

# İn vitro Fertilizasyon ve Çocukluk Çağı Kanseri

## In vitro Fertilization and Childhood Cancers: Review

Dr. Dilek İNCE,<sup>a</sup>  
Dr. Emre ÇEÇEN<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Onkoloji BD,  
Dokuz Eylül Üniversitesi  
Onkoloji Enstitüsü, İzmir  
<sup>b</sup>Çocuk Onkoloji BD,  
Adnan Menderes Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Aydın

Geliş Tarihi/Received: 21.08.2009  
Kabul Tarihi/Accepted: 02.12.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Dilek İNCE  
Dokuz Eylül Üniversitesi  
Onkoloji Enstitüsü,  
Çocuk Onkoloji BD, İzmir,  
TÜRKİYE/TURKEY  
dilek.ince@deu.edu.tr

**ÖZET** Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) infertilite tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin perinatal mortalite, çoklu gebelik, doğum ağırlığı ve konjenital malformasyonlar gibi kısa dönem sonuçlarına ilişkin çok sayıda araştırma mevcut iken, uzun dönem etkilerini bildirir veriler sınırlıdır. Çocukluk çağı kanserleri görece nadir karşılaşılan, nedeni tam olarak bilinmeyen tümörlerdir. Yaşamın erken evresinde ortaya çıkması nedeniyle, uterusu ya da doğum sonrasında çevresel faktörlere maruziyet, erişkinlerde ortaya çıkan kanserlere göre daha az belirleyici olabilir. Teorik olarak YÜT, karsinojenik değişikliklere yol açıyor olabilir. İn vitro fertilizasyon oosit ve embriyo hücre fizyolojisini etkileyebilmekte, embriyoda gen ekspresyonunu değiştirebilmektedir. Çocukluk çağı kanserleri ve YÜT arasındaki olası ilişkide tekrarlı hormonal etkiyle karşılaşma, gen ekspresyon değişiklikleri, epigenetik modifikasyonların rol oynuyor olabileceği öne sürülmektedir. Literatürde YÜT ile gebelik sonucu doğan çocuklarda gelişen çocukluk çağı kanserleri bildirilmiştir. Olgu kontrol araştırmalarında YÜT ile gebelik sonucu doğan çocuklarda bazı kanserlerin gelişme riskinin yüksek bulunduğunu bildiren raporların yanı sıra, riskin artmadığını bildiren raporlar da bulunmaktadır. Kohort araştırmalarda YÜT ile doğan bebeklerde çocukluk çağı kanser insidansının doğal gebelik sonucu doğan bebeklerden farklı bulunmadığı bildirilmektedir. Kohort araştırmalar, olgu sunumları ve olgu kontrol araştırmalarına göre daha güvenilir ve güçlü sonuçlar sağlamaktadır, fakat olguların izlem sürelerinin ve kontrol grubunun sayıca yetersiz olabileceği unutulmamalıdır. Geniş katımlı ve uzun izlem süreli kohort araştırmalar zorunludur. Ülkemizde de YÜT yaygın olarak uygulanmaktadır ve bu çocuklarda kanser gelişme riskini değerlendirmek üzere çok merkezli kohort araştırmaların planlanmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Üreme teknikleri, yardımcı; çocuk; tümörler

**ABSTRACT** Assisted fertilization techniques (AFT) are commonly used in the treatment of infertility. Although there are many reports on the short term outcomes of these techniques such as perinatal mortality, multiple pregnancy, low birth weight and congenital malformations, data on long term effects are limited. Cancers of the childhood are relatively rare with unknown etiology. Because of their onset early in life, exposure to environmental factors either in utero or after birth may be less determining than the cancers developing in adults. Theoretically, assisted fertilization techniques might lead to carcinogenic alterations. In vitro fertilization has the potential to alter oocyte and embryonic cell physiology and change gene expression in the embryo. Repeated exposure to hormonal effects, alterations in gene expression and epigenetic modifications are reported to play a potential role in the association between cancers of the childhood and assisted fertilization techniques. Childhood cancers developing in children born after assisted fertilization techniques have been reported in the literature. Although a high risk has been reported for the development of childhood cancers in children born after assisted fertilization techniques has been reported in some case control studies, there are contradictory results reporting no increase in this risk. Cohort studies demonstrate no difference in the incidence of childhood cancers in children born after assisted fertilization techniques and after natural pregnancy. Although the results of the cohort studies are more reliable and stronger than the results of case reports and case control studies, it should be kept in mind that follow-up periods and number of control cases might not be sufficient to draw reliable conclusions. Thus, cohort studies with longer follow-up periods and greater number of participants are mandatory. Assisted reproductive techniques are commonly used in our country, and multicenter cohort studies need to be planned in order to evaluate the risk of cancer development in children born with the assistance of these techniques.

**Key Words:** Reproductive techniques, assisted; child; neoplasms

doi:10.5336/medsci.2009-15015

Copyright © 2011 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31(1):206-14

**Y**umurta ve spermin laboratuvarında işlenmesini kapsayabilen yardımcı üreme teknikleri (YÜT), günümüzde infertilite tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İn vitro fertilizasyon sonucu doğan ilk bebeğin 1978 yılında dünyaya gelmesinden bu yana YÜT’inde önemli gelişmeler olmuştur.<sup>1,2</sup> Günümüzde en sık uygulanan YÜT, intrauterin inseminasyon (İÜİ), in vitro fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonudur (ISSE).<sup>3,4</sup> Yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesi ve yaygın olarak uygulanması sonucu bu yolla doğan bebeklerin oranı, gelişmiş ülkelerde tüm bebeklerin %1-3’ünü oluşturacak kadar artış göstermiştir.<sup>5,6</sup> Çoğu araştırmada bu bebeklerde perinatal mortalite, çoklu gebelik, doğum ağırlığı, konjenital malformasyonlar gibi doğum veya doğumdan hemen sonraki dönem ile ilişkili sonuçlar analiz edilmiştir.<sup>7-9</sup> Bugün için YÜT ile doğan çok sayıda çocuk adölesan çağa ulaşmıştır ve bu da YÜT’ün uzun dönem etkilerinin değerlendirilmesine olanak tanımıştır.<sup>10</sup>

Neredeyse 20 yıl önce YÜT ile doğan çocuklarda kanser gelişimi konusuna dikkat çeken yayınlar bildirilmiş olmasına ve son on yılda konu ile ilgili daha geniş araştırmaların yapılmasına karşın, çocukluk çağı kanserlerinin bazı özellikleri nedeniyle bu konuda tartışmalar devam etmektedir.<sup>11-13</sup> Çocukluk çağı kanserleri, kendilerini erişkin kanserlerinden farklı kılan bir dizi ortak özelliğe sahiptir. Çocuklarda kanser erişkinlere kıyasla çok daha nadir olup, tüm kanserlerin %0.5’i 15 yaşından küçük çocuklarda görülmektedir. Hastalığın nadirliği nedeni ile çalışmaların sınırlı istatistiksel güce sahip olması, çocukluk çağı kanserlerinin etiyolojik faktörleri hakkında pek az şey bilinmesine karşın doğumdan sonra çevresel faktörlere maruziyet, erişkin kanserlerindeki göre daha az belirleyici rol oynamaktadır. Erişkinlerde sıklıkla karsinomlar gözlenirken, özellikle erken çocuklukta, embriyonik tümörler çoğunluktadır. Tipik olarak çocukluk çağı tümörü, olgunlaşmanın farklı evrelerinde durmuş embriyonal dokuları anımsatmaktadır (retinoblastom, hepatoblastom, nefroblastom).<sup>14</sup> Kanserlerin çoğu DNA dizisinde değişikliğe yol açan ekzojen ya da endojen faktörlerin etkisiyle başlar. Epige-

netik etkiyle, diğer bir deyişle DNA dizisinde bir değişiklik olmaksızın, gen ifadenme modelinde oluşan değişimle ortaya çıkan kanser türleri daha az görülür. Belirli genlerin iki allelinden birinin etkisizleşmesi, gen loküsünün yapısal bir delesyonu ya da bozukluğu olmadan da ortaya çıkabilir. Bu durum, “Gen Damgalanması (Genomic Imprinting)”, “bir genin her bir allelinin ifadenmesinin allelin kalıtıldığı bireye bağlı olması” şeklinde tanımlanabilir ve Mendel kalıtımına aykırı olan birçok durumu açıklayabilir.<sup>15</sup> Beckwith-Wiedemann sendromu (BWS)<sup>16,17</sup>, Wilms tümörü (WT)<sup>18,19</sup>, osteosarkom<sup>20</sup> ve embriyonal rabdomiyosarkom (ERMS)<sup>21</sup> olgularında damgalanma gündeme gelmiştir. Damgalanmış gen ifadenmesinin iki önemli düzenleyicisi, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonudur ki bunlar insan gametlerinde fertilizasyondan önce olmaktadır. Örnek olarak retinoblastomda tümörögenesis, kromozom 13 üzerinde her iki allelde (çift vuruş hipotezi), tümör baskılayıcı gen *RBI*’in, genellikle mutasyon veya delesyon ile inaktivasyonu sonucu meydana gelir. Retinoblastomun epigenetik nedenlerini içeren çalışmalar, özellikle sporadik olgularda RB1 geninin hipermetilasyonunun, RB1 aktivitesini azaltarak tümör gelişiminde rol alabildiğini göstermiştir.<sup>22-24</sup> Yardımcı üreme tekniklerinin uygulaması sırasında kullanılan ilaçlar, kültür ortamı ve YÜT uygulama yöntemlerinin DNA’da epigenetik modifikasyonlara neden olması ve damgalanmış gen ifadelerini değiştirmesi olasıdır ve çocukluk çağı kanserleri gelişmesiyle ilişkili olabilmektedir (Tablo 1).<sup>25-28</sup>

Literatürde YÜT ile doğan çocuklardan kanser geliştiği bildirilen artan sayıda olgu rapor edilmiştir.<sup>29-38</sup> Bu olgularda nöroektodermal tümörler, lenfoma, hepatoblastom, böbreğin berrak hücreli sarkomu, konjenital beyin tümörleri (gliosarkom, medulloblastom, atipik malign teratoid rabdoid tümör), retinoblastom, nöroblastom, lösemi, konjenital mezoblastik nefroma gibi embriyonal tümörler geliştiği bildirilmiştir. İnfertilite nedeniyle hormon tedavisi alan bir annenin bebeğinde hepatoblastom geliştiği 1982’de bildirilmiş;<sup>29</sup> 1990 ve 1991’de ise IVF gebelik ile çocukluk çağı kanserleri arasında olası ilişkiye dikkat çekilmiştir.<sup>12,13</sup>

**TABLO 1:** Yardımcı üreme tekniklerinin çocuklarda malignite riskinin arttırmasına neden olabilecek direk ya da indirek etkileri.<sup>110</sup>

■ Ovulasyonu uyarıcı ajanların kullanılması (insan menopozal gonadotropin, rekombinant follikül stimüle edici hormon, insan koryonik gonadotropin, rekombinant insan koryonik gonadotropin)
■ İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu uygulaması
■ Gametlere invitro müdahale ediliyor olması
■ Kullanılan kültür ortamları
■ Embriyoların ve gametlerin dondurulması
■ Blastokist veya genişletilmiş embriyo kültürü
■ Embriyolara yardımcı tomurcuklanma, traşlama uygulanması
■ İmplantasyon öncesi genetik tanı
■ Oositlerin in vitro maturasyonu
■ Over dokusunun kriyo yöntemiyle saklanması

Kobayashi ve ark.<sup>12</sup> 1985-1989 yıllarında çocukluk çağı kanseri tanısı alan 6236 olgunun annelerinin ilaç kullanım öykülerini değerlendirdiğinde dokuz olgunun annesinde ovulasyon indüksiyonu yapılmış olduğunu saptamıştır ki bu dokuz olgunun tümör tanıları nöroblastom (n:4), malign lenfoma (n:3) ve retiküloendoteliyal tümörlerdir (n:2). Sadece olgu sunumları nedensel bağlantı kurulması için yeterli değilse de, günümüzde YÜT'nin yaygın olarak uygulandığı dikkate alınır, ilerleyen zamanla bu çocuklarda görülen tümörlere ilişkin biriken verinin özenle incelenmesi gerekmektedir.

Olgu-kontrol araştırmalarında infertilite tedavisi ile çocukluk çağı kanserlerinden özellikle nöroblastom ve lösemi gelişme riskinde artış olduğu bildirilmiştir.<sup>39-44</sup> İnfertilite nedeniyle seks hormonu uygulanan gebeliklerle doğan çocuklarda nöroblastom riskinde anlamlı artış olduğu bildirilmiş, çocukluk çağı lösemisiyle de olası ilişki öne sürülmüştür. Kramer ve ark.<sup>44</sup> annenin gebelikten üç ay önce veya gebelik sırasında seks hormonu kullanımının nöroblastom riskini anlamlı olarak arttırdığını (OR=2.25) rapor etmiştir. Michalek ve ark. 0-4 yaşlarında olan histolojik olarak nöroblastom tanısı almış 183 olguyu içeren geriye dönük olgu-kontrol çalışmasında infertilite nedeniyle hormon tedavisi alan annelerin bebeklerinde nöroblastom gelişme riskini anlamlı olarak yüksek bulduklarını bildirmiştir (OR = 10.4, % 95 CI 1.2-89.9).<sup>39</sup> Olshan ve ark.<sup>40</sup> Kanada'da yaptıkları olgu kontrol araştır-

masında yeni tanı almış 504 nöroblastom olgusu ve kontrol grubunu değerlendirdiklerinde annenin infertilite öyküsü (OR = 1.4, % 95 CI 0.9, 2.1) ve infertilite nedeniyle ilaç kullanımı (OR = 1.2, % 95 CI 0.7, 2.2) için olasılıklar oranını biraz yüksek olarak bulmuşlardır. van Steensel-Moll ve ark.<sup>41</sup> Alman olgu-kontrol araştırmasında 519 akut lenfoblastik lösemi (ALL) ile 507 kontrol olguyu değerlendirmiş ve ALL grubunda maternal fertilitate problemlerinin daha sık olduğunu saptamışlardır (OR = 6.0, % 95 CI 0.9-39.2). Roman ve ark.<sup>42</sup> İngiltere'de tıbbi kayıtlara dayalı yaptıkları çalışmada <30 yaşında lösemi veya Hodgkin dışı lenfoma tanısı almış 177 olgu ve kontrol grubunda 354 olguyu değerlendirmiş; annenin hormonal tedavi almış olması halinde lösemi, lenfoma için relatif riski 2.7 kat (% 95 CI 0.6-11.9) yüksek bulduklarını bildirmişlerdir. Buna karşın Schwartzbaum<sup>43</sup> ise lösemi tanılı 629 hastada ve nöroblastom tanılı 104 hastada annenin fertilitate ajanları kullanımının lösemi veya nöroblastom riskini arttırmadığını bildirmiştir.

Her ne kadar giderek artan sayıda olgu raporunda ve olgu-kontrol araştırma sonucunda YÜT ile doğan bebeklerde çocukluk çağı kanserleri gelişme riskinin arttığına dair raporlar olsa da, kohort araştırmaların birçoğunda YÜT ile doğan bebeklerde çocukluk çağı kanserlerinin insidansının doğal gebelik sonucu doğan bebeklerden genel olarak farklı bulunmadığı bildirilmektedir.<sup>45-58</sup> Kohort araştırmalar ile elde edilen sonuçlar olgu kontrol

araştırmalarına göre daha güçlü sonuçlar sağlamaktadır. Ancak kohort çalışmaları, çocukluk çağı kanserleri gibi nadir görülen hastalıklarda, çok geniş bir grubu uzun süre izleyerek istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edebilmek açısından pratik değildir. Çocukluk çağı kanserleri üzerine yapılan epidemiyolojik araştırmalarda, olgu-kontrol çalışmaları, potansiyel nedensel ilişkileri değerlendirmede kohort çalışmalara göre daha etkili bir stratejidir.<sup>14</sup> Ayrıca kohort çalışmalarda olguların izlem sürelerinin ve eşleştirilmiş kontrol grubunun sayıya yetersiz olabileceği göz önünde bulundurul-

malıdır. Bu konuda seçilmiş bazı kohort araştırmaları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Doyle ve ark. kohort araştırmada İngiltere'de 1978-1991 yıllarında YÜT ile doğan çocukların kayıtlarını ve Ulusal Çocukluk Çağı Tümör kayıtlarını kompüterize kayıt sistemiyle incelemişlerdir. Bu araştırmada ortalama 8.6 yıllık izlemde YÜT ile doğan 2507 canlı doğmuş çocukta gözlenen kanser 2.0, beklenen kanser 3.5, standardize insidans oranı 57 (% 95 CI 7-206) bulunmuştur.<sup>46</sup> Bu 2507 çocukta kanser insidansı genel toplumdan farklı

**TABLO 2:** İn vitro fertilizasyon ve çocukluk çağı kanserleri konusundaki kohort araştırmalar.

Olgu Sayısı	izlem Süresi	Kanser Gelişen Olgular	Ülke	Kaynak No (Yıl)
2285	-	3 nöroektodermal tümör (2 nöroblastom, 1 medulloblastom)	Avustralya	<sup>13</sup> (1990)
1637	En az izlem 1 yıl	1 lösemi	Fransa	<sup>63</sup> (1994)
2507	Ortalama izlem 8.6 yıl	2 spesifiye edilemeyen kanser	İngiltere	<sup>46</sup> (1998)
5586	En fazla izlem 13 yıl	1 ALL, spesifiye edilemeyen 1 retikülozis, 1 üst ekstremitte tümörü, 1 periferik sinir tümörü	İsveç	<sup>47</sup> (1999)
5249	Ortalama izlem 3 yıl, 9 ay	1 beyin, 1 bağı dokü tümörü, 3 lösemi, 1 tükrük bezi kanseri	Avustralya	<sup>54</sup> (2000)
332	710 kişi-yıl	yok	İsrail	<sup>56</sup> (2000)
9479 (429'u hormonal tedavi sonrası)	Ortalama izlem 4.6 yıl	3 lösemi, 4 spesifiye edilemeyen kanser	Hollanda	<sup>48</sup> (2001)
9056	En fazla izlem 13 yıl	3 ALL, 2 histiyositoz, 2 sarkom, 2 SSS tümörü, 1 retina tümörü, 1 hepatik karsinom	İsveç	<sup>49</sup> (2002)
Hipotetik kohort.	En fazla izlem 5 yıl	1 AML, 1 nöroblastom, 2 rabdomyosarkom	Brezilya	<sup>57</sup> (2002)
Yaklaşık 2000 çocuk Hipotetik kohort. Çocukların %1-1.5'u IVF gebelik ile doğum	En fazla izlem 1 yıl, 2 ay	5 retinoblastom	Hollanda	<sup>59</sup> (2003)*
1080 (454 ikiz)	En fazla izlem 4 yıl	1 ALL, 1 germinal hücreli tümör	Danimarka	<sup>45</sup> (2003)
3393 (ikiz)	En fazla izlem 1 yıl	Yok	Danimarka	<sup>50</sup> (2004)
8523 (3393 ikiz)	En fazla izlem 1 yıl	ALL, hepatoblastom, spesifiye edilemeyen toraks, kalp ve beyin tümörleri	Danimarka	<sup>52</sup> (2004)
176	En fazla izlem 13 yıl	Yok	ABD	<sup>53</sup> (2004)
16280	En fazla izlem 1 yıl	8 ALL, 1 AML, 8 SSS tümörü, 1 retinoblastom, 1 hepatoblastom, 2 sarkom, 1 tiroid kanseri, 1 teratom, 5 LHH, 1 SCC	İsveç	<sup>55</sup> (2005)
40 330	-	162 retinoblastom	Hollanda	<sup>60</sup> (2009) #
26 692	En fazla izlem 1 yıl	18 lösemi (15'i ALL), 17 SSS veya göz tümörü, 12 diğer solid tümörler, 6 LHH	İsveç	<sup>61</sup> (2010) †

\* 59 numaralı kaynakta artmış retinoblastom riski bildirilmiştir.

# 59 numaralı kaynakta çalışmanın güncellenmiş hali; artmış retinoblastom riski bildirilmiştir.

† 55 numaralı kaynakta çalışmanın güncellenmiş hali; istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış kanser riski bildirilmiştir.

ALL; Akut lenfoblastik lösemi, AML; Akut myelositik lösemi, SSS; Santral sinir sistemi, LHH; Langerhans hücreli histiyositoz.

bulunmamıştır, ancak yazarlar güçlü bir sonuç elde edebilmek için örnek büyüklüğü sayısının 20000 olması gerektiğinin üzerinde durmuşlar ve YÜT ile doğan çocukların kanser açısından uzun dönem takiplerinin gerektiğini belirtmişlerdir.

Bergh ve ark. kohort araştırmada İsveç'te 1982-1995 yıllarında IVF ile doğan 5586 çocukta beklenen sayıyla uyumlu olarak dört hastada 3 ay-2 yıl yaş aralığında kanser geliştiğini, IVF ile doğmuş bu olgularda kanser oranında bir artış saptamadıklarını bildirmişlerdir.<sup>47</sup>

Bruinsma ve ark. kohort araştırmada Avustralya'da 1979-1995 yıllarında IVF ile doğan 5249 çocuğu değerlendirmiş ve beklenen kanser sayısı 4.33 iken altı çocukta kanser geliştiğini saptamışlardır ve standardize insidans oranı 1.39 (% 95 CI 0.62-3.09) bulunmuştur.<sup>54</sup> Olguların kanser tanı yaşları 8 ay-6 yaş arasındadır. Bu araştırmada, YÜT ile doğan çocuklarda genel topluma göre kanser insidansının artmış bulunmadığı bildirilmiştir. Ortanca izlem süresinin görece kısa olması (3 yıl 9 ay) araştırmayı sınırlayıcı faktör olarak görülmüştür.<sup>54</sup>

Lerner-Geva ve ark. göreceli olarak küçük kohort araştırmada, İsrail'de 1981-1994 yıllarında IVF ile doğan 332 çocuğun izleminde beklenen olgu sayısı 1.7 iken, kanser gelişen olgu saptamamışlardır.<sup>56</sup>

Klip ve ark. 1980-1995 yıllarında Hollanda'da toplam 17 000 çocuğu içeren geniş seride yaptıkları kohort araştırmada YÜT ile doğan 9479 olgu ve fertilitate problemi olan, ancak doğal gebelik ile doğan 7521 olguyu incelemişler ve kontrol grubuyla karşılaştırma yapmışlardır.<sup>48</sup> Tüm olgular içinde beklenen 15.5 iken gözlenen 16 kanser olgusu saptanmış, standardize insidans oranı 1.0 (% 95 CI 0.6-1.7) bulunurken, YÜT ile doğan çocuklar ve doğal gebelik sonucu doğan çocuklarda çocukluk çağı kanseri gelişme riski arttığı tespit edilmemiştir.<sup>48</sup>

Ericson ve ark. 1984-1997 yıllarında İsveç'te IVF gebelik ile doğan 9056 çocuk ve doğal gebelik sonucu doğan 1 417 166 çocuğu değerlendirdikleri kohort araştırmada tümör nedeniyle hastanede ya-

tırılmanın IVF ile doğan çocuklarda doğal gebelik sonucu doğanlara göre 1.6 kat yüksek olduğunu, ancak bu olgularda çocukluk çağı kanser riskinde bir artış saptamadıklarını bildirmişlerdir.<sup>49</sup> Bu araştırmada gözlenen 11, beklenen 12.5 kanser olgusu bulunmaktadır (rölatif risk 0.88, % 95 CI 0.44-1.58).<sup>49</sup> Bunun yanında, beklenen sayı 0.35 iken, 4 histiyositosis olgusu saptanmıştır.

Moll ve ark. Alman retinoblastom kayıt sistemi ve Hollanda kanser kayıt sistemi verilerini kullanarak yaptıkları hipotetik kohort araştırmada 15 ay içinde (Kasım 2000-Şubat 2002 arası) IVF ile doğan beş çocukta retinoblastom saptamışlar ve 1995-2002 tarihlerinde IVF uygulamasının tüm doğumlara oranının %1.5 ve %1 olması durumuna göre, bu çocuklardaki retinoblastom riskinin sırasıyla 4.9 ve 7.2 kat artmış olduğunu hesaplamışlardır.<sup>59</sup> Bu araştırma YÜT ile doğan bebeklerde artmış retinoblastom riskine ilişkin önemli bir veri sağlanmıştır. Yazarlar, 2009 yılında yayınlanan makalelerinde, önceki çalışmayı genişleterek, 1995-2007 tarihleri için yaptıkları analiz sonucunda, toplam çalışma süresinde retinoblastom riskinin belirgin olarak yüksek olduğunu (RR = 2.54, %95 CI 1.02-5.23) bildirmişlerdir.<sup>60</sup>

Pinborg ve ark. Danimarka'da 1995-2000 yıllarında IVF/YÜT ile doğan 8602 çocuğu (% 40 ikiz) değerlendirdikleri kohort araştırmada 3393 ikizin hiçbirinde kanser gelişmediğini, en az bir yıllık izlemede tekli gebelik ile doğmuş 5130 çocuktan 9'unda kanser geliştiğini bildirmişlerdir.<sup>52</sup> Burada kanser insidansı IVF ile tekli doğumlarda, ikizlere göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca gelişen kanserler arasında retinoblastom bulunmamasına dikkat çekilmiştir.

Bradbury ve ark. Ocak 1989-Aralık 2001 tarihlerinde, İngiltere'de canlı doğmuş bebeklerin tümünün kayıtlarını retinoblastom gelişmesi açısından değerlendirdiklerinde, 358 270 canlı doğumdan 176'sının IVF ile doğmuş bebekler olduğunu ve beş yaşından önce retinoblastom tanısı alan 24 olgunun doğal gebelik ile doğmuş çocuklar olduğunu saptadıklarını bildirmişlerdir. Sonuçta IVF ile doğumun retinoblastom gelişme riskini arttırmadığını bulmuşlardır.<sup>53</sup>

Brinton ve ark. Danimarka infertilite kohortuna dahil edilmiş, klomifen ve HCG gibi ovulasyon uyarıcı ilaçlar uygulanmış kadınların çocuklarını Danimarka Kanser Kayıt Sistemi verileriyle değerlendirdiklerinde, beklenen 44.7 olgu iken, 51 olguda kanser geliştiğini saptamış ve genel topluma göre kanser riskinin oranını (RR) 1.14 (% 95 CI 0.8-1.5) bulmuşlardır.<sup>51</sup> Bu araştırmada IVF ile doğan çocuklarda yaşamın erken döneminde görülen non-hematolojik malignite (nöroblastom dahil) riskinde bir artış bulunmamıştır. Daha ileri yaşlarda görülen hematolojik malignite riskinde (RR= 2.30, %95 CI 0.8-6.6) istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış saptanmamıştır.<sup>51</sup>

Lidegaard ve ark. Ocak 1995-Aralık 2001 tarihlerinde Danimarka'da tekli gebelik ile doğmuş tüm çocukların kohort araştırmasını yaptıklarında doğal gebelik ile doğan 442349 ve IVF ile doğan 6052 çocuğun sırasıyla ortanca 4.5 yıl ve 4.1 yıllık izlemlerinde çocukluk çağı kanserleri insidansını iki grup arasında farklı bulmamışlardır.<sup>58</sup> Doğal gebelik sonucu doğmuş çocukların 72'sinde kanser (44 böbrek kanseri, 23 akut myeloblastik lösemi, 5 retinoblastom) gelişmişken, IVF gebelik sonucu doğanlarda kanser izlenmemiştir.<sup>58</sup>

Källén ve ark. 1982-2001 yıllarında İsveç'te IVF gebelik ile doğan 16 280 çocuğu analiz ettiklerinde 2002 yılı sonuna dek bu çocuklardan 29'unda tümör geliştiğini, bunlardan ikisinin malign olmadığını saptamışlardır.<sup>55</sup> Sadece ilk bir yaş için

kanser kayıt sistemine bildirilme riski 1.41 (% 95 CI 0.98-2.03) bulunmuş olup, beklenen tümürlü infant sayısı 21.4 olarak hesaplanmıştır. Araştırmanın dikkat çekici yönlerinden biri Langerhans hücreli histiyositoz tanısı için beklenen 0.9 olgu iken gözlenen beş olgu saptanmasıdır. Bu araştırmada IVF ile doğan çocuklarda tümör gelişme riski artmış görünse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (CI<1).<sup>55</sup> Yazarlar, 2010 yılında yayınlanan makalelerinde, önceki çalışmayı genişleterek, 1982-2005 tarihleri için yaptıkları analiz sonucunda, IVF ile doğan 26 692 çocukta 38 kanser beklenmesine karşın, 53 kanser saptandığını ve IVF sonucu doğan çocuklarda kanser riskinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde (OR=1.42, %95 CI 1.09-1.87) arttığını rapor etmişlerdir.<sup>61</sup>

Sayılan kohort araştırmalardan 11'inin meta-analizini değerlendiren araştırmanın sonuçları Tablo 3'te verilmiştir.<sup>62</sup> Bu metaanalize alınan 11 kohort araştırmanın birinin ulusal sistematik veriye dayalı olup izlem bilgisi içermiyor olduğu<sup>13</sup> ikisinin ise hipotetik kohort çalışmaları<sup>57,59</sup> olduğu görülmüştür.<sup>62</sup> İzlem süreleri bir ve 13 yıl arasında olan bu kohort araştırmaların çoğunda YÜT ve çocukluk çağı kanserleri arasında anlamlı ilişki bildirilmemiştir.<sup>46-49,54,56,63</sup> Farklı sonuç bildiren üç araştırmadan birinde nöroektodermal tümörler<sup>13</sup>, birinde retinoblastoma<sup>59</sup> ve birinde de genel çocukluk çağı kanserlerinin<sup>57</sup>, IVF sonucu doğan çocuklarda anlamlı olarak yüksek bulunduğu

**TABLO 3:** Meta-analize alınmış 11 kohort araştırmanın sonuçları.<sup>128</sup>

Olgu Sayısı	Gözlenen/Beklenen Olgular	Standardize İnsidans Oranı (%95 CI)	Kaynak No (Yıl)
2285	3/0.13	23.08 (8.38-67.31)	<sup>13</sup> (1990)
1637	1/0.7	1.43 (0.31-3.79)	<sup>63</sup> (1994)
2507	2/3.5	0.57 (0.07-2.06)	<sup>46</sup> (1998)
5249	6/4.33	1.39 (0.62-3.09)	<sup>54</sup> (2000)
332	0/1.7	0 (0-2.18)	<sup>56</sup> (2000)
9050	6/6.78	0.88 (0.41-1.98)	<sup>48</sup> (2001)
9056	11/12.5	0.88 (0.5-1.13)	<sup>49</sup> (2002)
Yaklaşık 2000	4/1.17	3.42 (1.42-8.76)	<sup>57</sup> (2002)
Bilinmiyor	5/0.69	7.25 (3.19-17.03)	<sup>59</sup> (2003)
8523	9/6.7	1.34 (0.71-1.78)	<sup>50,52</sup> (2004)
176	0/0.01	0 (0-7.40)	<sup>53</sup> (2004)

bildirilmiştir. Bu metaanalizde White<sup>13</sup>, Odone-Filho ve ark.<sup>57</sup> Moll ve ark.<sup>59</sup> araştırmaları farklı çalışma dizaynı nedeniyle analiz dışı bırakılarak, analiz sekiz araştırmayla sınırlandırılmış, bu analizde kanser beklenen 36.22 olgu, gözlenen 35 olgu olduğu saptanmış ve standardize insidans oranı 0.97 (% 95 CI 0.69-1.10) hesaplanmıştır. On bir kohortun tümü analiz edildiğinde kanser gelişimi için araştırmaya uyarlanmış standardize insidans oranı 1.33 (% 95 CI 0.62-2.85), analiz sekiz araştırma ile sınırlandırıldığında standardize insidans oranı 0.77 (% 95 CI 0.41-1.42) bulunmuştur. Tüm analizde yayın yanlılığı saptanmamış ve bu metaanalizin sonucunda YÜT ile doğan çocuklarda çocukluk çağı kanserleri için artan bir risk olmadığı bildirilmiştir.<sup>62</sup>

Sonuç olarak, YÜT ile gebelik teorik olarak karsinojenik değişikliklere yol açıyor olabilir. Her ne kadar kohort araştırmaların büyük çoğunluğun-

da YÜT ile doğan çocuklarda genel topluma göre kanser riskinde anlamlı bir artış olmadığı bildirilmişse de gerek olgu sunumları, gerekse nöroblastom, retinoblastom, Langerhans hücreli histiyositoz ve lösemi gibi bazı çocukluk çağı kanserlerinin bu çocuklarda artış sıklığına dair raporların bulunuyor olması dikkate alınmalıdır. Bu konuda yazılmış derlemelerde ortak görüş YÜT ile doğan çocuklarda kanser gelişme riskini doğru değerlendirebilmek için büyük serilerde yapılacak uzun izlem süreli kohort araştırmalara gereksinim olduğu yönündedir. Çocukluk çağı kanserleri nadirdir ve kanser riskinin iki kat arttığını gösterebilir bir kohort araştırma için en az 20 000 çocuğu içeren bir örnek büyüklüğü gerekmektedir. Ülkemizde de YÜT yaygın olarak uygulanmaktadır ve YÜT ile doğan çocuklarda kanser gelişme riskini değerlendirmek üzere çok merkezli kohort araştırmaların planlanmasına ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Geary S, Moon YS. The human embryo in vitro: recent progress. *J Reprod Med* 2006;51(4):293-302.
- Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978;2(8085):366.
- Lightfoot T, Bunch K, Ansell P, Murphy M. Ovulation induction, assisted conception and childhood cancer. *Eur J Cancer* 2005;41(5):715-24.
- Mukhopadhyaya N, Arulkumaran S. Reproductive outcomes after in-vitro fertilization. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19(2):113-9.
- Klemetti R, Gissler M, Hemminki E. Comparison of perinatal health of children born from IVF in Finland in the early and late 1990s. *Hum Reprod* 2002;17(8):2192-8.
- Wright VC, Chang J, Jeng G, Macaluso M. Assisted reproductive technology surveillance--United States, 2005. *MMWR Surveill Summ* 2008;57(5):1-23.
- Basatemur E, Sutcliffe A. Follow-up of children born after ART. *Placenta* 2008;29 Suppl B:135-40.
- Williams C, Sutcliffe A, Sebire NJ. Congenital malformations after assisted reproduction: risks and implications for prenatal diagnosis and fetal medicine. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35(3):255-9.
- Williams C, Sutcliffe A. Infant outcomes of assisted reproduction. *Early Hum Dev* 2009;85(11):673-7.
- Basatemur E, Shevlin M, Sutcliffe A. Growth of children conceived by IVF and ICSI up to 12 years of age. *Reprod Biomed Online* 2010;20(1):144-9.
- Toren A, Sharon N, Mandel M, Neumann Y, Kenet G, Kaplinsky C, et al. Two embryonal cancers after in vitro fertilization. *Cancer* 1995;76(11):2372-4.
- Kobayashi N, Matsui I, Tanimura M, Nagahara N, Akatsuka J, Hirayama T, et al. Childhood neuroectodermal tumours and malignant lymphoma after maternal ovulation induction. *Lancet* 1991;338(8772):955.
- White L, Giri N, Vowels MR, Lancaster PA. Neuroectodermal tumours in children born after assisted conception. *Lancet* 1990;336(8730):1577.
- Gurney JG, Bondy ML. Epidemiology of childhood cancer. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1-14.
- Pınarlı FG, Pınarlı FA. [Genetic features of childhood cancer]. Özkan A, editör. *Pediyatrik Onkoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.; 2009. p. 15-61.
- Brown KW, Williams JC, Maitland NJ, Mott MG. Genomic imprinting and the Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Hum Genet* 1990;46(5):1000-1.
- Koufos A, Grundy P, Morgan K, Aleck KA, Hadro T, Lampkin BC, et al. Familial Wiedemann-Beckwith syndrome and a second Wilms tumor locus both map to 11p15.5. *Am J Hum Genet* 1989;44(5):711-9.
- Wilkins RJ. Genomic imprinting and carcinogenesis. *Lancet* 1988;1(8581):329-31.
- Mannens M, Slater RM, Heyting C, Bliet J, De KJ, Coad N, de Pagter-Holthuisen P, et al. Molecular nature of genetic changes resulting in loss of heterozygosity of chromosome 11 in Wilms' tumours. *Hum Genet* 1988;81(1):41-8.
- Toguchida J, Ishizaki K, Sasaki MS, Nakamura Y, Ikenaga M, Kato M, et al. Preferential mutation of paternally derived RB gene as the initial event in sporadic osteosarcoma. *Nature* 1989;338(6211):156-8.

21. Scrabble H, Cavenee W, Ghavimi F, Lovell M, Morgan K, Sapienza C. A model for embryonal rhabdomyosarcoma tumorigenesis that involves genome imprinting. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86(19):7480-4.
22. Greger V, Passarge E, Hopping W, Messmer E, Horsthemke B. Epigenetic changes may contribute to the formation and spontaneous regression of retinoblastoma. *Hum Genet* 1989;83(2):155-8.
23. Greger V, Debus N, Lohmann D, Hopping W, Passarge E, Horsthemke B. Frequency and parental origin of hypermethylated RB1 alleles in retinoblastoma. *Hum Genet* 1994;94(5):491-6.
24. Ohtani-Fujita N, Dryja TP, Rapaport JM, Fujita T, Matsumura S, Ozasa K, et al. Hypermethylation in the retinoblastoma gene is associated with unilateral, sporadic retinoblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1997;98(1):43-9.
25. Lightfoot T, Bunch K, Ansell P, Murphy M. Ovulation induction, assisted conception and childhood cancer. *Eur J Cancer* 2005;41(5):715-24.
26. Neelanjana M, Sabaratnam A. Malignant conditions in children born after assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol Surv* 2008;63(10):669-76.
27. Owen CM, Segars JH, Jr. Imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Semin Reprod Med* 2009;27(5):417-28.
28. Thompson JR, Williams CJ. Genomic imprinting and assisted reproductive technology: connections and potential risks. *Semin Reprod Med* 2005;23(3):285-95.
29. Melamed I, Bujanover Y, Hammer J, Spirel Z. Hepatoblastoma in an infant born to a mother after hormonal treatment for sterility. *N Engl J Med* 1982;307(13):820.
30. Cecen E, Gunes D, Uysal KM, Yuceer N, Ozer E. Atypical teratoid/rhabdoid tumor in an infant conceived by in vitro fertilization. *Childs Nerv Syst* 2010;26(2):263-6.
31. Cruysberg JR, Moll AC, Imhof SM. Bilateral sporadic retinoblastoma in a child born after in vitro fertilization. *Arch Ophthalmol* 2002;120(12):1773-4.
32. Das A, Simmons C, Danielpour M. A congenital brain tumor associated with assisted in vitro fertilization. Case report. *J Neurosurg* 2005;103(5 Suppl):451-3.
33. Kim YD, Kim KJ, Lee YH. Secondary leukemia in a child conceived using in vitro fertilization. *Pediatr Int* 2008;50(6):831-2.
34. Rizk T, Nabbout R, Koussa S, Akatchirian C. Congenital brain tumor in a neonate conceived by in vitro fertilization. *Childs Nerv Syst* 2000;16(8):501-2.
35. Yigiter M, Arda IS, Kiyici H, Hicsonmez A. Congenital mesoblastic nephroma rich from mitosis after in vitro fertilization: a case report. *J Pediatr Surg* 2008;43(5):E27-E29.
36. Anteby I, Cohen E, Anteby E, BenEzra D. Ocular manifestations in children born after in vitro fertilization. *Arch Ophthalmol* 2001;119(10):1525-9.
37. Lee I, Finger PT, Grifo JA, Rausen AR, Rebarber A, Barad DH. Retinoblastoma in a child conceived by in vitro fertilization. *Br J Ophthalmol* 2004;88(8):1098-9.
38. Brassesco MS, Valera ET, de Oliveira FM, de Paula Queiroz RG, Scrideli CA, Sakamoto-Hojo ET, et al. 8q deletion in MYCN-amplified neuroblastoma of a child born from assisted reproductive technology. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(3):215-9.
39. Michalek AM, Buck GM, Nasca PC, Freedman AN, Baptiste MS, Mahoney MC. Gravid health status, medication use, and risk of neuroblastoma. *Am J Epidemiol* 1996;143(10):996-1001.
40. Olshan AF, Smith J, Cook MN, Grufferman S, Pollock BH, Stram DO, et al. Hormone and fertility drug use and the risk of neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Am J Epidemiol* 1999;150(9):930-8.
41. van Steensel-Moll HA, Valkenburg HA, Vandenbroucke JP, van Zanen GE. Are maternal fertility problems related to childhood leukaemia? *Int J Epidemiol* 1985;14(4):555-9.
42. Roman E, Ansell P, Bull D. Leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in children and young adults: are prenatal and neonatal factors important determinants of disease? *Br J Cancer* 1997;76(3):406-15.
43. Schwartzbaum JA. Influence of the mother's prenatal drug consumption on risk of neuroblastoma in the child. *Am J Epidemiol* 1992;135(12):1358-67.
44. Kramer S, Ward E, Meadows AT, Malone KE. Medical and drug risk factors associated with neuroblastoma: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1987;78(5):797-804.
45. Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Andersen AN. Morbidity in a Danish national cohort of 472 IVF/ICSI twins, 1132 non-IVF/ICSI twins and 634 IVF/ICSI singletons: health-related and social implications for the children and their families. *Hum Reprod* 2003;18(6):1234-43.
46. Doyle P, Bunch KJ, Beral V, Draper GJ. Cancer incidence in children conceived with assisted reproduction technology. *Lancet* 1998;352(9126):452-3.
47. Bergh T, Ericson A, Hillensjo T, Nygren KG, Wennerholm UB. Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999;354(9190):1579-85.
48. Klip H, Burger CW, De KJ, van Leeuwen FE. Risk of cancer in the offspring of women who underwent ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod* 2001;16(11):2451-8.
49. Ericson A, Nygren KG, Olausson PO, Kallen B. Hospital care utilization of infants born after IVF. *Hum Reprod* 2002;17(4):929-32.
50. Pinborg A, Loft A, Rasmussen S, Schmidt L, Langhoff-Roos J, Greisen G, et al. Neonatal outcome in a Danish national cohort of 3438 IVF/ICSI and 10,362 non-IVF/ICSI twins born between 1995 and 2000. *Hum Reprod* 2004;19(2):435-41.
51. Brinton LA, Kruger KS, Thomsen BL, Sharif HF, Graubard BI, Olsen JH, et al. Childhood tumor risk after treatment with ovulation-stimulating drugs. *Fertil Steril* 2004;81(4):1083-91.
52. Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Langhoff-Roos J, Andersen AN. Maternal risks and perinatal outcome in a Danish national cohort of 1005 twin pregnancies: the role of in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(1):75-84.
53. Bradbury BD, Jick H. In vitro fertilization and childhood retinoblastoma. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58(2):209-11.
54. Bruinsma F, Venn A, Lancaster P, Speirs A, Healy D. Incidence of cancer in children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 2000;15(3):604-7.
55. Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Olausson PO. In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk. *Fertil Steril* 2005;84(3):605-10.
56. Lerner-Geva L, Toren A, Chetrit A, Modan B, Mandel M, Rechavi G, et al. The risk for cancer among children of women who underwent in vitro fertilization. *Cancer* 2000;88(12):2845-7.
57. Odone-Filho V, Cristofani LM, Bonassa EA, Braga PE, Eluf-Neto J. In vitro fertilization and childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(5):421-2.



58. Lidegaard O, Pinborg A, Andersen AN. Imprinting disorders after assisted reproductive technologies. *Curr Opin ObstetGynecol.* 2006;18(3):293-6.
59. Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JR, Schouten-van Meeteren AY, Boers M, van Leeuwen FE. *Lancet*. Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation. 2003;361(9354):309-10.
60. Marees T, Dommering CJ, Imhof SM, Kors WA, Ringens PJ, van Leeuwen FE, et al. Incidence of retinoblastoma in Dutch children conceived by IVF: an expanded study. *Hum Reprod* 2009;24(12):3220-4.
61. Kallen B, Finnstrom O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics* 2010;126(2):270-6.
62. Raimondi S, Pedotti P, Taioli E. Meta-analysis of cancer incidence in children born after assisted reproductive technologies. *Br J Cancer* 2005;93(9):1053-6.
63. Rufat P, Olivennes F, de MJ, Dehan M, Frydman R. Task force report on the outcome of pregnancies and children conceived by in vitro fertilization (France: 1987 to 1989). *Fertil Steril* 1994;61(2):324-30.