

Yardımlı üreme tekniklerinin neonatal mortalite ve morbidite üzerine etkileri

Türk Neonatoloji Derneği Yardımlı Üreme Teknikleri ve Çoğul Gebelikler Çalışma Grubu*

SUMMARY: (Turkish Neonatal Society Study Group on Assisted Reproductive Techniques and Multiple Pregnancies, Ankara, Turkey). Neonatal outcomes of assisted reproduction and multiple pregnancies. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2010; 53: 258-266.

Multiple births and related complications have increased with the widespread use of assisted reproductive techniques (ART) in recent years. The aim of this multicenter study of the Turkish Neonatal Society was to evaluate the effects of ART on neonatal morbidity and mortality in Turkey. Between February–December 2006, data from 18 different centers were prospectively collected and analyzed. Of the 6356 newborns recruited in this study, 793 infants (12.5%) were conceived with ART. Eighty-seven percent of the study population was singleton, 10.9% was twin and 1.4% was triplet. Sixty-two percent of the multiples were conceived with ART. Prematurity, multiple births and very low birth weight were more frequent in the ART group. The frequencies of neonatal intensive care unit (NICU) admissions and surfactant and mechanical ventilation along with morbidities such as intraventricular hemorrhage, patent ductus arteriosus, sepsis, and mortality were higher in ART infants. ART-induced pregnancies carry higher risks of neonatal morbidity and mortality. Couples considering ART should be informed about the possible maternal and neonatal risks of ART and multiple gestations.

Key words: assisted reproductive techniques, multiple births, neonatal, morbidity.

ÖZET: Son yıllarda yardımlı üreme tekniklerinin yaygın kullanımı ile çoğul gebelikler ve buna bağlı komplikasyonlar artmaktadır. Türk Neonatoloji Derneğinin yapmış olduğu bu çok merkezli çalışmada Türkiye’de yardımlı üreme tekniklerinin (YÜT) neonatal prognoz üzerine etkisinin ortaya konulması amaçlandı. Şubat 2006-Aralık 2006 tarihleri arasında, Türkiye’nin değişik bölgelerinden 18 merkezin verileri prospektif olarak ele alındı. Verileri incelenen 6356 olgunun 793’ü (% 12.5) yardımlı üreme tekniklerinin kullanımı ile sağlanmış gebeliklerden dünyaya gelmişti. Çalışmaya alınan olguların 5575’i (%87.7) tekiz, 691’i (%10.9) ikiz ve 90’ı (%1.4) üçüz gebelikler sonucu doğmuştu. Çoğul gebelik bebeklerinin %62.72’si infertilite tedavileri ile sağlanan gebelikler sonucu dünyaya gelmişti. Prematüre doğum, çoğul gebeliklerden doğma ve çok düşük doğum ağırlığı ile doğma sıklığı YÜT bebeklerinde daha sıktı. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenme sıklığı, surfaktan ve ventilatör tedavisi gereksinimi, intraventriküler kanama, patent duktus arteriozus, sepsis ve mortalite YÜT bebeklerinde daha yüksekti. İnfertilite tedavileri ile oluşan gebelikler neonatal morbidite ve mortalitede artışa yol açmaktadır. İnfertilite tedavileri için başvuran çiftlere bu tekniklerin olası risklerinin, özellikle de çoğul gebeliklerin anneye ve bebeğe getirdiği yüklerin anlatılması önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: yardımlı üreme teknikleri, çoğul gebelik, neonatal, morbidite

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de son yıllarda infertilitenin ve çocuk sahibi olma yaşının artışı ile yardımlı üreme tekniklerine (YÜT) olan ilgi artmıştır. Perinatal tıptaki

gelişmeler ve infertilite tedavilerinin sosyal güvenlik kurumları tarafından karşılanmaya başlaması ile bu gelişmiş tekniklere ulaşmak kolaylaşmıştır. Yardımlı üreme tekniklerinin

Tablo I. Değişik merkezlerden çalışmaya alınan olgu sayıları.

Merkez adı	Çalışmaya alınan olgu sayısı	Çalışma grubu içinde yüzdesi (%)
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	834	13.1
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	16	0.2
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi	44	0.7
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi	439	6.9
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	961	15.1
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	866	13.6
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	434	6.8
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	2	0.0
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi	227	3.6
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi	1	0.0
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	513	8.1
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	212	3.3
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi	5	0.1
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	315	5.0
Osman Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	23	0.4
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi	13	0.2
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi	14	0.2
Vehbi Koç Vakfı Amerikan Hastanesi	1437	22.6
Toplam	6356	100

yaygın kullanımı ile çoğul gebeliklerin ve buna bağlı komplikasyonların arttığı farklı ülkelerden yayınlarda bildirilmektedir. Ülkemizde de kadın hastalıkları ve doğum hekimlerince yapılan çok merkezli çalışmada YÜT uygulamalarının çoğul gebelikleri, maternal ve fetal komplikasyonlarını artırdığı bildirilmektedir¹. Türk Neonatoloji Derneği'nin yapmış olduğu bu çok merkezli çalışmada ise Türkiye'de yardımlı üreme tekniklerinin neonatal prognoz üzerine etkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Şubat 2006-Aralık 2006 tarihleri arasında, çalışmaya katılmayı kabul eden 18 merkezin verileri prospektif olarak ele alındı. Çalışmaya katılan merkezlerden, 24 haftadan büyük, tekiz ya da çoğul, spontan ya da yardımlı üreme teknikleri ile dünyaya gelen tüm bebeklerin çalışmaya alınması istendi. Çalışmaya alınan her bebek için ayrıntılı olarak antenatal, natal ve postnatal bilgilerin sorgulandığı olgu rapor formları dolduruldu. Olgu rapor formlarına yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen bebeklerin neonatal dönemdeki izlemleri de kayıt edildi. Olgu rapor formları aylık olarak çalışmaya katılan merkezlerden koordinatör merkeze toplanarak veri girişi yapıldı. İstatistiksel analizler için SPSS 11.0

programı kullanıldı. Sayısal değerler ortalama \pm standart sapma ve n (%) olarak verildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmada ki-kare testi kullanıldı ve p değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınması için Türkiye'nin değişik bölgelerinde bulunan 18 yenidoğan yoğun bakım ünitesinden toplam 6430 olgu rapor formu gönderildi. Bu olgulardan 74 tanesi olgu rapor formundaki eksiklikler nedeni ile analiz dışı tutuldu. On sekiz merkezden çalışmaya dahil edilen olgu sayıları Tablo I'de verilmiştir. Verileri incelenen 6356 olgunun 793'ü (% 12.5) yardımlı üreme tekniklerinin kullanımı ile sağlanmış gebeliklerden dünyaya gelmişti. Bildirilen 793 YÜT uygulamasından 86 olguya hangi uygulamanın yapıldığı bilinmiyordu; tekniği bildirilen 707 YÜT içinde en sık uygulanan in vitro fertilizasyon idi (Tablo II).

Çalışmaya alınan olguların 5575'i (%87.7) tekiz, 691'i (%10.9) ikiz ve 90'ı (%1.4) üçüz gebelikler sonucu doğmuştu. Çoğul gebelik bebeklerinin %62.72'si (ikiz bebeklerin %59.8'i, üçüz bebeklerin %85.6'sı) infertilite tedavileri ile sağlanan gebelikler sonucu dünyaya gelmişti (Tablo III).

Tablo II. Son gebelikte uygulanan yardımcı üreme tekniklerinin dağılımı.

Uygulama	Sayı	%
Over stimülasyonu	69	9.8
İntrauterin inseminasyon	90	12.7
GIFT	7	1.0
ZIFT	6	0.9
IVF-ET	300	42.4
ICSI-ET	208	29.4
Ovum donasyonu	12	1.7
Birden fazla uygulama	15	2.1
Toplam	707	100

GIFT gamet intrafallopian transfer, ZIFT zigot intrafallopian transfer, IVF-ET in vitro fertilization- embryo transfer, ICSI-ET intracytoplasmic sperm injection - embriyo transfer.

Çalışmaya alınan 793 YÜT bebeğinin ailelerinde infertilite nedenleri incelendiğinde; 459 olguda (%57.8) infertilite nedeninin saptanabildiği, 235 olguda (%29.6) maternal, 207 olguda (%26.1) paternal, 17 olguda da (%2.1) hem maternal hem de paternal nedenlerden infertilite tedavisine başvurulduğu görüldü. YÜT uygulanmış ailelerde isteğe rağmen çocuk sahibi olunamamış süre 5.9 ± 4.9 yıldır. Başarısız YÜT deneme sayısı ortanca değeri 1 (dağılım 0-11), son YÜT uygulamasındaki fetus sayısı ortanca değeri 2 (dağılım 1-6) idi. Antenatal izlemde 241 bebeğin annesinde ikiden fazla fetus saptanmış, 87'sinde (%36) spontan kayıp gözlenmiş, 92'sine de (%38) intrauterin redüksiyon uygulanmıştı.

İnfertilite tedavisi ile doğan bebeklerin ailelerinin sosyal güvenceleri incelendiğinde %11.5'inin herhangi bir sosyal güvencesi olmadığı, %13.3'ünün SSK, %5.3'ünün BAĞKUR, %47.7'sinin Emekli Sandığı, %1.8'inin Yeşil Kart, %20.3'ünün Özel sigorta şirketlerince sağlık giderlerinin karşılandığı görüldü.

Çalışmaya alınan 6356 bebeğin ortalama anne yaşı 30.4 ± 5.2 (17-53), ortalama baba yaşı 34.3

± 5.7 (19-70), ortalama gebelik haftası 37.3 ± 2.8 (24-44) ve annelerin ortalama gebelik sayısı 2.0 ± 1.2 (0-10) idi. Spontan gebelik sonucu doğan bebeklerin anne yaşları ortalaması $30.1 (\pm 5.1)$ iken YÜT sonucu doğan bebeklerin anne yaşları ortalaması $32.5 (\pm 5.3)$ olarak hesaplandı ($p < 0.001$). YÜT sonucu doğan bebeklerin baba yaşları da spontan gebeliklerden doğan bebeklerden yüksekti (sırasıyla 36.4 ± 6.4 ve 33.9 ± 5.6 , $p < 0.001$).

Annelerin %0.6'sı okur-yazar değil, %0.2'si okur-yazar, %16.6'sı ilkokul, %5.5'i, ortaokul, %21.3'ü lise, % 55.7'i üniversite mezunu idi. Babaların ise %0.1'i okur-yazar değil, %0.1'i okur-yazar, %9.1'i ilkokul, %5.1'i, ortaokul, %23.3'ü lise, % 62.3'ü üniversite mezunu idi. Anne ve babalar arasında spontan ve YÜT grupları karşılaştırıldığında üniversite mezunu olma durumu arasında farklılık saptanmadı (sırasıyla p değerleri 0.30 ve 0.37).

Çalışmaya alınan olguların spontan ve YÜT grupları içinde antenatal özellikleri Tablo IV'de özetlenmiştir. Spontan ve YÜT gebeliklerinden doğan bebeklerin antenatal özellikleri incelendiğinde; infertilite tedavilerinin kullanımı

Tablo III. YÜT uygulamalarının tekiz, ikiz ve üçüz bebeklerdeki sıklığı.

	Spontan n	Tekiz, ikiz ve üçüz bebekler içinde %*	Spontan bebekler içinde %**	YÜT n	Tekiz, ikiz ve üçüz bebekler içinde %*	YÜT bebekleri içinde %***	Toplam n (%)****
Tekiz	5272	94.6	94.8	303	5.4	38.2	5575 (87.7)
İkiz	278	40.2	4.97	413	59.8	52.1	691 (10.9)
Üçüz	13	14.4	0.23	77	85.6	9.7	90 (1.4)
Toplam	5563		100	793		100	6356

* Tekiz, ikiz ve üçüz bebekler içinde spontan ve YÜT bebeklerinin yüzdeleri

** Spontan bebekler içinde tekiz, ikiz ve üçüz yüzdeleri

*** YÜT bebekleri içinde tekiz, ikiz ve üçüz yüzdeleri

**** Tüm bebekler içindeki tekiz, ikiz ve üçüz yüzdeleri

Tablo IV. Spontan ve YÜT ile sağlanan gebeliklerden doğan bebeklerin antenatal özellikleri, n (%).

Antenatal özellikler	(n= 5563) Spontan	(n=793)YÜT	p
Akraba evliliği	294 (5.3)	50 (6.3)	0.24
Kronik hipertansiyon	73 (1.3)	9 (1.1)	0.86
Preeklampsi	214 (3.8)	44 (5.5)	0.027*
Abruptio plasenta	9 (0.2)	1 (0.1)	1.00
Plasenta previa	25 (0.4)	10 (1.3)	0.008*
Gestasyonel diyabet	284 (5.1)	90 (11.3)	<0.001*
Plasental yetmezlik	12 (0.2)	6 (0.8)	0.018*
Koriyoamnionit	4 (0.1)	1 (6.1)	0.487
Anemi	236 (4.2)	41 (5.2)	0.227
Otoimmün hastalık	47 (0.8)	12 (1.5)	0.074
Antenatal kanama	513 (9.2)	199 (25.1)	<0.001*
Servikal ligasyon	43 (0.8)	43 (5.4)	<0.001*
Düzenli izlem	4384 (79)	705 (89.2)	<0.001*
Erken doğum tehdidi	550 (9.9)	303 (38.2)	<0.001*
Erken membran rüptürü	283 (5.1)	77 (9.7)	<0.001*
Hastaneye yatırılma	492 (8.8)	259 (32.7)	<0.001*
Tokoliz	216 (3.9)	177 (22.3)	<0.001*
Antenal antibiotik	162 (2.9)	23 (2.9)	1.000
Antenatal steroid	263 (4.7)	195 (24.9)	<0.001*

ile gebe kalmış annelerde preeklampsi, plasenta previa, gestasyonel diyabet, plasental yetmezlik, antenatal kanama, erken membran rüptürü ve erken doğum tehdidi gibi komplikasyonların spontan gebe kalmış annelerden daha sık görülmekteydi. YÜT gebeliklerinde gebelik süresince düzenli izlem daha sık yapılmış, annelerin hastaneye yatırılması, servikal ligasyon, tokoliz ve antenatal steroid uygulamaları da daha sık uygulanmıştı.

Çalışmaya alınan 6356 bebeğin 4626'sı (%73) sezaryen ile doğurtulmuştu. Sezaryen doğum sıklığı spontan gebeliklerde %72.6 iken YÜT gebeliklerinde %94 olarak artmış saptandı ($p<0.001$).

Çalışmaya alınan bebeklerin natal ve neonatal özellikleri incelendiğinde; ortalama doğum ağırlıkları tekiz bebeklerde 3175 ± 651 gr, ikiz bebeklerde 2213 ± 570 gr, üçüz bebeklerde ise 1787 ± 412 gr; ortalama gebelik yaşları tekiz bebeklerde 37.8 ± 2.5 hafta, ikiz bebeklerde 34.4 ± 2.8 hafta, üçüz bebeklerde 33.2 ± 2.3 haftaydı. YÜT bebeklerinde ortalama doğum ağırlığı (2464 ± 754 gr), spontan bebeklerden (3136 ± 678) daha düşüktü ($p<0.001$) (Tablo V). Ortalama gebelik yaşı YÜT bebeklerinde 35.1 ± 3.1 hafta iken spontan bebeklerde 37.7 ± 2.6 hafta olarak hesaplandı ($p<0.001$).

Prematüre doğum (<37 hafta) ve düşük doğum ağırlığı (<1500 gr) ile doğma sıklığı

YÜT bebeklerinde anlamlı olarak daha sık görüldü. Spontan doğan bebeklerin %5.2'si YÜT bebeklerinin ise %61.8'i çoğul gebelikler sonucu dünyaya gelmişti ($p<0.001$). Konjenital anomali sıklığı arasında gruplar arasında farklılık görülmedi.

Çalışmaya alınan olgulardan 931'i (%14.6) üçüncü düzey yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenmişti. Üçüncü düzey yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenme sıklığı tekiz bebeklerde %12, ikiz bebeklerde %31.1, üçüz bebeklerde %55.6 idi. Çalışma grubunda üçüncü düzey yoğun bakım ünitelerinde izlenen olguların %25'i YÜT sonucu doğurtulmuş bebeklerdi. İkinci düzey yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenme sıklığı da tekiz, ikiz ve üçüz bebeklerde sırasıyla %7.3, %15 ve %16.3 olarak saptandı. Hem üçüncü düzey hem de ikinci düzey yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenme sıklığı YÜT bebeklerinde daha yüksekti.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki izlem özellikleri incelendiğinde YÜT bebeklerinde surfaktan ve ventilatör desteklerine daha çok ihtiyaç duyulduğu görüldü. Bu bebeklerde intraventriküler kanama, patent duktus arteriozus ve sepsis gibi neonatal morbiditeler de spontan bebeklerden daha sık görülmüştü. Spontan bebeklerde mortalite %1.6, YÜT bebeklerinde ise %3.1 olarak hesaplandı

Tablo V. Spontan ve YÜT sonucu doğan bebeklerin neonatal özelliklerinin karşılaştırılması.

Neonatal özellikler	Spontan (n= 5563)		YÜT (n=793)		P
	n (%)	Ortalama (±SD/SE)	n (%)	Ortalama (±SD/SE)	
Doğum ağırlığı (gr)		3135.70 (677/9)		2463.53 (754/27)	<0.001*
Gebelik yaşı (hafta)		37.67 (2/0.03)		35.09 (3/0.11)	<0.001*
Sezaryen doğum	3896 (72.6)		730 (94.1)		<0.001*
Çoğul gebelik	291 (5.2)		490 (61.8)		<0.001*
Tekiz	5272 (948)		303 (38.1)		
İkiz	278 (5.0)		413 (52.1)		<0.001*
Üçüz	13 (0.2)		77 (9.7)		
Prematüre doğum (< 37 hafta)	968 (17.4)		502 (63.3)		<0.001*
Çok düşük doğum ağırlığı (<1500 gr)	184 (3.3)		92 (11.6)		<0.001*
Konjenital anomali	119 (2.1)		22 (2.8)		0.247
3. düzey yoğun bakım ihtiyacı	701 (12.6)		230 (29)		<0.001*
3. düzey yoğun bakım izlem süresi (gün)		11.02 (15/0.6)		13.51 (13/0.9)	0.85
2. düzey yoğun bakım ihtiyacı	417 (7.5)		109 (13.7)		<0.001*
2. düzey yoğun bakım izlem süresi (gün)		4.72 (5/0.2)		7.71 (7/0.7)	<0.001*
Surfaktan uygulaması	156 (2.8)		65 (8.2)		<0.001*
Ventilatör ihtiyacı	245 (4.4)		90 (11.3)		<0.001*
İntraventriküler kanama	51 (0.9)		21 (2.6)		<0.001*
Patent ductus arteriozus	67 (1.2)		29 (3.7)		<0.001*
Sepsis	78 (1.4)		29 (3.7)		<0.001*
Nekrotizan enterokolit	29 (0.5)		7 (0.9)		0.18
Mortalite	89 (1.6)		25 (3.1)		0.005*
Yenidoğan ünitesindeki tedavi gideri (bin TL)		2.265 (3.873/0.146)		3.239 (4.974/0.364)	0.004*

(p=0.005). Tekiz bebeklerin mortaliteleri YÜT bebeklerinde anlamlı olarak artmıştı (p=0.005). İkiz ve üçüz bebek mortaliteleri ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiyordu (sırasıyla p değerleri 0.949 ve 1.00) (Tablo

VI). Tekiz bebeklerdeki çok düşük doğum ağırlığı (< 1500 gr) ile doğma ve SGA (small-for-gestational age) sıklığı da YÜT grubunda anlamlı olarak artmıştı (Tablo VII).

Tablo VI. Spontan ve YÜT sonucu doğan tekiz, ikiz ve üçüz bebeklerin neonatal mortalitelerinin karşılaştırılması.

	Toplam	Ölen	Mortalite
Spontan tekiz	5272	81	1.5
Spontan ikiz	278	8	2.8
Spontan üçüz	13	0	0
YÜT tekiz	303	11	3.6
YÜT ikiz	413	11	2.6
YÜT üçüz	77	3	3.9
Toplam	6356	114	1.8

Spontan tekiz bebeklerin neonatal mortalitesi ile YÜT tekiz bebeklerin mortalitesi için p=0.005; spontan ikiz bebeklerin neonatal mortalitesi ile YÜT ikiz bebeklerin mortalitesi için p =0.949; spontan üçüz bebeklerin neonatal mortalitesi ile YÜT üçüz bebeklerin mortalitesi için p= 1.00.

Üçüncü ya da ikinci düzey yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde tedavi almış YÜT bebeklerinin ortalama tedavi giderleri 3.239 ± 4.974 bin TL olarak hesaplandı. YÜT bebeklerinin hastane giderleri spontan bebeklerden anlamlı olarak yüksekti ($p=0.004$).

Tartışma

Yardımlı üreme tekniklerinin perinatal morbidite ve mortaliteye etkisinden büyük oranda artan çoğul gebeliklerin ve buna bağlı komplikasyonların sorumlu olduğu bilinmektedir². Çoğul gebelikler neonatal mortalite, prematür doğum (<37 hafta gebelik) ve düşük doğum ağırlığı (<2500 gr) açısından çok büyük bir risk yaratmaktadırlar. ABD’de canlı doğumlarda çoğul gebelik oranı 1980’de % 1.9 iken şimdi % 3.2’ye ulaşmıştır. Benzer artış tüm gelişmiş ülkelerde ve son yıllarda ülkemizde de görülmektedir. Bu dramatik artış prematüre doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek sıklığına ciddi şekilde yansımaktadır³.

Yardımlı üreme teknikleri kullanıldığında çoğul gebelik sıklığı %15-40 arasında değişmektedir⁴. ABD’de 31.582 YÜT doğumunda ikiz sıklığı %44.5, üçüz sıklığı %9.3, dördüz ve üstündeki çoğul bebek sıklığı %0.6 olarak saptanmıştır⁶. Bu çalışmaya alınan 793 YÜT bebeğinde ise ikiz sıklığı %52.1, üçüz sıklığı ise %9.7 olarak görülmüştür.

1997-2000 yıllarında ABD’de (ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon dışında) tüm doğumların % 0.7-1’i yardımlı üreme teknikleri ile dünyaya gelmiş ve dört yılda 109.000 bebek bu teknik sonucu

doğarken, dört yılda YÜT kullanımında artış %44 olmuştur⁶. Çalışmamızda incelenen 6356 bebekten 793’ü (%12.5) YÜT sonucu dünyaya gelmişti. Ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon uygulamaları dışlandığında, YÜT bebeklerinin yüzdesi %9.9 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmaya katılan merkezler üçüncü düzey yoğun bakım ünitelerine sahip merkezlerdir. Riskli ve kıymetli gebeliklerin olası neonatal komplikasyonlar açısından bu merkezlerde sonlandırılmaları çalışmada saptanan YÜT sıklığında bir artışa neden olmuş olabilir. Diğer taraftan sosyal nedenlerden ailelerde sıkça gözlenen saklama ve bildirmeme eğilimleri bu oranlar üzerine etkin olabilecek başka bir faktördür. Türkiye’de YÜT sonucu doğan bebeklerin gerçek sıklığı ancak ülke çapında yapılacak, doğumevlerini ve devlet hastanelerini kapsayan kesitsel bir çalışma ile ortaya konulabilir. Bu çalışmanın ana amacı ise YÜT gebeliklerinin neonatal etkilerini ortaya koymaktır.

1990-2001 yılları arasında ABD’ de ikiz gebelikler %29; üçüz ve üzerinde gebelikler: %127’den fazla artış göstermiştir. ABD’de yardımlı üreme teknikleri ile doğan bebeklerin %50’ye yakını çoğul gebelik ürünüdür. Yayla ve Baytur (1) tarafından ülkemizde yapılan çok merkezli çoğul gebelik epidemiyolojisi çalışmasında; 70.091 doğumda ikiz sıklığı %1.86, üçüz sıklığı %0.07 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada YÜT uygulamalarının çoğul gebeliklerin %75’inden sorumlu olabileceği bildirilmiştir¹. Çalışmamızda ise çoğul gebelik bebeklerinin %62.7’si (ikiz bebeklerin %59.8’i, üçüz bebeklerin %85.6’sı) infertilite tedavileri ile sağlanan gebelikler sonucu dünyaya gelmişti.

Tablo VII. Spontan ve YÜT sonucu doğan tekiz ve çoğul bebeklerin çok düşük doğum ağırlığı ve SGA (small-for-gestational age) sıklıklarının karşılaştırılması.

	Toplam	< 1500 gr		SGA	
		n	%	n	%
Spontan tekiz	5272	150	2.8	163	3.1
Spontan çoğul	291	34	11.5	41	14
YÜT tekiz	303	18	6	16	5.4
YÜT çoğul	490	74	15.1	66	13.4
Toplam	6356	276	4.3	286	4.5

Çok düşük doğum ağırlığı (<1500) sıklığı spontan tekiz ve YÜT tekiz gruplarında karşılaştırıldığında $p = 0.002$;

Çok düşük doğum ağırlığı (<1500) sıklığı spontan çoğul ve YÜT çoğul gruplarında karşılaştırıldığında $p=0.167$;

SGA sıklığı spontan tekiz ve YÜT tekiz gruplarında karşılaştırıldığında $p=0.028$;

SGA sıklığı spontan çoğul ve YÜT çoğul gruplarında karşılaştırıldığında $p=0.812$.

YÜT uygulamalarındaki çoğul gebelik sıklığı ise %61.8'idi.

“American College of Obstetrics and Gynecology” verilerine göre ortalama doğum haftası ikizlerde 35.3, üçüzlerde 32.2, dördüzlerde 29.9 olmaktadır. Ülkemizde Yayla ve Baytur'un çok merkezli çoğul gebelik epidemiyolojisi çalışmasında ortalama doğum haftası ikizler için 34.4 hafta, üçüzler için ise 31.3 hafta olarak bildirilmiştir¹. Çalışmamızda ikizler için ortalama doğum haftası 34.4, üçüzler için ise 33.2 olarak saptanmıştır.

Yardımcı üreme tekniği uygulamaları sadece çoğul gebeliklerde yol açtıkları artış ve buna ikincil komplikasyonlar nedeniyle değil aynı zamanda fertilizasyonun değişik aşamalarındaki manipülasyonlar nedeni ile neonatal morbidite ve mortalite üzerine etkili olabilmektedir. Over stimülasyonu ile follikül ve over yapısında ortaya çıkan değişiklikler, spermin hazırlanması sırasında doğal fonksiyonlarda değişikliklere yol açacak yabancı maddelere maruziyet, ovum toplanması sırasında oositlerin mekanik manipülasyonu ve subfertil erkek spermelerinin kullanımı bu nedenler arasında sayılabilir.

Çalışma grubumuzdaki YÜT annelerinde artmış olarak saptanan maternal komplikasyonlar da (preeklampsi, plasenta previa, gestasyonel diyabet, plasental yetmezlik, antenatal kanama, erken membran rüptürü ve erken doğum tehdidi) neonatal morbidite ve mortalite üzerine olumsuz etkileri bilinmekte olan faktörlerdir. YÜT annelerinin gebelikleri süresince yüksek oranda düzenli olarak izlendikleri, gebeliğin sürdürülmesi ve neonatal morbidite ve mortalitenin azaltılması için gerekli tedavilerin sıklıkla uygulandığı görülmektedir. Ancak tüm bu izlem ve girişimlere karşın bu tekniklerin uygulandığı annelerde ve bebeklerinde morbidite spontan gebeliklerin çok üzerinde kalmıştır.

Çalışmaya alınan tekiz bebeklerde YÜT sonucu doğanların mortalitesinde saptanan artıştan yukarıda sayılan nedenler sorumlu olabilir. Bu çalışmadaki YÜT ile doğurtulmuş tekiz bebeklerde çok düşük doğum ağırlığı ile doğma ve SGA sıklığında gözlenen artış da mortalite üzerine etkilidir. İkiz bebek gruplarındaki mortalite oranları incelendiğinde ise spontan ikiz bebeklerdeki mortalitenin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte YÜT ikizlerinden fazla olduğu görülmüştür. Literatürde ikiz gebeliklerdeki morbidite ve

mortalite oranları ile infertilite tedavilerinin ilişkilerini inceleyen yayınlarda spontan ikiz gebeliklerde saptanan artmış perinatal mortaliteden, spontan gebeliklerde artmış sıklıkta görülen monokoryonisite sorumlu tutulmuştur⁷ Ülkemizdeki onbeş ayrı obstetrik merkezin verilerinin ortak analizine göre ikiz gebeliklerin %15'inde bir veya her iki ikiz eşini de ilgilendiren kayıp söz konusudur ve perinatal mortalite oranı binde 107'dir. Gebeliğin 30 haftasından önce doğan uyumsuz kız ikizler en yüksek riske sahip olan gruptur. Burada da monokoriyonisite temel sorun olarak düşünülmüştür⁸. Değişik yardımcı üreme tekniklerinin konjenital anomali sıklığına etkilerini inceleyen çalışmalarda çelişkili bulgulara ulaşılmıştır. İleri anne ve baba yaşı, yumurta ve sperm kalitesi ve manipülasyonu, gebeliğin sağlanması ve sürdürülmesi için uygulanan ilaç tedavilerinin anomali sıklığına etkisi olabileceği düşünülmektedir. Uygulanan YÜT türü bu çalışmalarda gözlenen farklı sonuçlara neden olabilecek bir faktördür. Çalışmamıza alınan YÜT bebeklerinde gözlenen konjenital anomali sıklığı spontan bebeklere oranla az miktarda fazla olsa da anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Literatürde yoğun bakım gereksinimi ikizlerde %25, üçüzlerde ise % 75 olarak bildirilmektedir. Bu çalışmada üçüncü düzey yoğun bakım gereksinimi ikizlerde %31.1, üçüzlerde ise 55.6 sıklıkta saptanmıştır. Çalışma süresince üçüncü düzey yoğun bakım ünitelerinde izlenen bebeklerin %25'inin YÜT sonucu doğurtulmuş bebekler olması, infertilite tedavilerinin yenidoğan yoğun bakım ünitelerine getirdiği yükü göstermektedir. Çalışmada YÜT ürünü olan bebeklerin yoğun bakımda daha uzun süreli kaldıkları, daha ciddi sorunlar yaşadıkları ve tedavi maliyetlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çoğul gebeliklerin arttırdığı bir diğer risk de serebral felçtir. Serebral felç oranı ikizlerde dört kat, üçüzlerde 17 kat artmaktadır¹⁰. Bu çalışmada kısa dönem prognoz değerlendirildiğinden serebral felç oranları bildirilmemiştir.

Çoğul gebeliklerin yardımcı üreme tekniklerinin gerçek maliyetlerini etkileyen en önemli faktör olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle çoğul gebeliklerin azaltılması ile bu yükün azaltılabileceği öngörülmektedir. Üç yerine iki embriyo nakledildiğinde, iki yerine bir embriyo

nakledildiğinde; YÜT ve erken dönem giderlerin azaldığı görülmüştür¹¹⁻¹⁴. Bir yerine iki embriyo nakledildiğinde en az bir canlı bebek doğumunun gerçekleşme şansı istatistiksel olarak anlamlı olmayacak düzeydedir. Ayrıca tek embriyo nakledildiğinde infertilite tedavisi, yenidoğan ve altı aya kadar bebek için yapılan tüm sağlık harcamaları, ayrıca preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve maternal komplikasyonlar daha azdır¹⁵. Ülkemizde intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu gibi ileri YÜT teknikleri artık yaygın olarak kullanılsa da embriyo kriyopreservasyonu ile embriyonun saklanması, sadece bir veya iki embriyo nakledilmesi nedense kabul görmemektedir. İnfertilite tedavilerinde hedef tek sağlıklı bebek sağlanması olmalıdır. Ülkemizde infertilite tedavilerinde ulaşılan yüksek teknolojik düzey tek embriyo transferi için şans yaratabilir. İnfertilite tedavileri için başvuran ailelerin bu seçenekler konusunda bilgilendirilmeleri gereklidir.

Görüldüğü gibi, infertilite tedavileri ile oluşan çoğul gebelikler anne-babaya ve gelecekteki çocuklarına fiziksel, emosyonel ve maddi ciddi yükler yüklerken topluma da benzer yükler getirmektedir. İnfertilite tedavileri için başvuran çiftlere bu tekniklerin olası risklerinin, özellikle de çoğul gebeliklerin anneye ve bebeğe getirdiği yüklerin anlatılması önem taşımaktadır.

Ovulasyon indüksiyonu ve benzeri tedavilerin de eklenmesi ile konu bütünüyle ve özellikle de etik açıdan geniş boyutta irdelenmeyi hak etmektedir. İnfertilite tedavisi ile oluşacak üçüzlerin önlenmesi ilk planda ele alınması gereken bir durumdur. Ardından ikiz gebeliklerin sıklığının azaltılması ikinci amaç olacaktır¹⁶.

Ülkemizde de hızla artan oranda infertilite tedavisine sekonder çoğul gebelikler yanısıra yetersiz sayıda ve yetersiz personel desteği alabilen üçüncü düzey yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin varlığında konu acilen geniş boyutta tartışılmalıdır. Aksi halde neonatal morbidite ve mortalitenin düşürülmeye başlandığı son on yılın eğilimini olumsuz şekilde etkilenmesi kaçınılmaz olacaktır.

*Yazışma adresi: Prof. Dr. Nilgün Kültürsay, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İzmir.

Çalışmaya katılan merkezler (alfabetik sırada): Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Osman Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Vehbi Koç Vakfı Amerikan Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri.

KAYNAKLAR

1. Yayla M, Baytur Y. Çok merkezli çoğul gebelik çalışması 1- Epidemiyoloji. Perinatoloji Dergisi 2008; 16: 1-8.
2. Sunderam S, Chang J, Flowers L, et al. Assisted reproductive technology surveillance-United States, 2006. MMWR Surveill Summ 2009; 58: 1-25.
3. Green NS. Risks of birth defects and other adverse outcomes associated with assisted reproductive technology. Pediatrics 2004; 114: 256-259.
4. Callahan TL, Hall JE, Ettner SL, Christiansen CL, Greene MF, Crowley WF Jr. The economic impact of multiple-gestation pregnancies and the contribution of assisted-reproduction techniques to their incidence. N Engl J Med 1994; 331: 244-249.
5. Friedler S, Mashiach S, Laufer N. Births in Israel resulting from in-vitro fertilization/embryo transfer, 1982-1989: National Registry of the Israeli Association for Fertility Research. Hum Reprod 1992; 7: 1159-1163.
6. Reynolds MA, Schieve LA, Martin JA, Jeng G, Macaluso M. Trends in multiple births conceived using assisted reproductive technology, United States, 1997-2000. Pediatrics 2003; 111: 1159-1162.
7. Fitzsimmons BP, Bebbington MW, Fluker MR. Perinatal and neonatal outcomes in multiple gestations: assisted reproduction versus spontaneous conception. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 1162-1167.
8. Yayla M, Baytur Y. Çok Merkezli Çoğul Gebelik Çalışması-II ikizlerde perinatal mortalite. Perinatoloji Dergisi 2009; 17: 8-17.
9. Aboulghar MA. Perinatal complications of assisted reproduction. Croat Med J 2005; 46: 751-758.
10. Blickstein I. Do multiple gestations raise the risk of cerebral palsy? Clin Perinatol 2004; 31: 395-408 .
11. Katz P, Nachtigall R, Showstack J. The economic impact of the assisted reproductive technologies. Nat Cell Biol 2002; 4(Suppl): s29-32.

12. Wolner-Hanssen P, Rydhstroem H. Cost-effectiveness analysis of in-vitro fertilization: estimated costs per successful pregnancy after transfer of one or two embryos. *Hum Reprod* 1998; 13: 88-94.
13. Liao XH, de Caestecker L, Gemmell J, Lees A, McIlwaine G, Yates R. The neonatal consequences and neonatal cost of reducing the number of embryos transferred following IVF. *Scott Med J* 1997; 42: 76-78.
14. De Neubourg D, Gerris J, Mangelschots K, et al. The obstetrical and neonatal outcome of babies born after single-embryo transfer in IVF/ICSI compares favourably to spontaneously conceived babies. *Hum Reprod* 2006; 21: 1041-1046.
15. Kjellberg AT, Carlsson P, Bergh C. Randomized single versus double embryo transfer: obstetric and paediatric outcome and a cost-effectiveness analysis. *Hum Reprod* 2006; 21: 210-216.
16. Armour KL, Callister LC. Prevention of triplets and higher order multiples: trends in reproductive medicine. *J Perinat Neonatal Nurs* 2005; 19: 103-111.