

YARDIMLA ÜREME YÖNTEMLERİ İLE OLUŞAN ÇOĞUL GEBELİKLERİN PROGNOZU

Prof. Dr. Engin Oral

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D, Reprodüktif Endokrinoloji Bilim Dalı ve Tüp Bebek Ünitesi, İstanbul, Türkiye
eoral@superonline.com

Son 20 yılda dünyada çoğul gebelik oranları belirgin olarak artmıştır Amerika’da ikiz gebelik % 52, üçüz % 142, dördüz % 123, beşiz ve üzeri de % 98 oranında artmıştır (*MMWR, 2000*) ve bu artışı sağlayan en önemli etken yardımla üreme yöntemleri (YÜY) sonucu oluşan gebeliklerdir. Günümüzde infertilite oranlarının artması ve çocuk sahibi olma yaşının otuzlu yaşların üzerine çıkması YÜY’nin daha fazla kullanılmasına yol açmaktadır. Bu yöntemlerle (IUI: İntrauterin inseminasyon; IVF-ET: İn vitro fertilizasyon ve embryo transferi; ICSI: İntrasitoplazmik sperm injeksiyonu) oluşan çoğul gebelik oranları % 15-30 arasında değişmektedir (*Callahan T ve ark., 1994; Tanbo T ve ark., 1996*). Özellikle gonadotropinlerle yapılan ovulasyon indüksiyonu olguları sonucunda yaklaşık % 14-28 oranında çoğul gebelik, % 3-9 oranında ise üçüz gebelik ve üstü görülmektedir (*Kaplan PF ve ark., 2002; Dickey RP ve ark., 2002*). 2001 SART (Society for Assisted Reproductive Technology) sonuçlarına bakıldığında, siklusların % 12’si çoğul gebelik ile sonuçlanmış olup, oluşan gebeliklerin % 29.3’ü ikiz, % 7.4’ü ise üç ve üstü gebelikdir. Canlı doğum oranlarına gelince, % 32’si ikiz, % 3.8’i ise üçüz ve üstüdür (*CDC, 2003*). 1999 yılında Avrupada oluşan IVF/ICSI gebeliklerinin % 24’ü ikiz gebelikdi (*Nygren KG ve ark., 2002*). Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İnfertilite polikliniğinde yaptığımız 802 intrauterin inseminasyon (247 doğal, 351 klomifen sitrat, 204 gonadotropin siklusü) sonucunda % 10 oranında çoğul gebelik saptadık. Tüp Bebek ünitemizin 2002 yılı verilerine göre ise oluşan gebeliklerin % 33.3 çoğul gebelik olup, bunun % 26.5’u ikiz gebelikdir. YÜY’leri ile oluşan gebeliklerin spontan gebeliklere göre daha kötü prognozu olduğu konusunda yaygın bir inanış vardır. YUY’le oluşan gebelikler ile yapılan çalışmalara genel olarak bakıldığında operatif doğum, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, ve perinatal ölüm, gebeliğe bağlı hipertansiyon, plasenta previa gibi komplikasyonların toplumdan daha fazla olduğu gösterilmiştir (*Beral V ve ark., 1990; Seoud MA ve ark., 1992; Wang JX ve ark., 1994*). YÜY ile oluşan gebelikleri spontan gebelikler ile karşılaştırma yaparken bazı faktörleri gözönüne alarak karşılaştırmak gerekir. Bunlar annenin yaşı, paritesi, sosyoekonomik düzeyi, çoğul gebelik olup olmaması ve zigosite tipidir. Bilindiği gibi IVF sonucu oluşan gebeliklerin anne yaşı toplumdan daha fazladır ve yaşlı gebelerde obstetrik komplikasyonlar (hipertansiyon, gebeliğe bağlı diyabet, preterm doğum, artmış sezaryenle doğum ve ölü doğum) genç annelere göre daha sık görülür (*Kessler I ve ark., 1980; Seoud MA-F ve ark., 2002*). IVF olguları da kontrol grubuna göre daha yaşlı ve daha primipar gebelerdir (*Bernasko J, ve ark., 1997*). Yaş faktörünü gözönüne alarak yapılan kontrollü çalışmalarda her iki grup arasında anlamlı fark gösterilememiştir (*Kozinszky Z ve ark., 2002*). IVF sonucu gebeliklerin anneleri genellikle topluma göre daha yüksek sosyoekonomik seviyeye sahiptir. Bunun sonucu bu olgular doğru beslenme, erken prenatal tanı ve bakım ve gebelik süresince istirahat, gibi olanaklara sahiptirler. Bilindiği gibi bu faktörler de gebelik prognozunu iyi yönde etkileyebilirler. Diğer bir etkende daha sık perinatal ölüm, doğum ağırlığı diskordansı, gelişme geriliği ve konjenital malformasyon ile karakterize monokoryonik ikizlerin spontan gebeliklerde daha sık görülmesidir (*Rydhsstroem H, 1996; Loos R ve ark., 1998*). IVF ikizlerinin çoğunlukla dikoryonik olması spontanlara göre bu olgularda daha iyi obstetrik prognoz ve düşük perinatal mortalite beklentisine yol açabilir.

Yapılan çalışmalarda IVF sonrası oluşan tekil gebeliklerde preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, sezaryenle doğum, gebeliğe bağlı hipertansiyon gibi komplikasyonların spontan oluşan tekil gebeliklere göre daha sık görüldüğü gösterilmiştir (*Reubinoff B ve ark., 1997; Maman E ve ark., 1998*).

Bununla birlikte, IVF sonrası oluşan ikiz gebelikler ile spontan ikiz gebeliklerin prognozunu karşılaştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (*Olivennes F ve ark., 1996; Moise J ve ark., 1998; Koudstaal J ve ark., 2000; Lambalk C ve ark., 2001*). Bazı çalışmalarda YÜY sonrası oluşan ikiz gebeliklerde spontan olanlara göre daha yüksek perinatal mortalite oranları (*Moise J ve ark., 1998; Lambalk C ve ark., 2001*), preterm doğum (*Koudstaal J ve ark., 2000; Lambalk C ve ark., 2001*) ve düşük doğum ağırlığı (*Bernasko J ve ark., 1997; Moise J ve ark., 1998; Lambalk C ve ark., 2001*) bildirilirken, diğer çalışmacılar her iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını gösterdiler (*Olivennes F ve ark., 1996; Dhont M ve ark., 1999*). Zigositelyi gözönüne alınarak yapılan çalışmalarda (*Fitzsimmons BP ve ark., 1998*), spontan grupta monokoryonisiteye bağlı olarak komplikasyonların daha sık görüldüğü ve YÜY sonucu oluşan ikiz gebeliklerde daha düşük perinatal mortalite oranları bildirdi. IVF le oluşan ikiz dizigotiklerle spontan dizigotikler yaş ve parite gözönüne alınarak karşılaştırılmış ve perinatal mortalite oranlarının benzer olduğu gösterilmiştir (*Dhont M ve ark., 1999; Koudstaal J ve ark., 2000*).

Bütün bu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesinin bir çok nedeni vardır. Başlıcaları çalışma metodlarının farklı olması, aynı çalışmada hem tekil hem çoğul gebeliklerin karşılaştırılması, parite ve maternal yaş gibi önemli faktörlerin gözönüne alınmamasıdır. *Nassar ve ark., 2003* yaş ve pariteyi gözönüne alarak yaptıkları çalışmada IVF ikiz gebeliklerinde erken doğum ve buna bağlı komplikasyonlarının, sezaryenle doğumun spontan olanlara göre daha sık görüldüğünü, buna karşılık gebeliğe bağlı hipertansiyon ve diyabet, erken membran rüptürü ve plasenta previa'nın ise benzer oranlarda görüldüğünü saptandı. Ayrıca çalışmada konjenital malformasyon oranının yardımıyla oluşan ikizlerde % 5.4 ve kontrol grubunda % 4.9 benzer oranlarda olduğu ve bununla literature ile uyumlu olduğu bildirilmiştir. Doksanlı yılların başlarında yapılan çalışmalarda IVF ile oluşan çoğul gebelikler, spontan olanlar ile karşılaştırıldı (*Lipitz S ve ark., 1993; Petersen K ve ark., 1995; Bernasko J, ve ark., 1997*) ve her iki grup arasında perinatal morbidite ve mortalite arasında fark saptanmadı. Bunlardan Lipitz'in çalışması 106 üçüz gebeliği içeriyordu ve sonuçlar iki grup arasında benzerdi. Benasko'nun çalışmasında ise ikiz gebelikler karşılaştırıldı ve sadece IVF sonucu oluşan gebeliklerde diskordan doğum ağırlığı ve elektif sezaryen oranı kontrol grubuna göre daha fazlaydı.

Norveç'te yeni yapılan bir çalışmada (*Skeie A ve ark., 2003*), ikiz gebeliklerde antepartum ve intrapartum ölüm nedenleri araştırılmış ve YÜY'lerinin etyolojide rol oynayan önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışma da ise IVF veya gamet intrafallopian transfer sonrası oluşan ikiz gebeliklerde gebeliklerin % 20 oranında 18-24 haftalar arası sonlandığı gösterilmiştir (*McFaul PB ve ark., 1993*).

Sekizyüz elli dört IVF ikiz gebeliğini kapsayan Danimarka çalışmasında IVF sonucu oluşan ikizlerde doğum ağırlığının spontan ikizlere göre daha fazla olduğu gösterildi (*Westergaard HB ve ark., 1999*). Aynı çalışmada ilave olarak, ölü doğum ve ilk yıl içindeki çocuk ölümleri gözönüne alındığında, IVF grubunda istatistiki anlamlılık içermeyen hafif bir artış saptandı. Literatürde YÜY ile oluşan çoğul gebeliklerde maternal riskleri araştırılan çalışmalara bakıldığında sadece dört çalışma olduğu görülüyor. Bu çalışmalardan en son yayınlanan Danimarka çalışmasında (*Pinborg A ve ark., 2004*), IVF sonrası oluşan ikizler ile spontan ikizler arasında maternal riskin benzer olduğu, ama IVF grubunda hastalık nedeniyle rapor alma (2.5 kat) ve hastaneye yatma sıklığının (2 kat) anlamlı olarak fazla olduğu gösterilmiştir. Aynı olgular IVF sonucu oluşan tekiz gebeliklerle karşılaştırıldığında bu oranların 7 ve 3.5 kat olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada perinatal morbidite ve mortalite oranları da karşılaştırılmış ve iki grup arasında fark olmadığı, ama IVF grubunda sezaryenle doğum ve invaziv vaginal doğum oranlarının spontan gruba göre daha fazla olduğu gözlenmiştir. 18000 IVF sonucu oluşan ikiz gebelik sonuçlarının verildiği bir çalışmada düşük doğum ağırlığının maternal yaş ve parite gözönüne alındığında spontan gruptan farklı olmadığı ortaya konmuştur (*Schieve LA ve ark., 2002*).

Kozinszky ve ark., 2003, IVF ve IUI sonucu oluşan 284 tek, 75 ikiz ve 17 üçüz gebeliği kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve gelişme geriliği ile preterm doğum riskinin her iki grupta benzer olduğunu, sezaryenle doğum riskinin hem tek, hem de ikiz gebeliklerde YÜY ile oluşan grupta daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca her iki grup arasında konjenital malformasyon, yoğun bakım ünitesi ihtiyacı ve doğum ağırlığı açısından fark bulunmamış, YÜY sonucu oluşan ikiz gebeliklerde daha yüksek doğum ağırlığı saptanmıştır.

IVF/ICSI sonucu oluşan çoğul gebelikler ile spontan grubun karşılaştırıldığı en büyük çalışmalardan biri Belçika'dan *Dhont ve ark.*, 1999 serisidir. 1241 olguluk ikiz gebelik (% 90 IVF'u IVF kalan'ı ise ICSI), yaş, parite gibi faktörler gözönüne alınarak yapılan analizde, perinatal morbidite ve mortalite, konjenital malformasyonlar benzer bulunmuş, sadece sezaryenle doğum oranı çalışma grubunda daha sık gözlenmiştir.

Diğer bir konu ise IVF/ICSI sonucu oluşan gebeliklerde serebral palsi riskinde artış olup olmadığıdır (**Blickstein I ve ark.**, 1999) İsveç'ten yapılan bir çalışma IVF çocuklarında serebral palsi riskinin arttığı savunulurken, ikiz gebeliklerin kontrol grubuna göre risk artışı taşımadığı (RR:0.9 (0.4-1.8) belirtilmiştir (*Strömberg B ve ark.*, 2002).

Bu yılın başında yayınlanan bir meta-analiz (*Helmerhorst FM ve ark.*, 2004) yukarda saydığımız çalışmaları kapsayacak şekilde (25 çalışma) YÜY ile oluşan ikiz gebelikleri spontan ikiz gebelikler ile karşılaştırmıştır. Bu meta-analize göre:

Çok Preterm doğum: RR:0.95 (0.78-1.15)

Preterm doğum: RR: 1.07 (1.02-1.13)

Çok düşük doğum ağırlığı: RR: 0.89 (0.74-1.07)

Düşük Doğum ağırlığı: RR: 1.03 (0.99-1.08)

İntrauterin gelişme geriliği: RR: 1.27 (0.97-1.65)

Sezaryenle doğum: RR: 1.21 (1.11-1.32)

Yoğun Bakım Ünitesi ihtiyacı: RR: 1.05 (1.01-1.09)

Perinatal mortalite: RR: 0.58 (0.44-0.77)

Bu metaanaliz sonucunda YÜY ile oluşan gebeliklerde preterm ve sezaryenle doğumda çok az artış, perinatal mortalitenin ise spontan ikizler göre yaklaşık % 40 daha az olduğu saptanmıştır.

Referanslar

1. Contribution of Assisted Reproduction Technology and Ovulation-Inducing Drugs to Triplet and Higher-Order Multiple Births—United States, 1980-1997 MMWR. 2000;49:535-538
2. Callahan T, Hall J, Ettner S, Christiansen C, Greene M, Crowley W. The economic impact of multiple-gestation pregnancies and the contribution of assisted-reproduction techniques to their incidence. N Engl J Med 1994;331:244-9.
3. Tanbo T, A'byholm T. Obstetric and perinatal outcome in pregnancies after assisted reproduction. Curr Opin Obstet Gynecol 1996;8:193-8.
4. Kaplan PF, Patel M, Austin DJ, Freund R. Assessing the risk of multiple gestation in gonadotropin intrauterine insemination cycles. Am J Obstet Gynecol. 2002 Jun;186(6):1244-7; discussion 1247-9.
5. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R. Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate-intrauterine insemination Fertil Steril. 2002 Nov;78(5):1088-95.
6. <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/ART01/index.htm>
7. Nygren KG, Andersen AN. Assisted reproductive technology in Europe, 1999. Results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod 2002; 17: 3260-74.
8. Beral V, Doyle P. MRC working party on children conceived by in vitro fertilisation. Births in Great Britain resulting from assisted conception, 1978-87. Br Med J 1990; 300: 1229-33.
9. Seoud MA, Toner JP, Kruithoff C, Muasher SJ. Outcome of twin, triplet and quadruplet in vitro fertilization pregnancies: the Norfolk experience. Fertil Steril 1992; 57: 825-34.
10. Wang JX, Clark AM, Kirby CA, Philipson G, Petrucco O, Anderson G. The obstetric outcome of singleton pregnancies following in vitro fertilization/gamete intra-fallopian transfer. Hum Reprod 1994; 9: 141-6.
11. Kessler I, Lancet M, Borenstein R, Steinmetz A. The problem of the older primipara. Obstet Gynecol 1980; 56: 165-9.
12. Seoud MA-F, Nassar AH, Usta IM, Melhem Z, Kazma A, Khalil A. Impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. Am J Perinatol 2002;19:1-8.
13. Bernasko J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz RL. Twin pregnancies conceived by assisted reproductive techniques: maternal and neonatal outcomes. Obstet Gynecol 1997;89:368-72.
14. Kozinszky Z, Orvos H, Katona M, Zoboki T, Pal A, Kovacs L. Perinatal outcome of induced and spontaneous pregnancies of primiparous women aged 35 or over. Int J Gynaecol Obstet 2002; 76: 23-6.
15. Rydhstroem H. Pregnancy with stillbirth of both twins. BJOG 1996;103:25-32.
16. Loos R, Derom C, Vlietinck R, Derom R. The East Flanders Prospective Twin Survey (Belgium): a population-based register. Twin Res 1998; 1: 167-75.

17. Reubinoff B, Samueloff A, Ben-Haim M, Friedler S, Schenker Lewin A. Is the obstetric outcome of in vitro fertilized singleton gestations different from natural ones? A controlled study. *Fertil Steril* 1997;67:1077-83.
18. Maman E, Lunenfeld E, Levy A, Vardi H, Potashnik G. Obstetric outcome of singleton pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *Fertil Steril* 1998;7:240-5.
19. Olivennes F, Kadhel P, Rufat P, Fanchin R, Fernandez H, Frydman. Perinatal outcome of twin pregnancies obtained after in vitro fertilization: comparison with twin pregnancies obtained spontaneously or after ovarian stimulation. *Fertil Steril* 1996;66:105-9.
20. Moise J, Laor A, Armon Y, Gur I, Gale R. The outcome of twin pregnancies after IVF. *Hum Reprod* 1998;13:1702-5.
21. Koudstaal J, Bruinse HW, Helmerhorst FM, Vermeiden JP, Willemsen WNP, Visser GH. Obstetric outcome of twin pregnancies after in-vitro fertilization: a matched control study in four Dutch University hospitals. *Hum Reprod* 2000;15:935-40.
22. Lambalk C, van Hooff M. Natural versus induced twinning and pregnancy outcome: a Dutch nationwide survey of primiparous dizygotic twin deliveries. *Fertil Steril* 2001;75:731-6.
23. Dhont M, De Sutter P, Ruysinck G, Martens G, Bekaert A. Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:688-95.
24. 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.
25. Anwar H, Nassar, MD, Ihab M, Usta, MD, Johnny B, Rechdan, MD, Tarek S, Harb, MD, Abdallah M, Adra, MD, and Antoine A. Abu-Musa, MD Pregnancy outcome in spontaneous twins versus twins who were conceived through in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:513-8.
26. Lipitz S, Seidman D, Alcalay M, Achiron R, Mashiach S, Reichman B. The effect of fertility drugs and in vitro methods on the outcome of 106 triplet pregnancies. *Fertil Steril* 1993;60:1031-4.
27. Petersen K, Hornnes PJ, Ellingsen S, Jensen F, Brocks V, Starup J, et al. Perinatal outcome after in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:129-31.
28. Annelise skeie, J. frederik frøen, A° shild vege and Babill stray-pedersen Cause and risk of stillbirth in twin pregnancies: a retrospective audit *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 1010--1016
29. McFaul PB, Patel N, Mills J. An audit of the obstetric outcome of 148 consecutive pregnancies from assisted conception: implications for neonatal services. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 820-5.
30. Westergaard HB, Johansen AM, Erb K, Andersen AN. Danish National In-Vitro Fertilization Registry 1994 and 1995: a controlled study of births, malformations and cytogenetic findings. *Hum Reprod* 1999; 14: 1896-902.
31. Anja Pinborg, Anne Loft, Lone Schmidt, Jens Langhoff-Roos And Anders Nyboe Andersen Maternal risks and perinatal outcome in a Danish national cohort of 1005 twin pregnancies: the role of in vitro fertilization *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 75--84
32. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 2002; 346: 731-7.
33. Zolta N Kozinszky, Ja Nos Za Dori, Hajnalka Orvos, Ma Rta Katona, Attila Pa Land La Szlo Kova Cs Obstetric and neonatal risk of pregnancies after assisted reproductive technology: a matched control study *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 850--856
34. Blickstein I, Weissman A. Estimating the risk of cerebral palsy following assisted conceptions. *N Engl J Med* 1999; 341:1313-1314.
35. B Strömberg, G Dahlquist, A Ericson, O Finnström, M Köster, K Stjernqvist Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study *Lancet* 2002; 359: 461-65
36. Frans M Helmerhorst, Denise A M Perquin, Diane Donker, Marc J N C Keirse Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies *BMJ*, (published 23 January 2004)