

İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile doğan bebeklerde konjenital anomali sıklığı

Özlem Tekşam¹, Burcu Saygan Karamürsel², Murat Yurdakök³, Ayşe Korkmaz⁴
Şule Yiğit⁵, Gülsevin Tekinalp³, Tarık Aksu⁶, Lütfü Önderoğlu²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı, ³Pediyatri Profesörü, ⁴Pediyatri Öğretim Görevlisi, ⁵Pediyatri Doçenti, ⁶Kadın Hastalıkları ve Doğum Doçenti, ⁷Kadın Hastalıkları ve Doğum Profesörü

SUMMARY: Tekşam O, Saygan Karamürsel B, Yurdakök M, Korkmaz A, Yiğit Ş, Tekinalp G, Aksu T, Önderoğlu L. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). The risk of congenital malformations after intracytoplasmic sperm injection and natural conception. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47: 92-95.

Intracytoplasmic sperm injection has been introduced as a solution for male infertility. However, it is not exactly known whether the infants conceived with use of intracytoplasmic sperm injection have a higher risk of birth defects than infants conceived naturally. The aim of this study was to determine the incidence of congenital malformations in infants conceived with use of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) versus by and natural conception. We assessed the incidence of birth defects in 4,551 infants. Eleven of 204 twin infants conceived with intracytoplasmic sperm injection (5.4%) had a birth defect, as compared to 1 of 140 naturally conceived twin infants (0.7%). The incidence of congenital malformations in the ICSI single group was 5.7% (6 of 104 single infants), while it was 3.4% (141 of 4103 single infants) in the natural conception group. In conclusion, this study showed that twin infants conceived with use of intracytoplasmic sperm injection have higher risk of congenital birth defect than naturally conceived infants.

Key words: intracytoplasmic sperm injection, congenital malformations, natural conception, newborn.

ÖZET: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu erkek infertilite problemini çözmek için bulunmuş olan bir yöntemdir. Fakat intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu sonucunda doğan bebeklerde, doğal yolla doğan bebeklere göre konjenital anomali riskinde artış olup olmadığı kesin olarak bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ya da doğal konsepsiyon sonrasında doğmuş olan bebeklerde konjenital anomali sıklığını belirlemektir. Çalışmaya değerlendirmek üzere 4551 yenidoğan alındı. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile doğan 204 ikiz bebeğin 11'inde konjenital anomali (%5.4) varken; doğal konsepsiyon sonrasında doğan ikiz 140 bebekten sadece birinde (%0.7) anomaliye rastlandı. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile doğan tekil bebeklerde konjenital anomali sıklığı %5.7, doğal konsepsiyon ile doğan tekil bebeklerde %3.4 bulundu. Sonuç olarak bu çalışmada, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu yöntemi ile doğmuş olan ikiz bebeklerde, doğal konsepsiyonla doğan ikiz bebeklere göre konjenital anomali sıklığı daha yüksek bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu, konjenital anomali, doğal konsepsiyon, yenidoğan.

İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ilk defa 1992 yılında esas olarak erkeklerde görülen infertilite problemini çözmek üzere geliştirilmiş olan yardımcı üreme tekniğidir ve o zamandan beri binlerce bebek bu yöntem kullanılarak doğmuştur^{1,2}. ICSI, daha eski yıllardan bu yana

kullanılmakta olan in-vitro fertilizasyondan (IVF) farklıdır. ICSI, cam bir pipet yardımı ile tek bir spermatozoonun mekanik olarak matür oosit içine transfer edilmesiyle gerçekleşir. Bu nedenle yöntemin kromozomlara zarar vererek konjenital anomali görülme sıklığını arttırıp

arttırmadığı konusuna ilgi her geçen gün daha da artmaktadır².

Literatürde ICSI ile doğan bebeklerde görülen konjenital anomali sıklığını, doğal konsepsiyon ve diğer yardımcı üreme teknikleri ile karşılaştıran birçok çalışma vardır¹⁻⁴. Fakat sonuçlar oldukça farklı ve çelişkilidir. Bu farklılığa yetersiz hasta sayısı, karşılaştırma yapılırken kullanılan bilgilerin ve major anomalileri belirleyen kriterlerin standart olmayışı gibi metodolojik faktörlerin neden olduğu düşünülmektedir⁴.

Hastanemizde de ICSI 1995 yılından bu yana uygulanmaktadır ve yüzlerce bebek bu yöntem kullanılarak dünyaya gelmiştir. Bu çalışmanın amacı hastanemizde ICSI ve doğal konsepsiyon sonrası dünyaya gelmiş bebeklerde görülen konjenital anomali sıklığını belirlemektir.

Materyal ve Metot

Çalışmaya retrospektif olarak Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 1 Ocak 2000-31 Aralık 2002 tarihleri arasında izlenmiş olan hastanemizde ya da dış merkezlerde uygulanan bütün ICSI ve doğal konsepsiyon sonrası doğmuş canlı bebekler alındı. Fetal anomali nedeniyle yapılan gebelik sonlandırmaları ve ölü doğumlar çalışmaya alınmadı. Ayrıca doğal konsepsiyon sonrasında doğan üçüz eşi üç bebek ve ICSI sonrasında doğan üçüz eşi 36 bebek de bu gruptaki vaka sayısının az olması nedeniyle çalışmaya alınmadı.

Tüm bebeklerin gebelik yaşı, doğum ağırlığı, doğum şekli, cinsiyeti, konjenital anomali varlığı ve bunlara yönelik olarak yapılan incelemeler, diğer klinik tanılar, anne-baba arasında akrabalık olup olmadığı ve anne yaşı kaydedildi. ICSI ve doğal konsepsiyon sonrasında doğmuş olan bebeklerde konjenital anomaliler major ve minör olarak ayrılırken aynı sınıflandırma sistemi kullanıldı⁵. İstatistiksel analiz için khikare testi uygulandı, $p < 0.05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma için belirlenen üç yıllık dönem boyunca ICSI ve doğal konsepsiyon ile doğmuş olan tekil ve ikiz canlı bebeklerin toplam sayısı 4551'di. Bunların 4243'ü (%93.2) doğal konsepsiyon sonrasında ve 308'i (%6.8) ICSI sonucunda doğmuştu. Doğal konsepsiyonla doğan 4103

bebek (%96.7) tekil, 140 bebek (%3.3) ikiz; ICSI ile doğan 104 bebek (%33.7) tekil, 204 bebek (%66.3) ise ikizdi.

Tüm tekil ve ikiz bebekler arasında görülen konjenital anomali sıklığı %3.5 (159 bebek) idi. Bu bebeklerin %88'inde (140 bebek) en az bir major, %12'sinde (19 bebek) ise en az bir minör konjenital anomali vardı (Tablo I).

Doğal konsepsiyon sonrasında doğmuş olan tüm tekil ve ikiz bebekler arasında konjenital anomali görülme sıklığı %3.3 ve ICSI bebekler arasında %5.5 olarak saptandı ve ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$, Tablo II). Doğal konsepsiyon ile doğan tüm bebeklerde major anomali görülme sıklığı ise %2.9, buna karşılık ICSI ile doğan bebeklerde %4.9 bulundu ($p > 0.05$).

Doğal konsepsiyon ile doğan tekil bebeklerdeki konjenital anomali sıklığı %3.4, ICSI ile doğan tekil bebeklerde %5.7 ($p > 0.05$, Tablo II); major anomali sıklığı ise doğal konsepsiyon ile doğan tekil bebeklerde %3.0, tekil ICSI bebeklerde %5.7 bulundu ($p > 0.05$).

İkiz bebeklere bakıldığında, doğal konsepsiyon ile doğan bebeklerde konjenital anomali sıklığı %0.7 ve ICSI ile doğan ikiz bebeklerde %5.4 bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Benzer şekilde doğal konsepsiyon ile doğan ikiz bebeklerde major anomali sıklığı %0.7 iken, ICSI ile doğan ikiz bebeklerde major anomali sıklığı %4.4 olup, ICSI ikiz bebeklerde doğal konsepsiyonla doğan ikiz bebeklere oranla konjenital anomali görülme sıklığı yüksek bulundu ($p < 0.05$). İkiz bebeklerde görülen major konjenital anomaliler Tablo III'de verilmiştir.

Tartışma

Bu çalışmada doğal konsepsiyon ve ICSI sonucunda doğmuş olan tüm tekil bebeklerde konjenital anomali sıklığı benzer bulunurken, ICSI ile doğan ikiz bebeklerde görülen konjenital anomali sıklığı doğal konsepsiyonla doğan ikiz bebeklere göre yüksek bulundu. ICSI ile gerçekleşen gebeliklerde konjenital anomali riskini artıran birçok faktör olabilir. İnfertil çiftlerin o sıradaki yaşları, infertiliteye neden olan altta yatan nedenler, ovulasyonu sağlamak için veya erken dönemlerde gebeliğin devamını sağlamak için kullanılan ilaçlar veya dondurma ya da çözme işlemi sırasında olduğu gibi yöntemin kendisi ile ilgili faktörlerin bu

Tablo I. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ve doğal konsepsiyon sonrası doğan konjenital anomalili bebeklerin bazı klinik özellikleri.

	Doğal konsepsiyonla doğan anomalili bebekler (n=142)		ICSI ile doğan konjenital anomalili bebekler (n=17)	
	Tekil (n=141)	İkiz (n=1)	Tekil (n=6)	İkiz (n=11)
Cinsiyet (erkek/kız)	84 / 57	1 / -	2 / 4	5 / 6
Gebelik yaşı (hf)	36.9 ± 3.2 (26-42)	-	35.8 ± 3.3 (30-39)	33.3 ± 4 (26-38)
<37	40	1	2	7
≥37	101	-	4	4
Doğum ağırlığı (gr)	2823 ± 790 (560-4500)	-	2683 ± 898 (1100-3600)	1955 ± 602 (860-2900)
<1500	11	-	1	2
1500-2500	21	1	1	7
>2500	109	-	4	2
Anne yaşı (yıl)	28.8 ± 5.8	31	27 ± 4.9	29 ± 4.2
Anne-baba akrabalığı (n)*	14	-	-	1
Major anomaliler (n)	124	1	6	9
Minör anomaliler (n)	17	-	-	2

Ortalama ± SD (dağılım)

* Birinci ve ikinci derece akrabalık.

Tablo II. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ve doğal konsepsiyon sonrası doğan bebeklerde görülen konjenital anomali sıklığı

Anomalili / Toplam bebek sayısı	Doğal konsepsiyonla doğan bebekler	ICSI ile doğan ikiz bebekler	p
Tekil	141/4103 (%3.4)	6/104 (%5.7)	>0.05
İkiz	1/140 (%0.7)	11/204 (%5.4)	<0.05
Toplam	142/4243 (%3.3)	17/308 (%5.5)	>0.05

Tablo III. ICSI ve doğal konsepsiyon sonrası doğan ikiz bebeklerde görülen major konjenital anomaliler

Major anomaliler	Doğal konsepsiyonla doğan ikiz bebekler (n=140)	ICSI ile doğan ikiz bebekler (n=204)
Diyafram hernisi	-	2
Letal ptergium sendromu	-	1
Apert sendromu	-	1
Meningomiyelosel	-	1
Trunkus arteriosus	-	1
Atrial ve ventriküler septal defekt	-	1
Hipospadias*	-	1
Bilateral pes ekinovarus*	1	1

* Ameliyat edilmeleri gerekmiştir.

anomalilerin görülme sıklığını etkilediği düşünülmektedir^{6,7}. Ancak bizim çalışmamızda olduğu gibi ikiz gebeliklerde daha fazla konjenital anomali olmasının nedenine literatürde rastlanmamıştır.

Literatürde ICSI ile doğmuş yenidoğan bebeklerde görülen konjenital anomali sıklığının, doğal konsepsiyon ile doğmuş bebeklerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, ICSI ile görülen major anomali sıklığı doğal konsepsiyona göre

iki kat daha fazla bulunmuş, hatta ICSI yöntemiyle kromozomal anöploidinin daha sık olduğuna dikkat çekilmiştir¹. Cox ve arkadaşları⁸ ICSI ile doğmuş olan Angelman sendromlu iki vaka bildirmiş ve bu yöntemin oosit veya pre-embriyo döneminde maternal "imprinting"e neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Bizim çalışmamızın da diğer çalışmalarda olduğu gibi bazı metodolojik problemleri vardır. Konjenital anomalilerin hepsinin yenidoğan döneminde belirlenenler olarak alınması, daha sonraki zamanlarda saptanacak anomalilerin bu sıklığa katkısını engellemiş olabilir. Ancak genelde major anomalilerin %90'dan fazlasının doğumdan hemen sonra belirlenmesi bu olasılığı azaltmaktadır⁵. Ayrıca bu gibi gebeliklerin yakın izlemi nedeniyle konjenital anomalilerin önceden belirlenerek gebeliğin sonlandırılmasına karar verilmesi ve bu çalışmaya alınmamış olması da bu sıklığı etkileyebilir.

Sonuç olarak; bu çalışmada ICSI ikiz bebeklerde görülen konjenital anomali sıklığı doğal konsepsiyonla doğan bebeklere göre fazla bulunmuştur. Ancak bu konuda bir yorum yapabilmek için ICSI gebeliklerde görülen

anomali sıklığını araştıran daha geniş ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Borge QJ, Ronum TO. Intracytoplasmic sperm injection risk of abnormalities. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001; 121: 69-72.
3. Van Steirteghem A. Outcome of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 1998; 338: 194-195.
4. Kurinczuk JJ, Bower C. Birth defects in infants conceived by intracytoplasmic sperm injection: an alternative interpretation. *BMJ* 1997; 315: 1260-1265.
5. Merks JH, Van Karnebeek CD, Caron HN, Hennekam RC. Phenotypic abnormalities: terminology and classification. *Am J Med Genet* 2003; 123A: 211-230.
6. Rizk B, Doyle P, Tan SL. Perinatal outcome and congenital malformations in in-vitro fertilization babies from the Bourn-Hallam group. *Hum Reprod* 1991; 6: 259-264.
7. Lancaster PA. Obstetric outcome. *Clin Obstet Gynecol* 1985; 12: 847-864.
8. Cox GF, Burger J, Lip V, et al. Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 162-164.