

Noora Kaartinen ja Helena Tinkanen

## Syntykö koeputkihedel­möt­yshoidoilla terveitä lapsia?

Koeputkihedel­möt­yshoidoista syntyvien lasten osuus Suomessa on vuosittain noin 3,3 %, ja näiden lasten osuus väestöstä suurenee. Heidän yleinen somaattinen terveydentilansa ja kognitiivinen kehityksensä ei eroa spontaanisti hedelmöt­tyneistä lapsista. Koeputkihedel­möt­yshoitoihin liittyy kuitenkin hieman suurentunut ennen­aikaisen synnytyksen, sikiön pienipainoisuuden ja rakenne­poikkeavuuksien riski. Lapsuusiän syövän riski koeputkihedel­möt­y­tyillä lapsilla ei näyttäisi olevan suurentunut. Koeputkihedel­möt­yshoidon prosessi vaikuttaa alkion epigenomiin, joka jär­jestyy varhaisen alkionkehityksen aikana. Näillä muutoksilla voi olla merkitystä syntyvän lapsen fenotyyp­piin sekä terveys­pro­fiiliin. Koeputkihedel­möt­yshoit­ojen vaikutus yksilön pitkän aikavälin terveyteen tunnetaan huonosti ja tarvitaan eteneviä seuranta­tu­kimuksia riittävän suurilla aineistoilla. Koeputkihedel­möt­yshoidot ovat tehokkain keino hoitaa lapsettomuutta, ja hoidot ovat yleensä turvallisia niin tulevan äidin kuin syntyvän lapsenkin kannalta.

**K**oeputkihedel­möt­yshoidoilla tarkoitetaan lapsettomuushoitoja, joissa munasarjoja stimuloidaan hormonaalisesti tuottamaan useita munasoluja kerralla ja kerättyjen munasolujen hedelmöt­­tämistä siittiöillä laboratorio-olosuhteissa. Kun aikaansaatuja alkioita on viljelty 2–6 päivää, siirretään kohtuun tavallisesti laadultaan paras alkio ja loput hyvälaatuiset alkio­ot pakastetaan. Pakastettujen ja sulatettujen alkioiden siirrot seuraavissa kierroissa ovat tärkeä ja erottamaton osa koeputkihedel­möt­yshoitoja. Munasolut voidaan hedelmöt­­tää tavanomaisella koeputkihedel­möt­yshoidolla (IVF, in vitro fertilization) tai mikrohedelmöt­yshoidolla (ICSI, intracytoplasmic sperm injection). Jälkimmäinen hoitomuoto on parantanut erityisesti niiden miesten, joiden siemenneste on heikkolaatuista, mahdollisuutta saada biologisia lapsia.

Brittiläiset Edwards ja Steptoe kehittivät koeputkihedel­möt­yshoidon erityisesti munanjohdinperäisen lapsettomuuden hoitomuodoksi. Ensimmäinen koeputkilapsi syntyi vuonna 1978. Kokeellisesta tekniikasta kehittyi vähitellen yleisesti saatavilla oleva lääketieteellinen ru-

tiinotoimenpide, jota käytetään lähes kaikkien lapsettomuuden syiden hoitona, esimerkkinä endometriosisista, heikentyneestä siemennesteen laadusta tai selittämättömästä syystä johtuva hedelmättömyys. Maailmanlaajuisesti arvioidaan tähän mennessä syntyneen noin viisi miljoonaa lasta IVF-hoit­ojen tuloksena (1). Vuonna 2014 Suomessa tehtiin 4 326 IVF-hoitoihin liittyvää munasolukeräystä. Hoitojen tuloksena syntyi THL:n tilastojen mukaan 1 963 lasta, mikä edustaa noin 3,3 % kaikista samana vuonna syntyneistä lapsista. Koska IVF-lapset muodostavat vähitellen merkittävän osan väestöstä, on tärkeää selvittää koeputkihedel­möt­yshoit­ojen vaikutukset syntyvien lasten lyhyen ja pitkän aikavälin terveys­profiiliin. Ensimmäisen koeputkilapsen Louis Brownin syntymästä tuli heinäkuussa kuluneeksi 38 vuotta, eikä näin ollen pitkän aikavälin tietoa koeputkihedel­möt­yshoit­ojen terveydestä ole tällä hetkellä vielä palj­jonkaan saatavilla. Tutkimusaineistot ovat myös usein liian pieniä osoitamaan mahdollisten harvinaisten terveyshaittojen lisääntymistä. Tätä ongelmaa on pyritty paikkaamaan suurilla meta-analyysillä.



## IVF-lasten perinataalinen selviytyminen

IVF-hoidoilla hedelmöitettyt yksöslapset syntyvät useammin ennenaikaisina tai hyvin ennenaikaisina verrattuna spontaanisti hedelmöityneisiin yksösiin (2). Suuren meta-analyysin perusteella voidaan todeta, että koeputkihedelmöityshoidoista syntyneillä yksöslapsilla on suurentunut useiden perinataalivaiheen komplikaatioiden riski (TAULUKKO) (3). Tutkimuksissa verrattiin tuore- ja pakastealkionsiirroista syntyneitä lapsia spontaanialkuisiin lapsiin. Kohonnut riski useissa perinataalivaiheen muuttujissa herättää kysymyksen, tulisiko IVF-raskaudet nähdä riskiraskauksina, jotka vaativat tehostettua seurantaa. Raskautta ja synnytystä hoitavan henkilökunnan olisi hyvä tietää, onko raskaus alkanut spontaanisti vai koeputkihedelmöityshoidoilla.

IVF- ja ICSI-hoidoista alkunsa saaneet lapset syntyvät keskimäärin pienipainoisempina kuin spontaanialkuiset lapset (4). Ilmiötä on tutkittu paljon. Aluksi sen ajateltiin liittyvän paitsi suurempaan monisikiöraskauksien osuuteen, myös kahden alkion siirron jälkeiseen toisen sikiön varhaisen abortoitumisen (vanishing twin) jälkeiseen tilanteeseen, minkä on todettu lisäävän jäljelle jääneen sikiön ennenaikaisen syntymän ja pienipainoisuuden riskiä. Suomalaisessa tutkimuksessa yksisikiöisten raskauksien perinataalivaiheen tulokset olivat kuitenkin huonompia spontaanisti hedelmöittyneisiin verrattuna riippumatta siitä, siirrettiinkö yksi vai kaksi alkia (5). Onkin todennäköistä, että ongelmat liittyvät osittain potilaan ominaisuuksiin ja hedelmättömyyteen sinänsä. Myös koeputkihedelmöityshoidoilla alkunsa saaneet kaksoset menestyvät perinataalivaiheessa hieman heikommin kuin spontaanialkuiset. IVF-kaksosilla on 1,23-kertainen riski ennenaikaiseen syntymään ja 1,14-kertainen riski syntyä pienipainoisena (alle 2 500 g) verrattuna spontaanialkuisiin kaksosiin (6).



Kuva: iStock

Suomalaisessa tutkimuksessa todettiin ensimmäisenä, että pakastealkionsiirtolapset syntyvät keskimäärin painavampina kuin tuorealkionsiirroista alkunsa saaneet lapset (painoero 134 g) (7). Pakastealkionsiirroista alkunsa saaneilla lapsilla on myös suurentunut riski syntyä raskausviikkoihin nähden suurikokoisena (LGA, large for gestational age) verrattuna tuorealkionsiirroista alkunsa saaneisiin (7). Pakastealkionsiirroista alkaneisiin raskauksiin liittyy vähemmän ennenaikaisia synnytyksiä, pientä syntymäpainoa tai sikiön pienipainoisuutta raskauden keston nähden verrattuna tuorealkionsiirtoihin. Nämä lapset syntyvät useammin yli 4 500 gramman painoisina ja raskauden keston nähden suurikokoisina (8). Munasarjojen kontrolloidun hyperstimulaation jälkeen estrogeeni- ja progesteronipitoisuudet

**TAULUKKO.** IVF- ja ICSI-hoidoista alkunsa saaneiden raskauksien ja niistä syntyneiden yksöslasten perinataalisten muut-  
tujen riski verrattuna spontaanialkuisiin raskauksiin ja yksöslapsiin (3).

	Riskisuhde (RR)	95 %:n luottamusväli
Synnyttäiset rakennepoikkeavuudet	1,67	1,33–2,09
Ennenaikainen synnytys	1,54	1,47–1,62
Ennenaikainen lapsivedenmeno	1,16	1,07–1,26
Riski synnyttää keisarileikkauksella	1,56	1,51–1,60
Pieni syntymäpaino (< 2 500 g)	1,65	1,56–1,75
Hyvin pieni syntymäpaino (< 1 500 g)	1,93	1,72–2,17
Ennen synnytystä ilmenevä raskaudenaikainen verenvuoto	2,49	2,30–2,69
SGA (sikiön pienipainoisuus raskauden keston nähden)	1,39	1,27–1,53
Perinataalivaiheen kuolleisuus	1,87	1,48–2,37
Raskausdiabetes	1,48	1,33–1,66
Raskaudenaikainen verenpaineen nousu	1,49	1,39–1,59

ovat tuoresiirtoraskauksissa merkitsevästi suu-  
remmat kuin spontaanialkuisissa- tai pakaste-  
alkionsiirtoraskauksissa (9). Tämä poikkeava  
hormonaalinen tilanne saattaa heikentää koh-  
dun limakalvon vastaanottavuutta alkioille ja  
vaikuttaa istukan muodostumiseen, mikä voi  
selittää sikiön pienipainoisuutta ja suurentunut-  
ta ennenaikaisen synnytyksen riskiä. Pakasteal-  
kionsiirroissa kohdun limakalvo vastaa myös  
todennäköisesti paremmin alkion kehitysvai-  
hetta. On myös spekuloitu, että alkioilla, jotka  
selviytyvät pakastuksen ja sulatuksen aiheutta-  
masta stressistä, on parempi kasvupotentiaali  
kuin niillä, jotka eivät jatkaneet kehitystään  
sulatuksen jälkeen.

### Synnyttäiset rakenne- poikkeavuudet

Suomessa syntyy vuosittain noin 2 000 (3,6 %) lasta, joilla todetaan jokin merkittävä epämuo-  
dostuma. Koeputkihedelmoityshoidoilla syn-  
tyneillä lapsilla on havaittu esiintyvän enem-  
män rakennepoikkeavuuksia kuin spontaanisti  
hedelmöittyneillä lapsilla. Tutkimuksissa ong-  
gelmana on rakennepoikkeavuuden luokittelu;  
kaikki tutkimukset eivät lainkaan määrittele kri-  
teereitään. Selvitettäessä synnyttäisten raken-  
nepoikkeavuuksien esiintyvyyttä epidemiologi-  
sella tutkimuksella, kunnollisen vertailuryhmän  
muodostaminen ei ole aivan yksinkertaista.

Vääränlaisesta luokittelusta tai epätäydellisest-  
tä raportoinnista johtuvat virheet rekistereissä  
heikentävät tulosten luotettavuutta. On mah-  
dollista, että koeputkihedelmoityshoidoista  
syntyneitä lapsia seurataan tarkemmin ja poik-  
keavia löydöksiä raportoidaan kattavammin.

Suomalaisessa rekisteripohjaisessa kohortti-  
tutkimuksessa verrattiin rakennepoikkeavuu-  
ksien riskiä IVF- tai ICSI-hedelmoityksellä  
syntyneillä tuore- ja pakastealkionsiirtolapsilla  
sekä spontaanialkuisilla lapsilla (10). Tulosten  
mukaan koeputkihedelmoityshoidoista syn-  
tyneillä lapsilla on noin 1,24-kertainen riski  
merkittävälle rakennepoikkeavuudelle spontaa-  
nisti hedelmöittyneisiin verrattuna. Tuore- ja  
pakastealkionsiirtolasten välillä ei todettu eroa  
rakennepoikkeavuuksien riskissä. Laajassa me-  
ta-analyysissä oli mukana 45 tutkimusta, jois-  
sa selvitettiin rakennepoikkeavuuksien riskiä  
92 671 IVF-lapsella verrattuna luonnollisesti  
hedelmöittyneeseen 3 870 760 lapseen. IVF-  
alkuisten yksöslasten rakennepoikkeavuuksien  
riski oli 1,36-kertainen spontaanisti hedelmöit-  
tyneisiin verrattuna. Kun analyysiin sisällytet-  
tiin ainoastaan laadultaan parhaimmat tutki-  
mukset, suureni riskisuhde yksöslapsilla, kun  
se taas monisikiöraskauksissa pieneni (11).  
Muissa meta-analyyseissä tulokset ovat hyvin  
samansuuntaisia.

Erityisesti huolta on aiheuttanut ICSI-hoi-  
doista alkaneet raskaudet, koska niissä ohite-

taan luonnollinen siittiövalinta. Ruotsalaisessa rekisteritutkimuksessa todettiin suurentunut hypospadian riski mikrohedelmöityshoidoilla alkunsa saaneilla pojilla, kun taas IVF-alkuisilla ei suurentunutta riskiä todettu (12). Sama ryhmä ei kuitenkaan myöhemmässä tutkimuksessaan enää havainnut suurentunutta hypospadian riskiä ICSI-hoitojen jälkeen (13). Tämä liittyy siihen, että mikrohedelmöitystä käytetään nykyään huomattavasti aiempaa vähemmän käyttöaiheihin eikä pelkästään niissä tapauksissa, joissa miehellä on todettu siemennesteen vaikea laadun heikkenemä. Meta-analyysissä, jossa verrattiin 46 890 IVF-lapsen rakennepoikkeavuusriskiä 27 754:iin ICSI:llä aikaansaatuu lapseen, ei ryhmien välillä havaittu eroa rakennepoikkeavuusriskissä (14). Koeputkihedelmöityshoidot näyttävät siis suurentavan rakennepoikkeavuusriskiä hieman, mutta ICSI tai alkion pakastaminen ja sulattaminen eivät näytä nostavan tätä riskiä lisää.

## IVF-lasten terveys

Saksalaistutkimuksessa koeputkihedelmöityshoidoilla syntyneiden ja spontaanisti hedelmöittyneiden lasten terveydessä ei todettu fyysisessä terveystarkastuksessa eroa 5,5 vuoden iässä (15). Suomalaisessa rekisteripohjaisessa tutkimuksessa ei tuoresiirroista tai pakastealkionsirroista syntyneiden lasten välillä somaattisessa terveydessä todettu eroa, kun verrattiin sairaalajaksojen kotiuttamisdiagnooseja. Verrattuna spontaanisti hedelmöittyneisiin, oli koeputkihedelmöityshoidoilla syntyneillä lapsilla hieman suurempi riski joutua sairaalahoitoon ensimmäisen kolmen ikävuoden aikana (16).

Keskimäärin 12 vuoden iässä tehdyissä verenpainemittauksissa todettiin IVF-lapsilla sekä systolinen että diastolinen verenpaine korkeammaksi kuin spontaanisti hedelmöittyneillä lapsilla (17). Myös veren glukoosipitoisuuden paastoarvo oli IVF-lapsilla suurempi. IVF-lasten korkeamman verenpaineen on arveltu liittyvän enemmän munasarjojen hyperstimulaatioon kuin itse IVF-toimenpiteeseen (18). Koeputkihedelmöityshoidoilla syntyneillä on havaittu suurempi kehon kokonaisrasvapitoisuus verrattuna spontaanisti hedelmöittynei-

## Ydinasiat

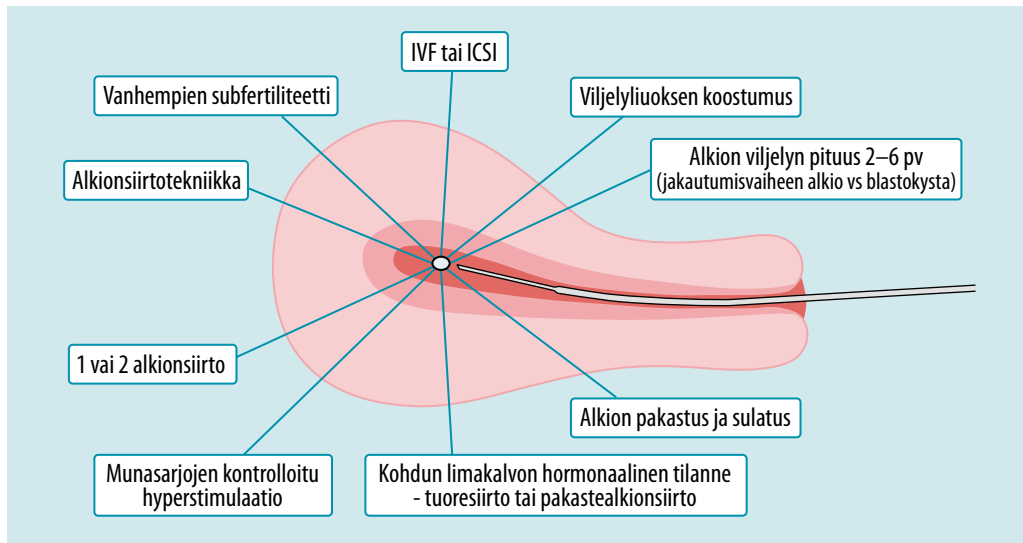
- ▶ Koeputkihedelmöityshoitoihin liittyy suurentunut sikiön pienipainaisuuden ja ennenaikaisen synnytyksen riski.
- ▶ Koeputkihedelmöityshoidoista syntyneiden lasten synnynnäisten rakennepoikkeavuuksien riski on hieman suurentunut spontaanialkuisiin lapsiin verrattuna.
- ▶ Kaksosraskauksiin liittyy myös sikiön pienipainaisuuden ja ennenaikaisen synnytyksen suurentunut riski, minkä vuoksi koeputkihedelmöityshoidoissa suositaan yhden alkion siirtoa.
- ▶ Lapsuus- tai nuoruusiän syövän riski ei ole suurentunut koeputki- tai mikrohedelmöityshoidoista alkunsa saaneilla lapsilla.

siin (19). Heillä voidaan siis pienemmän syntymäpainon lisäksi todeta muitakin sydän- ja verisuonisairauksien riskiä nostavia piirteitä. Koska tutkimukset koskevat lapsia eivätkä aikuisia ja erot tuloksissa vaikuttavat pieniltä, on vaikeaa arvioida niiden vaikutusta IVF-lasten aikuisiän sydän- ja verisuonitautien riskiin.

CP-vammaisuuden riski koeputkihedelmöityshoidoista syntyneillä yksöslapsilla on todettu suurentuneeksi verrattuna spontaanisti hedelmöittyneisiin yksöslapsiin, mutta tämän on todettu liittyvän ainakin osittain suurempaan ennen aikaisten synnytysten osuuteen ja pienipainaisuuteen (20). Suomalaisessa seurantatutkimuksessa ei 7–8 vuoden iässä todettu myöskään eroa mielenterveydessä, sosiaalisuudessa tai kognitiivisessa kehityksessä verrattaessa IVF-lapsia ja spontaanisti hedelmöittyneitä verrokkeja (21). Tähänastisten tutkimusten valossa ei ole viitteitä myöskään siitä, että koeputkihedelmöityshoidot lisääisivät autismin riskiä (22).

## Koeputkihedelmöityshoidot ja epigenetiikka

Tutkimuksissa on todettu, että pakastealkionsirroista alkunsa saaneet vastasyntyneet pai-



**KUVA.** Alkioon vaikuttavat tekijät.

navat keskimäärin enemmän ja heillä esiintyy enemmän makrosomiaa kuin tuorealkionsiirroista syntyneillä lapsilla (7,8). Sama vaikutus on todettu myös siirrettäessä blastokystavaiheisia alkioita, eli alkioita, joita on viljelty viiden päivän ikään asti, verrattuna 2–3 päivän ikäisiin alkioihin (23,24). Joissain tutkimuksissa myös alkionviljelyliuoksen koostumuksen on havaittu vaikuttavan syntymäpainoon (25). Varhainen alkionkehitys on epigeneettisen uudelleenohjelmoitumisen aikaa. On viitteitä siitä, että alkioiden manipulointi ja luonnollisesta poikkeavat olosuhteet kriittisenä ajanjaksona voivat altistaa alkion epigeneettisille muutoksille ja vaikuttaa sitä myöten syntyvän lapsen fenotyyppiin, kuten esimerkiksi syntymäpainoon. Geenien imprintingillä eli leimautumisella tarkoitetaan geenien epigeneettistä säätelyä ja ilmentymistä riippuen siitä, kummalta vanhemmalta peritystä kromosomista tietty geeni on peräisin. DNA:n metylaatio on epigeneettinen mekanismi, joka saa aikaan geenien leimautumisen, ja se on yksi eniten tutkittuja koeputkihedelmoityshoitoihin liittyviä epigeneettisiä prosesseja. Meta-analysissä havaittiin erilaisten geneettisten leimautumishäiriöiden, kuten Prader–Willin, Angelmanin ja Beckwith–Wiedemannin oireyhtymän kerroinsuhteeksi lapsettomuushoidoista syntyneillä lapsilla 3,67

verrattuna spontaanisti hedelmöittyneisiin (26). Kun verrattiin DNA-metylaatiotasoja luonnollisesti hedelmöittyneillä, IVF:llä omilla munasoluilla hedelmöittyneillä ja IVF:llä luovutetuilla munasoluilla hedelmöittyneillä lapsilla, DNA-metylaatioerot vaikuttivat liittyvän nimenomaan koeputkihedelmoityshoitoon eivätkä lapsettomuuteen sinänsä (27).

## Lapsuusiän syövät

Ruotsalaistutkimuksessa verrattiin 26 692 IVF-alkuista lasta spontaanisti hedelmöittyneisiin tarkoituksena selvittää lapsuusiän syöpään sairastumisen riskiä. IVF-lapsilla todettiin tutkimuksessa 1,42-kertainen riski sairastua syöpään verrattuna spontaanisti hedelmöittyneisiin lapsiin (28). Hargraven 25 tutkimuksen meta-analysin mukaan lapsuusiän syövän riski lapsettomuushoidoista syntyneillä lapsilla oli 1,33-kertainen spontaanisti hedelmöittyneisiin verrattuna (29). Lapsuusiän syövän etiologia on usein epäselvä, mutta mahdollisesti osa lapsuusiän syövästä saa alkunsa jo varhaisen alkionkehityksen aikana (30). IVF-hoitojen vaikutuksen epigeneettiseen uudelleenohjelointiin on ajateltu voivan aiheuttaa poikkeavaa syöpägeenin säätelyä, mikä voisi teoriassa johtaa suurentuneeseen lapsuusiän syövän riskiin koe-

putkihedelmöityshoidoista syntyneillä lapsilla. Uudemmat suuremmilla aineistoilla tehdyt tutkimukset näyttävät kuitenkin myöhemmin kumonneen ajatuksen suurentuneesta syöpäriskistä IVF-alkuisilla lapsilla. NEJM julkaisi vuonna 2013 brittiläisen väestöpohjaisen tutkimuksen, joka käsitti 106 013 alle 15-vuotiasta koeputkihedelmöityshoidoilla syntynyttä lasta. Kohortin syöpäsairastuvuutta verrattiin samanikäisen verrokkipopulaation syöpäsairastuvuuteen. Kun odotettu uusien syöpätapausten määrä oli 109,7 tapausta, todettiin lapsettomuushoidoilla syntyneiden kohortissa 108 syöpätapausta, eli hieman odotettua vähemmän (31). Myöskään suuressa yhteispohjoismaisessa väestöpohjaisessa kohorttitutkimuksessa koeputkihedelmöityshoidoilla syntyneellä 91 796 lapsella ei todettu lisääntyneitä lapsuus- tai nuoruusiän syövän riskiä verrattuna spontaanisti hedelmöittyneeseen 358 419 lapseen (32).

## Lopuksi

Koeputkihedelmöityshoidoilla alkunsa saaneet lapset syntyvät useammin ennenaikaisina, ja heillä havaitaan enemmän pienipainoisuutta verrattuna spontaanisti hedelmöittyneisiin lapsiin. On edelleen epäselvää, liittykö tämä vaikutus lapsettomuushoitosten osa-alueisiin, kuten munasarjojen stimulaatioon tai alkion viljelyyn vai pariskunnan ominaisuuksiin, jotka ovat aiheuttaneet hedelmättömyyttä (**KUVA**). Kuopiolaisessa tutkimuksessa verrattiin perinataalista selviytymistä IVF-raskauksien ja yli kaksi vuotta kestäneen raskausyrityksen jälkeisten spontaanien raskauksien välillä. Merkitsevää eroa ennenaikaisen synnytysten tai sikiön pienipainoisuuden osuuksissa ei todettu ryhmien välillä, mikä viittaa ennemminkin äitiin liittyviin ominaisuuksiin ja subfertiliteettiin pieni-

painoisuuden ja ennenaikaisen synnytyksen etiologisina tekijöinä koeputkihedelmöityshoidon sijaan (33). Aikaisempi IVF-hoidosta syntynyt lapsi suurentaa seuraavassa spontaanissakin raskaudessa sikiön rakennepoikkeavuuden riskiä 1,25-kertaiseksi verrattuna fertiilin naisen spontaaniin raskauteen, ja tämä viittaa edelleen hedelmättömyyden etiologiseen rooliin hieman heikomman perinataalisen selviytymisen taustalla (34). Kaksosuus heikentää entisestään perinataalivaiheen parametreja, minkä vuoksi koeputkihedelmöityshoidoissa tulisi pyrkiä mahdollisimman usein yhden alkion siirtoon. Pohjoismaat ovat olleet jo pitkään edelläkävijöitä yhden alkion siirtopolitiikan omaksumisessa hoitokäytäntöihin.

Tahaton lapsettomuus voi johtua lukuisista eri syistä. Terveelliset elämäntavat tukevat hedelmällisyyttä, ja esimerkiksi tupakoinnilla tiedetään olevan negatiivinen vaikutus paitsi raskautta myös syntyvän lapsen terveyttä ja myöhempää hedelmällisyyttä ajatellen. Potilaat tarvitsevat asiallista informaatiota koskien elämäntapamuutosten vaikutuksesta fertiliteettiin ja jälkeläistensä terveyteen.

Koeputkihedelmöityshoidoilla syntyneiden lasten osuus väestöstä kasvaa. Hoidoista syntyneiden lasten terveydellä on merkitystä paitsi syntyville lapsille itselleen sekä heidän perheilleen, myös yhteiskunnallisella tasolla. Tutkimustieto keinoalkuisten lasten lapsuus- ja nuoruusiän terveydestä on rohkaisevaa sekä hoitoja harkitsevan pariskunnan että hoitoa tarjoavien tahojen kannalta. Tarvitaan lisää tutkimuksia paitsi IVF-lasten pitkäaikaisterveydestä mutta myös tarkempaa tietoa siitä, mitkä osa-alueet IVF-hoitoprosessissa mahdollisesti vaikuttavat syntyvien lasten fenotyyppiin ja miten hoitojen turvallisuutta voidaan jatkossa entisestään parantaa. ■

NOORA KAARTINEN LT, erikoislääkäri

HELENA TINKANEN, dosentti, apulaisylilääkäri

Tays Hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikka

### SIDONNAISUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

**KIRJALLISUUTTA**

1. Dyer S, Chambers GM, de Mouzon J, ym. International committee for monitoring assisted reproduction technologies world report: assisted reproductive technology 2008, 2009, 2010. *Hum Reprod* 2016;31:1588–609.
2. Pinborg A, Wennerholm U, Romundstad L, ym. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19:87–104.
3. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, ym. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:485–503.
4. Henningsen AK, Pinborg A, Lidegaard Ø, ym. Perinatal outcome of singleton siblings born after assisted reproductive technology and spontaneous conception: Danish national sibling-cohort study. *Fertil Steril* 2011;95:959–63.
5. Poikkeus P, Gissler M, Unkila-Kallio L, ym. Obstetric and neonatal outcome after single embryo transfer. *Hum Reprod* 2007;22:1073–9.
6. McDonald S, Han Z, Mulla S, ym. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;148:105–13.
7. Pelkonen S, Koivunen R, Gissler M, ym. Perinatal outcome of children born after frozen and fresh embryo transfer: the Finnish cohort study 1995–2006. *Hum Reprod* 2010;25:914–23.
8. Wennerholm UB, Henningsen AK, Romundstad L, ym. Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod* 2013;28:2545–53.
9. Järvelä I, Pelkonen S, Uimari O, ym. Controlled ovarian hyperstimulation leads to high progesterone and estradiol levels during early pregnancy. *Hum Reprod* 2014;29:2393–401.
10. Pelkonen S, Hartikainen AL, Ritvanen A, ym. Major congenital anomalies in children born after frozen embryo transfer: a cohort study 1995–2006. *Hum Reprod* 2014;29:1552–7.
11. Hansen M, Kurinczuk J, Milne E, ym. Assisted reproduction technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19:330–53.
12. Ericson A, Källén B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod* 2001;16:504–9.
13. Finnström O, Källén B, Lindam A, ym. Maternal and child outcome after in vitro fertilization – a review of 25 years of population-based data from Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:494–500.
14. Wen B, Jiang J, Ding C, ym. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2012;97:1331–7.
15. Ludvig A, Katalinic A, Thyen U, ym. Physical health at 5,5 years of age of term-born singletons after intracytoplasmic sperm injection: results of a prospective, controlled, single-blinded study. *Fertil Steril* 2009;91:115–24.
16. Pelkonen S, Gissler M, Koivurova S, ym. Physical health of singleton children born after frozen embryo transfer using slow freezing: a 3-year follow-up study. *Hum Reprod* 2015;30:2411–8.
17. Ceelen M, van Weissenbruch M, Vermeiden JP, ym. Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1682–8.
18. Seggers J, Haadsma ML, La Bastide-Van Gemert S, ym. Is ovarian hyperstimulation associated with higher blood pressure in 4-year old IVF-offspring? Part I: multivariable regression analysis. *Hum Reprod* 2014;29:502–9.
19. Ceelen M, Weissenbruch M, Roos J, ym. Body composition in children and adolescents born after in vitro fertilization or spontaneous conception. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3417–23.
20. Hvidtjørn D, Schieve L, Schendel D, ym. Cerebral palsy, autism spectrum disorders and developmental delay in children born after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:72–83.
21. Punamäki RL, Tiitinen A, Lindblom J, ym. Mental health and developmental outcomes for children born after ART: a comparative prospective study on child gender and treatment type. *Hum Reprod* 2016;31:100–7.
22. Conti E, Mazzotti S, Calderoni S, ym. Are children born after assisted reproductive technology at increased risk of autism spectrum disorders? A systematic review. *Hum Reprod* 2013;28:3316–27.
23. Mäkinen S, Söderström-Anttila V, Vainio J, ym. Does long in vitro culture promote large for gestational age babies? *Hum Reprod* 2013;28:828–34.
24. Kaartinen N, Kananen K, Rodriguez-Wallberg K, ym. Male gender explains increased birthweight in children born after transfer of blastocysts. *Hum Reprod* 2015;30:2312–20.
25. Kleijkers S, Mantikou E, Slappendel E, ym. Influence of embryo culture medium (G5 and HTF) on pregnancy and perinatal outcome after IVF: a multicenter RCT. *Hum Reprod* 2016;31:2219–30.
26. Lazaraviciute G, Kauser M, Bhattacharya S, ym. A systematic review and meta-analysis of DNA methylation levels and imprinting disorders in children conceived by IVF/ICSI compared with children conceived spontaneously. *Hum Reprod Update* 2014;20:840–52.
27. Song S, Ghosh J, Mainigi M, ym. DNA methylation differences between in vitro- and in vivo-conceived children are associated with ART procedures rather than infertility. *Clin Epigenetics* 2015;7:41.
28. Källén B, Finnström O, Lindam A, ym. Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics* 2010;126:270–6.
29. Hargreave M, Jensen A, Toender A, ym. Fertility treatment and childhood cancer risk: a systematic meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;100:150–61.
30. Lightfoot TJ, Roman E. Causes of childhood leukaemia and lymphoma. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;199:104–17.
31. Williams CL, Bunch KJ, Stiller CA, ym. Cancer risk among children born after assisted conception. *N Engl J Med* 2013;369:1819–27.
32. Sundh K, Henningsen AK, Källén K, ym. Cancer in children and young adults born after assisted reproductive technology: a Nordic cohort study from the Committee of Nordic ART and Safety (CoNARTaS). *Hum Reprod* 2014;29:2050–7.
33. Raatikainen K, Kuivasaari-Pirinen P, Hippeäinen M, Heinonen S. Comparison of the pregnancy outcomes of subfertile women after infertility treatment and in naturally conceived pregnancies. *Hum Reprod* 2012;27:1162–9.
34. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, ym. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2012;366:1803–13.

**SUMMARY**

**Do in vitro fertilization treatments result in healthy babies?**

In Finland, the proportion of children born as a result of in vitro fertilization treatments is annually approximately 3.3%, and the percentage proportion of the population is growing. Their general somatic health status and cognitive development do not differ from spontaneously fertilized children. In vitro fertilization treatments are, however, associated with a slightly elevated risk of preterm delivery, low birth weight and structural abnormalities. The risk of childhood cancer does not appear to be increased in IVF children. The in vitro fertilization process affects the embryonic epigenome, which organizes itself during early embryonic development. These changes may influence the phenotype and health profile of the unborn child. The effect of in vitro fertilization treatments on an individual's long-term health is poorly understood, requiring prospective follow-up studies with sufficiently large datasets. In vitro fertilization treatments are the most effective way to treat infertility, and the treatments are generally safe both for the future mother and the baby being born.