnci yoktu.

Tüm olguların bakılan T4, T3, TSH, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-SO<sub>4</sub>), ACTH, kortizol, prolaktin düzeyleri normal sınırlardaydı.

Olguların tamamında hipofiz ve beyin manyetik rezonans görüntülemesi normaldi. Kız olguların pelvik ultrasonografi ile değerlendirilmelerinde over ve uterus boyutları pubertal dönem ile uyumlu idi.

Bu klinik ve laboratuvar sonuçlarıyla tüm olgulara idiyopatik santral erken puberte tanısı konuldu.

### Tartışma

Fetusun intrauterin dönemde maruz kaldığı çevrenin ileriki yaşamı etkileyecek sonuçları olduğu bilinmektedir. Annesinde plasental işlev bozukluğu olan kız çocuklarında daha az meme kanseri görülmesi, doğum ağırlığı fazla olan erkek çocuklarda prostat kanseri riskinin artması bu sonuçlardan sadece birkaçıdır (3). Olgularımızın tümünün ikiz eşi ve DDA'lı olması, aynı intrauterin patolojiye maruz kalma olasılıklarını akla getirmektedir. Düşük doğum ağırlıklarının açıklayacak anneye ya da fetusa ait bir neden saptayamadığımız olguların hepsi mikroenjeksiyon yöntemi ile doğmuştu. Kaynaklarda yardımcı üreme teknikleri kullanılan çocuklarda infertilite tedavisi almamış olguların çocuklarına göre doğum defektleri (atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, anal atrezi ve özofagus anomalileri) görülme olasılığının %40 arttığı, bu çocuklarda en sık görülen komplikasyonun ise DDA olduğu gösterilmiştir (6-8). Bu nedenle olguların DDA'larının YÜT kullanılmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Son yıllarda DDA öyküsü olan çocuklarda pubertenin seyirinin değiştiği gösterilmiştir (3). Kaynaklarda, DDA olan kız çocuklarının normal yaşta puberteye girseler bile menarşın daha erkene kaydığı ve bu nedenle son boylarının etkilendiği bildirilmiştir (9,10).

**Tablo 1. Olguların başvurudaki muayene ve laboratuvar bulguları**

Olgular	Doğum ağırlığı (kg)	Yaş (yıl)	Kemik yaşı (yıl)	Hedef boy (cm)	Tahmini boy (cm)	VKI persantil	Puberte evresi	Doruk LH yanıtı (mIU/mL)	HOMA
1 (K)	2	6,5	8,5	168	157	85-95	T3-P2	11,7	1,7
2 (E)	1,7	8	9	181	173	50-75	Testis 6-6 ml	13,5	1,9
3 (K)	2,2	7	8,5	170	161	50-75	T3-P3	7,2	2
4 (E)	2,1	8	9	183	172	75	Testis 4-4 ml	8,3	2,1
5 (K)	2,2	7	9	172	160	75-85	T2-P2	9,6	2,1

Yapılan çalışmalarda DDA'lı kızların merkezi yağlanmasının çok arttığı, daha yüksek IGF-I düzeyleri olduğu ve daha erken menarş olduğu, tersine doğumda daha kilolu çocukların IGF-1 düzeylerinin daha düşük olduğu ve menarşın daha geç olduğu gösterilmiştir (11). Bu çocuklar yaşitlarını hızlı yakalama döneminde, kilo olarak şişman olmasalar dahi göreceli olarak yüksek yağ fraksiyonuna sahip olurlar. Bu nedenle erken çocukluk çağında göreceli bir insülin dirençleri, hiperinsülinemi ve yüksek IGF-I düzeyleri bulunur. Hiperinsülineminin pubertenin başlangıcını erkene aldığı ve pubertal seyri ilerlettiği bilinmektedir (10). Özellikle yaşitlarını iki yaştan önce yakalayanlarda bu risk yüksektir (12). Düşük doğum ağırlığı öyküsü olan olgularımızın tamamı yaşitlarını iki yaşından önce yakalamıştı. Bu nedenle kız olgularımızda DDA'nın erken puberteye neden olabileceğini düşünmekteyiz. Diğer taraftan kaynaklarda kız olguların tersine genellikle DDA'lı erkek çocukların puberte yaşının normal ağırlıklı çocuklardan farklı olmadığı bildirilmektedir (3,4).

Her ne kadar kız olgularda erken puberte nedeni olarak DDA'yı suçlasak da, hiçbirinin şişman olmaması ve insülin direncinin bulunmaması, erkek çocuklarda DDA'nın erken puberteye yol açmaması nedeniyle, aynı intrauterin çevreyi paylaşan ikiz olgularımızda erken puberteyi açıklayabilecek ortak bir neden araştırıldı.

Endokrin sistemin gelişimi ve endokrin-kontrol sistemlerinin olgunlaşmasının, intrauterin hormon değişiklikleri ya da yoğunluklarından etkilendiği bilinmektedir (13). Anderson ve ark. (14) intrauterin dönemde fetusun östrojene maruziyetinin ileriki yıllarda komplikasyonlara neden olabileceğini belirtmişlerdir. Yapılan hayvan deneylerinde (koyun) doğum öncesi dönemde maruz kalınan testosteron düzeyi arttıkça pubertal LH artışının daha erken olduğu gösterilmiştir (15). Yardımcı üreme tekniği kullanılan olguların çocukları da intrauterin dönemde yüksek düzeyde hormona maruz kalmaktadırlar. Bu nedenle son yıllarda YÜT kullanılan çocukların puberte zamanının değişip değişmediğine ait çalışmalar bulunmaktadır.

Yardımcı üreme tekniklerinin en çok kullanıldığı ülke olan Danimarka'da yapılan bir çalışmada YÜT kullanılan ve kullanılmayan çocukların puberte zamanı arasında bir fark bulunmamıştır (16).

Hollanda'da yapılan bir çalışmada ise in vitro fertilizasyon (IVF) kullanılan pubertedeki kız çocuklarının normal gebelik sonucu doğan kızlara göre kemik yaşlarının daha ileri, LH ve DHEA-SO<sub>4</sub> düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak IVF kullanılan erkek çocuklarla kullanılmayanlar arasında hormon düzeyleri farklı bulunmamıştır (17).

Rojas-Marcos ve ark. (13) YÜT kullanılan ve yaşları 5-21 ay arasında değişen altı olguda erken puberte, bir olguda pubik kıllanma saptamış, olguların izlemlerinde puberte bulgularının ilerlemediğini bildirmiştir. Bu makalede YÜT kullanan olgularda; annede ve amniyotik sıvıda βhCG düzeylerinin kendiliğinden hamilelik olanlara göre çok yüksek bulunduğu belirtilmiştir. βhCG'nin androstenediyon ve DHEA-SO<sub>4</sub> düzeylerini artırdığı ve bu yolla fetusun yüksek androjen ve östrojene maruz kaldığı belirtilmiş ancak kapsamlı çalışmalara da gereksinim olduğu bildirilmiştir (13).

Sonuç olarak intrauterin dönemde hipotalamus-hipofiz-gonad aksının yüksek doz hormon maruziyeti pubertenin başlangıç yaşını etkileyebilir. Bu konuda kaynaklarda da az sayıda yayın olduğu için YÜT'ün olgularımızda erken puberteye neden olup olmadığını bilmiyoruz. Ülkemizde yardımcı üreme teknikleri yaygın olarak kullanılmasına rağmen, bu olguların puberte başlangıç yaşına ait araştırma bulunmamaktadır. Bu nedenle erken puberte ile başvuran her olguda YÜT kullanımının öyküde sorgulanması gerektiğini düşünmekteyiz. Aynı zamanda YÜT kullanılan olguların, doğumlarından pubertenin sonuna kadar hem olası hormonal değişiklikler hem de puberte zamanı açısından izlenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

## Kaynaklar

1. Cesario SK, Hughes LA. Precocious puberty: a comprehensive review of literature. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2007; 36: 263-74.
2. Kaplowitz P, Oberfield S. The drug and therapeutics and executive committees of the lawson wilkins pediatric endocrine society. Re-examination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States. Pediatrics 1999; 104: 936-41.
3. Persson I, Ahlsson F, Ewald U, Tuvemo T, Quingyuan M. Influence of perinatal factors on the onset of puberty in boys and girls. Am J Epidemiol 1999; 150: 747-55.
4. Adair LS. Size at birth predicts age at menarche. Pediatrics 2001; 107: 1-7.
5. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. J Physiol Biochem 2005; 61: 381-8.
6. 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: 328-8.
7. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Correa A, Hobbs CA, Rasmussen SA. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. Hum Reprod 2009; 24: 360-6.
8. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilisation. N Eng J Med 2002; 346: 725-30.
9. Ibáñez L, Ferrer A, Marcos MV, Hierro FR, de Zegher F. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. Pediatrics 2000; 106: E72.
10. Ibáñez L, Ong K, Valls C, Marcos MV, Dunger DB, de Zegher F. Metformin treatment to prevent early puberty in girls with precocious pubarche. J Clin Endocrinol Metab 2006; 2888-91.
11. Tam CS, de Zegher F, Garnett SP, Baur LA, Cowell CT. Opposing influences of prenatal and postnatal growth on the timing of menarche. J Clinical Endocrinol Metab 2006; 91: 4369-73.
12. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. Endocrine Reviews 2007; 28: 219-51.
13. Rojas-Marcos PM, David R, Kohn B. Hormonal effects in infants conceived by assisted reproductive technology. Pediatrics 2006; 116: 190-4.
14. Aksglaede L, Juul A, Leffers H, Skakkebaek NE, Andersson AM. The sensitivity of the child to sex steroids: possible impact of exogenous estrogens. Human Reproduction Update 2006; 12 :341-9.
15. Kosut SS, Wood RI, Herbosa-Encarnación C, Foster DL. Prenatal androgens time neuroendocrine puberty in the sheep: effect of testosterone dose. Endocrinology 1997; 138: 1072-7.
16. Zhu JL, Basso O, Obel C, Bech BH, Nohr EA. Parental infertility and sexual maturation in children. Human Reprod 2009; 24: 445-50.
17. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Pubertal development in children and adolescents born after IVF and spontaneous conception. Hum Reprod 2008; 23: 2791-8.