

## وضعیت سلامت جسمانی کودکان حاصل از درمانهای کمک باروری

\*دکتر رامین مظفری کرمانی<sup>۱</sup>، دکتر ناهید اعرابی<sup>۲</sup>، دکتر سید ابوالحسن شاهزاده فاضلی<sup>۳</sup>، افسانه آذری<sup>۴</sup>

تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۸۹/۳/۲۲

تاریخ اعلام وصول: ۸۹/۱/۱۶

### چکیده

**سابقه و هدف:** با پیشرفت‌های اخیر علمی، امکان باروری برای زوج‌های نابارور فراهم آمده است. بیش از یک میلیون کودک در سراسر دنیا با استفاده از تکنیک‌های کمک باروری به دنیا آمده‌اند. همپای گسترش روش‌های درمانی کمک باروری، سوالات و نگرانی‌هایی پیرامون چگونگی رشد جسمانی و تکاملی این کودکان شکل گرفته است. مدارک و شواهد از شیوع چندقلویی، وزن کم هنگام تولد، نارس بودن و بروز ناهنجاری‌های مادرزادی این شیرخواران حکایت دارد.

**مواد و روش‌ها:** با جستجو در دو پایگاه اطلاعات داده‌ها، کلیه مقالاتی که مرتبط با موضوع بحث بود و از سال ۱۹۹۱ تا ۲۰۰۸ میلادی به چاپ رسیده بود، مورد مطالعه و جمع‌بندی قرار گرفتند. اطلاعات حاصل از مطالعات انجام شده در بخش‌های آنومالی‌های مادرزادی، نتایج پری‌ناتال، تکامل عصبی و وضعیت ارگان‌های مختلف این دسته از شیرخواران آورده شده است.

**یافته‌ها:** مطالعات نشان داده که اکثر نوزادانی که حاصل از درمان‌های کمک باروری هستند، دوره پری‌ناتال مساعدی دارند. مهمترین عامل مداخله‌کننده با وضعیت سلامت این دسته از نوزادان در دوره پری‌ناتال، بروز موارد چندقلویی است و این نوزادان با مشکلات زیادی در طول دوران بارداری، حین زایمان و دوره نوزادی مواجه خواهند بود.

**بحث و نتیجه‌گیری:** نتیجه اکثر تحقیقاتی که پیرامون وضعیت سلامت شیرخواران حاصل از درمان‌های کمک باروری انجام شده، نشان می‌دهد که روند رشد و تکامل این دسته از شیرخواران با شیرخواران حاصل از لقاح طبیعی متفاوت نبوده است.

**کلمات کلیدی:** شیرخواران حاصل از درمان‌های کمک باروری، سلامت، دوره پری‌ناتال، تکامل

### مقدمه

ممکن است تأثیری بر روند رشد و تکامل جنین داشته باشد، به خصوص امکان دارد هر چه که روش استفاده شده، تهاجمی‌تر باشد، احتمال بروز اختلالات در کودک بیشتر باشد.

هم اکنون مراکز متعدد درمان نازایی در ایران در حال فعالیت هستند و دسته‌ای از کودکان در کشور ما حاصل چنین روش‌های درمانی هستند و با توجه به اینکه این شیرخواران با هزینه بالا و بعد از سال‌های درمان کمک باروری به دنیا می‌آیند و تا کنون مطالعه‌ای در کشور ما در خصوص وضعیت سلامت این کودکان

کودکان حاصل از درمان‌های کمک باروری (ART) Assisted Reproductive Techniques به کودکانی اطلاق می‌شوند که حاصل از لقاح مصنوعی هستند و با مداخله انسان نطفه تشکیل می‌گردد. بر اساس علت ناباروری والدین با استفاده از یکی از روش‌های درمانی IVF (In Vitro Fertilization) و ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) لقاح اسپرم و تخمک صورت می‌گیرد و سلول تخم تشکیل می‌شود. با توجه به اینکه در این فرآیند، مداخله انسان و شرایط آزمایشگاه

۱- استادیار، ایران، تهران، جهاد دانشگاهی علوم پزشکی ایران، گروه پژوهشی سلامت کودک (\*نویسنده مسؤل)

تلفن: ۰۲۱-۸۸۵۱۷۱۸۰ آدرس الکترونیک: Mozafari\_ramin@yahoo.com

۲- استادیار، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، دانشکده پزشکی، گروه بیماری‌های کودکان

۳- استادیار، ایران، تهران، جهاد دانشگاهی علوم پزشکی ایران، گروه پژوهشی سلامت کودک

۴- استادیار، ایران، تهران، جهاد دانشگاهی علوم پزشکی ایران، گروه پژوهشی سلامت کودک

## علل آنومالی‌های مادرزادی (اختلالات ضمن تولد) در کودکان حاصل از درمان‌های کمک باروری

تقریباً ۳٪ از نوزادانی که زنده متولد می‌شوند دچار یکی از آنومالی‌های مادرزادی اساسی (major congenital anomaly) هستند که در هنگام تولد تشخیص داده می‌شوند. مابقی موارد در دوران کودکی و به ندرت در نوجوانی تشخیص داده می‌شوند. مهمترین عامل بروز آنومالی‌های مادرزادی علل ژنتیکی است. نقش عوامل ژنتیکی در بروز آنومالی‌ها به این صورت است که ۵۰٪ موارد سقط خود بخود در سه ماهه اول بارداری و ۵٪ موارد مرگ نوزاد در هنگام تولد به علت وجود اختلالات کروموزومی است. علل آنومالی‌های مادرزادی شامل: ۱- اختلالات کروموزومی ۲- اختلال در یک ژن (مدل مندلین) ۳- اختلالات چند ژنی یا چند عاملی مانند تأثیر عوامل محیطی و عوامل تراژون مانند داروها که می‌توانند در رشد و تکامل طبیعی جنین تأثیر گذار باشند.

از هر ۱۶۰ تولد نوزاد زنده، یک مورد دچار یکی از انواع اختلالات کروموزومی می‌شوند. در نیمی از موارد اختلالات اتوزومال و در نیمی از موارد اشکال در کروموزوم‌های جنسی وجود دارد. چنانچه در خانواده‌ای، کودکی با اختلالات کروموزومی به دنیا بیاید، احتمال بروز مجدد آن در بارداری بعدی ۱٪ تا ۵٪ می‌باشد. همچنین چنانچه والدین سابقه ابتلا به چنین اختلالاتی باشند، احتمال بروز آن در فرزند شان ۱٪ تا ۵٪ است.

چندین عامل احتمال بروز آنومالی‌های مادرزادی را به دنبال بارداری‌های حاصل از درمان‌های کمک باروری افزایش می‌دهند که عبارتند از: ۱- مکانیسم انتخاب طبیعی که در موارد بارداری‌های طبیعی دخالت دارد، در بارداری‌های حاصل از درمان‌های کمک باروری حذف می‌شود. ۲- تغییرات هورمونی که در محیط آزمایشگاه، ضمن مراحل میتوز یا میوز رخ می‌دهد، ممکن است که سبب آناپلوئیدی کروموزومی شود. ۳- بروز موتاسیون‌های نقطه‌ای ناشی از تماس با مواد شیمیایی در موارد بارداری‌های مصنوعی یکی از فرضیات مطرح در مورد بارداری‌های حاصل از درمان‌های کمک باروری، بیشتر بودن میزان موارد سقط خودبخودی به دنبال استفاده از چنین روش‌هایی است. اگر چه به نظر می‌رسد که بروز سقط در موارد بارداری‌های ART نتیجه عدم تعادل هورمونی به خصوص زمان لانه‌گزینی است ولی از طرف دیگر در ۵۰٪ تا ۶۰٪ موارد سقط

و مقایسه کودکان حاصل از روش‌های مختلف درمانی و انتخاب بهترین و امن‌ترین روش درمان کمک باروری بر اساس مقالات به چاپ رسیده صورت نگرفته است، علت انجام این مطالعه و ضرورت تحقیق حاضر روشن می‌گردد. نتایج مطالعات انجام شده در مقالات ضد و نقیض است. بعضی از مطالعات بیانگر میزان بالای نقایص مادرزادی این دسته از شیرخواران در مقایسه با شیرخواران حاصل از لقاح طبیعی است و دسته دیگری از مطالعات، نشان دهنده عدم تفاوت رشد و تکامل شیرخواران حاصل از درمان‌های کمک باروری در مقایسه با سایر شیرخواران می‌باشد و هم اکنون تحقیقات وسیع دنباله داری در این زمینه در ابعاد گوناگون انجام می‌شود.

## مواد و روش‌ها

اولین کودک حاصل از IVF در سال ۱۹۷۸ به دنیا آمد. مقالات متعددی در مورد وضعیت سلامت، رشد و تکامل و ناهنجاری‌های مادرزادی شیرخواران حاصل از درمان‌های کمک باروری منتشر شده است ولی تا کنون مقاله‌ای که نتیجه مطالعات انجام شده را گزارش دهد منتشر نشده است. در این مقاله نویسندگان سعی نمودند خلاصه‌ای از یافته‌های مقالات مرتبط با شیرخواران ICSI و IVF که ضمن جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی Cochrane, Pubmed از سال ۱۹۹۱ تا ۲۰۰۸ به چاپ رسیده بود را جمع‌آوری و نتیجه‌گیری نمایند. واژه‌های کلیدی مورد استفاده در این جستجو شامل: (IVF), In vitro Fertilization (ICSI), Assisted Reproductive (ART), Intracytoplasmic sperm Injection و Assisted Reproductive Technique و Technology بودند.

## یافته‌ها

تا کنون مطالعات متعددی در مورد کودکان حاصل از درمان‌های کمک باروری صورت گرفته است. در این مطالعات شبهات و موارد تردید متعددی در مورد وضعیت سلامت و رشد و تکامل این دسته از کودکان وجود دارد. اساس مطالعات انجام شده بر مبنای ۱- بررسی چگونگی رشد و تکامل کودکان حاصل از درمان‌های کمک باروری ۲- وجود آنومالی‌های مادرزادی در کودکان حاصل از روش‌های کمک باروری است. در ابتدا مشکلاتی که در مسیر چنین مطالعاتی وجود دارد بحث می‌شود.

باروری به خصوص کودکان IVF در مقایسه با کودکان حاصل از لقاح طبیعی، ناهنجاری‌های مادرزادی بیشتر گزارش شده است که در اصل به علت بارداری‌های چندقلویی و نارسی شیرخوار بوده است (۳-۸). علت این افزایش مقایسه میزان فراوانی ناهنجاری‌های مادرزادی در این دسته از کودکان با جمعیت عادی کودکان بوده است. بیشترین نگرانی‌ها در مورد شیرخوارانی است که حاصل از روش‌های تهاجمی‌تر می‌باشند، به خصوص در روش ICSI که اسپرم سیر طبیعی خود را طی نمی‌کند و انتخاب طبیعی (natural selection) در این روش حذف می‌گردد و در مردانی که الیگوزواسپرمیا هستند بیشتر اختلالات کروموزومی یافت شده است (۹-۱۰). همچنان عوامل دخیل دیگری که در روش IVF نیز به کار گرفته می‌شوند شامل استفاده از محرک‌های گونادوتروپین، روش اسپراسیون اوسیت و محیط کشت ممکن است در بروز ناهنجاری‌های مادرزادی این دسته از شیرخواران دخیل باشند.

مشکل دیگر تعریف و توصیف ناهنجاری‌ها و تقسیم بندی آنها در دو گروه ناهنجاری‌های عمده (Major malformation) و ناهنجاری‌های خفیف (Minor malformation) است. بر اساس تعریف، Major malformation به آن دسته از ناهنجاری‌هایی اطلاق می‌گردد که اختلال کروموزومی یا ساختاری از بدو تولد وجود دارد که یا منافات با حیات داشته یا در عملکرد طبیعی و شکل ظاهری ارگان‌های بدن شیرخوار اختلال ایجاد نماید.

میزان شیوع ناهنجاری‌های مادرزادی در کل جمعیت شیرخواران در هنگام تولد حدود ۲ تا ۳ درصد می‌باشد و بروز آنومالی‌های کروموزومی حدود ۰/۵ تا ۰/۶ درصد گزارش شده است (۱۱-۱۲). علی‌رغم تقسیم بندی بین المللی بیماری‌ها بر اساس ICD-۱۰، بسیاری از مطالعات بروز هر نوع ناهنجاری مادرزادی را در کودکان ART به صورت کلی ذکر نموده‌اند.

جدول (۱) خلاصه مقالاتی که درصد فراوانی ناهنجاری‌های مادرزادی در کودکان حاصل از درمان‌های کمک باروری از سال ۲۰۰۰ میلادی به چاپ رسیده است نشان می‌دهد.

بر اساس نتایج جدول ۱ به نظر می‌رسد میزان فراوانی ناهنجاری‌های مادرزادی عمده (Major malformation) در شیرخواران IVF و ICSI کمی بیشتر از شیرخواران حاصل از بارداری‌های طبیعی است.

همین مطالعات نشان داده که میزان فراوانی ناهنجاری‌های مادرزادی

خودبخودی، اختلالات کروموزومی مشاهده می‌شود. به همین دلیل شاید بالا بودن میزان سقط در بارداری‌های ART نتیجه اختلالات کروموزومی باشد. چنانچه اختلالات کروموزومی عامل افزایش میزان بروز سقط باشد، می‌توان نتیجه گرفت که چنین اختلالاتی نیز در نوزادان زنده متولد شده حاصل از ART بیشتر مشاهده شود. اگر چه در بسیاری از کشورها پیگیری و ثبت موارد آنومالی بارداری‌های ART انجام می‌پذیرد، اما این گروه از کودکان را نباید با موارد ثبت شده جمعیت عمومی مقایسه نمود. مناسب‌ترین گروه قابل مقایسه، خانم‌های نازایی هستند که نیاز به انجام ART ندارند و خود بخود بعد از چند سال باردار شده‌اند که متأسفانه امکان پذیر نیست.

علل ثبت میزان بالای بروز آنومالی در کودکان ART، انجام معاینات دقیق و متوالی در این دسته از کودکان نسبت به جمعیت عادی است. به طوری که آنومالی‌هایی مانند فتق نافی کوچک، ضایعات پیگماتنه پوستی یا زوائد گوش که ممکن است در شیرخواران عادی گزارش نشوند، در این دسته از شیرخواران ذکر می‌گردد (۱). بسیاری از مراکز پایش شیرخواران ART، به علت بررسی دقیق و دوره‌ای شیرخواران ART، میزان بروز آنومالی‌های مادرزادی این دسته از کودکان را نسبت به بارداری‌های طبیعی بالاتر گزارش می‌کنند مانند مواردی از هیپوسپادیازیس خفیف و عدم نزول بیضه، علت دیگر گزارش بیشتر از واقعیت آنومالی‌های مادرزادی در این دسته از شیرخواران انجام بررسی‌های سونوگرافی مکرر و با دقت زیاد طی بارداری است. به طوری که در سال ۱۹۹۰ مرکزی در ایالت متحده شیوع بالای آنومالی‌هایی چون کیست اطراف بطنی مغز، هیدرونفروز و آژنزی یک طرفه کلیه را گزارش نمود در صورتی که هیچ یک از این آنومالی‌ها توسط معاینه فیزیکی قابل تشخیص نیست (۲). آخرین بایاس مطرح شده ضمن ارزیابی کودکان ART، پیگیری این دسته از شیرخواران بعد از دوره نوزادی است. در بسیاری از کشورها فقط آنومالی‌های ضمن زایمان در نوزادان ثبت می‌شوند و آنومالی‌هایی که بعداً تشخیص داده می‌شوند، ثبت نمی‌گردد. در صورتی که چنانچه شیرخواران ART پیگیری شوند، بسیاری از آنومالی‌ها به تدریج تظاهر خواهند کرد و ثبت خواهند شد. مانند استنوز پیلور.

مطالعات متعدد نشان داده که کودکان حاصل از درمان‌های کمک

جدول ۱

All/major/ minor	درصد فراوانی ناهنجاری های مادرزادی	روش درمان به کار رفته	تعداد کودکان تحت مطالعه	کشور	سال انتشار	نویسنده مقاله
ALL	۲/۳	IVF - منفرد	۳۰۷	هلند	۲۰۰۰	koudstaal [۱۳]
ALL	۳/۷	IVF-دوقلو	۱۹۲	هلند	۲۰۰۰	koudstaal [۱۴]
Major	۴/۸	ICSI - منفرد	۲۰۸	انگلستان	۲۰۰۱	Sutcliffe [۱۵]
ALL	۴/۳	IVF- ICSI	۱۰۱۹	استرالیا	۲۰۰۲	Wang [۱۶]
Major	۵/۵	IVF- ICSI	۱۰۹	فنلاند	۲۰۰۲	Isaksson [۱۷]
ALL	۶/۶	IVF	۳۰۴	فنلاند	۲۰۰۲	Koivuova [۱۸]
Major	۸/۶	ICSI	۳۳۷۲	آلمان	۲۰۰۲	Ludwig , Katalanic [۱۹]
Major	۸/۹	IVF- ICSI	۱۱۳۸	استرالیا	۲۰۰۲	Hansen [۲۰]
ALL	۳/۲	IVF- ICSI	۴۲۲۴	هلند	۲۰۰۲	Anthony [۲۱]
Major	۸/۹	ICSI	۵۶	استرالیا	۲۰۰۳	Sutcliffe [۲۲]
Major	۱/۹	IVF	۲۶۲	لهستان	۲۰۰۳	Zadori [۲۳]
ALL	۵	IVF- ICSI	۱۶۲۸۰	سوئد	۲۰۰۵	Kallen [۲۴]
Major	۹/۱	IVF- ICSI	۲۷۸	اسرائیل	۲۰۰۵	Merlob [۲۵]

جمعیت عمومی نوزادان حاصل از لقاح طبیعی (۰/۳٪) میزان بالایی بوده است (۲۹، ۳۰). مطالعه‌ای که توسط مظفری و همکاران در مورد نتایج پری ناتال نوزادان حاصل از درمان‌های کمک باروری انجام شده میزان چندقلویی ۰/۴۳٪ به دست آمده که در مقایسه با آمار شهر تهران ۰/۹۶ درصد (۳۱) بسیار بالاتر است (۳۲). زایمان‌های چندقلویی با خطرات بالایی برای مادر و نوزاد همراه است. اغلب در این موارد نوزادان کم وزن (LBW) و نارس بوده و احتمال مرگ نوزاد و مالفورماسیون‌های مادرزادی و بیماری‌ها بیشتر است. در ۳ مطالعه که درصد چندقلویی، نارسی، وزن کم موقع تولد و مرگ و میر نوزادان IVF با جمعیت عمومی نوزادان مورد مقایسه قرار گرفته، درصد نارسی و وزن کم موقع تولد در کودکان ART، ۴ تا ۵ برابر بیشتر از جمعیت عمومی بوده است (۳، ۳۳، ۳۴). در مطالعه مظفری و همکاران، از نظر مدت زمان بارداری و زایمان نوزاد preterm در نوزادان ART مورد مطالعه ۳۱٪ بوده که در مقایسه با آمار نارسی نوزادان شهر تهران ۷/۶٪ (۳۱) بیش از ۴ برابر است که از علل آن می‌توان نازایی زمینه‌ای والدین و چندقلویی را نام برد (۳۲).

نتایج ۳ مطالعه که به صورت مورد شاهدهی در خصوص مدت

بین شیرخواران ICSI (روش تهاجمی) با شیرخواران IVF (روش کمتر تهاجمی) اختلاف معنی‌داری مشاهده نمی‌شود. هنوز به طور کامل مشخص نیست که علت افزایش بیشتر بروز ناهنجاری‌های مادرزادی در کودکان ART مرتبط با تکنیک آزمایشگاهی یا روند تحریک تخمک گذاری یا عامل نازایی به تنهایی باشد و نیاز به مطالعات بیشتری دارد. بر اساس مطالعاتی که اخیراً در کشورهای اسکاندیناوی صورت گرفته، چنانچه تعداد جنین‌های انتقال یافته به داخل رحم کاهش یابد و به یک عدد تقلیل یابد و تعداد موارد بارداری‌های چندقلویی کاسته شود، اکثر کودکان حاصل از درمان‌های کمک باروری سالم خواهند بود (۲۶-۲۷).

### نتایج پری ناتال زایمان نوزادان حاصل از درمان‌های کمک باروری

در بسیاری از کشورهای توسعه یافته کودکان IVF ۲ تا ۴ درصد از کل نوزادان را شامل می‌شوند (۲۸). زایمان‌های چندقلویی و تولد نوزادان نارس و کم وزن بزرگترین مشکل در نوزادان حاصل از درمان‌های کمک باروری است. در دو مطالعه که در آمریکا انجام شده ۴۹٪ تا ۵۴٪ از نوزادان ART چندقلو بوده‌اند که در مقایسه با

صورت معنی داری بالاتر از بارداری های طبیعی گزارش شده است. (به ترتیب ۱/۲۱، ۱/۰۵) از طرف دیگر میزان مرگ و میر پری ناتال دوقلوهای IVF نسبت به دوقلوهای بارداری های طبیعی کمتر بوده است [RR=۰/۵۸، (۰/۷۷-۰/۴۴)] [۵].

در مطالعه متا آنالیز دیگری توسط McDonald و همکاران که ۱۱ پژوهش مورد شاهدهی را بررسی کرده اند ۲۳۰۳ دوقلوی IVF با ۲۳۲۶ دوقلوی لقاح طبیعی مورد مقایسه قرار گرفته اند. زایمان پره ترم دوقلوهای IVF نسبت به دوقلوهای طبیعی میزان بالاتری گزارش شده است. (OR ۱/۵۷ و CI ۱/۰۱-۲/۴۴) و همچنین زایمان سزارین در دوقلوهای IVF به میزان بالاتری گزارش شده است. (OR ۱/۶۷-۱/۰۶ و CI ۱/۰۶-۱/۳۳) هیچ اختلاف معنی داری از نظر مرگ و میر پری ناتال، SGA و LBW مشاهده نشده است (۸). از مقالات موجود می توان نتیجه گرفت که نتایج پری ناتال زایمان دوقلوهای IVF مختصری نسبت به دوقلوهای حاصل از لقاح طبیعی بدتر است.

### نتایج پری ناتال زایمان نوزادان ICSI

از زمانی که روش ICSI جهت درمان نازایی متداول گشته، به علت اینکه این روش تهاجمی تر از روش IVF است. (۱- تکنیک مورد استفاده ۲- استفاده از اسپرم هایی که ممکن است ناقل اختلالات کروموزومی و ژنتیکی باشند) نگرانی هایی را در مورد استفاده از این روش برانگیخته است. در مطالعه ای که توسط Bonduelle و همکاران به صورت آینده نگر طراحی شده نتایج حاصل از زایمان نوزادان در دو گروه IVF (۲۹۹۵ نوزاد) و ICSI (۲۸۸۹ نوزاد) را مورد مقایسه قرار داده است و نتیجه گرفته که میزان زایمان زودرس در گروه نوزادان چندقلوی ICSI بالاتر از گروه نوزادان چندقلوی IVF بوده است (به ترتیب ۵۴٪ در مقایسه با ۴۷٪/۴۶٪) و میزان وزن کم موقع تولد، وزن تولد، مرگ و میر پری ناتال و عوارض نوزادی در دو گروه ICSI و IVF برابر بوده است (۵٪/۳۷٪) در دو مطالعه که توسط Loft و Wennerholm انجام شده میزان زایمان زود رس در دو قلوهای ICSI کمتر بوده است (به ترتیب ۴۲/۳٪/۳۵٪) بدون آنکه گروه کنترلی داشته باشند (۳۸، ۳۹) و در تحقیقی که توسط Govaerts صورت گرفته میزان زایمان زودرس در دو گروه نوزادان دوقلوی ICSI و IVF تفاوتی نشان داده نشده است (۴۰).

بارداری و وزن کم زمان تولد را بین نوزادان منفرد IVF و نوزادان حاصل از بارداری های طبیعی مقایسه می کند، میزان نارسی و وزن کم زمان تولد در نوزادان منفرد IVF تقریباً ۲ برابر بیشتر از نوزادان حاصل از بارداری های طبیعی است (۱۳، ۱۸، ۳۵).

مطالعات انجام شده در مورد نوزادان منفرد حاصل از درمان های کمک باروری نشان می دهد که بروز LBW و زایمان پره ترم که منجر به تولد نوزادان کم وزن می شود، در این گروه از نوزادان در مقایسه با نوزادان منفرد حاصل از لقاح طبیعی بیشتر است. به طور مشابه در مطالعه مظفری و همکاران از ۱۰۶ نوزاد ART با وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم در موقع تولد، ۲۱٪ از نوزادان منفرد بوده اند که در مقایسه با نوزادان LBW حاصل از لقاح طبیعی (۷/۴٪) آمار بالاتری را نشان می دهد (۳۲). هنوز مشخص نشده که کدام یک از موارد زیر که شامل: ۱- تاثیر مستقیم روش IVF ۲- اقدامات همراه با روش IVF یا ۳- نازایی زمینه ای زوجین، به عنوان عامل مداخله گر اصلی در بروز LBW یا زایمان پره ترم هستند.

### نتایج پری ناتال زایمان نوزادان دو قلو حاصل از درمان های کمک باروری

میزان شیوع دوقلویی منوزایگوت در جمعیت عمومی در تمام دنیا حدود ۳ تا ۴ مورد از هر ۱۰۰۰ زایمان گزارش شده در حالی که میزان شیوع دوقلویی دی زایگوت به عوامل مختلفی، مانند: نژاد، ارث، سن مادر و تحریک تخمک گذاری بستگی دارد و حدود ۳ تا ۴۰ مورد از هر ۱۰۰۰ زایمان است (۳۶). به نظر می رسد دو عامل مهم در این افزایش دخیل باشند که عبارتند از: ۱- اقدامات جانبی (استفاده از مواد شیمیایی، لیزر یا عوامل مکانیکی) که می توانند سبب آسیب به لایه Zona pellucida رویان شوند. ۲- کشت بلاستوسیست. در دو مطالعه متا آنالیز که در مورد نتایج پری ناتال نوزادان دوقلوی IVF به چاپ رسیده، نتایج زیر به دست آمده است. در مطالعه Helmerhorst و همکاران که ۱۰ پژوهش مورد شاهدهی را بررسی کرده اند، در آنالیز ۳۴۳۷ دوقلوی IVF و ۳۴۲۹ دوقلوی کنترل RR زایمان های پره ترم IVF ۱/۰۷، در دو قلوهای پره ترم IVF ۶۰-۱۸/۸٪ نسبت به گروه کنترل بوده است. RR وزن کم هنگام تولد نوزادان IVF نسبت به گروه کنترل ۱/۰۳ گزارش شده است. میزان انجام عمل سزارین و بستری در بخش مراقبت های ویژه نوزادان در نوزادان ART به

داده نشده و شیوع بیشتر فلج مغزی در این دسته از کودکان به علت وجود اختلالات زمینه‌ای مانند تولد زودرس و نارسی است (۴۵). تکنیک انجام شده در کودکان حاصل از درمان‌های کمک باروری به عنوان عامل مستقیم بروز اختلالات عصبی نیست و مهمترین عامل بروز فلج مغزی در این دسته از کودکان عبارت است از نارسی و وزن کم موقع تولد. در صورتی که محصول این دسته از بارداری‌ها، کودک منفرد باشد احتمال وقوع این دسته از اختلالات به طور مشخص کاهش می‌یابد. در مطالعاتی که کودکان ART در دراز مدت مورد بررسی قرار گرفته‌اند افزایش بروز اختلالات عصبی بیشتر مشاهده می‌شود، در حالی که مطالعات کوتاه مدت افزایشی گزارش نشده است. همین شواهد نشان دهنده افزایش بروز اختلالات عصبی در کودکان ART است. از طرف دیگر بروز اختلالات عصبی در دوقلوهای IVF در مقایسه با دوقلوهای حاصل از بارداری‌های طبیعی یکسان گزارش شده است (۴۵).

**تکامل عصبی در کودکان حاصل از درمان‌های کمک باروری**  
مطالعه‌ای که توسط Koivurova و همکاران در فنلاند بر روی ۲۹۹ کودک IVF و ۵۵۸ کودک حاصل از لقاح طبیعی (NC) بعد از مطابقت دادن از نظر جنس، سال تولد، محل تولد، تعداد بارداری‌های مادر، سن مادر و سطح اجتماعی انجام شد، تفاوت معنی‌داری از نظر تکامل حرکتی - روانی این دسته از کودکان با گروه کنترل مشاهده نشد (۴۶).

از طرف دیگر مطالعه‌ای که توسط Gibson در استرالیا در مورد بررسی تکامل و رفتار ۶۵ شیرخوار منفرد IVF با ۶۳ شیرخوار منفرد NC در سن یک سالگی توسط آزمون تکاملی Bayley انجام شد، نشان داد که تکامل ادراکی زبان در کودکان IVF نسبت به گروه کنترل تاخیر دارد، در صورتی که تکامل بیانی زبان در هر دو گروه یکسان بود (۴۷).

Bowen و همکاران توسط آزمون تکاملی Bayley ۸۴ کودک IVF، ۸۹ کودک ICSI و ۸۰ کودک NC را مقایسه و نتیجه گرفت تکامل کودکان ICSI تاخیر نشان می‌دهد. زمانی که وی مطالعه خود را تا ۵ سالگی بر روی این سه دسته از کودکان تکرار نمود، دریافت که از نظر تکاملی مشابه هستند و تفاوتی میان سه گروه مشاهده نکرد (۴۸). مطالعه دیگری که توسط Bonduelle با استفاده از آزمون پیش دبستانی

به طور خلاصه می‌توان نتیجه گرفت که روش ICSI در نتیجه زایمان و دوره پری ناتال تاثیر منفی نداشته و نتایج آن مشابه روش IVF است.

### عوارض دوره نوزادی

چند قلوبی، نارسی و وزن کم موقع تولد در نوزادان منفرد یا چندقلو از عواملی هستند که منجر به بروز عوارض دوره نوزادی می‌شوند. افزایش مدت زمان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان (NICU) در نوزادان منفرد IVF در مقایسه با گروه کنترل گزارش شده است (۵، ۴۱). همچنین افزایش تعداد موارد بستری در بخش NICU در نوزادان دوقلوی IVF در مقایسه با گروه کنترل مشاهده می‌شود (۵، ۸) و این افزایش در مقایسه با نوزادان منفرد IVF/ICSI بیشتر بوده است (۴۲). در مطالعات فوق به طور دقیق مشخص نشده که این افزایش ثانویه به چند قلوبی، نارسی یا وزن کم موقع تولد بوده یا ارتباطی با عوامل فوق نداشته است (۴۱، ۴۳).

در همین مطالعه نشان داده شده که افزایش تعداد موارد خونریزی مغزی، تشنج نوزاد، مشکلات تنفسی که نیاز به استفاده از تهویه مکانیکی و CPAP دارد و موارد سپسیس نوزادان IVF ارتباط مستقیمی با چند قلوبی دارد (۴۳) و چند قلوبی به عنوان مهمترین عامل در بروز این اختلالات شناخته شده است (۴۴).

### یافته‌های عصبی در کودکان حاصل از درمان‌های کمک باروری

در یک مطالعه گذشته نگر عوارض عصبی ۵۶۸۰ کودک IVF و ۱۱۳۱۶ کودک NC (لقاح طبیعی) مقایسه شده است. در این مطالعه نشان داده شد که کودکان IVF نسبت به گروه کنترل نیازمند به مراقبت‌های عصبی داشته‌اند، به طوری که فلج مغزی در گروه کنترل ۱/۴ و در گروه کودکان IVF ۲/۸ گزارش شده است و تاخیر تکامل در کودکان IVF چهار برابر گروه کنترل گزارش شده است و بیشترین عامل دخیل در این مسئله بارداری‌های چند قلوبی، LBW و نارسی در گروه کودکان IVF بوده است (۴۴).

در مطالعه‌ای که به صورت مرور سیستماتیک بر ۵۹ مقاله صورت گرفته و از میان آنها ۱۴ مقاله گروه کنترل داشته است، نتیجه گرفته شده که اختلالات شناختی (عقب ماندگی ذهنی) و مهارت‌های عصبی - حرکتی مانند فلج مغزی در کودکان IVF و ICSI افزایش نشان

نشده است. به طوری که در مطالعه Bonduelle در مورد ۳۰۰ کودک ICSI در زمینه بیماری‌های مزمن  $ICSI = ۸\%$  و  $NC = ۶/۸\%$  (۵۲)، Place در مطالعه خود بر روی ۶۶ کودک ICSI، ۵۲ کودک IVF و ۵۹ کودک NC (۵۳) و Bowen در مورد ۸۹ کودک ICSI، ۸۴ کودک IVF و ۸۲ کودک NC (۴۸)، در مقالات خود هیچ تفاوت معنی داری از نظر ابتلا به بیماری‌های شایع، دفعات بستری، ابتلا به آلرژی، بیماری‌های مزمن، دفعات بستری شدن جهت اعمال جراحی، دفعات ویزیت دوره‌ای، آتوپي و مشکلات تغذیه‌ای و بی‌خوابی را گزارش ننموده‌اند.

### وضعیت بینایی، شنوایی و گفتاری کودکان حاصل از درمان‌های کمک باروری

در یک مطالعه که توسط Stromberg انجام شده و طی آن اختلالات بینایی ۵۶۸۰ کودک IVF با ۱۱۳۶۰ کودک NC مورد مقایسه قرار گرفته،  $OR = ۲/۱$  (۹۵-۴/۲) CI٪ (گزارش شده است (۵۴). در صورتی که در سه مطالعه هیچ افزایشی از نظر اختلالات بینایی و شنوایی میان کودکان IVF با گروه کنترل گزارش نشده است (۴۹، ۵۲، ۵۵).

مطالعه‌ای که توسط Bonduelle در زمینه بررسی وضعیت گفتاری و نیاز به فیزیوتراپی کودکان ART انجام شده، گزارش نموده که نیاز به فیزیوتراپی در کودکان ICSI ۲٪، IVF ۱٪ و NC ۳۲٪  $P =$  اعلام شده و نیاز به گفتار درمانی در کودکان ICSI و IVF ۷٪ و NC ۴٪  $P =$  ارزیابی شده و در پایان اختلالات گفتاری و حرکتی را در کودکان ART بالاتر از گروه کنترل اعلام نموده است (۵۲).

### وضعیت وزن، قد و دور سر کودکان حاصل از درمان‌های کمک باروری

فقط در یک مطالعه که توسط Koivurova در سال ۲۰۰۳ در مورد ۲۹۹ کودک IVF و ۵۸۸ کودک NC انجام شده و نتیجه گرفته که کودکان IVF در هنگام تولد نسبت به گروه کنترل کم وزن تر و کوتاhter هستند، در سن یک سالگی افزایش رشد در آنها مشاهده می‌شود، ولی در نهایت در سن ۳ سالگی نسبت به گروه کنترل کم وزن تر خواهند بود (از نظر قدی مشابه هستند) (۴۶). در صورتی که در ۵ مطالعه انجام شده از نظر قد، وزن و دور سر

Weschler و primary scales of intelligence و آزمون حرکتی Mc carthy در مورد ۵۱۱ کودک ICSI، ۴۲۴ کودک IVF و ۴۸۸ کودک حاصل از لقاح طبیعی، تکامل آنان مورد ارزیابی قرار گرفت و سه گروه از نظر معاینه فیزیکی، شنوایی سنجی و بینایی ارزیابی شدند، در پایان نتیجه گرفتند که از نظر تکامل عصبی بین سه گروه تفاوتی مشاهده نشده است (۴۹).

مطالعات انجام شده در مورد وضعیت سلامت عمومی کودکان حاصل از درمان‌های کمک باروری بسیار ضد و نقیض است. در مطالعه‌ای که توسط Bonduelle در مورد ۵۴۰ کودک ICSI، ۴۳۷ کودک IVF و ۵۳۸ کودک حاصل از لقاح طبیعی (NC) انجام داده، ابتلا به بیماری، مداخلات جراحی و اعمال جراحی دستگاه ادراری تناسلی را در کودکان IVF و ICSI به میزان بالاتری نسبت به گروه کنترل گزارش نموده است. به طوری که درصد فراوانی ابتلا به بیماری در کودکان ICSI ۷۴٪، در IVF ۷۷٪ و در گروه کنترل ۵۷٪ ( $P < ۰/۰۰۱$ ) و انجام مداخلات جراحی در کودکان ICSI ۲۴٪، IVF ۲۲٪ و NC ۱۴٪ ( $P < ۰/۰۰۱$ ) و اعمال جراحی دستگاه ادراری تناسلی در کودکان ICSI ۵٪، IVF ۳٪ و NC ۱٪ ( $P = ۰/۰۰۵$ ) اعلام نموده است (۴۹).

به طور مشابه Koivurova که بر روی ۲۹۹ کودک IVF و ۵۸۸ کودک NC مطالعه نموده است، ابتلا به حداقل یک بیماری را تا سن ۳ سالگی (مانند: بیماری تنفسی، برونشیت انسدادی یا اسهال) که نیاز به بستری شدن را داشته در کودکان منفرد IVF نسبت به NC بیشتر گزارش نموده است  $OR = ۲/۳$  ( $CI = ۱/۷ - ۳/۲$ ) (۹۵٪). علت این مسئله را میزان بالای زایمان کودکان نارس اعلام نموده است (۴۶). همچنین Ericson در مورد ۹۰۵۶ کودک IVF در مقایسه با ۱/۴۲۷/۱۶۶ کودک NC در زمینه دفعات بستری در بیمارستان به علت عفونت و آسم میزان بالاتر بستری شدن را در کودکان IVF مداخلات جراحی (دو قلوهای IVF ۱۰/۶٪، دو قلوهای NC ۱۱/۲٪، IVF منفرد ۸/۵٪) در دو قلوهای IVF نسبت به منفرد میزان بالاتری را گزارش نموده است. این اختلاف پس از تعدیل نمودن از نظر نارسی و وزن هنگام تولد بر طرف خواهد شد (۵۱).

اما در سایر مطالعات که در مورد کودکان IVF در مقایسه با کودکان NC انجام شده در زمینه ابتلا به بیماری‌های مزمن تفاوتی گزارش

عامل مهمی در بروز این اختلال باشد. به هر حال در سه مطالعه کوهورت در زمینه ابتلا به نوروبلاستوما یا لوکمی در کودکان IVF و مقایسه آن با جمعیت عمومی صورت گرفته هیچ گونه افزایش احتمال ابتلا به این دو اختلال نشان داده نشده است (۳، ۶۰، ۶۱). با توجه به نگرانی که در مقالات فوق در مورد ابتلا به بدخیمی در کودکان حاصل از درمان‌های کمک باروری گزارش شده است در چهار مقاله که ابتلا به بدخیمی را در این دسته از کودکان با کودکانی که در همان فاصله زمانی به دنیا آمده بودند مورد مقایسه قرار داده‌اند، هیچ گونه افزایشی گزارش نشده است (۳، ۵۰، ۵۱، ۵۵).

### بحث و نتیجه‌گیری

نتیجه اکثر تحقیقاتی که پیرامون وضعیت سلامت شیرخواران حاصل از درمان‌های کمک باروری انجام شده، نشان می‌دهد که روند رشد و تکامل این دسته از شیرخواران با شیرخواران حاصل از لقاح طبیعی متفاوت نبوده است.

### تشکر و قدردانی

با سپاس از معاونت محترم پژوهشی دفتر مرکزی جهاد دانشگاهی که حمایت مالی این تحقیق را بر عهده گرفتند.

## References

- 1- Alastair G S. Health and welfare of ART children. In forma Healthcare; UK, first edition, 2006. chapter 1. p1-4.
- 2- Medical research International Society for assisted reproductive technology (SART). in vitro fertilization embryo transfer (IVF-ET) in the United States: 1992; 5; 15-24
- 3- Bergh T, Ericsson A, Hillensjö T, et al. Deliveries and children born after in vitro fertilization in Sweden 1982-1995: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 354: 1579-85.
- 4- Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, et al. Low and very low birth weight in infants conceived with the use of assisted reproduction technology. *N Engl J Med* 2002; 346: 731-7.
- 5- Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, et al. Perinatal outcomes in singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *Br Med J* 2004; 328: 261-5.
- 6- Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, et al. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 551-63.
- 7- Wennerholm UB, Bergh C. Outcome of IVF pregnancies. *Fetal Matern Med Rev* 2004; 15: 27-57.
- 8- McDonald SD, Murphy K, Beyene J, et al. Perinatal outcomes of singleton pregnancies achieved by in vitro fertilization: a systematic review and metaanalysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2005; 27: 449-59.
- 9- De Breakeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum Reprod* 1991; 6: 245-50.
- 10- Aittomaki K, Bergh C, Hazekamp J, et al. Genetics and assisted reproduction technology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 463-73.
- 11- Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34, 910 new born children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum Genet* 1991; 87: 81-3.
- 12- Jacobs PA, Browne C, Gregson N et al. Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. *J Med Genet* 1992; 29: 103-8.
- 13- Koudstaal J, Braat DD, Bruinse HW, et al. Obstetric outcome

هیچ گونه تفاوت معنی‌داری بین کودکان حاصل از درمان‌های کمک باروری و گروه کنترل گزارش نشده است (۴۸، ۴۹، ۵۲، ۵۳، ۵۶).

### ابتلا به بدخیمی در کودکان حاصل از درمان‌های کمک باروری

مطالعه‌ای که توسط Moll و همکاران در سال ۲۰۰۳ به چاپ رسیده اعلام شده که بین نوامبر ۲۰۰۰ تا فوریه ۲۰۰۲ پنج کودک IVF مبتلا به رتینوبلاستوما شده‌اند (۵۷). این ۵ مورد شامل تمام موارد رتینوبلاستوما در کشور هلند در این فاصله زمانی بوده و کلیه این کودکان به طریق IVF به دنیا آمده‌اند. با توجه به اینکه در هلند ۱٪ تا ۱/۵٪ از کل کودکان به طریق IVF به دنیا می‌آیند، نویسنده این طور نتیجه گرفته که ۶۹٪ موارد رتینوبلاستوما در کودکانی که بین سال‌های ۱۹۹۵ تا ۲۰۰۰ به طریق IVF به دنیا آمده‌اند، مشاهده شده است و بر همین اساس میزان فراوانی ابتلا به رتینوبلاستوما را در کودکان IVF بالا و معنی‌دار گزارش نموده است  $RR=7/2$  (۵۷).

همچنین در چند مطالعه احتمال بروز نوروبلاستوما (۵۸) و لوکمی (۵۹) را در کودکانی که مادران آنها داروهای درمان کمک باروری را دریافت نموده بودند گزارش شده است. در علت‌شناسی نوروبلاستوما به نظر می‌رسد که مصرف دارو توسط والدین می‌تواند

- of singleton pregnancies after IVF: a matched control study in four Dutch university hospitals. *Hum Reprod* 2000; 15: 1819-25.
- 14- Koudstaal J, Bruinse HW, Helmerhorst FM et al. Obstetric outcome of with pregnancies after in – vitro fertilization: a matched control study in four Dutch university hospitals. *Hum Reprod* 2000;15: 935-40.
- 15- Sutcliffe AG, Taylor B, Saunders K, et al. Outcome in the second year of life after in vitro fertilisation by intracytoplasmic sperm injection: a UK case control study. *Lancet* 2001; 357: 2080-4.
- 16- Wang JX, Norman RJ, Kristiansson P. The effect of various infertility treatments on the risk of preterm birth. *Hum Reprod* 2002;17: 945-9.
- 17- Isaksson R, Gissler M, Tiitinen A. Obstetric outcome among women with unexplained infertility after IVF: a matched case – control study. *Hum Reprod* 2002; 17: 1755-61.
- 18- Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, et al. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in- vitro fertilization. *Hum Reprod* 2002;17: 1391-8.
- 19- Ludwig M, Katalanic A. Malformation rate in fetuses and children conceived after ICSI: results of a prospective cohort study. *RBM online* 2002; 5: 171-8.
- 20- Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, et al. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2002; 346: 725-30.
- 21- Anthony S, Buitendijk SE, Dorrepaal CA, et al. Congenital malformations in 4224 children conceived after IVF. *Hum Reprod* 2002; 17: 2089-95.
- 22- Sutcliffe AG, Saunders K, Mclachlan R, et al. A retrospective case – control study of development and other outcomes in a cohort of Australian children conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with a similar group in the United Kingdom. *Fertil Steril* 2003;79: 512-16.
- 23- Zadori ZJ, Kozinszky Z, Orvos H, et al. The incidence of major birth defects following in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* 2003;20: 131-2.
- 24- Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, et al. In vitro fertilization (IVF) IN Sweden: Risk for congenital malformations after different IVF methods. *Birth Defects Res (Part A) Clin Mol Teratol* 2005; 73: 162-9.
- 25- Merlob P, Sapir O, Sulkes J, et al. The prevalence of major congenital malformations during two periods of time, 1986-1994 and 1994-2002 in newborns conceived by assisted reproduction technology. *Eur J Med Genet* 2005;48: 5-11.
- 26- Bergh C. Single embryo transfer: a mini - review. *Hum Reprod* 2005;20: 323-7.
- 27- Bergh C, Thurin - Kjellberg A, Karlsrom PO. Ett agg vid provrorsbefruktning. *Lakartidningen* 2005;102: 3444-9.
- 28- Andersen – Nyboe, Gianaroli L, Felberbaum R. Assisted reproductive technology in Europe, 2001. *Hum Reprod* 2005; 20: 1158- 76
- 29- Kissin DM, Schieve LA, Reynolds MA. Multiple – birth risk associated with IVF and extended embryo culture: USA, 2001. *Hum Reprod* 2005;20: 2215-23
- 30- Wright VC, Change J, Jeng G. Assisted reproductive technology surveillance – US, 2005. *MMWR. Surveill Summ.* 2008 Jun 20;57 (5): 1-23
- 31- <http://www.mohme.gov.ir/health/Indicators>.
- 32- Mozafari Kermani R, Allahverdi B, Gourabi H. Perinatal outcomes of newborn infants conceived by Assisted reproductive techniques in Royan institute. *International Journal of Fertility and Sterility.* 2009;3: 62-66
- 33- Gissler M, Malin Silverio M, Hemminki E. In vitro fertilization pregnancies and perinatal health in finland 1991-1993. *Hum Reprod* 1995;10: 1856-61
- 34- Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG. Temporal trends in multiple births after in – vitro fertilization in Sweden, 1982-2001. *Br Med J* 2005;331: 382-3
- 35- Dhont M, De Sutter P, Ruysinck G. Perinatal out come of pregnancies after assisted reproduction; a case control study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181: 688-95
- 36- Derom R, Orlebeke J, Eriksson A. The epidemiology of multiple births in Europe. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1995: 145-62
- 37- Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, et al. 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;17: 671-94.
- 38- Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L. Obstetric and perinatal outcome pregnancies following intra cytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1996;11: 1113-19
- 39- Loft A, Petersen K, Erb K, et al. A Danish national cohort of 730 infants born after interacytoplasmic sperm injection (ICSI) 1994-1997. *Hum Reprod* 1999;14: 2143-8.
- 40- Govaerts I, Devreker F, Koenig I. Comparison of pregnancy out come after intracytoplasmic sperm injection and in- vitro fertilization. *Hum reprod* 1998;13: 1514-18
- 41- Klemetti R, Gissler M, Hemminki E. Comparison of perinatal health of children born from IVF in Finland in the early and late 1990 s. *Hum Reprod* 2002;17: 2192-8
- 42- Pinborg A, Loft A, Nyboe Anderson A. Neonatal outcome in a Danish national cohort of 8602 children born after IVF or ICSI. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83: 1071-8
- 43- Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG. In vitro fertilization (IVF) in sweden. *Fertil Steril* 2005;84: 611-17
- 44- Linder N, Haskin O, Levit O. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case- control study. *Pediatrics* 2003;111: e590-5.
- 45- Middelburg. K. J, Heineman. M. J, Bos. A.F. Neuro motor, cognitive, language and behavioral outcome in children born following IVF or ICSI – a systematic review. *Hum Reprod* 2008;14 (3): 219-31

- 46- Koivurova S, Hartikainen AL. Sovio u.Growth, Psychomotor development and morbidity up to 3 years of age in children born after IVF. *Hum Reprod* 2003;18: 2328-36
- 47- Gibson FL, Ungerer JA, Leslie GI. Development, behaviour and temperament: a prospective study of infants Conceived through in- vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998;13: 1727-32
- 48- Bowen JR, Gibson FL, Leslie GI. Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intra- cytoplasmic sperm injection. *Lancet* 1998;351: 1529-34
- 49- Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A. children conceived after intracytoplasmic sperm injection, invitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod* 2005;20: 413-19
- 50- Ericson A, Nygren KG, Olausson Po. Hospital care utilization of infants born after IVF. *Hum Reprod* 2002;17: 929-32
- 51- Pinborg A, Loft A, Rasmussen S. Hospital care utilization of IVF/ICSI twins followed until 2-7 years of age. *Hum Reprod* 2004;19: 2529-36
- 52- Boduelle M, Bergh C, Niklasson A. Medical follow- up study of 5 year - old ICSI children. *Reprod Biomed Online* 2004;9: 91-101
- 53- Place I, Englert Y. A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years whowere conceived by ICSI compared with children conceived spontaneously and by IVF. *Fertil steril* 2003;80: 1388-97
- 54- Stromberg B, Dahlquist G, Ericson A. Neurological sequelae in children born after IVF. *Lancet* 2002;359: 461-5
- 55- Pinborg A, Loft A, Schmidt L. Morbidity in a Danish national cohort of 472 IVF/ICSI twins, 1132 non-IVF/ICSI twins and 634 IVF/ICSI singletons. *Hum Reprod* 2003;18: 1234-43
- 56- Wennerholm UB, Albertsson-Wikland K, Bergh C. Postnatal growth and health in children born after cryopreservation as embryos. *Lancet* 1998;351: 1085-90
- 57- Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JR. Incidence of retinoblastoma in children born after in- vitro fertilization. *Lancet* 2003;361: 309-10
- 58- Michalek AM, Buck GM, Nasca P.C. Gravid health status, medication use, and risk of neuroblastoma. *Am J Epidemiol* 1996;143: 996-1001
- 59- Roman E, Ansell P, Bull d. Leukaemia and non- Hodgkin's lymphoma in children and young adults: are prenatal and neonatal factors important determinats of disease ? *Br J Cancer* 1997;76: 406-35
- 60- Klip H, Burger CW, de Krake J. Risk of cancer in the offspring of women who underwent ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod* 2001;16: 2451-8
- 61- Bruinsma F, Venn A, Lancaster P. Incidence of cancer in children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 2000;15: 604-7

Archive of SID

## Postnatal growth and health in infants conceived by assisted reproductive techniques

\*Mozafari Kermani. R; MD<sup>1</sup>, Arabi. N; MD<sup>2</sup>, Shahzadeh fazeli.A; MD<sup>3</sup>, Azari.A; MSc<sup>4</sup>

Received: 5 Apr 2010

Accepted: 12 Jun 2010

### Abstract

**Background:** With recent scientific progresses, the barren couples can become fertile and a part of children are the results of these costly interventions. there have been some concerns and questions about the physical and developmental growth of these children and some wide and continued studies are being done about this subject around the world. Prevalence of multiplicity, LBW, prematurity and congenital abnormalities have been shown in these children.

**Material and Methods:** We searched Pubmed and Cochrane databases for relevant articles published from 1991 to 2008. The following keywords were used: In vitro Fertilization (IVF), Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI) Assisted Reproductive Technology (ART).

**Results:** The studies have shown that the majority of neonate of ART methods, have proper prenatal period. the most important confounding factor in health status of these neonates in prenatal period is multiplicity. ART twins encounter with more prenatal problems and the most important modifying factor is limiting the number of transferred embryos. These children have no difference physically and developmentally with other children during infancy and childhood and the rate of disease is not higher either.

**Conclusion:** The results of most of the research described suggest that children conceived using ART, are not at greater risk of physically and developmentally problem. The risk difference for major congenital malformation, LBW and prematurity are low and probably acceptable for the couples concerned.

**Keywords:** ART children - health - prenatal period- development

---

1- (\*Corresponding Author) Assistant Professor, Child Health Research Department, ACECR, Tehran, Iran.

Tel: 021-88517180 E-mail: Mozafari\_amin@yahoo.com

2- Assistant Professor, Aja University of Medical Sciences, Medical Faculty, Dept. of pediatrics, Tehran, Iran.

3- Assistant Professor, Child Health Research Department, ACECR, Tehran, Iran.

4- Assistant Professor, Child Health Research Department, ACECR, Tehran, Iran.