

# فرآیند بلوغ در کودکان حاصل روش‌های کمک باروری: یک مطالعه مروری

دکتر میترا صوابی اصفهانی<sup>۱</sup>، مریم حیدری سروسستانی<sup>۲</sup>، فاطمه مختاری<sup>\*۲</sup>

۱. استادیار گروه مامایی و بهداشت باروری، مرکز تحقیقات مراقبت‌های پرستاری و مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
۲. دانشجوی دکتری تخصصی بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۰۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۲/۰۷

## خلاصه

**مقدمه:** کیفیت بلوغ می‌تواند سلامت جنسی و باروری فرزندان را تحت تأثیر قرار دهد. شواهد محدودی در مورد خطرات مرتبط با استفاده از روش‌های کمک باروری (ART) بر فرآیند بلوغ وجود دارد. مطالعه مروری حاضر با هدف بررسی فرآیند بلوغ در کودکان حاصل ART انجام شد.

**روش کار:** در این مطالعه مروری جهت یافتن مقالات مرتبط با موضوع فرآیند بلوغ در کودکان حاصل ART، پایگاه‌های اطلاعاتی Web of Science، Scopus، Proquest و Pubmed و پایگاه‌های فارسی SID و Magiran و موتور جستجوی Google Scholar برای یافتن مطالعات منتشر شده در بازه سال‌های ۱۹۷۰-۲۰۲۲ با استفاده از کلمات کلیدی انگلیسی: Intracytoplasmic. In vitro fertilisation, Assisted Reproductive Technology, adolescent و Tanner. puberty, sperm injection و معادل فارسی آنها شامل: روش‌های کمک باروری، لقاح داخل آزمایشگاهی، تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم، بلوغ، تانر و نوجوان جستجو شدند. **یافته‌ها:** در مجموع از بین ۱۴۳۸ مقاله یافت شده، ۱۰ مقاله واجد شرایط پژوهش بود و برای این مطالعه انتخاب شدند. شیوع اختلالات بلوغ در کودکان ART در مقایسه با کودکان حاصل بارداری نرمال تفاوتی نداشت. مراحل تانر، رشد استخوانی، وضعیت هورمونی در بین نوجوان حاصل ART مشابه جمعیت نرمال بود، اگرچه دختران حاصل ART در معرض بلوغ زودتر و پسران در معرض تفاوت اندک در هورمون‌های جنسی در مقایسه با کودکان حاصل بارداری نرمال بودند.

**نتیجه‌گیری:** اگرچه بسیاری از مطالعات تفاوت قابل توجهی در فرآیند بلوغ نوجوانان ART در مقایسه با دیگر نوجوانان نشان نداد، اطلاعات در مورد پیگیری طولانی‌مدت محدود است. بنابراین پیگیری طولانی‌مدت کودکان ART تا زمان تکمیل بلوغ به تفکیک جنسیت کودک و روش‌های کمک باروری ضروری است.

**کلمات کلیدی:** بلوغ، تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم، روش کمک باروری، لقاح داخل آزمایشگاهی، نوجوان

\* نویسنده مسئول مکاتبات: فاطمه مختاری؛ دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران. تلفن: ۰۲۱-۳۷۹۲۷۶۰۶؛ پست الکترونیک: mokhtari@nm.mui.ac.ir

## مقدمه

یک سری مراحل است که از رحم شروع می‌شود و در طول دوره نوزادی ادامه می‌یابد. بلوغ از نظر فیزیولوژیکی بین ۱۳-۸ سالگی در دختران و ۱۴-۹ سالگی در پسران شروع می‌شود (۱۲). شروع و پیشرفت بلوغ تحت تأثیر عوامل ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی تعیین می‌شود و تحت تأثیر عوامل بیرونی مانند تأثیرات محیطی، شیمیایی، تغذیه‌ای و فرهنگی قرار می‌گیرد (۱۳).

رشد بلوغ توسط محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد (محور HPG) کنترل می‌شود. این محور در اوایل زندگی جنینی ایجاد می‌شود و در تمام دوران بارداری و در سال اول زندگی فعال است (۱۴، ۱۵). در نتیجه، محور HPG به‌طور بالقوه می‌تواند تحت تأثیر شرایط قبل و اوایل پس از تولد برنامه‌ریزی شود؛ به‌عنوان مثال قرار گرفتن در معرض یک محیط داخل رحمی مضر ممکن است منجر به محدودیت رشد جنین (FGR<sup>۵</sup>) شود (۱۶، ۱۷) و بر توسعه محور HPG و بیداری مجدد آن در دوران بلوغ تأثیر بگذارد. در همین راستا در مطالعه تارکگلدی و همکاران (۲۰۱۶)، یکی از عوارض استفاده از تکنولوژی کمک باروری، افزایش احتمال محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR) ذکر شده بود (۱۸). اکثر کودکان FGR در دوران نوزادی رشد قابل توجهی از خود نشان می‌دهند که ممکن است با افزایش فراهمی زیستی هورمون جنسی از طریق تغییر در متابولیسم چربی و مقاومت به انسولین، بر محور HPG و رشد بلوغ تأثیر بگذارد (۱۹، ۲۰). همچنین مطالعات نشان داده‌اند وزن کم هنگام تولد یا سن کوچک برای بارداری (SGA<sup>۶</sup>) با سن زودتر در قاعدگی مرتبط است (۲۱-۲۳).

علی‌رغم افزایش قابل توجه استفاده از این روش‌ها در ۲۵ سال گذشته، هنوز نگرانی‌هایی در مورد استفاده از این تکنیک و امکان انتقال صفات ژنتیکی نامطلوب به‌دلیل استفاده از اسپرم‌های نامطلوب که ممکن است منجر به ناهنجاری‌های ژنومی یا فنوتیپی در نتایج شود و سلامت فرزندان و باروری آینده آنها را تحت تأثیر قرار دهد، وجود دارد (۲۴). این نگرانی‌ها از این تصور ناشی

در طول سه دهه اخیر استفاده از روش‌های کمک باروری (ART) افزایش یافته است. آمارها نشان داده‌اند بین سال‌های ۲۰۱۸-۱۹۷۸ بیش از ۸ میلیون تولد در سراسر جهان با استفاده از روش کمک باروری (ART<sup>۱</sup>)؛ که عمدتاً شامل لقاح آزمایشگاهی (IVF<sup>۲</sup>) و تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI<sup>۳</sup>) می‌شود، حاصل شده‌اند (۴-۱). محیط زندگی انسان به‌ویژه در دوره‌های بحرانی رشد انسان، از جمله دوره پیش از لقاح که در آن برنامه‌ریزی اپی‌ژنتیکی گسترده انجام می‌شود، پیامدهای طولانی‌مدتی برای رشد آینده دارند و در نتیجه بر سلامت بعدی تأثیر می‌گذارند (۷-۵)، اما پاسخ به این سؤال که آیا استفاده از ART پیامدهایی برای رشد انسان و سلامت بلندمدت او دارد، هنوز ناشناخته است. تعداد فزاینده‌ای از شواهد نشان می‌دهد که لقاح از طریق تولید مثل با کمک پزشکی (MAR<sup>۴</sup>) بدون خطر نیست. با توجه به اینکه MAR نسبتاً جدید است و دوره نگاه به گذشته ما کوتاه است، شواهد محدودی در مورد خطرات بلندمدت مرتبط با این روش‌ها، هم برای مادر و هم برای کودک وجود دارد (۸). اگرچه مطالعات متعددی در رابطه با پیامدهای ART انجام شده است، اکثر مطالعات بر روی افزایش نرخ تولد زنده متمرکز بودند و در سال‌های اخیر توجه و تمرکز مطالعات عمدتاً بر شناسایی و کاهش اثرات نامطلوب ART بر افزایش سطح سلامت مادران و فرزندان معطوف شده است (۹). با این وجود اکثر مطالعات بر روی کودکان انجام شده است. حال که تعداد زیادی از کودکان حاصل از ART در سنین نوجوانی و جوانی قرار دارند (۱۰)، نیاز به بررسی پیامدهای طولانی‌مدت حاصل از ART در مراحل بعدی زندگی از جمله بلوغ این کودکان است.

بلوغ، دوره حساسی از زندگی است که با ظهور و رشد تدریجی خصوصیات جنسی ثانویه مشخص می‌شود که در نهایت منجر به بلوغ کامل جنسی و توانایی تولید مثل می‌شود (۱۱). بلوغ یک رویداد واحد نیست، بلکه تکمیل

<sup>1</sup> Assisted reproductive technology

<sup>2</sup> in vitro fertilization

<sup>3</sup> intracytoplasmic sperm injection

<sup>4</sup> medically assisted reproduction

<sup>5</sup> Fetal Growth Restriction

<sup>6</sup> Small for Gestational Age

ارتباط با سلامت فرزندان حاصل ART انجام شده است، با توجه به پراکندگی و مشاهده تناقض بین یافته‌های مطالعات در ارتباط با سلامت فرآیند بلوغ در این کودکان، مطالعه مروری حاضر با هدف بررسی فرآیند بلوغ در کودکان حاصل استفاده از روش‌های کمک باروری انجام شد.

## روش کار

این مطالعه مروری با هدف بررسی فرآیند بلوغ در کودکان حاصل روش‌های کمک باروری انجام شد. جهت یافتن مقالات مرتبط، پایگاه‌های اطلاعاتی Web of Science، Scopus، Proquest و Pubmed و پایگاه‌های فارسی SID و Magiran و موتور جستجوی Google Scholar برای یافتن مطالعات منتشر شده با استفاده از کلمات کلیدی مرتبط جستجو شدند. جهت دستیابی به تمام مقالات انگلیسی و فارسی مورد نظر از کلیدواژه‌های فارسی: ناباروری، ناباروری مردان، ناباروری زنان، فناوری کمک باروری، لقاح داخل آزمایشگاهی، تزریق اسپرم داخل سیتوپلاسمی، بلوغ، تانر، نوجوان، کارآزمایی بالینی، مورد-شاهدی، مرور سیستماتیک و معادل انگلیسی آنها شامل: Male Infertility، Assisted Female Infertility، Infertility In vitro، Reproductive Technology، Intracytoplasmic sperm fertilisation، adolescent Tanner puberty injection، Systematic Review، Clinical Trial، Case-Control و ترکیبی از این کلیدواژه‌ها در پایگاه‌های اطلاعاتی ذکر شده در بازه سال‌های ۲۰۲۲-۱۹۷۰ مورد جستجو قرار گرفتند. در آغاز لیستی از عناوین و خلاصه مقالاتی که توسط تیم تحقیق با کلید واژه‌های مذکور مورد جستجو قرار گرفتند، تهیه شد.

معیار اصلی ورود مطالعات در مطالعه مروری حاضر، انتشارات مقالات به زبان فارسی و یا انگلیسی بود که فرآیند و پیامدهای بلوغ در نوجوانان پسر و دختر حاصل از روش‌های کمک باروری را مورد بررسی قرار داده بودند. سایر معیارهای ورود به مطالعه شامل: مشخص بودن اهداف، روش کار، حجم نمونه، آنالیز و

می‌شوند که اسپرم تزریق شده توسط فرد مجری انتخاب می‌شود و مراحل فیزیولوژیک در آن حذف می‌شوند. حتی ممکن است پیامدهای طولانی‌مدت فرزندان به دلیل باروری ضعیف والدین باشد. از این رو پسران ICSI ممکن است در معرض خطر به ارث بردن اختلال عملکرد بیضه از پدران خود باشند (۲۵). پیش از این، شیوع بالاتری از ناهنجاری‌های تناسلی در کودکان ICSI (۲۶، ۲۷)؛ و کاهش سطح تستوسترون سرم در پسران ICSI ۳ ماهه نشان داده شده است (۲۸).

در همین راستا نتایج مطالعه هان و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد نوزادان ART که از انتقال جنین تازه متولد می‌شدند، در رحم و در چند هفته اول زندگی، کندتر رشد می‌کردند، اما پس از زایمان در مقایسه با دیگر کودکان رشد بیشتری نشان می‌دادند (۲۹، ۳۰). در مقایسه با فرزندان حاصل بارداری نرمال، فرزندان حاصل ART، از نوزادی تا اوایل نوجوانی کوتاه‌تر، سبک‌تر و لاغرتر بودند، اما با افزایش سن کودک، این تفاوت‌ها کاهش یافته بود. شیوع بالاتر چاقی در این کودکان در اوایل بزرگسالی گزارش شده بود (۳۱). نتایج چندین مطالعه نشان داد که این الگوی افزایش سریع وزن، قد یا BMI در اوایل زندگی با شروع زودتر بلوغ مرتبط بود (۳۲-۳۴).

تاکنون در بررسی‌ها برخی تفاوت‌های فیزیولوژیکی بین نوجوانان و بزرگسالان جوان که با ART تصور می‌شوند، مانند فشارخون (BP) مطرح شده است (۳۵)، اما مطالعات مختلف نتایج متناقضی از فرآیند بلوغ در این کودکان را گزارش کرده‌اند. به‌طور مثال نتایج مطالعه پیرا و همکاران (۲۰۱۷) افزایش سطح اینهیبین B را در پسران حاصل ICSI بین سن ۸ و ۱۴ سالگی نشان داد (۳۶)، در حالی که در مطالعه سونتاج و همکاران (۲۰۲۰) رشد بلوغ و سطوح هورمون‌های تولید مثلی تا حد زیادی بین نوجوانان در ICSI و نوجوانان در بارداری نرمال مشابه بود، اما تمایل به سطوح پایین اینهیبین B و همچنین سطوح به‌طور قابل توجهی بالاتر استرادیول و نسبت تستوسترون به استرادیول پایین‌تر در نوجوانان پسر حاصل ICSI در این مطالعه گزارش شده بود (۳۷). لذا اگرچه در سراسر جهان تاکنون مطالعات متعددی در

در نهایت ۶۴ مقاله به‌طور کامل بررسی شدند و پس از بررسی معیارهای ورود و خروج و ارزیابی کیفی مقالات، در نهایت ۱۰ مقاله مرتبط وارد مطالعه شدند و مورد نقد و بررسی قرار گرفتند (شکل ۱).

### یافته‌ها

در این مطالعه از بین مقالات جست‌وجو شده، ۱۰ مقاله مرتبط که تمامی اطلاعات مورد بررسی در چک‌لیست طراحی شده پژوهشگر را داشتند، وارد مطالعه شده و مورد نقد و بررسی قرار گرفتند. مشخصات مربوط به مقالات مورد بررسی در جدول ۱ ارائه شده است.

#### فرآیند بلوغ در فرزندان دختر حاصل ART:

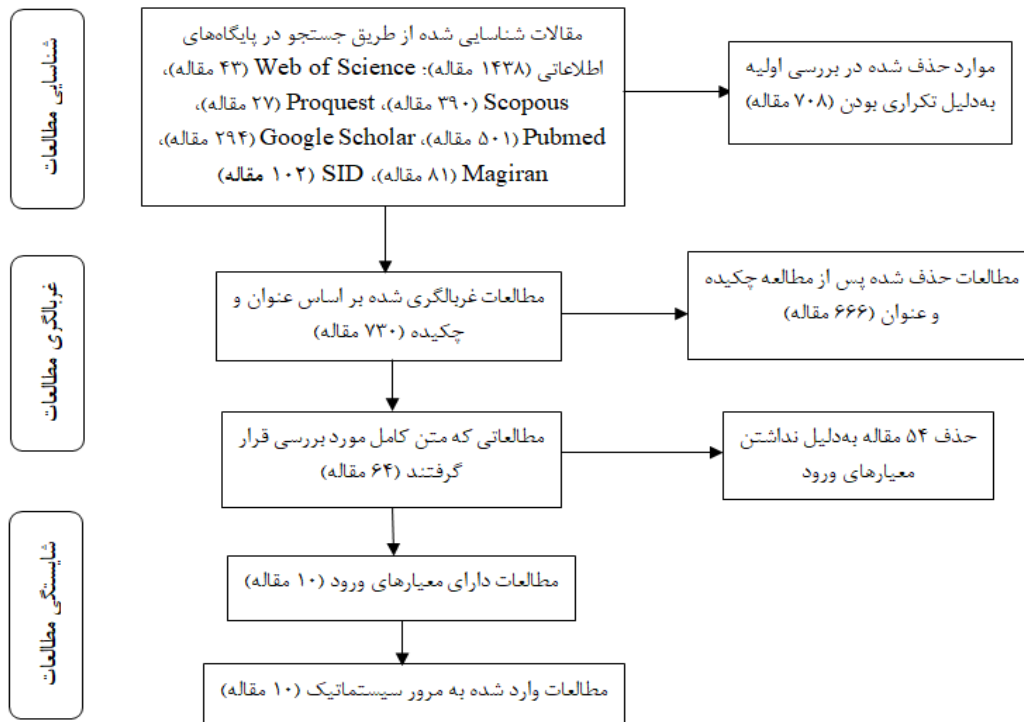
تاکنون تنها چند مطالعه محدود بر رشد بلوغ فرزندان حاصل از ART متمرکز شده است. به‌نظر می‌رسد سن استخوانی در دختران بلوغ با IVF در مقایسه با گروه کنترل غیر ART پیشرفته‌تر باشد (۳۸، ۳۹). نتایج نشان داده‌اند که کودکانی که با IVF باردار می‌شوند، ممکن است در معرض افزایش خطر فعال شدن زودرس غده آدرنال، علی‌رغم زمان طبیعی بلوغ باشند. بنابراین ممکن است افزایش LH و دهیدرو اپی آندروسترون سولفات (DHEAS<sup>2</sup>) در دخترانی که با IVF باردار شده‌اند، باعث پیشرفت سن استخوانی دختران شود. اما اینکه آیا این افزایش به‌دلیل درجه‌ای از محدودیت رشد در گروه IVF است یا اینکه به‌خودی‌خود ناشی از IVF است، تاکنون مشخص نشده است (۳۹، ۴۰). در حالی که در مطالعه آینده‌نگر در نوجوان تک‌قلو ICSI بلوغ مناسب با سن گزارش شد (۳۷).

نتیجه‌گیری مطالعات بودند. معیارهای خروج نیز شامل: محتوای متفاوت از اهداف مطالعه، مقالات ارائه شده در همایش‌ها، نامه به سردبیر و عدم امکان دسترسی به متن کامل مقالات مرتبط بود.

در ابتدا بر اساس استراتژی جستجو و کلیدواژه‌های مورد نظر، فهرستی از تمام مقالات موجود در پایگاه‌های اطلاعاتی نام برده تهیه شد. در ابتدا ۱۴۳۸ مطالعه که از لحاظ محتوا با هدف مطالعه حاضر مطابقت داشتند، یافت شد. عناوین مقالات جستجو شده توسط پژوهشگران بررسی و موارد تکراری حذف گردید. در مرحله بعد عنوان و چکیده ۷۳۰ مقاله باقی‌مانده بررسی و مقالات غیرمرتبط کنار گذاشته شدند. سپس متن کامل مقالاتی که به‌نظر می‌رسیدند مرتبط با موضوع مطالعه بودند (۶۴ مقاله)، با استفاده از چک‌لیست<sup>1</sup> STOBE مورد بررسی قرار گرفتند و در نهایت مقالاتی که حد نصاب نمره ارزیابی کیفی را دریافت کردند، وارد مطالعه مروری حاضر شدند. این چک‌لیست جنبه‌های مختلف روش‌شناسی از جمله اهداف مطالعه، حجم نمونه، روش نمونه‌گیری، نوع مطالعه، تعریف و اندازه‌گیری متغیرها، ابزار جمع‌آوری داده‌ها و تجزیه و تحلیل آماری را در برمی‌گیرد. این رتبه‌بندی از ۰ تا ۴۴ متغیر است که به سه نوع مطالعه با کیفیت پایین (۱۵/۵-۰)، کیفیت متوسط (۲۹/۵-۱۶) و کیفیت بالا (۴۴-۳۰) طبقه‌بندی می‌شود. بنابراین، مقالاتی که امتیاز ۱۶ یا بالاتر را کسب کردند، برای مطالعه مروری انتخاب شده و مورد بررسی قرار گرفتند. به‌منظور جلوگیری از سوگیری احتمالی، همه مراحل استخراج و بررسی منابع توسط دو پژوهشگر مستقل از یکدیگر انجام شد. در صورت وجود اختلاف نظر بین دو پژوهشگر، مقاله توسط نفر سوم مورد بررسی قرار می‌گرفت.

<sup>1</sup> Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

<sup>2</sup> Dehydroepiandrosterone Sulfate



شکل ۱- مراحل انتخاب و ورود مقالات به مطالعه

در مطالعه بلوا و همکاران (۲۰۱۲)، میانگین سنی در زمان قاعدگی و طول سیکل قاعدگی بین نوجوانان حاصل از ICSI و باردار نرمال مشابه بود (۴۱). نوجوانان ICSI و SC در هیچ یک از مراحل تانر تفاوت معنی‌داری نداشتند. همچنین نتایج نشان داد هیچ تفاوتی بین IVF و دختران شاهد از نظر الگوی چرخه قاعدگی، زمان خونریزی و شیوع دیسمنوره مشاهده نشد (۳۸). در مطالعه بیدان و همکاران (۲۰۱۱) نیز بزرگسالان جوانی که با IVF باردار شده بودند، ناهنجاری‌های بلوغ را نشان ندادند. نتایج این مطالعه همچنین نشان داد تشخیص‌های ناباروری با جنبه‌های خاصی از رشد بلوغ مرتبط بود؛ به‌عنوان مثال اندومترئوز با سن شروع قاعدگی رابطه معکوس داشت (۴۲). نتایج مطالعه بلوا و همکاران (۲۰۱۷) نشان داد تا حد زیادی سطوح هورمون‌های تولیدمثلی بین فرزندان ICSI با هم‌تایان SC خود مشابه بودند، همچنین در این مطالعه سطوح AMH، LH و FSH در دختران ICSI مشابه زنان باردار طبیعی بود. اگرچه نوجوانان دختر ICSI و SC عمدتاً از نظر میانگین سطوح استرادیول، تستوسترون و همچنین اینهیبین B مشابه

با این‌حال، در مطالعه بلوا و همکاران (۲۰۱۲) اگرچه رشد بلوغ تعیین شده توسط مراحل تانر و رشد دستگاه تناسلی و رشد موهای ناحیه تناسلی در فرزندان ICSI دختر شبیه به دیگر نوجوانان بود، رشد پستان در گروه دختران ICSI پیشرفت کمتری داشت. رشد کمتر پیشرفته پستان ممکن است ناشی از اختلال در فعالیت مجدد هیپوتالاموس در ترشح هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH<sup>1</sup>) باشد. از طرفی ممکن است اختلافات به دلیل اندازه کوچک‌تر مطالعات قبلی باشد؛ چراکه پیش از این، هیچ نشانه‌ای از بلوغ تأخیری در کودکان باردار شده با ICSI در مقایسه با سایر کودکان مشاهده نشد (۴۱)، اما در مطالعه بیدان و همکاران (۲۰۱۱) در میان دختران نوجوان، سن مادر با سن رشد پستان رابطه معکوس داشت (۴۲). همچنین سیلن و همکاران (۲۰۰۸) و ساکا و همکاران (۲۰۱۰) هیچ تفاوتی در مراحل بلوغ فرزندان IVF مانند رشد موهای ناحیه تناسلی در پسران و دختران با گروه کنترل SC گزارش نکردند (۳۸، ۴۴).

<sup>1</sup> Gonadotropin-releasing hormone



گلن<sup>۱</sup> بین مردان ICSI و گروه کنترل نرمال نشان نداد (۵۰).

در مطالعه بلوا و همکاران (۲۰۱۱) غلظت سرمی هورمون آنتی‌مولرین (AMH<sup>۲</sup>) و اینهیبین B (۴۱، ۴۵) و سطح تستوسترون بزاق صبحگاهی در پسران ICSI طبیعی بود (۵۱)، اما به‌صورت متناقض نتایج مقاله هارت و همکار (۲۰۱۳) و مطالعه سیلن و همکاران (۲۰۰۸) افزایش سطح DHEAS همراه با افزایش بروز بلوغ زودرس در کودکان متولد شده SGA حاصل از IVF و همچنین در پسران کم وزن، بدون وجود تفاوت در مرحله‌بندی Tanner را نشان دادند (۳۸، ۵۲)، اگرچه سایر مطالعات چنین ارتباطی را پیدا نکردند (۵۳، ۵۴) که ممکن است این تفاوت تحت تأثیر وزن هنگام تولد و الگوی رشد این گروه از کودکان اتفاق افتاده باشد، زیرا نتایج مطالعه آریس و همکاران (۲۰۲۲) نشان داد پسران با افزایش سریع وزن و قد در اوایل نوزادی، اواخر نوزادی و اوایل دوران کودکی، شروع بلوغ زودتر داشتند. به‌طور مشابه مطالعه آریس و همکاران (۲۰۲۲) بر روی کودکان آفریقایی-کارائیب نشان داد که افزایش وزن سریع از تولد تا ۶ ماهگی با حجم بیضه بالاتر در پسران نوجوان مرتبط است (۳۲). از طرفی به‌خوبی ثابت شده است که کودکانی که پس از ICSI متولد می‌شوند، در معرض خطر وزن کم هنگام تولد (۵۵، ۵۶) و ناهنجاری‌های تناسلی مانند هیپوسپادیاس و کریپتورکیدیسم هستند (۲۷، ۵۷)، از این رو می‌توانند در معرض خطر اختلال در اسپرماتوژنز در مراحل بعدی زندگی نیز باشند.

در مطالعه سونتاج و همکاران (۲۰۲۰) و بیدان و همکاران (۲۰۱۱) رشد بلوغ و سطوح هورمون‌های تولید مثلی مانند تستوسترون، FSH، LH، FAI و AMH در نوجوانان پسر ICSI و فرزندانش SC مشابه بود (۳۷، ۴۲). نتایج مطالعه سیلن و همکاران (۲۰۰۸) نیز سطوح مشابهی از LH، FSH، DHEAS و تستوسترون در پسران IVF و گروه شاهد نشان داد (۳۸). در مطالعه بلوا و همکاران (۲۰۱۱) پسران ICSI در بلوغ دارای سطوح تستوسترون مشابه با افراد کنترل شده طبیعی بودند.

بودند، اما نسبت تستوسترون به استرادیول به‌عنوان نشانگر فعالیت آروماتاز به‌طور قابل‌توجهی در دختران ICSI کمتر بود (۴۳). همچنین در مطالعه سیلن و همکاران (۲۰۰۸) مرحله بلوغ و سن قاعدگی در نوجوانان زن IVF و SC مشابه بود، اما دختران حاصل از IVF سطوح بالاتری از DHEAS را داشتند (۳۸) که می‌تواند نشان‌دهنده اختلال محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد باشد، در حالی که ساکا و همکاران (۲۰۱۰) هیچ تفاوتی در غلظت سرمی DHEAS، بین کودکان باردار شده با IVF و کودکانی حاصل بارداری نرمال شده بودند، گزارش نکردند. همچنین در این مطالعه تفاوت معنی‌داری در FSH و E2 بین دختران IVF و گروه شاهد وجود نداشت (۴۴).

#### فرآیند بلوغ در فرزندان پسر حاصل ART:

در مطالعه سیلن و همکاران (۲۰۰۸) اگرچه سن استخوانی در بلوغ دختران IVF افزایش یافته بود، اما در پسران در مقایسه با گروه شاهد بالا نبود (۳۸). مطالعات انجام شده بر روی پسران حاصل از ICSI نیز نشان داد هیچ تفاوتی از نظر فرآیند بلوغ بر اساس مراحل Tanner و سطوح هورمون‌های تولید مثلی با سایر پسران همسن وجود ندارد، موردی از بلوغ تأخیری در فرزندان ICSI وجود نداشت، همچنین اکثریت آنها اندازه بیضه و آلت تناسلی (۳۷، ۴۱، ۴۵، ۴۶) طبیعی داشتند، این در حالی است که مطالعات قبلی استفاده از درمان‌های کمک باروری را با کاهش کیفیت مایع منی و سطح تستوسترون پایین در پسران بزرگسال مرتبط می‌دانستند. بنابراین، انتظار می‌رود زمان بین اقدام به بارداری تا باردار شدن طولانی‌مدت والدین و استفاده از درمان‌های کمک باروری با تأخیر در رشد بلوغ همراه باشد (۴۷-۴۹).

در مطالعات متعدد در مقایسه با نوجوانان پسر در بارداری نرمال با پسران ICSI و IVF هیچ تفاوتی از نظر رشد موهای تناسلی و شرمگاهی و مراحل مختلف بلوغ (۳۸، ۴۲) و رشد اولیه بیضه (با اندازه‌گیری سرم اینهیبین B، هورمون ضد مولرین و اندازه بیضه (۴۱)، (۴۵) گزارش نشده بود. نتیجه مطالعه بلوا و همکاران (۲۰۱۶) نیز هیچ تفاوتی در میانگین حجم بیضه و نوع

<sup>1</sup> glans type

<sup>2</sup> Anti-Mullerian Hormone

با ICSI باردار شده‌اند، در مقایسه با همسالان حاصل بارداری نرمال، در معرض خطر بالاتری از غلظت کم اسپرم، تعداد کل اسپرم کمتر و تعداد اسپرم‌های متحرک پایین هستند (۵۰)، لذا ممکن است تفاوت در هورمون‌های تناسلی مردانه منجر به تغییر عملکرد بیضه شود (۳۷).

همچنین نتایج مطالعه هامود و همکاران (۲۰۱۰)، افزایش قابل توجه استرادیول و نسبت کمتر تستوسترون به استرادیول در نوجوانان پسر حاصل ICSI در مقایسه با افراد کنترل را نشان داد (۶۶). مطالعه مایو کای و همکاران (۲۰۰۷) نیز کاهش قابل توجه (۲۷٪) تستوسترون سرم و نسبت LH به تستوسترون بالاتر در پسران ICSI را گزارش کردند (۲۸). اگرچه مطالعات نشان دادند نسبت تستوسترون به استرادیول به‌عنوان یک نشانگر بالقوه اختلال عملکرد غدد جنسی در مردان است (۶۷)، در حال حاضر عواقب احتمالی برای موفقیت باروری بعدی تاکنون ناشناخته باقی مانده است. در مطالعه بلوا و همکاران (۲۰۱۹) نیز در نوجوانان مذکری که با ART باردار شدند، عملکرد غدد درون‌ریز جنسی در زمان بلوغ طبیعی بود، اما غلظت و کیفیت اسپرم در بزرگسالان جوان ICSI به‌طور قابل توجهی کمتر بود (۶۸)، لذا اگرچه تغییرات هورمونی ممکن است از پدرانشان به ارث رسیده باشد، اما می‌تواند به‌دلیل درمان هورمونی مادران و یا حاصل تکنیک‌های باروری با کمک مدرن باشد. به‌طور مثال در مطالعه جنسن و همکاران (۲۰۰۷) کیفیت اسپرم در مردان جوانی که مادرانشان برای بارداری تحت درمان هورمونی قرار گرفته بودند، کاهش یافته بود (۴۷).

به‌طور مشابه در مطالعه بلژیکی بلوا و همکاران (۲۰۱۶) در مورد کیفیت مایع منی در پسران جوان ICSI، میانگین غلظت اسپرم، تعداد کل اسپرم و تعداد کل اسپرم متحرک به‌طور قابل توجهی کمتر از همسالان غیر ART بود (۵۰). مطالعه برنتسن و همکاران (۲۰۱۹) دلیل کیفیت پایین مایع منی را به شیوع بالاتر نقایص مادرزادی، انتقال وراثتی کیفیت پایین مایع منی از پدران به فرزندان پسر و یا تغییر پروفایل‌های اپی‌ژنتیکی در کودکان حاصل ART نسبت دادند (۶۹).

نتایج این مطالعه نشان داد اکثر پسران ICSI افزایش سطح اینهیبین B را بین سن ۸ و ۱۴ سالگی نشان دادند (۵۱). به‌صورت متناقض در مطالعه بلوا و همکاران (۲۰۱۰) اکثر پسران ICSI افزایش قابل توجهی در سرم اینهیبین B داشتند، ولی در سن ۱۴ سالگی به مقادیر طبیعی برای وضعیت بلوغ برگشته بودند (۵۸).

به‌طور متناقض نتایج مطالعه مایو کای و همکاران (۲۰۰۷) تستوسترون سرم کمتر و نسبت LH به تستوسترون بالاتر در پسران ۳ ماهه پدران نابارور با ICSI در مقایسه با مردان حاصل بارداری نرمال را نشان داد، در حالی که این مقادیر در مردانی که با IVF باردار شده بودند، در مقایسه با نوجوانان حاصل بارداری طبیعی تفاوتی نداشت (۲۸)، اما بر اساس نتایج مطالعه گرومباچ (۲۰۰۵) می‌توان اعتبار سطوح تستوسترون تام سرم در طول ۳ ماه اول "کوچک بلوغ" را زیر سؤال برد، زیرا در آن سن، نه‌تنها زمان دقیق اوج هورمونی ناشناخته است (۵۹)، بلکه سطح تستوسترون تام سرم می‌تواند تحت تأثیر عوامل پری‌ناتال نیز قرار گیرد (۶۰).

اگرچه در مطالعه بلوا و همکاران (۲۰۱۰) سطح سرمی اینهیبین B (تستوسترون بزاق و اینهیبین B سرم بیانگر عملکرد سلول‌های لیدینگ و سرتولی) نوجوانان پسر در محدوده طبیعی بود (۵۸)، نتایج مطالعه کلمتی و همکاران (۲۰۲۲) در پسران حاصل ART و مطالعه سونتاج و همکاران (۲۰۲۰) در نوجوانان پسر ICSI، تمایل به سطوح پایین اینهیبین B را نشان دادند (۳۷، ۶۱). مطالعه بلوا و همکاران (۲۰۱۷) نیز به‌طور مشابه نشان داد فرزندان حاصل از ICSI در مقایسه با هم‌تایان SC خود به احتمال زیاد سطوح اینهیبین B زیر صدک دهم و سطوح FSH بالاتر از صدک ۹۰ داشتند. نتایج نشان داد سطوح LH، FSH و اینهیبین B به‌طور قابل توجهی با غلظت اسپرم و تعداد کل اسپرم مرتبط بود، اگرچه با سطح تستوسترون ارتباطی نداشت. بنابراین سطوح اینهیبین B زیر صدک ۱۰ و سطوح FSH بالای صدک ۹۰ پیش‌بینی‌کننده کیفیت پایین مایع منی است (۴۳). به‌طور خاص، اینهیبین B همبستگی مثبت و گنادوتروپین‌ها همبستگی منفی با غلظت، تعداد کل و حرکت اسپرم و حجم بیضه داشتند (۶۵-۶۲). مردانی که

جدول ۱- مشخصات مقالات مورد بررسی

نویسنده / سال / رفرنس	نوع پژوهش	هدف پژوهش	تعداد نمونه	ابزار پژوهش	نتیجه
سانتگ و همکاران (۲۰۲۰) (۳۷)	مطالعه کنترل شده آینده‌نگر	بررسی تفاوت فرآیند بلوغ و وضعیت هورمون‌های تولید مثلی در دوران نوجوانی بین تک‌قلوهای حاصل درمان ICSI با بارداری نرمال	۲۷۴ نوجوان تک‌قلو ICSI (۱۴۱) دختر، ۱۳۳ (پسر) و ۲۷۳ حاصل بارداری نرمال (۱۴۲) دختر، ۱۳۱ (پسر)	رشد بلوغ با مرحله‌بندی Tanner (بلوغ پستان، رشد موهای تناسلی و شرمگاهی)، سن قاعدگی و سطوح هورمون‌های تولید مثل در نوجوانان با میانگین سنی ۱۶/۵ سال	تشابه فرآیند بلوغ و سطح هورمون‌های تولید مثلی در نوجوانان حاصل ICSI و بارداری نرمال علی‌رغم سطوح پایین‌تر اینهیبین B و سطوح بالاتر استرادیول و نسبت تستوسترون به استرادیول پایین‌تر در نوجوانان پسر حاصل ICSI
کلمیت و همکاران (۲۰۲۲) (۶۱)	کوهورت	بررسی اختلال بلوغ در کودکان ART	۱۲۲۳۲۱ تک‌قلو حاصل ART و ۶۵۷۶۴۱۰ تک‌قلو بارداری نرمال	طبقه‌بندی بین‌المللی بیماری‌ها و مشکلات بهداشتی مرتبط با کد: ICD-9/ICD-10	شیوع بالاتر بلوغ زودرس در دختران و بلوغ دیررس در پسران حاصل ART
کلین و همکاران (۲۰۰۸) (۳۸)	کوهورت گذشته‌نگر	بررسی اثرات بلندمدت تحریک هورمونی بر فرزندان ART، بلوغ در تک‌قلوهای ۱۸-۸ ساله IVF و افراد شاهد	۲۳۳ نوجوان IVF (۱۱۵) پسر و ۱۱۸ دختر) و ۲۳۳ نوجوان در گروه کنترل	بررسی آنتروپومتریک، مرحله بلوغ بر اساس طبقه‌بندی تانر، سن قاعدگی و ویژگی‌های سیکل قاعدگی و سن استخوان (با استفاده از رادیوگرافی دست چپ، استانداردهای Greulich و Pyle) و سطح هورمون‌های جنسی (LH, FSH, testosterone, DHEAS)	تشابه سن بلوغ و مراحل قاعدگی بین دو گروه مورد مقایسه علی‌رغم افزایش سن استخوانی و افزایش غلظت DHEAS و LH در دختران حاصل IVF
ارنست و همکاران (۲۰۱۹) (۷۰)	کوهورت Danish National Birth Cohort (DNBC)	بررسی تأثیر باروری والدین (مدت زمان اقدام تا باردار شدن و استفاده از روش‌های پزشکی برای بارداری (IVF, ICSI) و استفاده از درمان‌های تحریک تخمدان یا القای تخمک‌گذاری با یا بدون تلقیح داخل رحمی) بر بلوغ فرزندان	۱۵۸۱۹	سیستم امتیازدهی تانر، زمان قاعدگی، اولین انزال، تغییرات صدف موهای زیر بغل و آکنه	عدم تأثیر مدت ناباروری و استفاده از روش‌های پزشکی برای بارداری والدین بر میانگین سنی بلوغ و زمان‌بندی کلی و مراحل بلوغ در پسران و دختران
بیدون و همکاران (۲۰۱۱) (۴۲)	مقطعی Cross-sectional	بررسی فرآیند بلوغ در نسل اول بزرگسالان جوان (۲۶-۱۸ ساله) متولد شده در نتیجه IVF	۱۶۶ نفر (۷۱) پسر و ۹۵ دختر)	بررسی ویژگی‌های جمعیت شناختی، بالینی و اندازه بدن در رابطه با بلوغ با استفاده از پرسشنامه اصلی PHDCN (خودگزارشی)	عدم وجود اختلال در فرآیند بلوغ از جمله سن شروع بلوغ در جوانان حاصل IVF
بلوا و همکاران (۲۰۱۲) (۴۱)	کوهورت	بررسی بلوغ در فرزندان حاصل ICSI	۲۱۷ تک‌قلو ICSI (۱۱۶) پسر و ۱۰۱ دختر)، ۲۲۳ نفر گروه کنترل (۱۱۵) پسر و ۱۰۸ دختر)	سیستم امتیازدهی تانر، سن شروع قاعدگی	تشابه میانگین سن قاعدگی بین دو گروه و پیشرفت کمتر رشد پستان در زنان ICSI در مقایسه با همسالان SC
بلوا و همکاران (۲۰۱۷) (۷۱)	کوهورت	مقایسه سطح هورمون‌های تولیدمثلی (LH, FSH) اینهیبین B و تستوسترون در فرزندان پسر ICSI به‌دلیل ناباروری مردانه با همسالان متولد شده حاصل لقاح خودبه‌خود	۵۴ نفر حاصل ICSI و ۵۷ نفر حاصل بارداری نرمال	بررسی نمونه خون هورمون‌های تولید مثلی: FSH, LH, تستوسترون و اینهیبین B و پارامترهای نمونه اسپرم	احتمال بیشتر بروز مقدار اینهیبین B پایین (کمتر از صدک ۱۰) و سطح بالای FSH (بالاتر از صدک ۹۰) در مردان ICSI
بلوا و همکاران (۲۰۱۰) (۵۸)	کوهورت آینده‌نگر	بررسی عملکرد غدد جنسی و ارزیابی خطر اختلال عملکرد بیضه در پسران ICSI	۵۰ نوجوان پسر ICSI	اندازه‌گیری اینهیبین B سرم (به‌عنوان یک نشانگر برای اسپرم‌زایی)	افزایش قابل توجه اینهیبین B سرم در اکثر پسران ICSI و رسیدن آن به مقادیر نرمال در سن ۱۴ سالگی



عدم تفاوت معنادار بین میانگین سطح تستوسترون پسران ICSI و SC و عدم تفاوت معنادار سطح تستوسترون در گروه ICSI بین پسران با و بدون پدران مبتلا به اولیگواسپرمی شدید	سطح تستوسترون بزاق صبحگاهی و اطلاعات کلینیکی (قد، وزن، BMI و مراحل تانر)	۵۸ نوجوان پسر ICSI و ۶۲ پسر حاصل بارداری نرمال	ارزیابی خطر بالقوه اختلال عملکرد غدد جنسی در کودکان ICSI متولد شده از پدرانی با باروری به خطر افتاده	کوهورت آینده‌نگر	بلوا و همکاران (۲۰۱۱) (۵۱)
وجود اختلال جزئی در عملکرد سلول‌های لیدیک در پسران حاصل ICSI، میزان پایین‌تر سطح تستوسترون و بالاتر نسبت LH به تستوسترون در پسران ICSI در مقایسه با NC، سطح نرمال تستوسترون سرم و نسبت LH به تستوسترون در پسران حاصل IVF	اندازه‌گیری ویژگی‌های آنتروپومتریک و بررسی نمونه خون (inhibin B, LH, FSH, testosterone, SHBG) و اندازه‌گیری طول پنیس در سه ماهگی	۱۲۵ پسر حاصل ICSI، ۱۲۴ پسر حاصل IVF، ۹۳۳ پسر حاصل بارداری نرمال (NC)	ارزیابی خطر انتقال اختلال عملکرد بیضه از پدران به پسران در ۳ ماهگی پسران حاصل ICSI	کوهورت آینده‌نگر	مانوکای و همکاران (۲۰۰۷) (۲۸)

### بحث

استفاده از ART در سطح جهانی افزایش یافته است. ارائه ART باید در چارچوب اخلاقی مشخصی انجام شود تا از رفاه همه افراد ذینفع محافظت کند. یکی از مسائل مهم در سلامت فرزندان حاصل از ART، فرآیند بلوغ در این کودکان است؛ چراکه بلوغ یکی از مهم‌ترین نقاط عطف زندگی است و شامل تغییرات مهم بدن و فیزیولوژیکی از جمله جهش رشد بلوغ، تغییر در شکل بدن و عملکردهای فیزیولوژیکی است. اختلالات رشد بلوغ نه تنها بر بلوغ جنسی، بلکه بر قد بزرگسالان، تراکم توده استخوانی، سلامت باروری و روان‌شناسی در مراحل بعدی زندگی تأثیر می‌گذارد، لذا مطالعه حاضر با هدف ارائه یک مرور سیستماتیک از مقالات مربوط به فرآیند بلوغ در کودکان حاصل از ART طراحی شد.

نتایج حاصل از مرور متون نشان داد نوزادان حاصل از ART در مقایسه با نوزادان غیر ART در معرض خطر بیشتری برای تولد زودرس، وزن کم هنگام تولد، کوچک و بزرگ بودن برای سن حاملگی و مرگ پرناتال هستند (۷۲-۷۴). وزن کم هنگام تولد و SGA ممکن است فرزندان را مستعد چاق شدن یا چاقی بعدی کند و در نتیجه خطر شروع زودرس بلوغ را به‌ویژه برای کودکان دختر افزایش دهد. رشد سریع پس از تولد ممکن است در کودکانی که با ART باردار شده‌اند، شایع‌تر باشد و صرف‌نظر از علت، به‌نظر می‌رسد با شروع زودرس بلوغ مرتبط باشد (۷۵، ۷۶). نویل و همکار (۲۰۰۵) نیز بیان می‌کنند انتظار می‌رود استرس پرناتال در بارداری‌های IVF بیشتر از زایمان‌های

طبیعی باشد که آنها را در معرض خطر بیشتری برای پویبارک زودرس قرار می‌دهد (۷۷). استرس دوران بارداری ممکن است از طریق برنامه‌ریزی جنین به بلوغ زودتر مستعد شود که همچنین منجر به کوتاهی قد در بزرگسالی جوان می‌شود (۸). به‌طور کلی، اختلالات بلوغ ممکن است نشانه‌ای از یک بیماری زمینه‌ای باشد و تشخیص اینکه کدام اختلالات به درمان‌های هورمونی مناسب نیاز دارند، مهم است (۷۸).

همچنین نتایج چند مطالعه نشان داد بین شروع دیرتر بلوغ و اختلال در سلامت باروری در بزرگسالی با کاهش کیفیت مایع منی و زمان طولانی‌تر تا بارداری (TTP) ارتباط وجود دارد (۸۲-۷۹). نتایج مطالعات بر روی کودک ART و کودک طبیعی در دانمارک (۲۰۱۴-۱۹۹۴)، فنلاند (۲۰۱۴-۱۹۹۰)، نروژ (۲۰۱۵-۲۰۰۲) و سوئد (۲۰۱۵-۱۹۸۵) (۲۰۲۰) و همچنین مطالعه کلمیت و همکاران (۲۰۲۲) نشان دادند هم دختران و هم پسرانی که پس از ART متولد می‌شوند، خطر بیشتری برای اختلالات بلوغ دارند. این اثر برای هر دو جنس دختر و پسر مشابه بود، اما در دختران تشخیص مربوط به بلوغ زودرس (۶۶/۲٪) و در پسران بلوغ دیررس (۴۸/۸٪) مشکل عمده بودند (۶۱، ۸۳). یافته‌های مطالعه آریس و همکاران (۲۰۲۲) و مطالعه وی و همکاران (۲۰۲۱) و مطالعات مشابه نشان می‌دهد که رشد سریع‌تر در طول ۵ سال اول زندگی می‌تواند یک شاخص بالقوه برای شناسایی کودکانی باشد که احتمالاً شروع زودتر بلوغ را تجربه می‌کنند (۳۲، ۸۴). افزایش وزن و

<sup>1</sup> time to pregnancy

اختلال در عملکرد بیضه به فرزندان پسر که در نتیجه درمان متولد شده‌اند، وجود دارد (۵۲). در این رابطه نتایج نشان داد حذف‌های کروموزوم Y که شامل ژن‌های اسپرم‌ساز است، شایع‌ترین علت ژنتیکی ناباروری مردانه است (۸۹) و انتقال عمودی ریزحذف‌های کروموزوم Y از طریق استفاده از ICSI گزارش شده است (۹۰). نتایج مطالعات نشان داده‌اند که فرزندان حامله شده با ICSI ممکن است در مقایسه با کودکان SC در معرض افزایش خطر مداخلات جراحی، جراحی‌های دستگاه ادراری تناسلی، بیضه‌های نزول نکرده، بیماری‌های دوران کودکی، بستری شدن در بیمارستان و نیاز به درمان‌های پزشکی باشند (۹۳-۹۱)، اگرچه مطالعات متعدد نشان داده‌اند اساساً رشد غدد جنسی کودکان ART طبیعی است (۴۱، ۴۵، ۵۱، ۵۸). نکته مهمی که لازم است در بررسی نتایج مطالعات مدنظر قرار گیرد، آن است که به‌طور کلی مشخص شده است که والدینی که به‌دنبال درمان ناباروری و استفاده از روش‌های ART بوده‌اند، از نظر سن، ویژگی‌های باروری و سایر ویژگی‌های مهم با جمعیت بارور عمومی متفاوت هستند (۳۸). از این رو کاتفورد و همکاران (۲۰۱۸) پیشنهاد کردند لازم است مطالعاتی به بررسی این موضوع بپردازند که آیا خطرات بالاتر برای اختلالات بلوغ، به‌ویژه در میان پسران حامله ICSI، ممکن است با وراثت بین نسلی ناباروری مرتبط باشد؟ (۳۵). در همین راستا در مطالعه ارنست و همکاران (۲۰۱۹) هیچ تفاوتی در تکامل بلوغ بین کودکان متولد شده توسط والدین درمان نشده و تحت درمان شدید وجود نداشت، اگرچه آن‌ها در مقایسه با جمعیت نرمال، بروز بلوغ دیرتر در پسران و بلوغ زودرس در دختران تحت مطالعه در هر دو گروه کودکان متولد شده توسط زوج نابارور درمان نشده و تحت درمان را گزارش کردند (۷۰). بیدان و همکاران (۲۰۱۱)، سیلین و همکاران (۲۰۰۸) و ارنست و همکاران (۲۰۱۹) به‌طور مشابه موارد بلوغ تأخیری یا زودرس را در فرزندان حاصل از ART مشاهده نکردند و این‌گونه نتیجه‌گیری کردند که باروری والدین بر فرآیند بلوغ در نسل بعدی تأثیر نمی‌گذارد (۴۲، ۷۰، ۸۷).

BMI سریع‌تر در اواخر دوران نوزادی و اوایل کودکی، به‌ترتیب با زمان زودتر در شروع قاعدگی و رویش موی شرمگاهی همراه بودند (۲۹). با توجه به اینکه کودکان حاصل از ART در معرض SGa و وزن کم هنگام تولد هستند و از طرفی مطالعات نشان داده‌اند این کودکان اغلب در چند هفته اول زندگی کندتر رشد می‌کنند، اما پس از زایمان در مقایسه با نوزادان حاصل از بارداری نرمال تا سن مدرسه رشد بیشتری نشان می‌دهند، بنابراین به‌نظر می‌رسد سرعت رشد بالا بعد از زایمان یک ریسک فاکتور ابتلاء به بلوغ زودرس در این کودکان است (۸۵، ۸۶).

همچنین در مطالعه کلمتی و همکاران (۲۰۲۲) بروز اختلالات بلوغ بین کودکان متولد شده پس از IVF و ICSI تفاوت معنی‌داری نداشت، با این حال، در مقایسه با کودکان غیر ART، پس از تعدیل ویژگی‌های پس‌زمینه، ICSI با خطر بیشتری برای بلوغ دیررس همراه بود. IVF با افزایش خطر بلوغ زودرس در دختران و بلوغ دیررس در پسران همراه بود. بروز اختلالات بلوغ در میان کودکانی که با ART باردار شده بودند، پس از انتقال جنین تازه بیشتر از بعد از انتقال جنین منجمد بود. پژوهشگران معتقدند که علت ناباروری و وراثت ممکن است بدون توجه به جنسیت کودک در اختلالات بلوغ در این فرزندان نقش داشته باشد (۶۱). در حالی که در مطالعه ارنست و همکاران (۲۰۱۹) نه نوع کمک باروری و نه مدت زمان تا بارداری، ارتباط بالینی مهمی با زمان‌بندی کلی بلوغ و میانگین سن شروع بلوغ در پسران و دختران نداشت (۷۰). در مطالعات دیگر به‌صورت مشابه، میانگین سن قاعدگی و پوبارک در دختران صرف‌نظر از روش لقاح مشابه بود (۸۷، ۸۸). همچنین در مطالعه کلمتی و همکاران (۲۰۲۲) هیچ تفاوتی در بروز اختلالات بلوغ بر اساس علل ناباروری مشاهده نشد (۶۱). در میان روش‌های کمک باروری، ICSI عمدتاً جهت درمان ناباروری مردان استفاده می‌شود و پس‌رانی که با ICSI باردار می‌شوند، ممکن است اختلال عملکرد بیضه پدر خود را به ارث ببرند. از طرفی با توجه به سابقه اختلال در پارامترهای مایع منی در پدران فرزندان ICSI، نگرانی خاصی برای والدین از جهت انتقال ارثی

پیشنهاد می‌شود با توجه به تأثیر ژنتیک و محیط بر فرآیند بلوغ، مطالعات کوهورت به تفکیک روش‌های کمک باروری طراحی و اثرات آن بر فرآیند بلوغ ارزیابی گردد.

### نتیجه‌گیری

به‌طور کلی نتایج مطالعات نشان داد کودکانی که با ART باردار می‌شوند، شیوع بیشتری از اختلالات بلوغ نسبت به نوجوانان حاصل بارداری نرمال نداشتند. مراحل تانر، رشد استخوانی و وضعیت هورمونی در بین دختران نوجوان حاصل ART مشابه نوجوانان حاصل بارداری نرمال بود، اگرچه این دختران در معرض بلوغ زودتر بودند. اما نتایج به‌دست آمده تا امروز قادر به مشخص کردن این موضوع که آیا تفاوت‌های مشاهده شده در فرآیند بلوغ کودکان حاصل از ART، به‌دلیل عوامل زمینه‌ای مرتبط با ناباروری، عوامل درمانی، منشأ ژنتیکی کودکان، یا پیامدهای نامطلوب مامایی است یا مستقیماً در ارتباط با درمان فناوری کمک باروری است، نیست. از طرفی مکانیسم‌های ناباروری و شروع بلوغ پیچیده هستند و ART یک زمینه به‌سرعت در حال پیشرفت با گزینه‌های درمانی مختلف است و نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه است.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمامی نویسندگان مقالات که از نتایج آن‌ها در این مقاله استفاده شد، تشکر و قدردانی می‌گردد.

### تعارض منافع

در این مطالعه هیچ تعارض منافی وجود نداشت.

تفکیک اثرات ART به‌خودی خود از اثرات ناباروری دشوار است، به‌نظر نمی‌رسد کودکانی که با ART باردار می‌شوند شیوع بیشتری از اختلالات بلوغ نسبت به نوجوانان زوجین ناباروری داشته باشند که در نهایت به‌طور طبیعی باردار می‌شوند. بنابراین تفکیک این موضوع که آسیب‌ها و مشکلات به‌طور مثال در فرآیند رشد و تکامل یا بلوغ فرزندان حاصل از این روش‌ها، ممکن است به محیط جنینی و دستکاری آن مربوط باشد، یا از والدین به ارث رسیده باشد، حائز اهمیت است. اگرچه بسیاری از مطالعات در مورد پیگیری کودکان ART نتایج اطمینان‌بخشی را نشان می‌دهند که اختلالات گزارش شده در نوجوانان ART از نظر بالینی متفاوت از دیگران نوجوانان نیست، اطلاعات در مورد پیگیری طولانی‌مدت محدود است (۸۶، ۹۴). بنابراین با توجه به معرفی و اجرای سریع تکنیک‌های جدید و پیشرفته ART، نظارت مداوم بر کودکان متولد شده پس از ART همچنان ضروری است.

### نقاط قوت و ضعف مطالعه:

سلامت کودک از جمله سلامت بلوغ فرزندان حاصل از روش‌های کمک باروری، یکی از دغدغه‌های زوجین نابارور و از جمله حقوق کودکان است. تاکنون هیچ مقاله فارسی به بررسی سیستماتیک تمام مقالات پژوهشی انجام شده در این حوزه نپرداخته است، این مقاله اطلاعات کامل و جامعی از مطالعات انجام شده در ارتباط با بلوغ فرزندان دختر و پسر ارائه نمود. نتایج حاصل از این مطالعه می‌تواند به زوجین نابارور و تیم درمان از جهت سلامت فرزندان اطمینان خاطر داده و آنها را در انتخاب بهترین نوع درمان راهنمایی نماید. از جمله محدودیت‌های این مطالعه آن بود که با توجه به تعداد کم مطالعات باکیفیت، امکان مقایسه و تجمیع مقالات به تفکیک روش‌های کمک باروری میسر نشد. از این رو

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, De Mouzon J, Sokol R, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Hum Reprod* 2017; 32(9):1786-801.
2. Crawford GE, Ledger WL. In vitro fertilisation/intracytoplasmic sperm injection beyond 2020. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2019; 126(2):237-43.
3. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, et al. ART in Europe, 2015: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open* 2020; 2020(1):hoz038.
4. Sunderam S, Kissin DM, Zhang Y, Folger SG, Boulet SL, Warner L, et al. Assisted reproductive technology surveillance—United States, 2016. *MMWR Surveillance Summaries* 2019; 68(4):1.
5. Fleming TP, Watkins AJ, Velazquez MA, Mathers JC, Prentice AM, Stephenson J, et al. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. *The Lancet* 2018; 391(10132):1842-52.
6. Kleijkers SH, Mantikou E, Slappendel E, Consten D, van Echten-Arends J, Wetzels AM, et al. Influence of embryo culture medium (G5 and HTF) on pregnancy and perinatal outcome after IVF: a multicenter RCT. *Hum Reprod* 2016; 31(10):2219-30.
7. Zaat T, Zagers M, Mol F, Goddijn M, van Wely M, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2021(2).
8. Bergh C, Wennerholm UB. Long-term health of children conceived after assisted reproductive technology. *Upsala journal of medical sciences* 2020; 125(2):152-7.
9. Smith AD, Tilling K, Nelson SM, Lawlor DA. Live-birth rate associated with repeat in vitro fertilization treatment cycles. *JAMA* 2015; 314(24):2654-62.
10. Schroeder M, Badini G, Sferruzzi-Perri AN, Albrecht C. The Consequences of Assisted Reproduction Technologies on the Offspring Health Throughout Life: A Placental Contribution. *Front Cell Dev Biol* 2022; 10:906240.
11. Delemarre-van de Waal HA. Regulation of puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16(1):1-12.
12. Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics* 2009; 123(1):84-8.
13. Kiess W, Hoppmann J, Gesing J, Penke M, Körner A, Kratzsch J, et al. Puberty—genes, environment and clinical issues. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2016; 29(11):1229-31.
14. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Hormone Research in Paediatrics* 2002; 57(Suppl. 2):2-14.
15. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2016; 4(3):254-64.
16. De Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006; 46(1):4-14.
17. Roth CL, DiVall S. Consequences of early life programming by genetic and environmental influences: a synthesis regarding pubertal timing. *Puberty from Bench to Clinic* 2016; 29:134-52.
18. Turkgeldi E, Yagmur H, Seyhan A, Urman B, Ata B. Short and long term outcomes of children conceived with assisted reproductive technology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 207:129-36.
19. Ahmed ML, Ong KK, Dunger DB. Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2009; 20(5):237-42.
20. Cho WK, Suh BK. Catch-up growth and catch-up fat in children born small for gestational age. *Korean journal of pediatrics* 2016; 59(1):1.
21. Maisonet M, Christensen KY, Rubin C, Holmes A, Flanders WD, Heron J, et al. Role of prenatal characteristics and early growth on pubertal attainment of British girls. *Pediatrics* 2010; 126(3):e591-600.
22. Wang Y, Dinse GE, Rogan WJ. Birth weight, early weight gain and pubertal maturation: a longitudinal study. *Pediatric obesity* 2012; 7(2):101-9.
23. Veening MA, van Weissenbruch MM, Roord JJ, Delemarre-van de Waal HA. Pubertal development in children born small for gestational age. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2004; 17(11):1497-506.
24. Ludwig M, Katalinic A, German ICSI Follow-up Study Group. Malformation rate in fetuses and children conceived after ICSI: results of a prospective cohort study. *Reproductive BioMedicine Online* 2002; 5(2):171-8.
25. Meschede D, Lemcke B, Behre HM, Geyter CD, Nieschlag E, Horst J. Non-reproductive heritable disorders in infertile couples and their first degree relatives. *Human Reproduction* 2000; 15(7):1609-12.
26. Källén B, Finnström O, Nygren KG, Olausson PO. In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk. *Fertility and sterility* 2005; 84(3):605-10.
27. Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Lundin K, Nilsson L, Wikland M, et al. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Human reproduction* 2000; 15(4):944-8.
28. Mau Kai C, Main KM, Andersen AN, Loft A, Skakkebaek NE, Juul A. Reduced serum testosterone levels in infant boys conceived by intracytoplasmic sperm injection. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(7):2598-603.
29. Hann M, Roberts SA, D'Souza SW, Clayton P, Macklon N, Brison DR. The growth of assisted reproductive treatment-conceived children from birth to 5 years: a national cohort study. *BMC Med* 2018; 16(1):1-11.

30. Zare O, Soleimani F. Assisted Reproduction Technology and Perinatal Outcomes: A Review. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2017; 2020(supplement):26-34.
31. Elhakeem A, Taylor AE, Inskip HM, Huang J, Tafflet M, Vinther JL, et al. Association of assisted reproductive technology with offspring growth and adiposity from infancy to early adulthood. *JAMA Netw Open* 2022; 5(7):e2222106-.
32. Aris IM, Perng W, Dabelea D, Ganiban JM, Liu C, Marceau K, et al. Analysis of Early-Life Growth and Age at Pubertal Onset in US Children. *JAMA network open* 2022; 5(2):e2146873-.
33. LeWinn KZ, Caretta E, Davis A, Anderson AL, Oken E. SPR perspectives: Environmental influences on Child Health Outcomes (ECHO) Program: Overcoming challenges to generate engaged, multidisciplinary science. *Pediatric Research* 2022; 92(5):1262-9.
34. Singhal A. Long-term adverse effects of early growth acceleration or catch-up growth. *Annals of nutrition and metabolism* 2017; 70(3):236-40.
35. Catford SR, McLachlan RI, O'Bryan MK, Halliday JL. Long-term follow-up of ICSI-conceived offspring compared with spontaneously conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period. *Andrology* 2018; 6(5):635-53.
36. Pereira N, O'Neill C, Lu V, Rosenwaks Z, Palermo GD. The safety of intracytoplasmic sperm injection and long-term outcomes. *Reproduction* 2017; 154(6):F61-70.
37. Sonntag B, Eisemann N, Elsner S, Ludwig AK, Katalinic A, Kixmüller D, et al. Pubertal development and reproductive hormone levels of singleton ICSI offspring in adolescence: results of a prospective controlled study. *Human Reproduction* 2020; 35(4):968-76.
38. 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. *Human reproduction* 2008; 23(12):2791-8.
39. Hart R, Norman RJ. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment. Part II—Mental health and development outcomes. *Human reproduction update* 2013; 19(3):244-50.
40. 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(5):e72-.
41. Belva F, Roelants M, Painter R, Bonduelle M, Devroey P, De Schepper J. Pubertal development in ICSI children. *Human reproduction* 2012; 27(4):1156-61.
42. Beydoun HA, Sicignano N, Beydoun MA, Bocca S, Stadtmauer L, Oehninger S. Pubertal development of the first cohort of young adults conceived by in vitro fertilization in the United States. *Fertil Steril* 2011; 95(2):528-33.
43. Belva F, Roelants M, Vloeberghs V, Schiettecatte J, Evenepoel J, Bonduelle M, et al. Serum reproductive hormone levels and ultrasound findings in female offspring after intracytoplasmic sperm injection: first results. *Fertil Steril* 2017; 107(4):934-9.
44. Sakka SD, Loutradis D, Kanaka-Gantenbein C, Margeli A, Papastamataki M, Papassotiriou I, et al. Absence of insulin resistance and low-grade inflammation despite early metabolic syndrome manifestations in children born after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 94(5):1693-9.
45. De Schepper J, Belva F, Schiettecatte J, Anckaert E, Tournaye H, Bonduelle M. Testicular growth and tubular function in prepubertal boys conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Hormone Research in Paediatrics* 2009; 71(6):359-63.
46. Lu YH, Wang N, Jin F. Long-term follow-up of children conceived through assisted reproductive technology. *Journal of zhejiang university science B* 2013; 14(5):359-71.
47. Jensen TK, Jørgensen N, Askund C, Carlsen E, Holm M, Skakkebak NE. Fertility treatment and reproductive health of male offspring: a study of 1,925 young men from the general population. *Am J Epidemiol* 2007; 165(5):583-90.
48. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Bonde JP, Olsen J. Parental infertility and semen quality in male offspring: a follow-up study. *Am J Epidemiol* 2007; 166(5):568-70.
49. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Olsen J, Bonde JP. Parental subfecundity and risk of decreased semen quality in the male offspring: a follow-up study. *Am J Epidemiol* 2008; 167(12):1458-64.
50. Belva FL, Bonduelle MA, Roelants MA, Michielsen DO, Van Steirteghem AN, Verheyen GR, et al. Semen quality of young adult ICSI offspring: the first results. *Hum Reprod* 2016; 31(12):2811-20.
51. Belva F, Bonduelle M, Schiettecatte J, Tournaye H, Painter RC, Devroey P, et al. Salivary testosterone concentrations in pubertal ICSI boys compared with spontaneously conceived boys. *Hum Reprod* 2011; 26(2):438-41.
52. Hart R, Norman RJ. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment: Part I—General health outcomes. *Human reproduction update* 2013; 19(3):232-43.
53. Boonstra VH, Mulder PG, De Jong FH, Hokken-Koelega AC. Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels and pubarche in short children born small for gestational age before and during growth hormone treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89(2):712-7.
54. Dahlgren J, Boguszewski M, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Adrenal steroid hormones in short children born small for gestational age. *Clinical Endocrinology* 1998; 49(3):353-61.
55. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology* 2004; 103(3):551-63.

56. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Murphy KE, Beyene J, Ohlsson A, et al. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2009; 146(2):138-48.
57. Källén B, Finnström O, Nygren KG, Olausson PO. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: risk for congenital malformations after different IVF methods. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2005; 73(3):162-9.
58. Belva F, Bonduelle M, Painter RC, Schiettecatte J, Devroey P, De Schepper J. Serum inhibin B concentrations in pubertal boys conceived by ICSI: first results. *Human reproduction* 2010; 25(11):2811-4.
59. Grumbach MM. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male Infant1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90(5):3122-7.
60. Pierik FH, Deddens JA, Burdorf A, Keizer-Schrama SM, Jong FH, Weber RF. The hypothalamus-pituitary-testis axis in boys during the first six months of life: a comparison of cryptorchidism and hypospadias cases with controls. *Int J Androl* 2009; 32(5):453-61.
61. Klemetti R, Perry B, Henningsen AA, Spangmose AL, Pinborg A, Opdahl S, et al. Puberty disorders among ART-conceived singletons: a Nordic register study from the CoNARTaS group. *Human Reproduction* 2022; 37(10):2402-11.
62. Barbotin AL, Ballot C, Sigala J, Ramdane N, Duhamel A, Marcelli F, et al. The serum inhibin B concentration and reference ranges in normozoospermia. *European Journal of Endocrinology* 2015; 172(6):669-76.
63. Andersen AG, Jensen TK, Carlsen E, Jørgensen N, Andersson AM, Krarup T, et al. High frequency of sub-optimal semen quality in an unselected population of young men. *Human Reproduction* 2000; 15(2):366-72.
64. Kumanov P, Nandipati K, Tomova A, Agarwal A. Inhibin B is a better marker of spermatogenesis than other hormones in the evaluation of male factor infertility. *Fertility and sterility* 2006; 86(2):332-8.
65. Grunewald S, Glander HJ, Paasch U, Kratzsch J. Age-dependent inhibin B concentration in relation to FSH and semen sample qualities: a study in 2448 men. *Reproduction* 2013; 145(3):237-44.
66. Hammoud AO, Griffin J, Meikle AW, Gibson M, Peterson CM, Carrell DT. Association of aromatase (TTTAn) repeat polymorphism length and the relationship between obesity and decreased sperm concentration. *Human Reproduction* 2010; 25(12):3146-51.
67. van Koeverden ID, de Bakker M, Haitjema S, van der Laan SW, de Vries JP, Hoefler IE, et al. Testosterone to oestradiol ratio reflects systemic and plaque inflammation and predicts future cardiovascular events in men with severe atherosclerosis. *Cardiovascular Research* 2019; 115(2):453-62.
68. Belva F, Bonduelle M, Tournaye H. Endocrine and reproductive profile of boys and young adults conceived after ICSI. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2019; 31(3):163-9.
69. Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm UB, Laivuori H, Loft A, Oldereid NB, et al. The health of children conceived by ART: 'the chicken or the egg?'. *Human reproduction update* 2019; 25(2):137-58.
70. Ernst A, Lauridsen LL, Brix N, Arah OA, Olsen J, Olsen LH, et al. Parental time to pregnancy, medically assisted reproduction and pubertal development in boys and girls. *Human Reproduction* 2019; 34(4):724-32.
71. Belva F, Roelants M, De Schepper J, Van Steirteghem A, Tournaye H, Bonduelle M. Reproductive hormones of ICSI-conceived young adult men: the first results. *Human Reproduction* 2017; 32(2):439-46.
72. Klemetti R, Sevón T, Gissler M, Hemminki E. Health of children born as a result of in vitro fertilization. *Pediatrics* 2006; 118(5):1819-27.
73. Qin JB, Sheng XQ, Wu D, Gao SY, You YP, Yang TB, et al. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics* 2017; 295(2):285-301.
74. Westvik-Johari K, Romundstad LB, Lawlor DA, Bergh C, Gissler M, Henningsen AK, et al. Separating parental and treatment contributions to perinatal health after fresh and frozen embryo transfer in assisted reproduction: A cohort study with within-sibship analysis. *PLoS medicine* 2021; 18(6):e1003683.
75. Ceelen M, Van Weissenbruch MM, Prein J, Smit JJ, Vermeiden JP, Spreeuwenberg M, et al. Growth during infancy and early childhood in relation to blood pressure and body fat measures at age 8–18 years of IVF children and spontaneously conceived controls born to subfertile parents. *Human Reproduction* 2009; 24(11):2788-95.
76. Hvidt JJ, Brix N, Ernst A, Lauridsen LL, Ramlau-Hansen CH. Size at birth, infant growth, and age at pubertal development in boys and girls. *Clinical epidemiology* 2019; 11:873-83.
77. Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Archives of disease in childhood* 2005; 90(3):258-61.
78. Farello G, Altieri C, Cutini M, Pozzobon G, Verrotti A. Review of the literature on current changes in the timing of pubertal development and the incomplete forms of early puberty. *Frontiers in pediatrics* 2019; 7:147.
79. Wise LA, Mikkelsen EM, Rothman KJ, Riis AH, Sørensen HT, Huybrechts KF, et al. A prospective cohort study of menstrual characteristics and time to pregnancy. *American journal of epidemiology* 2011; 174(6):701-9.
80. Guldbrandsen K, Håkonsen LB, Ernst A, Toft G, Lyngsø J, Olsen J, et al. Age of menarche and time to pregnancy. *Human Reproduction* 2014; 29(9):2058-64.

81. Lauridsen LL, Arendt LH, Støvring H, Olsen J, Ramlau-Hansen CH. Is age at puberty associated with semen quality and reproductive hormones in young adult life?. *Asian journal of andrology* 2017; 19(6):625-32.
82. Jensen TK, Finne KF, Skakkebaek NE, Andersson AM, Olesen IA, Joensen UN, et al. Self-reported onset of puberty and subsequent semen quality and reproductive hormones in healthy young men. *Human Reproduction* 2016; 31(8):1886-94.
83. Klemetti R, Perry B, Aaris Henningsen AK, Pinborg A, Opdahl S, Romundstad LV, et al. Puberty problems among ART children born 1985-2015 in the Nordic countries—CoNARTaS cohort data. *European Journal of Public Health* 2020; 30(Supplement\_5):ckaa165-097.
84. Wei J, Liu S, Cheng Y, Yang W, Zhu Z, Zeng L. Association of infant physical development and rapid growth with pubertal onset among girls in rural China. *JAMA network open* 2021; 4(5):e216831-.
85. Huang JY, Cai S, Huang Z, Tint MT, Yuan WL, Aris IM, et al. Analyses of child cardiometabolic phenotype following assisted reproductive technologies using a pragmatic trial emulation approach. *Nature communications* 2021; 12(1):1-6.
86. Magnus MC, Wilcox AJ, Fadum EA, Gjessing HK, Opdahl S, Juliusson PB, et al. Growth in children conceived by ART. *Human Reproduction* 2021; 36(4):1074-82.
87. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 93(5):1682-8.
88. Belva F, Painter R, Bonduelle M, Roelants M, Devroey P, De Schepper J. Are ICSI adolescents at risk for increased adiposity?. *Human reproduction* 2012; 27(1):257-64.
89. Silber SJ, Repping S. Transmission of male infertility to future generations: lessons from the Y chromosome. *Human Reproduction Update* 2002; 8(3):217-29.
90. Cram DS, Ma K, Bhasin S, Arias J, Pandjaitanc M, Chu B, 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. *Fertility and Sterility* 2000; 74(5):909-15.
91. Bonduelle M, Bergh C, Niklasson A, Palermo GD, Wennerholm UB. Medical follow-up study of 5-year-old ICSI children. *Reproductive BioMedicine Online* 2004; 9(1):91-101.
92. Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriët S, et al. 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. *Human reproduction* 2005; 20(2):413-9.
93. 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. *Fertility and sterility* 2009; 91(1):115-24.
94. Rissanen E, Gissler M, Lehti V, Tiitinen A. The risk of psychiatric disorders among Finnish ART and spontaneously conceived children: Finnish population-based register study. *European child & adolescent psychiatry* 2020; 29(8):1155-64.