



Yardımcı Üreme Teknikleriyle Elde Edilen Çoğul Gebeliklerin Perinatal Akıbeti

Perinatal Outcomes of Multiple Pregnancies after Assisted Reproductive Technology

Zehra Sema ÖZKAN, Remzi ATILGAN, Hasine ATLI,
Raşit İLHAN, Mehmet ŞİMŞEK, Ekrem SAPMAZ

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Elazığ

Özet

Amaç: Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile elde edilen çoğul gebeliklerin, spontan çoğul gebeliklerden perinatal özellikler bakımından bir fark gösterip göstermediğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu geriye dönük kesitsel çalışmada 2010 ve 2013 yılları arasında doğum yaptırılan 54 çoğul (53 ikiz, 1 üçüz) gebelik olgusunun perinatal özellikleri incelendi. Tüm olguların perinatal özellikleri hasta dosyaları ve kayıtlardan toplandı.

Bulgular: Ortalama anne yaşı, gravida ve parite sırasıyla 29.5 ± 5.8 yıl, 2.1 ± 1.7 adet ve 1 ± 1.7 adet idi. Gebeliklerin %68.5'i spontan, %25.9'u intrasitoplazmik sperm injeksiyonu-embriyo transferi sonrası ve %5.6'sı intrauterin inseminasyon sonrası idi. Hamile kadınların %35.2'sine tokoliz tedavisi ve olguların %50'sine parturum betametazon uygulandı. YÜT çoğul gebeliklerinde uygulanan tokoliz oranı, spontan çoğul gebeliklerden yüksek idi (%58.8 ve %24.3, $p=0.01$). YÜT çoğul gebeliklerinde diyetle regüle gestasyonel diyabet oranı yüksek (%17.6 ve %2.7) iken; tiroit fonksiyon bozukluğu oranı ise daha düşük (%5.9 ve %13.5) idi.

Sonuç: Bizim çalışma popülasyonumuzda YÜT çoğul gebeliklerinde preterm eylem gelişme riski, spontan çoğul gebeliklere kıyasla daha yüksek oranda gözlemlendi.

Anahtar sözcükler: Çoğul gebelik; perinatal akıbet; spontan gebelik; yardımcı üreme teknikleri.

Summary

Background: We aimed to investigate the difference between the perinatal outcomes of multiple pregnancies according to methods of conception: spontaneous versus assisted reproductive technology (ART).

Methods: This retrospective cross-sectional study was conducted with 54 multiple pregnancies (1 triplet, 53 twins) that were delivered between 2010 and 2013. Perinatal characteristics of all cases were collected from patient files and delivery records.

Results: The mean maternal age, gravida and parity number of all women were 29.5 ± 5.8 years, 2.1 ± 1.7 , and 1 ± 1.7 , respectively. The conception methods of pregnancies were as follows: 68.5% spontaneous conception, 25.9% intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer; and 5.6% with intrauterine insemination. Tocolytic medication was used in 35.2% of the pregnant women, and antenatal betamethasone was used in 50% of cases. The rate of tocolytic medication use was higher in ART multiple pregnancies than in spontaneous conception (58.8% vs 24.3%, $p=0.01$). While the rate of gestational diabetes mellitus was higher (17.6% vs 2.7%), the rate of thyroid dysfunction was lower (5.9% vs 13.5%) in ART multiple pregnancies.

Conclusion: In our population, the risk of preterm labor was significantly higher in multiple pregnancies after ART compared to spontaneous multiple pregnancies.

Key words: Multiple pregnancy, perinatal outcome; spontaneous conception; assisted reproductive technology.

İletişim: Dr. Zehra Sema Özkan.
Fırat Üniversitesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı, 23119 Elazığ
Tel: 0424 - 237 11 80

Başvuru tarihi: 22.05.2013
Kabul tarihi: 08.06.2013
e-posta: zehrasema@yahoo.com

Giriş

Dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de çoğul gebelik görülme sıklığı, Sağlık Bakanlığı'nın üremeye yardımcı tekniklerde embriyo transfer sayısına getirmiş olduğu maksimum iki sınırlaması sonrası anlamlı bir azalma göstermiştir.^[1,2] Bu kısıtlama ile uygulanan fetal redüksiyon sayısında da azalma gözlenmiştir.^[3]

Perinatal riskin yüksek olduğu çoğul gebeliklerde takip ve yönetim farklılık taşımaktadır. Çoğul gebelik yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile elde edildiğinde, antenatal takipte ayrıca bir farklılık gerekir gerek-

mediği bugüne kadar yapılan çalışmalarda bir netlik kazanmamıştır.^[4-12] Kimi araştırmacılar YÜT çoğul gebeliklerinin spontan gebeliklerden perinatal özellikler açısından bir fark içermediğini iddia ederken, kimi araştırmacılar da YÜT çoğul gebeliklerinin ekstra risk taşıdığını ileri sürmüşlerdir.^[9-12] Risk olarak belirtilen durumlar doğumsal malformasyon, preterm doğum, iri doğum ağırlığı ve sezaryen ile doğum olarak sıralanabilir.^[9-11] Biz de çalışmamızda YÜT ile elde edilen çoğul gebelikler ile spontan çoğul gebeliklerin perinatal akıbetlerini karşılaştırmayı amaçladık.

Tablo 1. Tüm olguların obstetrik özellikleri

Parametre	Ort.±SS	Sayı	Oran (%)
Yatış gebelik haftası	33.6±4.0		
Doğum gebelik haftası	34.2±3		
Hastane yatış süresi (gün)	7±10		
Steroid-doğum intervali (gün)	18.4±18.9		
Tokoliz			
Var		19	35.2
Yok		35	64.8
Tokoliz tip			
İndometazin		1	1.9
Nifedin		12	22.2
MgSO ₄		1	1.9
İndometazin+ nifedipin		5	9.3
Antenatal steroid			
Var		27	50
Yok		27	50
Antenatal depo progesteron			
Var		8	14.8
Yok		46	85.2
Doğum tip			
Vajinal		10	18.5
Abdominal		44	81.5
Hipertansif bozukluk		10	18.5
Gestasyonel diabetes mellitus		9	16.7
Diyetle regüle		4	7.4
İnsülinle regüle		5	9.3
Tiroid disfonksiyonu		6	11.1
Üriner sistem enfeksiyonu		16	29.6
Erken membran rüptürü		11	20.4
Doğum ağırlığı fetüs 1 (g)	2126±632		
Doğum ağırlığı fetüs 2 (g)	2109±568		
0. Dakika apgar skoru fetüs 1	7.5±2.1		
0. Dakika apgar skoru fetüs 2	7.9±1.9		

Hastalar ve Yöntem

Bu geriye dönük kesitsel çalışmada, perinatoloji ünitemizde 2010-2013 yılları arasında doğum yaptırılan 54 çoğul gebelik olgusu incelendi. Tüm olguların arşiv dosyaları ve doğum kayıtlarından yaş, gravida, parite, gebelik tipi, gebelik haftası, doğum haftası, yatış süresi, doğum şekli, doğum ağırlıkları, uygulanan tokoliz tipi, antenatal steroid uygulaması, gebeliği komplike eden durum parametreleri "SPSS for Windows 15.0" (Inc., Chicago, IL, USA) programı ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Datanın dağılım özelliğine göre sürekli değişkenler Student t-test veya Mann-Whitney U-test ile, kategorik değişkenler ise yerine göre ki-kare ya da Fisher kesin testi ile değerlendirildi. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 54 çoğul gebeliğin biri üçüz geri kalan 53'ü ikiz idi. Bu gebeliklerin 37'si (%68.5) spontan, 14'ü (%25.9) intrasitoplazmik sperm injeksiyonu-embriyo transferi (ICSI-ET) ve üçü (%5.6) intrauterin inseminasyon (IUI) sonrası elde edilmiş çoğul gebelikler idi. Üçüz gebelik IUI sonrası gelişmiş idi.

Gebelerin ortalama yaş, gravida, parite, hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerleri sırasıyla 29.5 ± 5.8 , 2.1 ± 1.7 , 1 ± 1.7 , 11.8 ± 1.3 g/dL, $\%35 \pm 3.6$ ve $247 \pm 65 \times 10^3/\text{mm}^3$ idi. Primipar olgular YÜT çoğul gebeliklerinde daha yüksek idi. Olguların $\%16.7$ 'sinde gestasyonel diabetes mellitus (GDM), $\%18.5$ 'inde hipertansif bozukluk, $\%11.1$ 'inde tiroid disfonksiyonu ve $\%29.6$ 'sında idrar yolu enfeksiyonu mevcut idi. Tüm olguların obstetrik özellikleri Tablo 1'de sunuldu.

Ortalama doğum haftası 34.2 ± 3 hafta idi ve olguların $\%35.2$ 'sine tokoliz uygulandı. En çok uygulanan tokoliz tipi $\%22.2$ ile kalsiyum kanal blokörlerinden nifedipin protokolü idi. Bunu $\%9.3$ ile nifedipin-endo-

metazin kombinasyonu takip etti. Bunları $\%1.9$ oranlarında MgSO_4 ve indometazin tokolizi takip etti. Tokolitik tedavi verilen 19 olgunun 7'sinde (3 nifedipin, 3 nifedipin+indometazin ve 1 indometazin) ve tokoliz verilmeyen bir olguda haftalık depo progesteron uygulaması kaydedildi. Tokoliz tipine göre olguların yatış ve doğum haftası, hastanede yatış süresi ve steroid-doğum intervalleri Tablo 2'de sunuldu. Depo progesteron kullanılan hastalarda yatış süresi ve steroid-doğum intervali daha uzun idi.

Spontan ve YÜT çoğul gebeliklerinin perinatal akıbet karşılaştırmaları Tablo 3'te sunuldu. İstatistiksel anlamlı fark sadece tokoliz ihtiyacı, hastanede yatış süresi ve steroid-doğum intervali parametrelerinde izlendi. YÜT gebeliklerinde istatistiksel anlamlı fark olmasa da hipertansif bozukluk, GDM ve erken membran rüptürü daha yüksek, tiroid disfonksiyonu ise daha düşük oranda gözlemlendi.

Neonatal akıbetlere bakıldığında, sadece spontan çoğul gebelik olgularında kardiyak anomaliden ötürü doğum sonrası üçüncü gün bir yenidoğan ölümü ve iki tane ölü ikiz eşi olgusu gözlemlendi. Yenidoğan yoğun bakımından sağlıklı taburcu edilen bebeklerin en kısa yatış süresi 5 gün, en uzun yatış süresi ise 60 gün idi. Yenidoğan yoğun bakımında eksitus nedenleri ise respiratuvar distres sendromu ve nekrotizan enterokolit idi. Her iki grubun yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı benzer oranlarda idi.

Tartışma

Bu çalışma ile bizim popülasyonumuzda preterm eylem riskinin, spontan konsepsiyonel çoğul gebeliklere nazaran YÜT çoğul gebeliklerinde daha yüksek olduğunu gözledik. Çalışmamızdaki en önemli limitasyon popülasyonumuzun küçüklüğü idi. Bu durum tersiyer perinatoloji kliniği olmamıza rağmen zorunlu tek emb-

Tablo 2. Tokolitik tedavi ajanına göre tüm olguların obstetrik parametreleri

Parametre	Nifedipin (n=12)	İndometazin (n=6)	Depo progesteron (n=8)
Yatış gebelik haftası	31.2 ± 3.3	30.6 ± 4.2	29.4 ± 5.4
Doğum gebelik haftası	32.2 ± 2.3	33 ± 1.6	32 ± 3
Yatış süresi (gün)	10.5 ± 11.6	16.6 ± 19.8	19.8 ± 17.5
Antenatal steroid-doğum intervali (gün)	18 ± 20	13.2 ± 11.5	21.7 ± 13.5

Tablo 3. Spontan ve YÜT gebeliklerin perinatal akıbetleri

Parametre	Spontan (n=37)	YÜT (n=17)	p
Yatış gebelik haftası	34.2±3.2	32.3±5	0.08
Doğum gebelik haftası	34.5±3.0	34±3	0.34
Yatış süresi (gün)	4.4±6	12.6±14	<0.01
Steroid-doğum intervali (gün)	10.1±16.2	26.3±18.3	0.02
Doğum ağırlığı fetüs 1 (g)	2171±661	2026±571	0.43
Doğum ağırlığı fetüs 2 (g)	2180±583	1956±518	0.18
Tokoliz (%)	24.3	58.8	0.03
Hipertansif bozukluk (%)	16.2	23.5	0.72
Gestasyonel diabetes mellitus (%)	10.9	29.4	0.15
Tiroid disfonksiyonu (%)	13.5	5.9	0.45
Erken membran rüptürü (%)	16.2	29.4	0.23
Fetüs1 amniotik sıvı bozukluğu (%)	10.8	11.8	0.82
Fetüs2 amniotik sıvı bozukluğu (%)	8.1	11.8	0.33
Koryonisite (%)			
Monokoryon	35.1	17.6	0.21
Dikoryon	64.9	82.4	
Fetüs1 cinsiyet (%)			
Kız	45.9	70.6	0.09
Erkek	54.1	29.4	
Fetüs2 cinsiyet (%)			
Kız	37.8	35.3	0.85
Erkek	62.2	64.7	
Sezaryen doğum (%)	75.7	94.1	0.12

YÜT: Yardımcı üreme teknikleri.

riyo transferi politikasına bağlı olarak Türkiye genelinde çoğul gebeliklerin azalmasından kaynaklanmaktadır. Dünya genelinde sağlık politikalarına yön verilirken, sağlık harcamalarında yüksek bir oran teşkil eden yenidoğan yoğun bakım masraflarını azaltabilmek için çoğul gebelik oranları aşağıya çekilmeye çalışılmaktadır.^[2,13] Yapılan çalışmalar göstermiştir ki YÜT sonrası gebe kalan hastaların %21.8'i birden fazla fetüs taşımaktadır. Bizim çalışmamızda da olguların %31.5'i YÜT çoğul gebeliği idi. YÜT çoğul gebeliklerinin perinatal akıbetleri ile ilgili yapılan çalışmaların bazıları yüksek perinatal riske işaret ederken,^[14,15] bazıları da spontan çoğul gebeliklerle benzer akıbet gösterdiklerini bildirmiştir.^[12,16,17] Bu farklı sonuçlar çalışmalardaki hasta grubu ve çoğul gebelik takip protokol heterojenliğinden ileri gelmektedir. Çalışmamızda tüm hastaları aynı ekip tarafından sabit obstetrik protokollere göre takip ettik.

Adler-Levy ve ark.^[14] maternal yaş ve nullipariteye göre

düzeltilen yaptıkları in vitro fertilizasyon (IVF) çoğul gebeliklerinde GDM ve sezaryen doğum için artmış risk ve doğum haftasında düşüklük rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda gruplar arasında anlamlı fark olmasa da GDM ve sezaryen oranları YÜT grubunda daha yüksek idi. Diğer bir araştırmacı ise IVF çoğul gebeliklerinde preterm doğum, sezaryen oranı ve neonatal prematüriteye bağlı hospitalizasyon süresinde artış rapor etmiştir.^[15] Yine Manoura ve ark.^[7] da IVF ikiz gebeliklerinde prematür membran rüptürü, preterm doğum ve sezaryen oranlarında anlamlı yükseklik bildirmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, maternal obezite ve kısa boyun IVF ikiz gebeliklerinde preterm doğum riskini artırdığını bildirmişlerdir.^[18] Çalışmamızda dosya kayıtlarında boy ve kilo bilgilerine ulaşamadığımızdan bizim hastalarımız için bu değerlendirmeyi yapamadık. Bazı araştırmacılar da monokoryonik ikiz gebeliklerin dikoryonik olanlara göre

perinatal açıdan daha yüksek riske sahip olduklarını ve değerlendirmenin koryonisiteye göre yapılması gerektiğini bildirirse de,^[16,19] IVF'te monokoryoniste az görülen bir durumdur. Bizim çalışmamızda monokoryoniste YÜT grubunda daha düşük (%17.6 ve %35.1), preterm eylem ve tokolitik tedavi ise daha yüksek oranda gözlemlendi. Tokolitik ajanlardan en çok parenteral progesteronla kombine nifedipin kullanıldı. Progesteronların ikiz ve üçüz gebeliklerde preterm eylem profilaksisinde etkinliği olmadığı^[20] ileri sürülse de, çalışmamızda steroid-doğum intervalini uzattığı gözlemlendi.

Bazı araştırmacılar blastokist evresinde transfer edilen embriyo gebeliklerinde preterm doğum ve doğumsal malformasyonun, klivaj evresinde transfer edilen embriyo gebeliklerine göre hafif bir artış gösterdiğini rapor etmişlerdir.^[9] Farhi ve ark.^[10] ise spontan gebeliklerle YÜT gebeliklerini doğumsal malformasyon oranı açısından kıyasladıkları çalışmalarında, çoğul değil tekil YÜT gebeliklerinde spontan gebeliğe nazaran doğumsal malformasyon oranında artış gözlediklerini rapor etmişlerdir. Makinen ve ark.^[11] ise uzun süre embriyo kültür medyumuna maruz kalmış embriyo gebeliklerinde, gebelik haftasından daha iri doğum ağırlıklı bebekler doğduğunu bildirmişlerdir. Yang ve ark.^[12] spontan ve IVF ile gelişen dikoryonik ikiz gebeliklerin perinatal akıbetlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, IVF'nin perinatal akıbetiye negatif bir etkisi olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda gruplarımız arasında doğumsal anomali, doğum ağırlıkları ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı oranları açısından bir fark yoktu.

Sonuç olarak, YÜT çoğul gebeliklerinde preterm eylem riskinin spontan çoğul gebeliklere oranla artmış olduğunu ve bu riski azaltmak için uygulanacak parenteral progesteronların steroid-doğum intervalini uzatarak etkili olduklarını düşünüyoruz.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Vélez MP, Kadoch IJ, Phillips SJ, Bissonnette F. Rapid policy change to single-embryo transfer while maintaining pregnancy rates per initiated cycle. *Reprod Biomed Online* 2013;26(5):506-11. [\[CrossRef\]](#)
2. Olukoya OY, Okeke CC, Kemi AI, Ogbecbe RO, Adewusi AJ, Ashiru OA. Multiple gestations/pregnancies from IVF process in a fertility center in Nigeria, 2009-2011: imple-

- menting policy towards fewer (double and single) embryo transfer. *Nig Q J Hosp Med* 2012;22(2):80-4.
3. Legendre CM, Moutel G, Drouin R, Favre R, Bouffard C. Differences between selective termination of pregnancy and fetal reduction in multiple pregnancy: a narrative review. *Reprod Biomed Online* 2013;26(6):542-54. [\[CrossRef\]](#)
4. Agustsson T, Geirsson RT, Mires G. Obstetric outcome of natural and assisted conception twin pregnancies is similar. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76(1):45-9.
5. Bernasko J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz RL. Twin pregnancies conceived by assisted reproductive techniques: maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 1997;89(3):368-72. [\[CrossRef\]](#)
6. Suzuki S, Miyake H. Perinatal outcomes of elderly primiparous dichorionic twin pregnancies conceived by in vitro fertilization compared with those conceived spontaneously. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281(1):87-90. [\[CrossRef\]](#)
7. Manoura A, Korakaki E, Hatzidaki E, Bikouvarakis S, Pappageorgiou M, Giannakopoulou C. Perinatal outcome of twin pregnancies after in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(11):1079-84. [\[CrossRef\]](#)
8. Prapas N, Kalogiannidis I, Prapas I, Xiromeritis P, Karagiannidis A, Makedos G. Twin gestation in older women: antepartum, intrapartum complications, and perinatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2006;273(5):293-7.
9. Finnström O, Källén B, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. 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(5):494-500. [\[CrossRef\]](#)
10. Farhi A, Reichman B, Boyko V, Mashiach S, Hourvitz A, Margalioth EJ, et al. Congenital malformations in infants conceived following assisted reproductive technology in comparison with spontaneously conceived infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(12):1171-9. [\[CrossRef\]](#)
11. Mäkinen S, Söderström-Anttila V, Vainio J, Suikkari AM, Tuuri T. Does long in vitro culture promote large for gestational age babies? *Hum Reprod* 2013;28(3):828-34.
12. Yang H, Choi YS, Nam KH, Kwon JY, Park YW, Kim YH. Obstetric and perinatal outcomes of dichorionic twin pregnancies according to methods of conception: spontaneous versus in-vitro fertilization. *Twin Res Hum Genet* 2011;14(1):98-103. [\[CrossRef\]](#)
13. Gerris J. Single-embryo transfer versus multiple-embryo transfer. *Reprod Biomed Online* 2009;18:63-70. [\[CrossRef\]](#)
14. Adler-Levy Y, Lunenfeld E, Levy A. Obstetric outcome of twin pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;133(2):173-8. [\[CrossRef\]](#)
15. Baxi A, Kaushal M. Outcome of twin pregnancies conceived after assisted reproductive techniques. *J Hum Reprod Sci* 2008;1(1):25-8. [\[CrossRef\]](#)
16. Boulet SL, Schieve LA, Nannini A, Ferre C, Devine O, Cohen B, et al. Perinatal outcomes of twin births conceived

- using assisted reproduction technology: a population-based study. *Hum Reprod* 2008;23(8):1941-8. [\[CrossRef\]](#)
17. Vasario E, Borgarello V, Bossotti C, Libanori E, Biolcati M, Arduino S, et al. IVF twins have similar obstetric and neonatal outcome as spontaneously conceived twins: a prospective follow-up study. *Reprod Biomed Online* 2010;21(3):422-8. [\[CrossRef\]](#)
 18. Dickey RP, Xiong X, Gee RE, Pridjian G. Effect of maternal height and weight on risk of preterm birth in singleton and twin births resulting from in vitro fertilization: a retrospective cohort study using the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System. *Fertil Steril* 2012;97(2):349-54. [\[CrossRef\]](#)
 19. Hansen M, Colvin L, Petterson B, Kurinczuk JJ, de Klerk N, Bower C. Twins born following assisted reproductive technology: perinatal outcome and admission to hospital. *Hum Reprod* 2009;24(9):2321-31. [\[CrossRef\]](#)
 20. Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9680):2034-40. [\[CrossRef\]](#)