

تکنیک‌های کمک باروری و پیامدهای پری‌ناتال: مقاله

مروری

ام‌البنین زارع^{۱*}، دکتر فرین سلیمانی^۲

۱. دانشجوی دکتری بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. دانشیار گروه اطفال، مرکز تحقیقات توانبخشی اعصاب اطفال، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۶/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۹/۰۷

خلاصه

مقدمه: حدود ۹٪ زوجین در سراسر جهان در دوره‌ای از زندگی خود با مشکل ناباروری مواجه می‌شوند. روش‌های کمک باروری (ART)، درمان معمول انتخابی برای بسیاری از زوجین نابارور است که علل آن ناشی از عامل مرد یا زن و یا ایدیوپاتیک می‌باشد. مروری مطالعه حاضر با هدف مقایسه پیامدهای پری‌ناتال روش‌های مختلف ART با یکدیگر و با حاملگی‌های خود به خودی انجام شد.

روش کار: این مطالعه مروری با جستجو در پایگاه اطلاعاتی PubMed، Medline، SID، Scopus و The Cochrane Library از سال ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۶ برای یافتن مقالات مرتبط با کلمات کلیدی مناسب مانند: تکنیک‌های کمک باروری و پیامدها و بارداری انجام گرفت. مقالات انگلیسی با موضوع تکنیک‌های کمک باروری و پیامد پری‌ناتال وارد مطالعه شدند و در صورت عدم دسترسی به متن کامل مقاله و نتایج غیر مرتبط، از مطالعه خارج شدند. **یافته‌ها:** بر اساس نتایج مطالعات مختلف، پیامد ضعیف پری‌ناتال در حاملگی ART، از جمله زایمان زودرس، SGA، LBW و مرگ‌ومیر پری‌ناتال، در مقایسه با حاملگی طبیعی به‌طور قابل توجهی افزایش داشت. **نتیجه‌گیری:** عوامل متعددی نظیر دوقلو یا یک قلو بودن حاملگی‌های ART، نوع ART استفاده شده، پروتکل درمان و علت اصلی ناباروری اولیه، پیامد پری‌ناتال را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

کلمات کلیدی: بارداری، پیامدها، تکنیک‌های کمک باروری

* نویسنده مسئول مکاتبات: ام‌البنین زارع؛ دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۱۱-۴۳۲۹۴۹۵۵؛ پست الکترونیک: mahyazare@yahoo.com

مقدمه

ناباروری، بیماری دستگاه تناسلی است که با عدم حاملگی پس از ۱۲ ماه یا بیشتر مقاربت جنسی منظم محافظت نشده شناخته می‌شود (۱). سازمان جهانی بهداشت تخمین می‌زند که از هر ۶ زوج، ۱ زوج مقداری تأخیر در حاملگی را تجربه می‌کند و این تعداد در حال افزایش، نیاز به درمان با روش‌های کمک باروری دارند (۲). حدود ۹٪ زوجین در سراسر جهان در دوره‌ای از زندگی خود با مشکل ناباروری مواجه می‌شوند (۳). در کشورهای توسعه یافته، ۵٪ کودکان در شرایط آزمایشگاهی به دنیا می‌آیند (۴). برآورد شده است که میزان حاملگی ناشی از روش‌های کمک باروری (ART)^۱، ۳/۹-۰/۲٪ تولد در اروپا است (۵).

روش‌های کمک باروری، درمان معمول انتخابی برای بسیاری از زوجین نابارور است که علل آن ناشی از عامل مرد یا زن و یا ایدیوپاتیک می‌باشد (۶).

سیکل‌های ART به صورت fresh (با استفاده از جنین تازه بارور شده)، frozen/thawed (با استفاده از جنینی که قبلاً بارور و منجمد و سپس یخگشایی شده)، و به صورت اتولوگ (اووسیت خود زن) و یا دهنده (تخمک اهداء کننده) طبقه‌بندی می‌شوند. مرحله رویانی با کم کردن تاریخ برداشت اووسیت‌ها از تاریخ انتقال رویان محاسبه و به عنوان مرحله کلیواژ (روز ۳-۲) و یا مرحله بلاستوسیست (روز ۵-۶) طبقه‌بندی می‌شود (۷). در طول فرآیند ART، داروهای متعددی برای القاء تخمک‌گذاری استفاده می‌شود. گامت‌ها انتخاب می‌شوند، رویان‌ها در محیط آزمایشگاهی کشت و سپس منجمد و یخگشایی می‌شوند و دوزهای زیادی از پروژسترون برای حمایت از فاز لوتئال استفاده می‌شوند. همه این روش‌های مصنوعی ممکن است به گامت‌ها و رویان‌ها آسیب برسانند.

ART، مانند لقاح آزمایشگاهی (IVF)^۲ و تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI)^۳، به طور گسترده‌ای برای حل مسئله ناباروری انسان مورد استفاده قرار گرفته است

و مزایای زیادی را برای میلیون‌ها زن و شوهر درگیر با اختلالات ناباروری فراهم کرده است. علاوه بر این با ICSI، می‌توان یک تخم را به طور مستقیم با تزریق یک اسپرم به سیتوپلاسم بارورکرد که تهاجمی‌تر از IVF است (۸). ICSI از اجرای قانون انتخاب طبیعی در غشای تخمک تبعیت نمی‌کند و اسپرم‌های غیر طبیعی از نظر ژنتیکی و ساختاری قادر به باروری تخم خواهند شد که ممکن است مواد ژنتیکی غیر طبیعی را به کودکان منتقل کنند (۹).

محیط کشت‌های تجاری زیادی برای کشت قبل از لانه‌گزینی رویان انسان در سیکل‌های ART در دسترس است. مشخص نیست که کدام محیط کشت موجب موفقیت بیشتر ART می‌شود. یک محیط کشت مطلوب برای رشد و نمو رویان برای موفقیت IVF یا ICSI مهم است. در مورد مناسب‌ترین محیط کشت رویان تناقض زیادی وجود دارد (۱۰)، بنابراین مهم است که شرکت‌ها در مورد ترکیب دقیق محیط کشت رویان خود شفاف باشند. امروزه طیف گسترده‌ای از محیط‌های کشت تجاری برای رویان قبل از لانه‌گزینی موجود است که شامل ۱۰ تا ۸۰ ترکیب مختلف، از جمله نمک، منابع انرژی، پروتئین‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها، اسیدهای آمینه، ویتامین‌ها و فاکتورهای رشد می‌باشد (۱۱).

در حال حاضر از سه نوع محیط کشت Quinn's Single Step Medium (QA) Advantage و SSM) Continuous Single Culture و CSC) medium استفاده می‌شود (۱۲). شواهد کافی برای حمایت یا رد استفاده از هر محیط کشت خاص وجود ندارد (۱۰، ۱۳).

بعد از اولین فرزند که با حاملگی IVF در سال ۱۹۷۸ متولد شد، رشد مداوم در استفاده از ART وجود داشته است و بیش از ۴ میلیون نوزاد در سراسر جهان از طریق ART متولد شده‌اند. در واقع فرزندان ART تبدیل به یک بخش قابل توجهی از جمعیت شده‌اند، لذا باید به ایمنی ART توجه زیادی شود.

بسیاری از روش‌های مصنوعی که در طول ART استفاده می‌شود، موجب اینگونه نگرانی می‌شود که کودکان حاصل از حاملگی ART ممکن است در معرض

¹ Assisted Reproductive Techniques

² In Vitro Fertilization

³ Intra Cytoplasmic Sperm Injection

خطرات بهداشتی بیشتری نسبت به کودکان حاصل از حاملگی طبیعی باشند (۹).

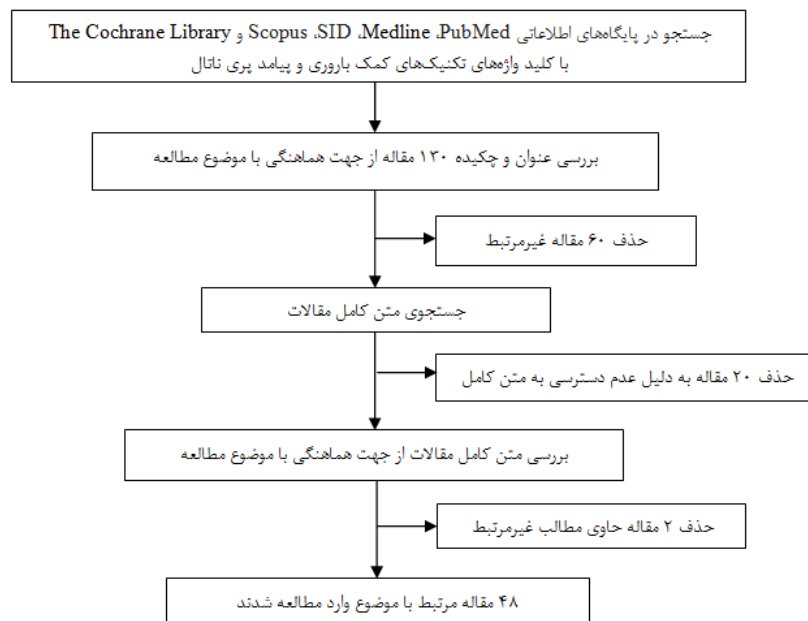
مطالعه مروری حاضر با هدف مقایسه پیامدهای پری‌ناتال روش‌های مختلف ART با یکدیگر و با حاملگی‌های خود به خودی انجام شد. پیامدهای پری‌ناتال شامل زایمان زودرس (کمتر از ۳۷ هفته کامل بارداری) و وزن کم هنگام تولد (وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم) و ART شامل ICSI، IVF، مرحله کلیواژ، مرحله بلاستوسیست، یخ‌گشایی رویان تازه و منجمد بود.

روش کار

این مطالعه مروری با جستجو در پایگاه اطلاعاتی PubMed، Medline، SID، Scopus و The

Cochrane Library از سال ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۶ برای یافتن مقالات انگلیسی مرتبط با کلمات کلیدی مناسب مانند: تکنیک‌های کمک باروری، پیامدها و بارداری انجام گرفت.

در این بررسی، از انواع مطالعات از قبیل کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده، کوهورت (آینده‌نگر و گذشته‌نگر) انجام شده در زمینه تکنیک‌های کمک باروری و پیامدهای پری‌ناتال استفاده شد. مقالات با موضوع تکنیک‌های کمک باروری و پیامد پری‌ناتال وارد مطالعه شدند و در صورت عدم دسترسی به متن کامل مقاله و نتایج غیرمرتبط از مطالعه خارج شدند (شکل ۱).



شکل ۱- فلوچارت فرآیند انتخاب مقالات

بیشتری برای دوقلوئی به منظور افزایش میزان موفقیت ART دارند. خطرات مرتبط با حاملگی چندقلوئی برای زنان نابارور قابل قبول‌تر است و تنها یک چهارم از بیماران نابارور، انتقال تنها یک رویان را می‌پذیرند (۵). ART برای زنان مسن‌تر با سابقه بیماری مانند فشارخون مزمن و دیابت قابل دسترس است. افزایش خطرات زایمان در این جمعیت قبل از انجام روش‌های کمک باروری باید در نظر گرفته شود و انتقال بیش از یک رویان باید در زنان با سابقه بیماری اجتناب شود.

یافته‌ها

اگرچه ART باعث باروری میلیون‌ها زوج نابارور می‌شود، اما با خطرات بهداشتی بالقوه برای مادر و نوزاد همراه است. از آنجا که رویان‌های متعدد در اکثر روش‌های ART منتقل می‌شود، اغلب موجب حاملگی چندقلوئی و تولدهای متعدد می‌شود (۱۴، ۱۵). میزان لانه‌گزینی رویان در سیکل‌های لقاح آزمایشگاهی به طور کلی کمتر از ۲۰٪ است (۲). بیمارانی که برای ناباروری با ART درمان می‌شوند، معمولاً تمایل

بلاستوسیت انتخابی، گزینه‌ای مؤثر برای کاهش خطر تولد متعدد با میزان حاملگی بالاست (۲۵).

به دنبال ART، میزان تولد چندقلویی بین ۵۰-۲۵٪ می‌باشد. انتقال یک رویان (SET)^۲ به طور قابل توجهی باعث کاهش میزان تولد چندقلویی می‌شود، به ویژه کشت بلاستوسیت به طور چشمگیری احتمال لانه‌گزینی رویان را افزایش می‌دهد. بالاترین شانس پیامد خوب پری‌ناتال با انتقال یک رویان همراه است (۸).

در میان روش‌های انتقال ART در بیماران که از تخمک خودشان استفاده می‌شود، متوسط تعداد جنین منتقل شده با افزایش سن زن افزایش می‌یابد (۱/۸ در زنان با سن کمتر از ۳۵ سال، ۲/۰ در زنان با سن ۳۷-۳۵ سال و ۲/۵ در زنان با سن بیشتر از ۳۷ سال). زنان با سن کمتر از ۳۵ سال که به طور معمول کاندیدهای خوبی برای روش انتقال انتخابی یک رویان (eSET)^۳ در نظر گرفته می‌شوند که در مطالعه ساسواتی ساندرام (۲۰۱۲) میزان ملی (eSET) ۲۱/۴٪ بود (۱۴).

اگرچه پوشش بیمه ART موجب دسترسی به درمان بیشتر بیماران مبتلا به ناباروری می‌شود، با این حال احتمال موفقیت در کاهش تولدهای چندقلو بدون محدودیت در تعداد رویان‌های انتقال یافته در طول ART وجود ندارد. کشورهایمانند استرالیا، سوئد و بلژیک در دستیابی به کاهش تولدهای متعدد، با حذف فشارهای مالی برای بیماران مبتلا به ناباروری با بیمه ART در ازای انتقال اجباری یک رویان در بهترین گروه از نظر پیش‌آگهی موفق بوده‌اند (۲۶).

میزان انتقال یک رویان (eSET) به طور گسترده‌ای در اروپا متفاوت است. به طور کلی، در کشورهای گزارش شده (استرالیا، سوئد و بلژیک)، حدود ۸۰٪ از تولدهای IVF، در مقایسه با ۷۵٪ در ایالات متحده یک قلو بودند (۹). در مقایسه با یک قلوهای ART، دوقلوهای ART حدود چهار و نیم برابر بیشتر احتمال به دنیا آمدن زودرس و حدود شش برابر بیشتر احتمال وزن کم هنگام تولد را دارند.

مشاوره قبل از بارداری به شدت به زوجین کاندید ART پیشنهاد می‌شود. علاوه بر این، پس از انتخاب آگاهانه ART، بیمار باید مراقبت‌های دوران بارداری دقیق و غربالگری برای تشخیص زود هنگام و درمان عوارض احتمالی حاملگی دوقلو را انجام دهد (۱۶). خطرات برای مادر ناشی از تولدهای متعدد شامل میزان بالاتر عمل سزارین، خونریزی، فشارخون بالای مربوط به بارداری و دیابت بارداری است. خطرات برای نوزاد شامل نارس بودن، وزن کم هنگام تولد، بستری در بیمارستان، مرگ نوزادان، خطر بالای نقص هنگام تولد و ناتوانی تکاملی است (۱۷، ۱۸).

اگرچه مطالعات مختلف نشان داده‌اند که دوقلوهای ART در معرض خطر بالاتری از وزن پایین‌تر هنگام تولد، سن حاملگی کمتر، زایمان زودرس و بستری در بیمارستان در مقایسه با حاملگی طبیعی NC^۱ هستند، ولی برخی از مطالعات دیگر نتایج متناقضی را نشان داده‌اند (۲۳-۱۹).

در مطالعه ماری هدیگر (۲۰۱۳) در مقایسه دوقلوهای ART با دوقلوهای غیر ART، خطر زایمان زودرس، وزن کم هنگام تولد و مرگ نوزاد در گروه ART کمتر از گروه غیر ART در میان زنان نخست‌زا بود و تفاوتی در میان زنان چندزا با حاملگی چندقلویی ART و غیر ART وجود نداشت (۲۴).

به طور خاص، دوقلوهای ART بیشتر احتمال دارد دوکوریونی، دوتخمکی باشند، بنابراین دوقلوهای حاصل از بارداری‌های خود به خودی، گروه مقایسه‌ای نامناسبی می‌باشند. گروه منوکوریونی به احتمال زیاد پیامدهای بدتری را در با گروه دوکوریونی دارند (۲۴). دوقلوهای یک تخمکی، در خطر پیامد نامطلوب پری‌ناتال بیشتری می‌باشند، شیوع دوقلوهای یک تخمکی در حاملگی خود به خودی ۳۰٪ و در حاملگی با روش کمک باروری ۷-۵٪ است (۳). دوقلوی یک تخمکی پس از انتقال یک بلاستوسیت در مقایسه با انتقال رویان در مرحله کلیواژ افزایش نمی‌یابد، کشت بلاستوسیت با افزایش خطر ابتلاء به دوقلوی یک تخمکی است. این تفاوت‌ها ممکن است مربوط به تنوع محیط کشت باشد. انتقال یک

^۲ Single Embryo Transfer

^۳ elective Single Embryo Transfer

^۱ Natural Concep

در مطالعه ساسواتی ساندرام (۲۰۱۲) نوزادان یک قلوبی ART میزان بالاتری از زایمان زودرس و وزن کم هنگام تولد را نسبت به کل نوزادان یک قلوبی متولد شده در ایالات متحده داشتند (۱۴، ۲۷).

به دنبال ART، یک قلوبی در خطر قابل توجه زایمان بسیار زودرس (کمتر از ۳۲ هفته) و زایمان زودرس متوسط (۳۲-۳۶ هفته)، تولد کوچک برای سن حاملگی (SGA) و مرگ‌ومیر پری‌ناتال بودند (۱۴).

در مطالعه ساسواتی ساندرام (۲۰۱۲) نوزادان یک قلوبی ART (۹٪) با احتمال بیشتری نسبت به نوزادان متولد شده در کل جمعیت (۶/۳٪) وزن کم هنگام تولد داشتند. میزان یک قلوبی زودرس ART ۱۳/۳٪ و یک قلوبی زودرس متولد شده در کل جمعیت ایالات متحده ۱۰/۱٪ بود. بنابراین پیامدهای جانبی سلامت نوزاد (به عنوان مثال وزن کم هنگام تولد و زایمان زودرس) در میان یک قلوبی باید هنگام ارزیابی اثرات ART در نظر گرفته شود (۱۴).

علل پیامدهای ضعیف‌تر در یک قلوبی ART احتمالاً چندعاملی می‌باشد. نگرانی عمده این است که آیا تکنیک‌های IVF (به عنوان مثال محیط کشت رویان و زمان کشت و انجماد رویان) می‌توانند اثرات منفی بر فرزندان ART داشته باشند. عوامل مختلف محیطی از جمله محیط کشت، می‌تواند منجر به تکامل و عملکرد غیر طبیعی جفت با عواقب احتمالی صدمات مادران، رشد جنین و استعداد ابتلاء به بیماری‌های دیابت نوع دوم، افزایش فشارخون و بیماری‌های قلبی عروقی در آینده شود (۲۸).

بدیهی است که محیط کشت و دستکاری رویان در آزمایشگاه می‌تواند بر پتانسیل باروری آن تأثیر بگذارد. تنش‌های محیطی اعم از محیط کشت تا شرایط کشت می‌تواند بر الگوهای بیوشیمیایی، متابولیک و اپی‌ژنتیک تأثیر بگذارد و می‌تواند رشد سلول را مستقل از تعداد کروموزوم‌ها تحت تأثیر قرار دهد (۲۹).

در مطالعه کورت تی بارنهارت (۲۰۱۳) کودکان حاصل از انتقال رویان منجمد^۱ FET وزن هنگام تولد بالاتر و پیامد نامطلوب پری‌ناتال کمتری نسبت به کودکان

IVF-ICSI fresh داشتند. کودکان حاصل از حاملگی‌های خود به خودی، سنگین‌تر از خواهر و برادر ART خود بودند و در خطر کمتر ابتلاء به وزن کم هنگام تولد و نارسایی بودند. کودکان FER سنگین‌تر از خواهر و برادر fresh ET^۲ خود بودند و تفاوت معنی‌داری در مورد کم وزنی یا تولد زودرس پیدا نشد (۳۰-۳۲). در مطالعه ارنستاد جینستروم (۲۰۱۶) خطر قابل توجه بالاتر تولد زودرس (کمتر از ۳۷ هفته) در یک قلوبی بعد از کشت توسعه یافته رویان (۶/۵ روز) در مقایسه با مرحله کلیواژ (۳ روز) وجود داشت (۳۳، ۳۴). اطلاعاتی در مورد پیامدهای پری‌ناتال از کارآزمایی‌های تصادفی برای تعیین ایمنی ET^۳ در مرحله بلاستوسیت در مقایسه با مرحله کلیواژ مورد نیاز است (۳۵). استفاده از رویان تازه و انتقال در روز ۶-۵ با افزایش خطر ابتلاء به رویان‌های یک تخمی همراه است. بنابراین میزانی که در زمان انتقال یک رویان برآورد می‌شود، حد پایینی برای رویان‌های یک تخمی ART می‌باشد (۳۶، ۳۷). نتایج بیشتر مطالعات در مورد پیامدهای پری‌ناتال در روش‌های مختلف ART و حاملگی‌های خود به خودی (SC) در جدول ۱ خلاصه شده است.

^۲ Fresh Embryos Transfer

^۳ Embryos Transfer

^۱ Frozen-thawed Embryo Transfer

جدول ۱- پیامدهای پری‌ناتال در روش‌های مختلف ART و حاملگی‌های خود به خودی (SC)

نویسندگان (سال) (رفرنس)	نوع مطالعه	تکنیک باروری	وزن کم هنگام تولد	لیبر زودرس
دکلرک و همکاران (۲۰۱۴) (۴)	کوهورت طولی	IVF-SC یک قلو	۱/۵۱ (AORs*)	۱/۵۳ (AORs)
نوری و همکاران (۲۰۱۳) (۸)	کوهورت گذشته‌نگر	IVF-ICSI یک قلو-چندقلو	بین یک قلو و چندقلوی ناشی از دو روش IVF-ICSI از نظر وزن تفاوتی مشاهده نشد.	بین یک قلو و چندقلوی ناشی از دو روش IVF-ICSI از نظر لیبر تفاوتی مشاهده نشد
سوفانگ (۲۰۱۳) (۲۱)	مقایسه‌ای بر اساس بیمارستان	IVF-ICSI-SC یک قلو-چندقلو	بین یک قلو و چندقلوی ناشی از روش‌های IVF-ICSI-SC از نظر وزن تفاوتی مشاهده نشد.	۰/۶۶۹ (AORs)
گیسلر و همکاران (۲۰۱۴) (۲۲)	کوهورت گذشته‌نگر	IVF-ICSI-SC دوقلو	بین دوقلوهای ناشی از روش‌های IVF-ICSI-SC از نظر وزن تفاوتی مشاهده نشد.	۱/۹۸ (OR)
انیزاگان و همکاران (۲۰۱۴) (۲۳)	کارآزمایی آینده‌نگر	IVF-ICSI-SC دوقلو	بین دوقلوهای ناشی از روش‌های IVF-ICSI-SC از نظر وزن تفاوتی مشاهده نشد.	۱/۹۸
ونیرگ و همکاران (۲۰۱۶) (۲۷)	کوهورت بر اساس جمعیت	IVF-ICSI-SC یک قلوها	(AOR) (۱/۴۴-۲/۳۵)	(AOR) (۱/۲۳-۲/۱۹)
پینبورگ و همکاران (۲۰۱۳) (۲۸)	بر اساس جمعیت ملی	IVF-ICSI Cryo-fresh Cryo-non ART	۰/۶۳ (OR)	۰/۷
دار و همکاران (۲۰۱۲) (۳۳)	کوهورت گذشته‌نگر	Cleavage-Blastocyst	بین دو روش کلیواژ و بلاستوسیت از نظر وزن تفاوتی مشاهده نشد.	۱/۳۲ (OR)
گنیستروم و همکاران (۲۰۱۶) (۳۴)	گذشته‌نگر بر اساس جمعیت	Cleavage-Blastocyst	۰/۸۳ (AOR)	۱/۱۷ (AOR)
پاپانیکولا و همکاران (۲۰۱۰) (۳۷)	کوهورت گذشته‌نگر	Monozygotic twinning Cleavage-Blastocyst	بین دوقلوی منوزیگوت ناشی از دو روش کلیواژ و بلاستوسیت تفاوتی از نظر وزن مشاهده نشد.	بین دوقلوی منوزیگوت ناشی از دو روش کلیواژ و بلاستوسیت تفاوتی از نظر لیبر مشاهده نشد.
ونرهولم و همکاران (۲۰۱۳) (۴۱)	کوهورت بر اساس جمعیت	IVF-ICSI-SC Singletons Fresh-(Frozen-thawed) (Frozen-thawed)-SC	۰/۸۱ (AOR) ۰/۸۱ (AOR) ۱/۲۷ (AOR)	۰/۸۴ (AOR) ۰/۸۴ (AOR) ۱/۴۹ (AOR)

Adjust Odds Ratios : AORs*

بحث

در حال حاضر ART مدیریت ارجح برای انواع مختلفی از ناباروری همزمان با افزایش میزان بارداری دوقلو است. اخیراً عوارض مربوط با ART در مقایسه با حاملگی خود به خودی کشف شده است (۳۸). حاملگی دوقلوی ART در معرض خطر بیشتر پیامدهای ضعیف‌تر نسبت به حاملگی دوقلوی خود به خودی است که ممکن است

به نوع حاملگی و ویژگی‌های منفی خاص بیماران نابارور تحت درمان ناباروری مربوط باشد (۳۹). انتقال انتخابی یک رویان (SET) در خطر تولد زودرس PTB^۱ و وزن کم هنگام تولد LBW^۲ کمتری در مقایسه با انتقال دو رویان (DET)^۳ قرار دارد، اما در خطر PTB^۱ بیشتری در مقایسه با حاملگی یک قلوی

^۱ PreTerm Birth

^۲ Low BirthWeight

^۳ Double Embryo Transfer

خود به خودی می‌باشد (۴۲-۴۰). برخی مطالعات نیز ارتباط معنی‌داری را بین علت ناباروری و زایمان پره ترم گزارش کرده‌اند (۴۳).

پیامدهای ضعیف‌تر بارداری در کودکان حاصل از ART حتی برای یک قلوها نیز وجود دارد که یکی از دلایل آن ناباروری است، اما در حال حاضر مکانیسم واقعی آن ناشناخته باقی مانده است، بنابراین از مطالعاتی که به این پیامدها می‌پردازند و دنبال راه حلی هستند، باید حمایت شود (۴، ۹).

اثر محیط کشت بر رشد فرزندان ART در مطالعات حیوانی به خوبی ثابت شده است. شواهد اخیر نشان داده‌اند که محیط کشت‌های مختلف موجب تغییر کوچک اما مهم در وزن هنگام تولد انسان می‌شوند (۴۱). سیتوکین‌های مایع منی مرد نقش مهمی در تنظیم لانه‌گزینی بازی می‌کند و این سیتوکین‌ها ممکن است بر روی برنامه جنین اثر بگذارند. در مطالعه تیم سویج (۲۰۱۱)، در محیط آزمایشگاه مشخص شد که حذف مایع منی قبل از تزریق اسپرم به تخمک موش موجب کاهش اندازه رویان می‌شود. محیط کشت این رویان کوچک‌تر با یک سیتوکین سمن مرد تحت درمان قرار گرفت (عامل محرک کولونی گرانولوسیت ماکروفاژ)، اندازه رویان به حالت عادی برگشت. مطالعات در زمینه ایمونولوژی حاملگی در حال انجام است و در آینده توسعه تعدیل‌کننده‌های سیستم ایمنی لقاح در ART انسان محتمل است (۴۴).

اجزای کلیدی، روش‌ها و تکنیک‌هایی در سیستم کشت وجود دارد که نشان داده شده نسبت به جایگزین‌های دیگر برتری دارند. این اجزای کلیدی در بهبود کشت رویان مهم می‌باشند که باید به آن پرداخته شود (۴۵). روش ART ممکن است بر روی فرزندان ART با تغییر بیان ژن در جفت تأثیر بگذارد. تجزیه و تحلیل‌هایی برای بررسی نمودار بیان ژن جفت بیماران ART و گروه کنترل NC انجام شده است. مشخص شده است برخی از ژن‌های دخیل در پاسخ ایمنی و تنظیم تمایز سلول‌ها متفاوت بیان شده و روی رشد رویان تأثیر گذاشته است. متأسفانه، به دلیل اینکه در

اکثر مطالعات، زوجین بارور گروه کنترل بودند، نمی‌توان تشخیص داد که علت آن ART است یا ناباروری (۹). در یک قلوی منجمد FET، میزان پایین‌تری از PTB و LBW و میزان بالاتری از جنین بزرگ برای سن حاملگی (LGA)^۱ در مقایسه با یک قلوی IVFfresh مشاهده شده است.

عواملی غیر از ویژگی‌های مادر بر بالاتر بودن وزن هنگام تولد یک قلوی FET تأثیر دارند. بنابراین، روش انجام باعث تغییراتی در فرآیندهای تکاملی مراحل اولیه رویان و القای پتانسیل رشد داخل رحمی می‌شود (۲۸).

ممکن است کشت طولانی مدت رویان آزمایشگاهی روی تکامل جفت تأثیر مضر داشته باشد. مطالعات پیگیرانه طولانی مدت برای مشخص کردن اینکه کشت طولانی مدت مرحله بلاستوسیتسیت تأثیر منفی بر سلامت طولانی مدت فرزندان در مقایسه با کشت کوتاه مدت مرحله کلیواژ دارد یا نه، لازم است (۳۳). ممکن است پیامدهای پری‌ناتال ناشی از تأثیر بالقوه محیط کشت رویان در تنوع اپی‌ژنتیک باشد (۴۸-۴۶).

نتیجه‌گیری

علی‌رغم موفقیت‌های چشمگیر، هنوز نگرانی‌هایی در رابطه با عوارض منفی روش‌های ART بر مادر و جنین وجود دارد. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که ART با عوارضی همچون زایمان پره‌ترم، وزن کم تولد، مرگ پری‌ناتال و افزایش خطر ناتوانی‌های کوتاه مدت و بلندمدت همراه است. تحقیقات بیشتر در مورد مکانیزم‌های مسئول این اثرات ممکن است عواملی را که در بهبود پیامدها مؤثر هستند؛ مشخص کند. مطالعات بیشتر در زمینه تغییرات در بیان ژن، مخصوصاً قدرت نفوذ ژن و تغییرات اپی‌ژنتیک مورد نیاز است تا تفاوت‌های فنوتیپی مانند وزن هنگام تولد که در نوزادان ART گزارش شده است را توجیه کند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از همکاری و مساعدت مسئولین دانشکده و همچنین استاد ارجمند، سرکار خانم دکتر سلیمانی، تشکر و قدردانی می‌شود.

¹ Large for Gestational Age

1. Allot L, Payne D, Dann L. Midwifery and assisted reproductive technologies. *N Zealand Coll Midwives J* 2013; 47:10-3.
2. Hammadeh ME, Fischer-Hammadeh C, Refaat AK. Assisted hatching in assisted reproduction: a state of the art. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28(2):119-28.
3. Sljivancanin T, Kontic-Vucinic O. Perinatal outcomes of pregnancies conceived by assisted reproductive technologies. *Srp Arh Celok Lek* 2015; 143(9-10):632-8.
4. Declercq E, Luke B, Belanoff C, Cabral H, Diop H, Gopal D, et al. Perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology: the massachusetts outcomes study of assisted reproductive technologies (MOSART). *Fertil Steril* 2015; 103(4):888-95.
5. Andrijasevic S, Dotlic J, Aksam S, Micic J, Terzic M. Impact of conception method on twin pregnancy course and outcome. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014; 74(10):933-9.
6. Dunietz GL, Holzman C, McKane P, Li C, Boulet SL, Todem D, et al. Assisted reproductive technology and the risk of preterm birth among primiparas. *Fertil Steril* 2015; 103(4):974-9.
7. Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, Folger SG, Jamieson DJ, Warner L, et al. Assisted reproductive technology surveillance – United States, 2012. *MMWR Surveill Summ* 2015; 64(6):1-29.
8. Nouri K, Ott J, Stoegbauer L, Pietrowski D, Frantal S, Walch K. Obstetric and perinatal outcomes in IVF versus ICSI-conceived pregnancies at a tertiary care center--a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol* 2013; 11:84.
9. Lu Y, Wang N, Jin F. Long-term follow-up of children conceived through assisted reproductive technology. *J Zhejiang Univ Sci B* 2013; 14(5):359-71.
10. Youssef MM, Mantikou E, van Wely M, Van der Veen F, Al-Inany HG, Repping S, et al. Culture media for human pre-implantation embryos in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 20(11):CD007876.
11. Kleijkers SH, van Montfoort AP, Smits LJ, Coonen E, Derhaag JG, Evers JL, et al. Age of G-1 PLUS v5 embryo culture medium is inversely associated with birthweight of the newborn. *Hum Reprod* 2015; 30(6):1352-7.
12. Yin TL, Zhang Y, Li SJ, Zhao M, Ding JL, Xu WM, Yang J. Culture media influenced laboratory outcomes but not neonatal birth weight in assisted reproductive technology. *J Huazhong Univ Sci Technol* 2015; 35(6):932-7.
13. Zandstra H, Van Montfoort AP, Dumoulin JC. Does the type of culture medium used influence birth weight of children born after IVF? *Hum Reprod* 2014; 30(3):530-42.
14. Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, Folger SG, Jamieson DJ, Warner L, et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance – United States, 2013. *MMWR Surveill Summ* 2015; 64(11):1-25.
15. Roberts S, McGowan L, Hirst W, Brison D, Vail A, Lieberman B. Towards single embryo transfer? Modelling clinical outcomes of potential treatment choices using multiple data sources: predictive models and patient perspectives. *Health Technol Assess* 2010; 14(38):1-237.
16. Pourali L, Ayati S, Jelodar S, Zarifian A, Sheikh Andalibi MS. Obstetrics and perinatal outcomes of dichorionic twin pregnancy following ART compared with spontaneous pregnancy. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2016; 14(5): 317-22.
17. Okun N, Sierra S. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36(1):64-83.
18. Qin J, Wang H, Sheng X, Liang D, Tan H, Xia J. Pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technology: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril* 2015; 103(6):1492-508.e1-7.
19. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012; 18(5):485-503.
20. Moini A, Shiva M, Arabipoor A, Hosseini R, Chehrizi M, Sadeghi M. Obstetric and neonatal outcomes of twin pregnancies conceived by assisted reproductive technology compared with twin pregnancies conceived spontaneously: a prospective follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 165(1):29-32.
21. Fan C, Sun Y, Yang J, Ye J, Wang S. Maternal and neonatal outcomes in dichorionic twin pregnancies following IVF treatment: a hospital-based comparative study. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6(10):2199-207.
22. Geisler ME, O'Mahony A, Meaney S, Waterstone JJ, O'Donoghue K. Obstetric and perinatal outcomes of twin pregnancies conceived following IVF/ICSI treatment compared with spontaneously conceived twin pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 181:78-83.
23. Anbazhagan A, Hunter A, Breathnach FM, Mcauliffe FM, Geary MP, Daly S, et al. Comparison of outcomes of twins conceived spontaneously and by artificial reproductive therapy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27(5):458-62.
24. Hediger ML, Bell EM, Druschel CM, Buck Louis GM. Assisted reproductive technologies and children's neurodevelopmental outcomes. *Fertil Steril* 2013; 99(2):311-7.

25. Vulliamoz NR, McVeigh E, Kurinczuk J. In vitro fertilisation: perinatal risks and early childhood outcomes. *Hum Fertil* 2012; 15(2):62-8.
26. Kissin DM, Kulkarni AD, Mneimneh A, Warner L, Boulet SL, Crawford S, et al. Embryo transfer practices and multiple births resulting from assisted reproductive technology: an opportunity for prevention. *Fertil Steril* 2015; 103(4):954-61.
27. Wennberg AL, Opdahl S, Bergh C, Aaris Henningsen AK, Gissler M, Romundstad LB, et al. Effect of maternal age on maternal and neonatal outcomes after assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2016; 106(5):1142-9.
28. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Soderstrom-Anttila V, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; 19(2):87-104.
29. Swain JE, Carrell D, Cobo A, Meseguer M, Rubio C, Smith GD. Optimizing the culture environment and embryo manipulation to help maintain embryo developmental potential. *Fertil Steril* 2016; 105(3):571-87.
30. Henningsen AK, Pinborg A, Lidegaard Q, Vestergaard C, Forman JL, Andersen AN. Perinatal outcome of singleton siblings born after assisted reproductive technology and spontaneous conception: Danish national sibling-cohort study. *Fertil Steril* 2010; 95(3):959-63.
31. Barnhart KT. Assisted reproductive technologies and perinatal morbidity: interrogating the association. *Fertil Steril* 2013; 99(2):299-302.
32. Wisborg K, Ingerslev HJ, Henriksen TB. In vitro fertilization and preterm delivery, low birth weight, and admission to the neonatal intensive care unit: a prospective follow-up study. *Fertil Steril* 2010; 94(6):2102-6.
33. Dar S, Librach CL, Gunby J, Bissonnette F, Cowan L. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies after blastocyst versus Day 3 embryo transfer: Canadian ART Register (CARTR) analysis. *Hum Reprod* 2012; 28(4):924-8.
34. Ginström Ernstad E, Bergh C, Khatibi A, Källén KB, Westlander G, Nilsson S, et al. Neonatal and maternal outcome after blastocyst transfer: a population-based registry study. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214(3):378.e1-10.
35. Maheshwari A, Kalampokas T, Davidson J, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of blastocyst-stage versus cleavage-stage embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013; 100(6):1615-21.e1-10.
36. Luke B, Brown MB, Stern JE. Factors associated with monozygosity in assisted reproductive technology pregnancies and risk of recurrence using linked cycles. *Fertil Steril* 2014; 101(3):683-9.
37. Papanikolaou EG, Fatemi H, Venetis C, Donoso P, Kolibianakis E, Tournaye H, et al. Monozygotic twinning is not increased after single blastocyst transfer compared with single cleavage-stage embryo transfer. *Fertil Steril* 2010; 93(2):592-7.
38. Sun L, Zou G, Wei X, Chen Y, Zhang J, Okun N, et al. Clinical outcomes after assisted reproductive technology in twin pregnancies: chorionicity-based comparison. *Sci Rep* 2016; 6:26869.
39. Caserta D, Bordi G, Stegagno M, Filippini F, Podagrosi M, Roselli D, et al. Maternal and perinatal outcomes in spontaneous versus assisted conception twin pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 174:64-9.
40. Grady R, Alavi N, Vale R, Khandwala M, McDonald SD. Elective single embryo transfer and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012; 97(2):324-31.
41. Wennerholm UB, Henningsen AK, Romundstad LB, Bergh C, Pinborg A, Skjaerven R, et al. Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod* 2013; 28(9):2545-53.
42. Luke S, Sappenfield WM, Kirby RS, McKane P, Bernson D, Zhang Y, et al. The impact of ART on live birth outcomes: differing experiences across three states. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2016; 30(3):209-16.
43. Maarofizade S, Omani SR, Amini P. Relationship between assisted reproductive technology and the risk of preterm labor among singleton live-birth in Tehran Province, Iran. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2016; 19(33):1-6. (Persian).
44. Savage T, Peek J, Hofman PL, Cutfield WS. Childhood outcomes of assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2011; 26(9):2392-400.
45. Swain JE. Optimal human embryo culture. *Semin Reprod Med* 2015; 33(2):103-17.
46. Vergouw GC, Kosteljik EH, Doejaaren E, Hompes PG, Lambalk CB, Schats R. The influence of the type of embryo culture medium on neonatal birthweight after single embryo transfer in IVF. *Hum Reprod* 2012; 27(9):2619-26.
47. Lin S, Li M, Lian Y, Chen L, Liu P. No effect of embryo culture media on birth weight and length of newborns. *Hum Reprod* 2013; 28(7):1762-7.
48. Kondapalli LA, Perales-Puchalt A. Low birth weight: is it related to assisted reproductive technology or underlying infertility? *Fertil Steril* 2013; 99(2):303-10.