

Çok Merkezli Çoğul Gebelik Çalışması IV – Spontan İkizlerdeki Mortalitenin Yardımla Üreme Teknikleriyle Gebe Kalanlardaki İkizler ile Karşılaştırılması

Murat Yayla¹, Rahime Nida Ergin¹, Yeşim Baytur²

¹International Hospital Kadın Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Özet

Amaç: Hem spontan, hem de yardımla üreme teknikleri (YÜT) sonrası ortaya çıkan çoğul gebelikler maternal ve fetal riskleri beraberinde getirmektedir. Çok merkezli kesitsel olan bu çalışmamızda, ülkemizin bazı merkezlerindeki spontan ve YÜT ikiz gebelikleri arasındaki prognoz farklılığını araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Bu çalışma 2003-2004 yılları içinde Türkiye'nin değişik bölgelerinde Üniversite ve Eğitim Araştırma Hastanesi bünyesinde yer alan 10 ayrı Kadın Hastalıkları ve Doğum Merkezine gönderilen anket ve klinik bilgi formları ile yapıldı. Ankette anne yaşı, gebelik ve doğum sayıları, gebe kalış şekli, doğum haftası ve şekli, yenidoğan ağırlığı, cinsiyeti ve mortalitesi, maternal mortalite-morbidite parametreleri sorgulandı.

Bulgular: Çalışmaya katılan 10 merkezdeki toplam ikiz doğum sayısı 818'dir. Bu çoğul gebeliklerin %24'ü spontan olup %76'sına YÜT uygulandı. Gruplar arasındaki anne yaşı ortalamaları arasında fark saptanmadı. YÜT gebeliklerinde ortalama doğum haftası 34.31±3.51 hafta iken, spontan gebelerde 35.03±2.58 hafta idi. YÜT ve spontan gebeliklerdeki sezaryen oranları sırasıyla % 78.6 ve %68.8 olarak saptandı. Geç ikinci trimester kayıpları YÜT grubunda, üçüncü trimester kayıpları ise spontan grupta daha fazla gözlenirken, perinatal mortalite her iki grupta benzer bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda ikiz gebeliklerde gebeliğin YÜT ya da spontan olması mortalite açısından anlamlı farklılık yaratmamaktadır.

Multicentric Multiple Pregnancy Study IV: mortality in twins - Spontaneous versus artificial reproductive techniques

Objective: Both spontaneous and ART twin pregnancies have maternal and fetal risks. In this multi-centered cross-sectional study we aimed to determine prognostic differences between spontaneous and ART twin pregnancies in some centers of our country.

Methods: Demographic data of women delivered between the period of 2003 and 2004, including mean maternal age, parity, fetal and perinatal mortality, gestational week at delivery, mode of delivery and maternal morbidity, fetal or newborn's weight and sex were determined from the questionnaire forms and data obtained from 10 obstetrics centers from different parts of Turkey, including university and Health Ministry training hospitals.

Results: The number of twins among the births in ten centers participated in the study was 818. The percentage of spontaneous twins was 24% whereas in 76% ART was applied. There was no difference in the mean age of mothers between the groups. Mean birth week of spontaneous twins was 35.03±2.58 weeks and mean birth week of ART twins was 34.31±3.51 weeks. The ratio of caesarean section in ART and spontaneous twins were 78.6% and 68.8% respectively. While late second trimester mortality was high in ART group and third trimester mortality was high in spontaneous group, perinatal mortality was similar between two groups.

Conclusion: In our study there was no significant difference in the perinatal mortality between ART and spontaneous twins.

Keywords: Twin pregnancy, mortality, artificial reproductive techniques, spontaneous.

Giriş

Yardımla üreme tekniklerindeki (YÜT) ilerleme, günümüzdeki çoğul gebelik oranının artmasına neden olmaktadır. Gerek ovülasyon indüksiyonu, gerekse IVF/ICSI (in vitro fertilizasyon/intra sitoplazmik sperm enjeksiyonu) ile elde edilen gebeliklerde ilgili merkezlerin başarası gebelik oranları ile ölçülmekte, asıl ölçütün termde sağlıklı fetus (tercihen tekil) olması gerektiği zaman zaman göz ardı edilmektedir. Tekil gebelikler lehine olan konservatif YÜT yaklaşımlarının gebelik oranlarını düşürme ihtimali, uzun ve pahalı tedavi süreçleri sonrası gebelik elde edilememesinin getirdiği psikolojik stres, komplikasyonları ve yan etkileri bilindiği halde çoğul gebeliklerin ortaya çıkmasına neden olabilecek agresif tedavilerin uygulanmasına neden olmakta, bu durum hem hekimler, hem de hastalar tarafından kabul görmektedir. Ancak gerek spontan, gerekse YÜT sonrası ortaya çıkan çoğul gebelikler maternal ve fetal riskleri de beraberinde getirmektedir.^[1-4]

Ülkemizde de son yıllarda çoğul gebeliklerde bir artış olduğu pek çok bilimsel toplantıda dile getirilmekle birlikte, çoğul gebelik oranlarını etkileyen faktörler, çoğul gebeliklere bağlı maternal ve fetal morbidite ve mortalite konularında ulusal geniş bir çalışma yapılamamıştır. Bu konudaki en geniş ve çok merkezi içeren araştırma mevcut çalışma grubu tarafından yayınlanmıştır.^[5,6]

Çok merkezli kesitsel olan bu çalışmada, ülkemizin bazı merkezlerindeki spontan ve YÜT ikiz gebeliklerinin arasındaki farklılıkları ve mortaliteyi saptamayı amaçladık.

Yöntem

Bu çalışma 2003-2004 yılları içinde Türkiye'nin değişik bölgelerinde Üniversite ve Eğitim Araştırma Hastanesi bünyesinde yer alan 10 ayrı Kadın Hastalıkları ve Doğum Merkezine gönderilen anket ve klinik bilgi formları ile yapıldı. Ankette anne yaşı, gebelik ve doğum sayıları, gebe kalış şekli, doğum haftası ve şekli, yenidoğan ağırlığı, cinsiyeti ve mortalitesi, maternal mortalite-morbidite parametreleri sorgulan-

dı. Anket formunda bildirilmeyen bazı veriler ikincil olarak tekrar sorgulanmış ve eksikler tamamlandı. Yardımla üreme tekniği olarak ovülasyon indüksiyonu, ICSI ve IVF gebelikleri kabul edildi. Ölü doğum 20 gebelik haftasını tamamlamış kendisi veya ikiz eşi en az 400 g olan fetusların doğumdan önce ölmesi veya doğduktan sonra nefes almaması, kalbinin atmaması olarak, erken neonatal ölüm ise doğumdan sonraki ilk 7 gün içindeki yenidoğan ölümleri olarak kabul edildi.

YÜT ve spontan ikiz gebeliklerine ait veriler Ki kare, Fisher ve eşleştirilmemiş T test yöntemleri uygulanarak karşılaştırıldı. İstatistik analizleri için SPSS for Windows sürüm 14.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ esas alındı.

Bulgular

Çalışmaya katılan 10 merkezdeki toplam doğum sayısı 2003-2004 yılları içinde 43,258 olup, bunların 818'i ikiz (binde 18.9), 42'si üçüzdür (binde 0.97). Bu ikiz gebelikler içerisinde oluş şekli ayrıntısına ulaşılan toplam 265 ikiz gebeliğin %24.15'i spontan olup %75.85'inde YÜT uygulanmıştır. Spontan ve YÜT ikizlerine ait demografik veriler Tablo 1'de gösterilmiştir. Gruplar arasındaki anne yaşı ortalamaları arasında fark saptanmamış olup, tek anlamlı fark beklenen şekilde spontan ikizlerde önceki gebelik sayısının fazla olması idi. Gruplardaki doğum haftalarına bakıldığında ortalama doğum haftası YÜT gebeliklerinde 34.31 ± 3.51 hafta iken, spontan gebelerde 35.03 ± 2.58 hafta idi. YÜT ve spontan gebeliklerdeki sezaryen oranları sırasıyla %78.6 ve %68.8 olarak saptandı ($p > 0.05$).

İkiz gebeliklerde perinatal mortalite oranı binde 106.9 olup bu gebeliklerdeki gebe kalış şekline göre bebek ölüm ve yaşama yüzdeleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Her iki fetusun canlı doğma olasılığı YÜT ikizlerinde %10 oranında daha yüksek olmakla birlikte arada istatistiksel bir fark yoktur.

İkiz gebeliklerde doğum şekli ve ölüm oranlarına bakıldığında sezaryen doğumlarında en az bir fetusun kaybedilme oranı %7.7 ve her iki

Tablo 1. Spontan ve YÜT ikizlerinde demografik özellikler.

	Spontan	Yardımla üreme teknikleri	p
Anne yaşı	27.56±4.40	28.35± 5.10	0.269
Gebelik sayısı	2.42 ±1.46	1.98±1.60	0.048
Doğum haftası	35.03±2.58	34.31± 3.51	0.129
Doğum ağırlığı	2220.55±601.49	2160.78±634.44	0.507

fetusun canlı doğma oranı %92.3 iken vajinal normal doğumlarda bu oranlar sırası ile %42.1 ve %57.9 olarak saptandı. Gebe kalış şekline göre sezaryen ve normal doğumlardaki ölüm oranlarının dağılımı Tablo 3'de gösterilmektedir.

Ölen ve yaşayan fetusların ortalama doğum ağırlıklarına göre spontan ikizler ve YÜT ikizleri karşılaştırıldığında, YÜT ikizlerinin tüm gruplarda ağırlıklarının daha düşük olduğu görülmekte ise de bu fark sadece her iki fetusun öldüğü grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4).

Doğum ağırlıklarına göre ölüm oranlarına bakıldığında 1500 gramın altında yaşam oranlarının hem spontan hem de YÜT grubunda düşük olduğu görüldü (Tablo 5).

Spontan ve YÜT ikizlerindeki mortalite gruplarına göre doğum/gebelik hafta ortalamalarına bakıldığında genel olarak doğum haftalarının YÜT gruplarında düşük olduğu saptandı. YÜT grubunda geç ikinci trimester kayıpları, spontan grupta ise üçüncü trimester kayıpları daha fazla saptandı. Buna bağlı olarak her iki fetusun kaybedildiği gruplarda YÜT ikizlerinin gebelik haftasının istatistiksel anlamlı olarak spontan gruptan daha düşük olduğu görüldü (Tablo 6).

Tablo 2. Spontan ve YÜT ikizlerinde mortalite.

	Spontan	Yardımla üreme teknikleri	p
Her ikisi de canlı	%79.4	%89.5	0.133
Bir fetus exitus	%14.7	%3.9	0.159
En az bir fetus canlı	%94.1	%93.4	0.628
Her iki fetus exitus	% 5.9	% 6.6	0.399

Tablo 3. Spontan ve YÜT ikizlerinde doğum şekli ve mortalite.

Doğum şekli	Gebe kalma şekli	Yüzde (%)
Sezaryen	SPONTAN	Her ikisi de canlı
		1 fetus exitus
	YÜT	Her ikisi de canlı
		1 fetus exitus
Vajinal Doğum	SPONTAN	Her ikisi de canlı
		1 fetus exitus
	YÜT	Her ikisi de canlı
		Her iki fetus exitus
		Her ikisi de canlı
		Her iki fetus exitus

İkizlerdeki mortalite ile cinsiyet ilişkisini gebe kalış şekli açısından incelediğimizde, spontan gebeliklerde erkek ve kızlarda canlı doğma oranının YÜT ikizlerine kıyasla daha düşük olduğu görüldü. Ayrıca, spontan ikizlerde kız erkek ölüm ve yaşam oranları kabaca birbirlerine benzerdi. YÜT ikizlerinde ölüm oranı kızlarda erkeklerin ölüm oranının yaklaşık yarısı kadar idi ($p>0.05$) (Tablo 7).

İkizlerde mortalite ve antenatal maternal hastalık arasındaki ilişkiye bakıldığında genel olarak perinatal mortalite gözlenen gebeliklerde anneye ait morbidite faktörleri daha yüksek olmakla beraber spontan ve YÜT grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4. Spontan ve YÜT ikizlerinde doğum ağırlığı.

	Spontan		YÜT		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Her ikisi de canlı	2238.15	508.93	2153.62	561.70	0.499
1 fetus exitus	1653.00	180.05	1261.67	828.16	0.325
Her iki fetus exitus	1705.00	643.47	674.40	280.84	0.023

Tablo 5. Spontan ve YÜT ikizlerinde doğum ağırlığına göre mortalite.

Ağırlık	Gebelik Şekli	Mortalite	Yüzde (%)
< 1500 gram	SPONTAN	Her ikisi de canlı	50.0
		1 fetus exitus	25.0
		Her iki fetus exitus	25.0
	YÜT	Her ikisi de canlı	56.3
		1 fetus exitus	12.5
		Her iki fetus exitus	31.3
> 1500 gram	SPONTAN	Her ikisi de canlı	83.3
		1 fetus exitus	13.3
		Her iki fetus exitus	3.3
	YÜT	Her ikisi de canlı	98.3
		1 fetus exitus	1.7

Tablo 6. Spontan ve YÜT ikizlerinde doğum haftası ve mortalite.

Mortalite	Gebelik/doğum haftası		p
	Spontan	YÜT	
Her ikisi de canlı	35.52±2.29	34.38±3.03	0.082
1 fetus exitus	33.20±2.39	31.00±4.36	0.381
Her iki fetus exitus	34.00±2.83	24.60±3.21	0.016

Tablo 7. Spontan ve YÜT ikizlerinde cinsiyet ve mortalite.

Gebe Kalış Şekli	Cinsiyet		Yüzde (%)
SPONTAN	Erkek	Canlı	87.9
		Exitus	12.1
	Kız	Canlı	85.3
		Exitus	14.7
YÜT	Erkek	Canlı	89.9
		Exitus	10.1
	Kız	Canlı	94.4
		Exitus	5.6

Tartışma

Koryoniste ikiz gebeliklerde komplikasyonlar için belirleyici bir faktördür. Çünkü, fetal kayıp, preterm doğum, IUGR gibi fetal riskler monokoryonik gebeliklerde dikoryoniklere göre daha fazladır.^[7] Ülkemizden bildirilen geniş bir ikiz serisinde dikoryoniklerin oranı %85 ve bunlarda perinatal mortalite %6, monokoryoniklerin oranı ise %15 ve perinatal mortalite %14 oranında bildirilmiştir.^[8] Çalışmamızda gerek anket sorgulamasının özelliğinden, gerekse genel kayıtlardaki bazı eksiklikler nedeni ile koryoniste dağılımını belirlemek mümkün olmadı.

YÜT gebeliklerindeki ikizlerde ölü doğum tekillere göre iki kat daha fazla görülür.^[9] Ancak YÜT gebeliklerinin ikizleri daha erken ve daha düşük ağırlıklı doğular da perinatal prognozları spontan gebelik ikizlerinden farklı değil, hatta biraz daha iyidir.^[10-12] Bu tür gebeliklerde maternal komplikasyonların, doğum haftasının ve doğum ağırlığının da fark göstermediği bildirilmektedir.^[13] Bu durum monokoryonik ikizlere IVF gebeliklerinde daha az rastlanması (%32'ye karşı %7) ve komplikasyonların da daha az görülmesi ile açıklanmaktadır.^[14] Ancak ülkemizden bildirilen ve 274 YÜT ile 348 spontan ikiz gebeliği karşılaştıran bir seride tam ters yönde bulgular saptanmıştır. Bu ikiz serisinde ICSI ikizlerinde 37 haftadan önce erken doğum ve 2500 g'dan düşük ağırlık %20, 32 haftadan önce erken doğum ve 1500g'dan düşük ağırlık %40 daha yüksek bulunurken, perinatal morbidite 2 kat, perinatal mortalite 3 kat daha fazla izlenmiş ve genel prognoz daha kötü olduğu belirtilmiştir.^[15] Güney ve arkadaşlarının serisinde ise bu yönde bulgular elde edilememiş, sadece YÜT gebeliklerinde 120g daha düşük doğum tartısı ve artmış EMR saptanmıştır.^[16] Yorumlardaki bu değişiklikler muhtemelen serilerdeki morbidite kriterleri ve monokoryonik gebelik oranlarındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır.

Nassar ve arkadaşları 112 spontan ikiz ile 56 IVF ikizini karşılaştırdığı çalışmada sezaryen oranını spontan grupta %58 ve IVF grubunda %77 olarak saptamışlar ve IVF grubunda preterm doğumu ve buna bağlı solunum komplikasyonlarını daha yüksek oranda gördüklerini belirtmişlerdir.^[17] Vasario ve arkadaşları dikoryonik diamnötik 84 IVF ve 139 spontan ikizin neonatal sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında her iki grup arasında belirgin fark saptamamışlar ve sezaryen oranlarının istatistiksel anlamlı olmayarak IVF grubunda yüksek olduğunu belirtmişlerdir.^[18] Yine, Luke ve arkadaşları 2143 spontan ve 424 YÜT ikiz gebeliğini komplikasyonlar açısından karşılaştırdıkları çalışmada gruplar arasında farklılık saptamamışlardır.^[19] Bizim çalışmamızda da genel ölüm ve sağkalım oranlarına bakıldığında YÜT'ün belirgin bir olumsuz etkisini görmedik. Serimizde YÜT ikizlerinde sezaryen oranları daha yüksek ve do-

ğum haftaları daha erken olup bunlara bağlı olarak doğum ağırlıkları spontan gruba göre daha düşük bulundu. YÜT gebeliklerindeki daha erken doğum haftası istatistiksel anlamlı olmasa da, sezaryene YÜT gebeliklerinde daha fazla baş vurulmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda YÜT ve spontan ikizler arasında fark saptanmamış olsa da, çoğul gebeliklerin tekillere göre maternal ve fetal riskleri arttırdığı, YÜT'de üçten fazla embriyo yerleştirmenin canlı doğum şansını arttırmadığı, hatta komplikasyonları arttırdığı da akılda tutulmalıdır.^[1-4,20] Bununla birlikte, YÜT'de ikizlerin oluşmasına engel olunabilirse perinatal mortalitede %4'lük bir azalmanın gerçekleşebileceği de ileri sürülmüştür.^[21]

Sonuç

Çalışmamızda ikiz gebeliklerde gebeliğin YÜT ya da spontan olması genel fetus mortalitesi açısından anlamlı bir farklılık yaratmamakla birlikte spontan ikizlerde ve erkek fetuslarda risk biraz daha yüksektir. Ancak, YÜT uygulamalarının yol açacağı gebeliklerde ikizlik oranının daha fazla olması, tekil gebeliklere göre komplikasyonlarda bir artışa yol açacağı unutulmamalıdır.

Kaynaklar

- Chan FY. Obstetrics implication of multiple gestation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46(Supp1):3-13.
- Lee MY, Cleary-Goldman J, D'Alton ME. Multiple gestations and late preterm (near term) deliveries. *Semin Perinatol* 2006;30:103-12..
- Huang CT, Au HK, Chien LW, Chang CW, Chien YY, Tzeng CR. Twin pregnancy outcome among cases of spontaneous conceptions, intrauterin insemination, and invitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2006;86:1017-9.
- Reddy UM, Wapner RJ, Rebor RW, Tosca RJ. Infertility, assisted reproductive technology and adverse pregnancy outcomes: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol* 2007;109:967-77.
- Yayla M, Baytur Y. Çok merkezli çoğul gebelik çalışması I: Epidemiyoloji. *Perinatoloji Dergisi* 2008;16:1-8.
- Yayla M, Baytur Y. Çok merkezli çoğul gebelik çalışması II: İkizlerde perinatal mortalite. *Perinatoloji Dergisi* 2009;17:8-17.
- Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1203-7.
- Yıldırım G, Gül A, Aslan H, Erol O, Güngördük K, Ceylan Y. İkiz gebeliklerde koryonistenin neonatal ve maternal sonuçlara etkisi. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* 2007;4:178-83.
- Pinborg A, Loft A, Nyboe Andersen A. Neonatal outcome in a Danish National Cohort of 8602 children born after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: the role of twin pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:1071-8.
- McDonald S, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:141-52.
- Pinborg A. IVF/ICSI twin pregnancies: risks and prevention. *Hum Reprod Update* 2005;11:575-93.
- Fitzsimmons BP, Bebbington MW, Fluker MR. Perinatal and neonatal outcomes in multiple gestations: assisted reproduction versus spontaneous conception. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1162-7.
- Pinborg A, Loft A, Rasmussen S, Schmidt L, Langhoff_Roos J, Greisen G, Andersen AN. 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;19:435-41.
- Mukopadya N, Arulkumaran S. Reproductive outcomes after in-vitro fertilization. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:113-9.
- Saygan-Karamürsel B, Tekşam O, Aksu T, Yurdakök M, Önderoğlu L. Perinatal outcomes of spontaneous twins compared with twins conceived through intracytoplasmic sperm injection. *J Perinat Med* 2006;34:132-8.
- Güney M, Oral B, Mungan T, Özbaşar D. Antepartum, intrapartum and perinatal outcome of twin pregnancies after in vitro fertilization. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2006;7:115-9.
- Nassar AH, Usta IM, Rechdan JB, Harb TS, Adra AM, Abu-Musa AA. Pregnancy outcome in spontaneous twins versus twins who were conceived through in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:513-8.
- 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;21:422-8.
- Luke B, Brown MB, Nugent C, Gonzalez-Quintero VH, Witter FR, Newman RB. Risk factors for adverse outcomes in spontaneous versus assisted conception twin pregnancies. *Fertil Steril* 2004;81:315-9.
- El-Toukhy T, Khalaf Y, Braude P. IVF results: optimize not maximize. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:322-31.
- Oakley L, Doyle P. Predicting the impact of in vitro fertilisation and other forms of assisted conception on perinatal and infant mortality in England and Wales: examining the role of multiplicity. *BJOG* 2006;113:738-41.