

YARDIMLA ÜREME TEKNİKLERİNİN FETAL GELİŞİME ETKİLERİ

Prof. Dr. Başar Tekin
Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir, Türkiye
btekin@ogu.edu.tr

İnfertil olgular yıllarca çocuk isteğinde olan, bir an önce gebelik isteyen çiftlerdir. Yaşadıkları duygular hekimleri bir an önce ve mutlaka ilk uygulamada gebelik eldesine zorlar. Hekimin tek şansı vardır: derhal sağlıklı bir bebek değil, derhal bir gebelik!!

Günümüzde ART'deki amaç, giderek olması gerekene doğru yani sağlıklı gebeliğe doğru yönelmektedir. Belki de sağlıklı tek bebek amaçlanmalıdır.

Uterusa yerleştirilen her fazla embriyo gebelik şansını artırır, çoğul gebelik ile erken gebelik kayıpları, erken doğumlar, perinatal mortalite ve morbidite artar.

Sydney-IVF'in değerlendirmelerinde, kadınların en fazla gebelik istediği yaşlar, gebe kalabilme şansının hızla azaldığı 39 yaştır. Buna göre perinatolojik olarak ileri yaş risklerinin ortaya çıkması kaçınılmaz döneme gelmektedir.

34 yaşına kadar bir oositten gebe kalabilme şansı %52 iken (lineer azalarak), 45 yaşında %0'a iner.¹ Gebelik kaybı 35 yaş altında %10.5, 35-39 yaşlarında %16.1, 40 yaşında %42.9'a çıkmaktadır.¹

ÇOĞUL GEBELİKLER RİSKLİ MİDİR?

Maternal morbidite çoğul gebeliklerde tekil gebeliklere göre 7 kez artmış, perinatal mortalite ikizlerde 4 kez, üçüzlerde 6 kez artmıştır, "cerebral palsy" ikizlerde %1.5'lere, üçüzlerde %8'lere ulaşmaktadır.² Çoğul Gebelikte Doğum Bilgilerininre bakarsak,

Üçüz: Sıklığı 1:3247 , doğum 32 Hf+5g , ağırlığı 1665 gr olması beklenmektedir.

Dördüz: Sıklığı 1:81186, doğum 28Hf+6g, ağırlığı 1076 gr olması beklenmektedir.

Morbidite Beklentisi: IVF 3057 tekil ve 1241 ikiz tüp bebek gebeliklerinde (spontan gebeliklere göre) tekillerde perinatal mortalite x2.6 kez, 33 hafta öncesi doğum x3.5 kez, sezaryen doğum x1.7 kez olmaktadır.

ikizlerde sezaryen doğum oranında x1.4 kez artış olur. Erken doğum ve morbidite oranı benzerdir.³

Çoğul Gebelik Prognozu: Perinatal mortalite üçüzlerde %6, dördüzlerde %19 iken RDS sıklığı ise üçüzlerde %52, dördüzlerde %81 bulunmuştur.⁴

Tekillerde Prognozu gelince; 107'si nedeni belirlenemeyen infertilite, 118 IVF yada ICSI gebeliği (Finlandiya) incelenmiş ve tekiller arasında düşük doğum tartısı, prematürite ortalama doğum ağırlığı, doğumdaki gebelik haftası, majör konjenital malformasyon, morbidite farksız bulunmuştur.⁵ Bu durumun materna prognozu etkilemesi de beklenmektedir. Gebeliğe bağlı hipertansiyon infertilite topluluğunda daha fazla (p<0.05), ikizlerde obstetrik prognoz (IVF yada spontan) farksızdır.⁶

NEONATAL PROGNOZ

Neonatal Prognozu gelince IVF bebeklerinde (frozen embriyo dahil) spontan gebeliklere göre anomali oranı ve psikomotor gelişim bozukluğu artmamıştır.⁷

1756 doğumdan olan 2245 bebek incelendiğinde (24.3% ikiz ve 1.8% üçüz)

IVF olgularında prematürite 23.8% (7.5% tekil, 41.2% ikiz ve diğer 93.5%'si üçüzdür), 2500 gr altında düşük doğum tartılı %23.6 (7% tekil, 42.2% ikiz ve 87.1% üçüz) bulunmuştur.⁸ Perinatal mortalite IVF grubunda 21.8% kontrol grubunda ise 17.4% saptanmıştır. Genetik anomali dağılımında fark yoktur. Sonuçta, morbidite ve mortalite IVF bağıntılı değil, çoğul gebelik ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.⁸

IVF olgularında (spontan gebeliklere oranla) preterm olgular x5.6, "very low birth weight" bebekler x6.2, neonatal morbidite x2.4, düşük doğum tartılı bebek x9.8, hospitalizasyon süresi x3.2 bulunmuştur (Finlandiya-bir hastane kayıtları).⁹

Hangi ART daha güvenlidir? IVF ve ICSI bebekleri arasında perinatal gidiş ve genetik açıdan fark bulunmamaktadır.¹⁰ ART uygulaması ile fetal malformasyon yada prognoz açısından fark saptanmamaktadır.¹¹

Ovülasyon indüksiyonu güvenilirliği nedir? IVF olgularında prematürite, düşük doğum tartılı doğumlar, perinatal morbidite-mortalitenin fazlalığı bilinmektedir. Hemen hepsi çoğul gebelik ile ilişkilidir.¹²

2840 ICSI ve 2955 IVF olgusu içinde malformasyon: IVF'de: 3.8% ICSI'de: 3.6%, prematürite için ise IVF'de: 31.8% ICSI'de: 29.3%.¹³

1293 ICSI'den (bunların içinde frozen embriyolar da var) oluşan 1192 bebek incelenmiş: Malformasyon oranı 7.3%, Prenatal karyotip anomalisi 2.7%. IVF ve ICSI olguları arasında bir fark yok, yani sperm kalitesi, yapısı ve orijini etkili değil.¹⁴

Mültisentrik-prospektif-kohort çalışmaya göre Majör malformasyon ICSI olgularında (n: 2140) %8.6, kontrol grubunda (n: 30 940) %6.9 (RR:1.25, CI: 1.11-1.40). ICSI abortuslarında (IVF ve spontan gebeliklere göre) majör fetal malformasyon daha fazla bulunmuştur.¹⁵

PGD riskli midir? PGD yapılan 109 olgu bebeğinde 6 aylık olduklarındaki muayene ve anamnezde normal popülasyondan farklı hiçbir bulguya rastlanmamıştır (doğum tartısı, gebelik haftası, perinatal morbidite ve mortalite, doğumsal defektler, gelişimsel parametreler).¹⁶ PGD yapılan 109 olgu bebeğinde 6 aylık olduklarındaki muayene ve anamnezde normal popülasyondan farklı hiçbir bulguya rastlanmamıştır (doğum tartısı, gebelik haftası, perinatal morbidite ve mortalite, doğumsal defektler, gelişimsel parametreler).¹⁷

FETAL REDÜKSİYON

İkizlerin perinatal mortalite ve morbiditesinde mültifetal redüksiyon sonrası olması yada spontan ikiz olması arasında fark yoktur.¹⁸

IVF ve spontan gebelikler karşılaştırıldığı bir çalışmada, 40 IVF ve 80 spontan ikizden –prematürite (p=0,03),

- ortalama doğum ağırlığı azlığı (p<0,01), –düşük doğum tartılı bebek doğum oranı (p<0,003) IVF'de daha fazla bulunmuş, IVF olgularında

- Perinatal morbidite ve oksijen tedavisi (p<0,007)–mekanik ventilatör kullanımı (p<0,05) daha fazla saptanmıştır. Sonuç: IVF bebekleri aynı koşullarda görünseler de daha fazla bakım görmektedir.¹⁹ IVF olgularında genel popülasyona göre doğum tartısı daha düşük (%37) daha fazla ikiz (%30) ve daha fazla preterm doğum (%20) olsa da (p<0.05) IVF bebeklerinin daha ilerideki gelişimsel parametrelerinde farklılık olmamakta, IVF bebeklerinin farklı bir özelliği kalmamaktadır.²⁰ Frozen embriyo ile elde edilen IVF gebeliklerinde gebelik prognozu diğer IVF'lerden farklı değildir.²¹

DONOR OOSİTİNDE DURUM NEDİR?

51 donör oositli IVF'den 61 bebek ile 97 standart IVF'den 129 bebek incelendiğinde:

- ilk trimester kanaması, doğum tartısı ve gebelik süresi farksız,
- gebeliğe bağlı hipertansiyon, sezaryen oranı, antenatal hospitalizasyon donör oositli IVF olgularında oran yüksek,
- perinatal mortalite %3.3'e %0 klasik IVF lehine.

Sonuç: oosit donasyonu ile daha riskli gebelikten söz edilse de kolaylıkla altından kalkılabilir sorunlar nedenli iyi bir gebelik prognozu beklenmektedir.²²

Eğer IVF gebeliklerinin grupları iyi karşılaştırılır, tamamen benzer gruplar seçilirse, neonatal morbidite, gebelik prognozu açısından farklı olmamaktadır. Ancak sezaryen oranları malesef farklı olmaktadır.²³

PREMATÜRİTENİN ÖNEMİ Preterm bebeklerde organ matürasyonunun yetersizliği, NICU bakımı ve eğitilmiş kişiler, pahalı tedavi yöntemleri gerekebilir. Serebral palsi, mental retardasyon, kronik akciğer hastalıkları, görme-ışıtme kayıpları olabilir.²⁴

Preterm bebeklerde organ matürasyonunun yetersizliği, NICU bakımı ve eğitilmiş kişiler

pahalı tedavi yöntemleri, "Cerebral palsy", mental retardasyon, kronik akciğer hastalıkları, görme-ışıtme kayıpları olabilir.²⁵

PREMATÜRİTENİN ÖNEMİ

Amerikada fetomaternal sağlık için 23-28 milyar USD harcanmaktadır.

Bunun 10,2 milyar USD kısmı yenidoğanlara -%57'si olguların %10'unu yapan pretermier için-yönlendirilmiştir.²⁶ 35 haftalık bir bebeğin masrafı, 38 haftalık bir bebekten en az 10 kat daha fazladır. 29 haftalık bir bebeğin masrafı 35 haftalığa göre 10 kat fazladır (yani 38 haftalığın en az 100 katı fazla). (\$49,540 vs. \$4,733). 1500-2500gr bebeklerin masrafı normal bir bebeğin 47 katıdır.²⁶

25-38 haftalık doğumlarda, RDS, mekanik ventilasyon gerekliliği, hastanede kalış süresi ve ücretlendirmesi ile bebeğin gebelik haftası ve kilosu ters orantılıdır. 25 haftalık bir bebek için 202 700 USD, 36 haftada 2 600 USD, 38 haftada 1 100 USD düzeyine inmektedir. Başka bir deyişle, 500-700 gr bebek için 224 400 USD, 2250-2500 gr için 4 300USD ve 3kg üstü için 1000 USD kadardır.²⁷ Prematürite ilk ay bebek ölümlerinin %23 ile en sık nedenidir. 2000 yılında prematür bebek başına 58 000 USD ödenmişken, aynı dönemde normal bir bebek için 4 300 USD ödeme yapılmıştır. ABD'de 1990'a göre 2000 yılında çoğul gebelik %35 artmıştır.²⁸

IVF'de 3 yerine 2 embriyo transferi uygulaması -üçüz gebeliklerin artmış morbiditesi nedenli- kabul edilmiştir (Rotterdam).²⁹ Kontrollü randomize prospektif bir çalışmada, mültifetal redüksiyon ile IVF üçüzlerinin gebelik gidişleri uygun hale getirilebilmekte olduğu sonucu ortaya çıkmıştır.³⁰

Çalışmalar göstermektedir ki 2 ET ile hem take-home-baby oranında önemli bir azalma olmayacak, hem de ART nedenli beklenen morbidite ve mortalite artışı hemen hemen olmayacaktır.

İkinci bir seçenek olarak yapılabilen mültifetal redüksiyon kimi ailelerce pek de kabul görmeyen yoldur.

IVF olgularında sezaryen yapma eğilimi de daha fazladır: %71.7 vs %44.7.³¹ Hastanın baskısı ve mutlak gebelik isteği yanında ART uygulayıcısı ise çok sayıda embriyo transferi yapmaktadır.

SONUÇ

Perinatolog, mültifetal redüksiyon yaparak, Aile ve hekimin telaşesi nedeniyle sezaryen oranı artırılarak, neonatolog ise prematürite ile savaşım nedenli fazla bakım gerekliliği ve NICU harcaması ile ART gebelikleri daha pahalı olmaktadır (!)

Kaynaklar

1. Med J Aust. 2003 Mar 17;178(6):258-61.
2. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003 Apr;17(2):309-29
3. Am J Obstet Gynecol. 1999 Sep;181(3):688-95.
4. J Perinat Med. 2003;31(3):242-50
5. Hum Reprod. 2002 Jul;17(7):1755-61.
6. Hum Reprod. 2002 Jul;17(7):1755-61.
7. Int J Technol Assess Health Care. 1999 Winter;15(1):52-65
8. Hum Reprod. 1999 Jul;14(7):1896-902
9. Hum Reprod. 2002 May;17(5):1391-8.
10. J Assist Reprod Genet. 1999 May;16(5):221-32.

11. Hum Reprod. 2000 Apr;15(4):935-40.
12. Hum Reprod Update. 2002 Mar-Apr;8(2):117-28
13. Hum Reprod. 2002 Mar;17(3):671-94
14. Hum Reprod. 2000 May;15(5):1189-94
15. Reprod Biomed Online. 2002 Sep-Oct;5(2):171-8
16. Pediatrics. 2000 Oct;106(4):650-3
17. Pediatrics. 2000 Oct;106(4):650-3.
18. Hum Reprod. 1999 May;14(5):1338-40.
19. Hum Reprod. 1998 Jun;13(6):1702-5.
20. J Perinatol. 1997 Nov-Dec;17(6):473-6.
21. Hum Reprod. 1997 Aug;12(8):1819-25.
22. Hum Reprod. 1998 Feb;13(2):483-90
23. Fertil Steril. 1997 Jun;67(6):1077-83.
24. <http://southflorida.sun-sentinel.com/careers/vitalsigns/partfolder/xiii04premee.htm>
25. <http://southflorida.sun-sentinel.com/careers/vitalsigns/partfolder/xiii04premee.htm>
26. http://www.managedcaremag.com/archives/0111/0111.peer_highrisk.html
27. Obstet Gynecol. 2003 Sep;102(3):488-92
28. http://www.modimes.org/files/pm_launch_factsheet.doc
29. Fertil Steril. 1997 Feb;67(2):290-5
30. Am J Obstet Gynecol. 1994 Mar;170(3):874-9.
31. Ceska Gynekol. 2000 Dec;65 Suppl 1:24-9