**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**
**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**
**TIP FAKÜLTESİ**

# İKİZ GEBELİKLERDE KONSEPSİYON YOLUNUN MATERNAL VE PERİNATAL SONUÇLARA ETKİSİ

**Dr. Fatma Tuğba AKYEL OGAN**
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**
**Prof. Dr. Feride SÖYLEMEZ**

**ANKARA**
**2013**

# ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
# TEZ SINAVI TUTANAĞI

| I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN | | |
|---|---|---|
| **Adı, Soyadı** | : Fatma Tuğba AKYEL OGAN | **Tarih:** 27 / 11 / 2013 |
| **Anabilim/Bilim Dalı** | : Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı | |
| **Tez Danışmanı** | : Prof.Dr.Feride SÖYLEMEZ | |

## II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

**Tezin Başlığı:** İkiz Gebeliklerde Konsepsiyon Yolunun Maternal Ve Perinatal Sonuçlara Etkisi.

**Tezin Niteliği:** ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

**Kaçıncı tez sınavı olduğu:** ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

## III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

## IV. AÇIKLAMALAR

*Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız*

**Jüri Başkanı**
**Unvanı, Adı, Soyadı**
Prof.Dr.Feride SÖYLEMEZ
Kadın Hast. ve Doğum Anabilim/Bilim Dalı

**Jüri Üyesi**
**Unvanı, Adı, Soyadı**
Prof.Dr.Murat SÖNMEZER
Kadın Hast. ve Doğum Anabilim/Bilim Dalı

**Jüri Üyesi**
**Unvanı, Adı, Soyadı**
Doç.Dr.Batuhan ÖZMEN
Kadın Hast. ve Doğum Anabilim/Bilim Dalı

## ÖNSÖZ

Tez çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen, yapıcı önerileri ile ilerlememi motive eden, hekimlik bilgi ve tecrübeme büyük katkı sağlayan tez danışmanım Prof. Dr. Feride Söylemez'e, eğitim hayatımın her aşamasında bana destek olan aileme, uzak mesafelere rağmen desteğini her zaman hissettiren, bana güç veren eşime, katkı sağlamış olan tüm mesai arkadaşlarıma ve tıpta uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimi ve deneyimleri ile bana destek olan, sabır ve özveriyle deneyimlerini paylaşan tüm hocalarıma teşekkür ederim

Dr. F. Tuğba Akyel Ogan

## İÇİNDEKİLER

**ÖNSÖZ** ..... **i**
**İÇİNDEKİLER** ..... **ii**
**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ** ..... **vi**
**ŞEKİLLER DİZİNİ** ..... **vii**
**TABLOLAR DİZİNİ** ..... **viii**

**1. GİRİŞ** ..... 1
**2. GENEL BİLGİLER** ..... 3
2.1. İkiz gebeliklerde genel kavramlar ..... 3
2.2. İnsidans ve epidemiyoloji ..... 3
2.3. İnsidansı etkileyen faktörler ..... 4
2.3.1. Fertiliteyi indükleyen ilaçların kullanımı ..... 4
2.3.2. Maternal yaş ..... 4
2.3.4. Etnisite/ coğrafi bölge ..... 5
2.3.5. Parite ..... 5
2.3.6. Aile öyküsü ..... 5
2.3.7. Maternal ağırlık ve boy ..... 5
2.3.8. Diyet ..... 6
2.4. İkiz gebeliklerin tanısı ..... 6
2.5. İkiz gebeliklerde erken ve geç kayıplar ..... 7
2.6. İkiz gebeliklerde amniyosite ve koryonisite ..... 7
2.6.1. Diamniyotik dikoryonik (DA/DK) plasentasyon ..... 7
2.6.2. Diamniyotik monokoryonik (DA/MK) plasentasyon ..... 7
2.6.3. Monoamniyotik monokoryonik (MA/ MK) plasentasyon ..... 8
2.6.4. Koryonisitenin ultrasonografik değerlendirilmesi ..... 9
2.7. Down Sendromunun prenatal tanısı ..... 10
2.8. Konjenital anomalilerin tanısı ve yönetimi ..... 11
2.9. İkinci trimester süresince izlem ..... 11
2.10. Fetal iyilik halinin değerlendirilmesi ..... 13
2.11. İkizlerden birinin ölümü ..... 14
2.12. Preterm doğum ..... 15

2.13. Membranların preterm prematür rüptürü ..... 16
2.14. Antenatal kortikosteroidler ..... 17
2.15. Olası maternal komplikasyonlar ..... 17
2.15.1. Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi ..... 17
2.15.2. Akut yağlı karaciğer ..... 18
2.15.3. Gestasyonel diyabetes mellitus ..... 18
2.15.4. İkiz gebeliklerde diğer olası maternal komplikasyonlar ..... 18
2.16. Yardımcı üreme tekniğinden sonra gebelik sonuçları ..... 18
2.16.1. Erken spontan gebelik kaybı ..... 19
2.16.2. Spontan düşük ..... 20
2.16.3. Ektopik gebelik ..... 20
2.16.4. Tekiz ve çoğul gebeliklerin oranı ..... 21
2.16.5. Preterm doğum, düşük doğum ağırlığı (DDA) ve gestasyonel yaşa göre küçük bebekler ..... 21
2.16.6. Gelişimsel konular ..... 23
2.16.7. Konjenital anomaliler ..... 24
2.16.8. Kromozomal ve genetik anomaliler ..... 25
2.16.9. Obstetrik komplikasyonlar ..... 26

**3. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 28**
3.1. Hastaların Seçimi ve Karşılaştırılan Parametrelerin Tanımı ..... 28
3.2. Bilgilerin Toplanması ..... 30
3.3. İstatistiksel Değerlendirme ..... 30

**4. BULGULAR ..... 31**
4.1. Spontan ve YÜT gebeliklerinin yıllara göre dağılımı ..... 31
4.2. Konsepsiyon yoluna göre koryonisitenin kıyaslanması ..... 32
4.3. Maternal Özellikler ..... 33
4.3.1. Maternal yaş ortancası ..... 33
4.3.2. Maternal parite ..... 34
4.3.3. Kronik hastalık ..... 34
4.4. Gebelik komplikasyonları ..... 35
4.4.1. Hiperemezis gravidarum sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması ... 35

4.4.2. Abortus imminens sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması ..... 35
4.4.3. Antenatal kanama sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması ..... 36
4.4.4. Oligohidramnioz sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması ..... 36
4.4.5. Polihidramnioz sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması ..... 37
4.4.6. İntrauterin gelişme geriliği sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması ..... 37
4.4.7. GDM sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması ..... 38
4.4.8. Plasenta previa sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması ..... 38
4.4.9. Plasenta dekolmanı sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması ..... 39
4.4.10. Gestasyonel hipertansiyon sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması ..... 39
4.4.11. Preeklampsi sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması ..... 40
4.4.12. Şiddetli preeklampsi - eklampsi sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması ..... 40
4.4.13. PPROM sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması ..... 40
4.4.14. İntrauterin fetal kayıp sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması ..... 41
4.4.15. Preterm eylem sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması ..... 41
4.5. Doğum sonuçları ..... 42
4.5.1. Doğumdaki gebelik haftasının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması ..... 42
4.5.2. Preterm Doğum sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması ..... 43
4.5.3. Doğum şeklinin konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması ..... 44
4.5.4. Sezaryen nedeninin konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması ..... 44
4.5.5. Doğum ağırlığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması ..... 45
4.5.6. Apgar skorlarının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması ..... 46
4.5.7. Perinatal mortalite sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması ..... 46
4.5.8. Konjenital malformasyon sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması ..... 47
4.5.9. Perinatal morbiditenin konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması ..... 48
4.5.10. Hospitalizasyon süresinin konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması ..... 49

**5. TARTIŞMA ..... 51**
**6. SONUÇLAR ..... 64**
**ÖZET ..... 67**

**SUMMARY ..... 70**
**KAYNAKLAR ..... 73**

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|---|---|
| ABD | : Amerika Birleşik Devletleri |
| BFP | : Biyofizik Profil |
| DA/DK | : Diamniyotik Dikoryonik |
| DA/MK | : Diamniyotik Monokoryonik |
| DDA | : Düşük doğum ağırlığı |
| ÇDDA | : Çok Düşük Doğum Ağırlığı |
| GA | : Güven Aralığı |
| GDM | : Gestasyonel Diyabetes Mellitus |
| HEG | : Hiperemezis Gravidarum |
| İCSİ | : İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu |
| İİTS | : İkizden İkize Transfüzyon Sendromu |
| İUGG | : İntrauterin Gelişme Geriliği |
| İUİ | : İntrauterin İnseminasyon |
| İVF | : İn Vitro Fertilizasyon |
| MA/MK | : Monoamniyotik Monokoryonik |
| NST | : Nonstress Test |
| OO | : Olasılık Oranı |
| PKOS | : Polikistik Over Sendromu |
| PPROM | : Membranların Preterm Prematür Rüptürü |
| RO | : Rölatif Oran |
| VKİ | : Vücut Kitle İndeksi |
| YÜT | : Yardımcı Üreme Teknikleri |

# ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Tüm hasta populasyonu * ..... 31
Şekil 4.2. Çalışılan hasta populasyonu..... 31
Şekil 4.3. Spontan ve YÜT gebeliklerinin yıllara göre dağılımı..... 32
Şekil 4.4. Maternal yaş ortancası ..... 33
Şekil 4.5. Konsepsiyon yoluna göre sezaryen nedeninin dağılımı..... 45

## TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Konsepsiyon yoluna göre koryonisite dağılımı ..... 33
Tablo 4.2. Konsepsiyon yoluna göre parite dağılımı ..... 34
Tablo 4.3. Konsepsiyon yoluna göre kronik hastalık dağılımı ..... 34
Tablo 4.4. Konsepsiyon yoluna göre HEG dağılımı ..... 35
Tablo 4.5. Konsepsiyon yoluna göre abortus imminens dağılımı ..... 36
Tablo 4.6. Konsepsiyon yoluna göre antenatal kanama dağılımı ..... 36
Tablo 4.7. Konsepsiyon yoluna göre oligohidramnioz dağılımı ..... 37
Tablo 4.8. Konsepsiyon yoluna göre polihidramnioz dağılımı ..... 37
Tablo 4.9. Konsepsiyon yoluna göre İUGG dağılımı ..... 38
Tablo 4.10. Konsepsiyon yoluna göre GDM dağılımı ..... 38
Tablo 4.11. Konsepsiyon yoluna göre plasenta previa dağılımı ..... 39
Tablo 4.12. Konsepsiyon yoluna göre plasenta dekolmanı dağılımı ..... 39
Tablo 4.13. Konsepsiyon yoluna göre gestasyonel hipertansiyon dağılımı ..... 39
Tablo 4.14. Konsepsiyon yoluna göre preeklampsi dağılımı ..... 40
Tablo 4.15. Konsepsiyon yoluna göre şiddetli preeklampsi - eklampsi dağılımı ..... 40
Tablo 4.16. Konsepsiyon yoluna göre PPROM dağılımı ..... 41
Tablo 4.17. Konsepsiyon yoluna göre intrauterin fetal kayıp dağılımı ..... 41
Tablo 4.18. Konsepsiyon yoluna göre preterm eylem dağılımı ..... 42
Tablo 4.19. Konsepsiyon yoluna göre doğumdaki gebelik haftalarının dağılımı ..... 43
Tablo 4.20. Konsepsiyon yoluna göre preterm doğum dağılımı ..... 43
Tablo 4.21. Konsepsiyon yoluna göre doğum şeklinin dağılımı ..... 44
Tablo 4.22. Konsepsiyon yoluna göre doğum ağırlıklarının dağılımı ..... 46
Tablo 4.23. Konsepsiyon yoluna göre Apgar skorlarının dağılımı ..... 46
Tablo 4.24. Konsepsiyon yoluna göre perinatal mortalitenin dağılımı ..... 47
Tablo 4.25. Konsepsiyon yoluna göre konjenital malformasyon dağılımı ..... 47
Tablo 4.26. Konsepsiyon yoluna göre perinatal morbidite dağılımı ..... 48
Tablo 4.27. Konsepsiyon yoluna göre maternal özelliklerin kıyaslanması ..... 49
Tablo 4.28. Konsepsiyon yoluna göre gebelik komplikasyonlarının kıyaslanması ..... 49
Tablo 4.29. Konsepsiyon yoluna göre doğum sonuçlarının kıyaslanması ..... 50
Tablo 4.30. YÜT ve olumsuz obstetrik ve neonatal sonuçlar arasındaki ilişkinin çoklu lojistik regresyon modeli ..... 50

# 1. GİRİŞ

İkiz gebelikler günümüzde, gelişmiş ülkelerde fertilite tedavilerinin yaygın kullanımına ve ileri anne yaşına bağlı olarak artan oranda karşımıza çıkmaktadır [1, 2]. Çoğul gebeliklerin yaklaşık % 20'si yardımcı üreme teknikleri (YÜT) kullanılarak oluşmakta ve ikiz gebelikler çoğul gebeliklerin %96'sını oluşturmaktadır [3, 4].

Çoğul gebelikler postterm gebelik ve makrozomi dışında gebeliğin hemen hemen bütün potansiyel komplikasyonları ile yakından ilişkilidir [5, 6]. En önemli risk, artmış perinatal mortalite ve bebeklerde gözlenen uzun dönem ve kısa dönem morbiditede önemli rol oynayan spontan preterm doğumdur. Daha yüksek oranda gözlenen fetal büyüme kısıtlılığı ve konjenital anomaliler de ikiz gebeliklerde gözlenen olumsuz sonuçlara katkıda bulunur [7].

Çoğul gebeliklerin kötü neonatal sonuçlarla ilgili bilinen etkisi dolayısıyla, günümüzde çoğu Avrupa ülkesinde ikiden fazla embriyonun transferi önerilmemektedir. İkiz gebeliklerin bilinen olumsuz etkilerine ek olarak, yardımcı üreme tekniğinden kaynaklanabilecek olumsuzlukların saptanması tek embriyo transferi konusundaki yaklaşımı güçlendirecektir. Aynı zamanda, yardımcı üreme tekniği kullanımını takiben gerçekleşen ikiz gebeliklerde artan komplikasyonların tespiti altta yatabilecek olası mekanizmaların araştırılması ve hasta takibinin şekillenmesi ve hasta danışmanlığı açısından önem taşımaktadır. İn vitro fertilizasyon (İVF) gebelikleri ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda, tedaviyle gerçekleşen tekiz gebeliklerde düşük doğum ağırlığı, prematürite, fetal kayıp ve perinatal morbidite riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir [8, 9]. Bununla birlikte, çoğul gebelikler üzerine yapılan araştırmalar net değildir. Yayınlanan bazı çalışmalarda İVF gebeliklerinde daha kötü maternal ve neonatal sonuçlar gösterilmekle birlikte, diğerlerinde fark gösterilmemiş hatta bu grupta neonatal sonuçların daha iyi olduğu belirtilmiştir [10, 11]. Ancak, YÜT ikizleri ile ilgili yayınlanan çoğu çalışmada obstetrik, neonatal ve uzun dönem sonuçların yorumlanmasında, özellikle küçük örneklem grubundan kaynaklanan istatistiksel gücün düşük olması gibi metodolojik kısıtlılıklar mevcuttur. Çeşitli çalışmalarda değerlendirilen durumların saptanmasında kullanılan farklı kriterler, yardımcı üreme tekniği ile ikiz gebelik sağlanmış kadınlara istikrarsız ve tartışmalı sonuçlarla

danışmanlık verilmesine yol açmıştır. Bununla birlikte, bu konuda yapılan bazı çalışmalarda ikiz gebeliklerin prognozunda önemli rol oynayan koryonisite durumu analizlerde göz önüne alınmamış, dolayısıyla İVF gebeliklerinde daha yüksek oranda gözlenen dikoryonik diamniyotik gebelikler İVF grubunun sonuçlarını değerlendirirken yanlı bir yaklaşıma neden olmuştur.

Tek embriyo transferi uygulamasının giderek yaygınlaştığı günümüzde, azalması beklenen İVF ikizlerine yönelik yapılan geniş serili çalışmamız, Yardımcı Üreme Tekniği ve Kısırlık Merkezi adı altında YÜT gebeliklerini besleyen bir birimi barındırmakta olan kliniğimizin sonuçlarını yansıtmaktadır.

Çalışmamızda, YÜT sonrası oluşan ikiz gebeliklerde gebelik seyrinin, doğum şeklinin, yenidoğanın doğum sonrası durumunun ve komplikasyonlarının spontan ikizlerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. İkiz gebeliklerde genel kavramlar

İkiz gebelikler, fertilite tedavilerinin yaygın kullanımına ve artan maternal yaşa bağlı olarak gelişmiş dünyada toplam gebeliklerin artan bir bölümünü oluşturmaktadır [1, 2]. Türkiye'de, ikiz gebelikler tüm canlı doğumların yüzde 1.86'sını oluşturmaktadır [12].

Çoğul gebeliklerde, postterm gebelik ve makrozomi dışındaki gebelikte karşılaşılabilecek hemen hemen her komplikasyonla artmış oranda karşılaşılmaktadır [5, 6]. En önemli risk faktörü ise, bu yenidoğanlarda gözlenen perinatal mortalite ve kısa dönem ve uzun dönem morbiditede önemli rol oynayan spontan preterm doğumdur [7, 13]. Daha yüksek oranlarda gözlenen fetal büyüme kısıtlılığı ve konjenital anomaliler de ikiz gebeliklerdeki olumsuz sonuçlara katkıda bulunur. Bununla birlikte, monokoryonik ikizler bu gebeliklere özgün olan ikizden ikize transfüzyon sendromu (İİTS) gibi ölümcül olabilen ya da ciddi morbiditeyle birliktelik gösterebilen komplikasyonlar açısından yüksek risk taşımaktadır.

Antepartum değerlendirme ve doğumla ilgili alınacak uygun kararlar, en olumlu perinatal sonuçların alınmasında önemlidir. Bununla birlikte, en uygun bakımın nasıl sağlanacağı konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Az sayıda randomize çalışmada, çoğul gebeliği olan kadınlar için özelleşmiş antenatal kliniklerin standart takibe kıyasla doğum sonuçlarını iyileştirmediği gösterilmiştir [13].

İkizler dizigotik ve monozigotik olmak üzere zigosite açısından ikiye ayrılır. Dizigotik ya da kardeş ikizler, iki oostin ovulasyonu ve fertilizasyonu ile oluşur ve hemen hemen her zaman dikoryonik plasentasyonla (genellikle iki ayrı plasentanın bulunduğu) sonuçlanır. Monokoryonik ya da özdeş ikizler tek bir oositin ovulasyonu ve fertilizasyonunu takiben zigotun bölünmesi ile sonuçlanır ve plasentasyon dikoryonik ya da monokoryonik olabilir. Geleneksel olarak kabul edilmiş dizigotik ve monozigotik sınıflandırmasına uymayan az sayıda çalışma vardır [14].

## 2.2. İnsidans ve epidemiyoloji

İkizler Birleşik Devletlerde çoğul gebeliklerin %96'sını oluştururlar. Yardımcı üreme tekniklerinin kullanılmaması halinde, dizigotik ikizler monozigotik ikizlere

kıyasla daha sıktır (sırasıyla %69 ve %31) [4]. Monozigotik ikizlerin insidansı 1000 doğumda %3 ila 5 olmak üzere dünya genelinde stabil seyretmektedir.

### 2.3. İnsidansı etkileyen faktörler

#### 2.3.1. Fertiliteyi indükleyen ilaçların kullanımı

Fertiliteyi arttırıcı tedavilerin kullanımı (YÜT ya da YÜT olmadan), ikiz gebeliklerin insidansını doğal konsepsiyona oranla 20 kat arttırmaktadır [15]. Birleşik Devletlerde, YÜT tüm doğumların %1'inden ve ikiz gebeliklerin %8-16'sından; ovulasyon indüksiyonu gibi YÜT kullanılmayan fertilite tedavileri ise tüm doğumların %3-7'sinden, çoğul doğumların (özellikle ikiz) %21-32'sinden sorumludur. İkiz doğumların yaklaşık %60'ı ise doğal konsepsiyon sonucu oluşmaktadır [15-17]. Dünya genelinde, YÜT kullanılan gebeliklerin yaklaşık %25'i ikizdir [18].

YÜT'nde sıklıkla birden fazla embriyonun transferi söz konusu olduğundan, YÜT kullanılarak sağlanan çoğul gebeliklerde doğal yolla sağlanmış çoğul gebeliklere kıyasla dizigotik gebelikler monozigotik gebeliklerden daha sıktır. YÜT ile gebe kalmış ikizlerin en az %95'i dizigotik iken, doğal yolla gebelik sağlanmış ikizlerde bu oran yaklaşık %70'dir [4, 19]. İlginç olarak, YÜT monozigotik ikizlerle sonuçlanan embriyo bölünmesi riskini arttırıyor gibi görünmektedir.

YÜT kullanılmayan overyan stimülasyon sonrası gelişen ikiz gebelikler genellikle fazla sayıda oositin ovulasyonu ve fertilizasyonu ile, dolayısıyla dizigotisiteyle sonuçlanır.

#### 2.3.2. Maternal yaş

İleri yaş, ikiz doğumların prevelansında artış ile ilişkilidir. Doğal yolla oluşmuş dizigotik ikizlik, 15 yaşa kıyasla 35 yaşta 4 kat artmıştır; bu yaşla birlikte artış gösteren follikül stimülan hormon düzeyleri ile ilişkili olabilir [20]. İleri yaştaki kadınlar aynı zamanda fertilite tedavilerine daha sık başvurmaktadır. Son yıllarda gözlenen çoğul doğumlardaki artışın üçte biri, doğurganlık yaşının yükselmesine bağlıdır.

### 2.3.4. Etnisite/ coğrafi bölge

Japonya'da 1.3/1000, Amerika Birleşik Devletleri'nde 8/1000, nijerya'da 50/1000 olmak üzere dizigotik ikizlerin insidansında farklı etnik kökenler arasında anlamlı farklılık gözlenmektedir [17].

### 2.3.5. Parite

Maternal yaş dikkate alınarak düzenlemeler yapıldığında dahi, artan parite ikiz doğumlarda artış işe ilişkilidir [20].

### 2.3.6. Aile öyküsü

İkiz gebeliğin, kadınlarda kodlanan ancak her iki ebeveyn tarafından kalıtılabilen bir genetik komponente sahip olduğu düşünülmektedir [21]. Bu sebeple, ailesinde ikiz doğum öyküsü bulunan kadınlar ikiz doğum açısından artmış risk taşımaktadır, ancak biyolojik babanın aile öyküsü partnerinin ikiz doğurması üzerine çok az etki göstermekte ya da göstermemektedir.

### 2.3.7. Maternal ağırlık ve boy

Obez (vücut kitle indeksi [VKİ] ≥30kg/metrekare) ve uzun ( ≥164cm) kadınlar düşük kilolu (vücut kitle indeksi <20 kg/metrekare) ve kısa ( <155 cm) kadınlara kıyasla ikiz doğum açısından daha yüksek risk taşımaktadır [22-24].

### 2.3.8. Diyet

Bazı coğrafi bölgelerde, belli ırklarda ve belirli fiziksel özelliklere sahip kadınlarda diyet, ikiz gebelik açısından önemli bir faktör olabilmektedir [20, 25, 26]. Örneğin bazı çalışmalarda folik asit desteğinin ikiz gebelik oranlarını arttırdığı yayınlanmıştır [27-30]. Bununla birlikte bu çalışmadaki pek çok değişkenin varlığı, sonuçların doğruluğunu etkilemiş olabilir.

## 2.4. İkiz gebeliklerin tanısı

Ultrason ikiz gebeliklerin kesin tanısında tek güvenilir ve sağlam yoldur. Ultrasonografik değerlendirme aynı zamanda, bütün gebeliklerde önem taşımakla birlikte ikiz gebeliklerin yönetiminde pretem doğum, büyüme anomalileri ve ikize spesifik komplikasyonlar nedeniyle hayati öneme sahip olan gestasyonel yaşın doğru belirlenmesine olanak tanımaktadır.

Rutin birinci ya da ikinci trimester ultrason muayenesi ile bütün ikiz gebeliklerde amniyosite ve koryonisite kolaylıkla tanınabildiği haftalarda saptanabilir [31]. Bununla birlikte, American College of Obstetricians and Gynecologists, düşük riskli gebeliği olan kadınların bulunduğu bir populasyonda, rutin tanısal sonografinin perinatal morbidite ve mortalitede azalmaya sebep olması ve gereksiz girişimlerin sayısının azalmasına olanak tanıması söz konusu olmadığından, rutin ultrasonografik muayeneyi önermemektedir [32-35]. Bu durum, bu çalışmalarda ikiz gebeliklerin sayısının az olmasına ve çoğul gebeliklerin yönetiminde standart bir politikanın bulunmamasına bağlı olabilir [36]. American College of Obstetricians and Gynecologists, uterus boyutlarının gebelik haftasına göre büyük olması gibi ikiz gebelikten şüphelenildiği durumlarda ve muayene için bunun gibi spesifik durumların mevcut olması halinde ultrason yapılmasını önermektedir.

Prenatal ultrasonografik tarama klavuzları dünya genelinde farklılık göstermektedir. The Royal College of Obstetricians and Gynecologists ikiz gebeliği olan bütün kadınların, yaşayabilirliği, koryonisiteyi, majör konjenital malformasyonları ve nukal kalınlığı belirlemek amacıyla 10 ila 13. haftalarda ultrasonografik muayeneye tabi tutulmasını önermektedir [37].

### 2.5. İkiz gebeliklerde erken ve geç kayıplar

İkiz gebelikten tekiz gebeliğe erken spontan redüksiyon yaygındır. 549 ikiz gebelikten oluşan bir çalışmada, ovulasyondan 3.5 ila 4.5 hafta sonra başlangıç ultrasonu yapılmış olup 12. gebelik haftasına kadar her iki haftada bir ultrason tekrarlanmıştır [38]. Keselerden birinin spontan redüksiyonu ("kaybolan ikiz"), 7. gebelik haftasından önce ikiz gebelik tanısı alan gebelerin %27'sinde gözlenirken, %9'unda her iki kese birden kaybolmaktadır. Kaybolan ikiz gebeliğin devamı sürecinde bazı etkilere sahip olabilir. Örneğin Down Sendrom taramasında maternal serum düzeyleri etkilenebilmektedir [39, 40].

İkizlerde yenidoğan mortalitesi tekiz gebeliklere kıyasla 5 kat yüksektir (1000 canlı doğumda 37'ye karşı 7) [41], ve ikizler neonatal ölümlerin %12 ila 15'inden sorumludurlar [42].

İlginç olarak, çalışmalarda tutarlı bir şekilde gösterildiği üzere, YÜT uygulanan gebeliklerde, tüm gebeliğin erken kaybı tekiz gebeliklere kıyasla ikiz gebeliklerde daha düşüktür [43].

### 2.6. İkiz gebeliklerde amniyosite ve koryonisite

Monozigotik ikizlerde yumurta bölünmesinin zamanı plasentasyonu belirler; yumurta bölünmesinin zamanını belirleyen faktörler bilinmemektedir.

#### 2.6.1. Diamniyotik dikoryonik (DA/DK) plasentasyon

Morula evresi öncesindeki bölünme ile gerçekleşir (fertilizasyondan sonraki üç gün içinde). Esas olarak, bütün dizogotik ikizler ve monozigotik ikizlerin üçte biri DA/DK'tir (bir diğer ifadeyle, dikoryonik gebeliklerin %80-90'ı dizigotik ve %10-20'si monozigotiktir ).

#### 2.6.2. Diamniyotik monokoryonik (DA/MK) plasentasyon

Fertilizasyondan sonraki 4 ve 8. günler arasındaki bölünme sonucu gerçekleşir. Esas olarak, bütün monokoryonik ikizler monozigotiktir ve monozigotik ikizlerin üçte ikisi MK'tir.

### 2.6.3. Monoamniyotik monokoryonik (MA/ MK) plasentasyon

Fertilizasyon sonrası 8 ve 12. günler arasındaki bölünme sonucu gerçekleşir. Tamamı monozigotiktir ve ayna görüntüsüne sahip ikizler olabilirler.

13. günde veya sonrasındaki bölünme birleşik ikizlerle sonuçlanır.

MK ikizler plasentayı ve fetoplasental dolaşımı paylaşırlar. Bu nedenle, aşağıda sıralanan belirli gebelik komplikasyonları açısından artmış risk taşırlar [44-48]:

- İkizden ikize transfüzyon sendromu (İİTS): MK ikizlerin %10 ila 15'inde görülmektedir. Oligohidramnioz-polihidramnioz sekansı ile karakterizedir ve daha ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir.
- İkiz anemi-polisitemi sekansı (İAPS): İİTS'nun amniyotik sıvı hacimleri normal olan bir varyantıdır.
- İkiz ters arteriyel perfüzyon sekansı: MK ikizlerin nadir görülen bir komplikasyonudur.
- Selektif intrauterin büyüme kısıtlılığı

Bu komplikasyonlar, DK ikizlere kıyasla MK ikizlerde nörolojik morbidite ve perinatal mortalite riskini arttırırlar [45, 46, 49-52]. Geniş serili bir çalışmada, ölü doğum oranları MK ikizlerde DK ikizlere kıyasla 1000 doğumda 44.4'e karşı 12.2 (rölatif oran [RO] 3.6;%95 güven aralığı [GA]: 2.6-5.1); neonatal ölüm oranları da 1000 canlı doğumda 32.4'e karşı 21.4 olmak üzere (RO 1.5; %95 GA 1.04-2.2) belirgin olarak artmıştır. Bu sebeplerle, MK/DA ikizlerin yönetim protokolleri, fetal gelişim ve amniyotik sıvı hacmi açısından DK ikizlere kıyasla daha yoğun gözetim gerektirmektedir.

Monoamniyosite durumunda ise ikizler özellikle yüksek fetal ölüm riski taşıdıkları için antenatal glukokortikoidler, daha erken doğum ve sezaryen ile doğum olmak üzere daha yoğun izlem ile takip edilirler [53, 54].

### 2.6.4. Koryonisitenin ultrasonografik değerlendirilmesi

Ultrasonografi, amniyosite ve koryonisitenin belirlenmesinde etkili bir prenatal araçtır. Ultrasonografik değerlendirme için optimal zaman birinci trimester ya da erken ikinci trimesterdir [55-57]. Özellikle oligohidramnioz varlığında, fetal membranların sonografik değerlendirmesi, üçüncü trimesterde daha güçtür.

Erken gebelikte DK ikizlerin en güvenilir göstergesi iki ayrı plasentanın belirlenmesidir (sensitivite > %97, spesifite %100). İki plasentanın görülmesi genellikle ilk trimester için faydalı bir işaret olup ayrı plasentalar gebelik ilerledikçe birleşmektedir.

Yalnızca bir plasental kitlenin varlığında, erken gebelikte DK ikizleri tanımanın en iyi yolu, birleşmiş dikoryonik plasentalardan uzanım gösteren ve ikizler arası membran boyunca seyreden üçgensel koryonik doku çıkıntısı şeklindeki "ikiz tepe" ya da "lambda işareti" nin varlığıdır [58]. Bu işaret en çok, 20. gebelik haftasından önce faydalı olup sonrasında belirsiz hale gelir ya da kaybolabilir.

Birinci trimesterden sonra, fetüslerin cinsiyetinin farklı olduğunun saptanması DK gebeliğin tanısında güvenilir bir yoldur.

DK plasentasyon tanısında bir diğer yöntem, fetüsler arası membranlarda ikiden fazla tabakanın saptanmasıdır.

DK ikizler için başka bir ipucu ise, MK/DA ikizlerde ikizler arası membranın yalnızca 2 tabaka amniyotik membrandan oluşması ve MK/MA ikizlerde ikizler arasında bir membran bulunmaması, DK/DA membranın 4 tabaka içeriyor olması sebebi ile (amniyotik ve koryonik membrandan ikişer tabaka) DK ikizlerde ikizler arası membranın MK ikizlere kıyasla daha kalın olmasıdır. Kalın ve ince membranlar için eşik değerler konusunda görüş birliği bulunmamaktadır; ilk trimester için 1.5-2.0 mm kullanılmaktadır [59, 60]. Gebeliğin sonraki dönemlerinde membran kalınlığı arasındaki fark daha az belirgindir [61, 62].

MK ikizler, en iyi şekilde 90 derecelik bir açıyla plasentadan çıkan ince ikizler arası membran görünümündeki "T" işaretinin varlığı ile tanınırlar. "T" işareti MK ikizlerin prediksiyonunda %100 sensitivite ve %98'in üzerinde spesifiteye sahiptir.

MK ikizlerde amniyosite, ikizler arası membranın görüntülenebilmesi ya da görüntülenememesi ile belirlenir. Membranın görüntülenmesi ilerleyen gebelik haftası ile birlikte fetal sıkışma, membranın gittikçe incelmesi ve bazı durumlarda

keselerden birinde ya da her ikisinde oligohidramnioz gelişmesi nedeniyle zorlaşmaktadır. Bu faktörler yanlış MK/MA ikiz tanısı konulmasına yol açabilir. Diğer yandan, MK/MA ikizler amniyon ve koryon ayrımının yanlışlıkla ikizler arası membran olarak değerlendirilmesi nedeniyle MK/DA ikiz tanısı alabilirler.

### 2.7. Down Sendromunun prenatal tanısı

Down sendromu taraması için, fetüse spesifik risk değerlendirmesinde koryon villüs örneklemesinin yapılabildiği birinci trimester kombine test kullanımı önerilmektedir.

Çoğul gebeliklerde her fetüs maternal yaş ve aile hikayesine bağlı olmak üzere trizomi 21 açısından tekiz gebeliklerle benzer risk taşımaktadır. İkiz gebeliklerde risk altında iki fetüs bulunduğundan, dizigotik bir gebelikte bir fetüsün etkilenmiş olma ihtimali tekiz gebeliğe kıyasla iki kat yüksektir (zigosite bilinmiyorsa tekiz gebelik riski 5/3 ile çarpılır). Etkilenmiş bir gebelik olma riski 31-33 yaşlar arasında ikiz gebeliği olan bir kadınla 35 yaş üzerinde tekiz gebeliği olan kadınlarda yaklaşık olarak benzerdir [63, 64]. İnvazif testler için yaş bazlı eşik değerler tekiz gebeliklerde artık önerilmemektedir ve ikiz gebeliklerde de kullanılmamalıdır. Bütün kadınlara tarama ve invazif test seçenekleri önerilmelidir.

Her fetüsün riskinin belirlenmesi aynı zamanda zigositeye bağlıdır. Ancak zigosite doğumdan önce her zaman kesin olarak belirlenemeyebilir. Dizigotik ikizler için, gebeliğe spesifik risk bireysel risklerin toplamı ile hesaplanır. Buna kıyasla, monozigotik çiftten her biri etkilenmiş ya da etkilenmemiş olarak kabul edildiğinden, risk hesaplaması farklı yapılmaktadır [65].

Her iki fetüs analit konsantrasyonuna katkı sağladığından maternal serum analit yorumlaması ikiz gebeliklerde problemlidir ve bu sebeple fetüse spesifik risk hesaplanamaz. Maternal analit düzeyleri ikiz gebeliğe göre ayarlanabilmekle birlikte, Down sendromu saptayabilme tekiz gebeliklere oranla daha düşüktür.

Nukal kalınlık ölçümü, saptanma oranını iyileştirebilir ve hangi fetüsün etkilendiğini bulmaya yardımcı olabilir [66, 67].

MK ikizlerde, nukal saydamlık taramasında yanlış pozitiflik oranının, artmış nukal saydamlığın nedeni kromozomal anomalilerin işareti olabileceği gibi ikizden ikize transfüzyon sendromunun erken bir bulgusu da olabileceğinden DK ikizlere

kıyasla daha yüksek olacağı da akılda tutulmalıdır [68]. Bununla birlikte, İVF Down Sendromu taramasında kullanılan analit değerlerini etkileyebilir ve bu yolla gebelik sağlanmış ikizlerin tarama sonuçlarının yorumlanmasında bazı laboratuarlarca dikkate alınabilir [69].

### 2.8. Konjenital anomalilerin tanısı ve yönetimi

Konjenital anomali insidansı monozigotik ikizlerde tekiz gebeliklere ya da dizigotik gebeliklere kıyasla üç ila beş kat yüksektir [4, 70-75]. Monozigotik ikizlerde majör konjenital malformasyonların birlikte görülme oranı yaklaşık %20'dir [71]. Dizigotik ikizlerde malformasyonlar tekiz gebeliklerle benzer sıklıkta görülür ve birliktelik açısından riski arttırmaz.

İkizden ikize transfüzyon sendromu olan MK ikizlerde konjenital kalp hastalığı daha belirgin olmakla birlikte, ikiz gebeliklerde belirli bir konjenital anomaliye predispozisyon yoktur [73].

Birleşik ikizler, "fagus" eki ile birlikte (sabit anlamı taşır, örneğin torakofagus) birleşimin anatomik bölgesine göre (örneğin toraks, baş) sınıflandırılırlar. Ultrason bulguları monoamniyosite, cilt devamlılığı, aynı yönde uzanım gösteren ikizler, fetal skolyoz, alışılmadık ekstremite pozisyonu ve kordda üçten fazla damarı içerir [76]. Yaşama potansiyeli olan yenidoğanların doğumu her zaman sezaryen ile olmalıdır.

Zamanında konulan fetal anomali teşhisi, anomalili fetüsün selektif terminasyon seçimi konusunda aileye olanak sağlayacaktır. Deneyimli ellerde güvenli ve etkili bir seçenek olmakla birlikte, normal ikiz eşinin preterm doğum ya da düşük riski mevcuttur. Bu riskler nedeniyle, anomalili ikiz eşi için uzun yaşam beklentisi ya da olumlu sonuç beklentisi yoksa (örneğin trizomi 18), bekleme tedavisi daha güvenli bir seçenek olabilir [77].

### 2.9. İkinci trimester süresince izlem

Her ikizin büyümesi ve amniyotik sıvı hacmi ikinci ve üçüncü trimester boyunca ikizler arası uyumsuzluk ve anomalilerin saptanabilmesi amacıyla monitorize edilmektedir. Seri muayeneler ile her ikizin doğru şekilde değerlendirilmesi büyük önem taşımakla birlikte, aynı cinsiyete sahip ikizlerde

hareketli olmaları sebebi ile bu durum güç olabilmektedir. İkizlerin birbirlerine göre pozisyonları lateral (sol/sağ) ya da vertikal (yukarı/aşağı ya da fundus/alt uterin segment) olarak tanımlanmaktadır. Lateral olarak konumlanmış ikizlerde prezente olan ikiz zamanla değişebilmekle birlikte, vertikal olarak konumlanmış ikizlerde alttaki ikiz gebelik süresince prezente olan ikiz olarak kalıyor gibi görünmektedir [78]. Aynı zamanda plasental implantasyon yerlerinin (anterior, posterior, lateral) ve plasental kord tutunma yerlerinin (örneğin marjinale karşı sentral; normale karşı velamentöz) belgelenmesi faydalıdır.

MK/DA gebelerin izlemi, İİTS'nun erken saptanması için her iki fetüste fetal mesane ve amniyotik sıvı hacminin değerlendirilmesini ve ikiz anemi polisitemi sekansının erken saptanması için her iki fetüste orta serebral arter tepe sistolik akımının ölçümünü içerir [79]. İzlemin optimal sıklığını belirlemek için yeterli bilgi bulunmamakla birlikte, 16. gebelik haftasından sonra her iki ila üç haftada bir ölçüm mantıklı görünmektedir.

Fetal büyümenin değerlendirilmesi, tekiz gebeliklere kıyasla ikiz gebeliklerde büyüme kısıtlılığı ve prematürite morbidite/mortalite oranlarının daha yüksek olmasının başta gelen sebepleri olduğundan, ikiz gebeliklerde özellikle önem taşımaktadır [46, 80-88]. Birinci ve ikinci trimesterlerde, ikizlerin büyüme oranları tekiz gebeliklere kıyasla büyük farklılık göstermemektedir [89-91]. Üçüncü trimesterde, özellikle 30 ve 32. gebelik haftalarından sonra, bir çok çalışmada komplikasyonsuz ikiz gebeliklerde, komplikasyonsuz tekiz gebeliklere kıyasla daha yavaş fetal büyüme olduğu tanımlanmıştır. [90, 91]. Daha yavaş büyüme hızı plasental sıkışıklığa ve umblikal kord insersiyon anomalilerine bağlanmaktadır.

İkizlerin gelişimi seri ultrasonografik muayene ile monitorize edilmelidir. Eğer ikizlerden birinde büyüme kısıtlılığı ya da büyüme uyumsuzluğu mevcutsa, daha yoğun izleme geçilmelidir. Büyüme anomalileri üç şekilde karşımıza çıkabilir: ikizlerden biri gestasyonel yaşa göre küçük olabilir, her iki ikiz eşi gestasyonel yaşa göre küçük olabilir ya da ikiz eşlerinden biri diğerine kıyasla anlamlı olarak küçük olabilir (büyüme uyumsuzluğu). Uyumsuzluğu bulunan ikiz eşlerinden neredeyse üçte ikisinde, daha küçük olan ikiz eşinin doğum ağırlığı 10 persentilin altındadır [83]. İkizler arasındaki uyumsuzluğu tanımlamak için optimum eşik değer konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Doğum ağırlığında yüzde 15 ila 40

arasında değişen uyumsuzluk olumsuz sonuçlarla ilişkili görünmektedir[82, 84-86, 92, 93]. En sık kullanılan tanımlar ≥%20 ya da ≥%25 uyumsuzluklardır. İkizlerin yaklaşık %15'inde ağırlık bakımından ≥%20 uyumsuzluk mevcuttur [87].

Diskordan ikizlerin ultrasonla tanınabilmesi güçtür (sensitivite %23 ila 93, spesifite %60 ila 98) [94]. Umblikal arter doppleri büyüme kısıtlılığının ya da diskordansın saptanmasında ultrasonun performansını arttırabilir çünkü iki fetal-plasental dolaşım arasındaki eşitsizlik ikizler arasında büyüme farklılığına sebep olabilir [95]. Mevcut veriler ile doppler velosimetrinin tek başına ultrasona üstünlüğü açıkça gösterilememiştir; bu sebeple, Doppler velosimetrinin ikiz gebeliklerde rutin kullanımı bu aşamada önerilemez. MK plasentasyon plasentanın eşit olmayan paylaşımına ya da ikizden ikize transfüzyona bağlı olarak diskordan büyümede önemli bir risk faktörüdür [49, 96-98].

Büyüme bozukluklarının yönetimi tekiz gebeliklerde büyüme bozukluklarının yönetimine benzemekle birlikte monokoryonik ikiz gebeliklerde ikizden ikize transfüzyon sendromu olasılığı ve etkilenmemiş ikiz eşinin preterm doğum riskine karşı küçük ikiz eşi için gebeliğin devamı riski arasındaki denge önemlidir [88].

### 2.10. Fetal iyilik halinin değerlendirilmesi

Komplike olmayan ikiz gebeliklerde antepartum testlerin (nonstress test [NST], biyofizik profil [BFP], amniyotik sıvı volümü ölçümü ya da doppler ultrasonografi) rutin kullanımının kanıtlanmış faydası bulunmamaktadır. Bazı obstetrisyenler üçüncü trimesterde bu testlerden birini ya da daha fazlasını rutin olarak kullanmaktadır [99] ancak prospektif çalışmalarda bu yaklaşımın etkinliği gösterilememiştir.

Fetal değerlendirme yüksek olasılıkla fetal büyüme kısıtlılığı, diskordan büyüme, anormal amniyotik sıvı volümü, monoamniyosite ve preeklampsi gibi daha yüksek riskli durumlarda endikedir [35]. Bazı uzmanlar, komplike olmayan MK/DA ikizlerde artmış intrauterin ölüm riskini ortaya koyan bazı çalışmaların varlığı nedeniyle herhangi bir monokoryonik gebeliğin yüksek riskli olduğunu düşünmektedir [100]. Haftada bir ya da iki kez yapılan NST ya da BFP'ler ile erken doğumdan fayda görebilecek fetüsler belirlenebilir [101].

Rutin değerlendirmeye 32. haftada, komplikasyonların saptanması halinde daha erken haftada başlanmaktadır. Hem NST hem de BFP ikiz gebeliklerde de tekiz gebeliklerde olduğu kadar güvenlidir [102, 103].

### 2.11. İkizlerden birinin ölümü

İkiz gebeliklerde 20. gebelik haftasından sonra ikizlerden birinin ölüm oranı % 5'tir [104], çoğu 25 haftadan önce gerçekleşir [52]. MK ikiz gebeliklerde plasental vasküler anastomozların varlığına bağlı olarak, MK gebeliklerde ikizlerden birinin intrauterin ölümü diğer ikiz eşinde akut hipotansiyon, anemi ve iskemiye neden olarak bu ikizin de morbidite ya da ölümüyle sonuçlanabilir. DK gebeliklerde, ikizlerden birinin ölümü diğer ikiz eşini risk altında bırakacak olumsuz intrauterin çevreyle ilişkili olabilir ancak risk çok daha düşüktür.

Hayatta kalan MK ikiz eşinin yüksek nörolojik bozukluk taşıma riski nedeniyle, fetal değerlendirmede ikizlerden birinin ölmek üzere olması durumunda MK ikizlerin acil doğumu düşünülmelidir. İkiz gebeliklerde ikiz eşlerinden birinin erken kaybının konjenital anomalilere ya da serebral palsi oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir [105].

Bu gebeliklerin optimal yönetimi net değildir. DK ikizlerde, ikizlerden birinin ölümü hayatta kalan ikizin doğurtulmasına yönelik girişim için tek başına kuvvetli bir endikasyon değildir. Bununla birlikte, her iki ikizi etkileyen bir durum mevcutsa (örn, preeklampsi, koryoamniyonit), hayatta kalan ikizin yakın takibi ve zamanında müdahale ikinci fetüsün de kaybını önlemek açısından önemlidir. MK gebeliklerde, ikizler arasındaki vasküler anastamoza bağlı olarak yaşayan fetüs için direk zararlı etkiler söz konusudur [106]. İkizlerden birinin ölümüyle ortaya çıkan hemodinamik değişiklikler ani olduğundan, hayatta kalan fetüse yönelik girişimler beyhude görünmektedir [107]. Fetal akciğer gelişimi yokluğunda konservatif yaklaşım muhtemelen en iyi yaklaşımdır. 32-34. gebelik haftaları arasında fetal matürasyonu sağlamak için yapılan kortikosteroid uygulamasını takiben 48 saat sonra doğum bir seçenek olmakla birlikte, bu yolun fetüse faydasına ilişkin veri bulunmamaktadır. 32 haftadan önce muhtemelen en uygunu gebeliğin devamına izin vermektir. Hayatta kalan ikiz eşinde serebral palsi riski %20 kadar yüksek olabilir [108].

## 2.12. Preterm doğum

İkiz gebeliklerde perinatal mortalite ve morbiditenin ana kaynağı spontan preterm doğumdur [7]. 2009 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 37. gebelik haftasından önce görülen preterm ikiz doğumların oranı %58, bunlardan 32. gebelik haftasından önce görülenlerin oranı %11.4'tür (ikizlerden %56.6'sı düşük doğum ağırlığına [<2500 g] ve %9.9'u çok düşük doğum ağırlığına [<1500 g] sahiptir), preterm doğumların tamamı spontan gerçekleşmemiştir [109].

Pek çok çalışmada tekiz, ikiz ve üçüzler gestasyonel yaş açısından eşlendiğinde neonatal sonuçların benzer olduğu gösterilmiştir [110, 111]. Bununla birlikte, gerçek sonuçlar eşit değildir çünkü tekizler, ikizler ve üçüzler için ortalama gestasyon süresi sırası ile 39, 35 ve 32 haftadır [112].

Preterm doğumu önlemek ya da preterm eylem gelişme riski yüksek olan gebeleri belirleyebilmek adına çok sayıda girişim önerilmektedir. Bir takım girişimler preterm doğum açısından artmış riski öngörebilmekle birlikte, preterm doğum oranlarını düşürdüğü kanıtlanmış herhangi bir girişim bulunmamaktadır.

Fetal fibronektin tekiz gebeliklerde preterm doğum açısından belirteç olarak kullanılmaktadır ve ikiz gebelikler için de prediktif değeri olabilir ancak yayınlar bu yaklaşımın kesin faydasını ortaya koyacak net sonuçlar için çok küçüktür [113-116].

Servikal uzunluk ölçümü konusunda yapılan meta analizlerde transvajinal ultrason ile saptanan servikal kısalmanın ikiz gebeliklerde erken doğum riskini ortaya koyabileceği ancak preterm doğum için pozitif prediktif değerinin düşük olduğu bulunmuştur [117, 118].

Servikal uzunluğun fazla olması, özellikle semptomatik olan kadınlarda preterm doğum riskinin yüksek olmadığı konusunda hastaya ve klinisyene güvence vermektedir. Küçük bir çalışmaya göre, kontraksiyonları bulunan ve servikal uzunluğu ≥ 25 mm olan ikiz gebeliğe sahip 21 kadından hiçbiri 7 gün içinde doğurmazken, serviks boyu <25 mm olan 66 kadından 19'u bu zaman aralığında doğurmuştur [119].

22 ve 32. gebelik haftaları arasında hem fetal fibronektin testi pozitif olan hem de kısa serviksi bulunan asemptomatik hastalarda preterm doğum riski yüksek görünmektedir. Bir çalışmada, bu kadınların %50'sinden fazlasının 32. gebelik

haftasından önce doğururken her iki testi negatif olan kadınlardan yalnızca %4'ünün bu kadar erken haftada doğurduğu gösterilmiştir [120].

Preterm doğum riski durumunda gündeme gelen girişimler arasında progesteron desteği, yatak istirahati, servikal serklaj uygulaması ve tokolitik ajanların kullanımı yer almaktadır.

Preterm doğum insidansını ya da ikiz doğumlarda ölümü azaltmak amacıyla rutin progesteron desteğinin etkinliğini destekleyen kanıt bulunmamaktadır. Progesteron desteği, daha önce spontan preterm doğum ya da geç haftalarda düşük öyküsü olan ikiz gebelerde bile preterm doğumu engellemiyor gibi görünmektedir; bununla birlikte, serviksi kısa olan ikiz gebelerde faydalı olabilir.

Preterm eylem ya da doğumu engellemek amacıyla yatak istirahati ya da kısıtlı aktivite sıklıkla önerilmekle birlikte, ikiz gebeliklerde hospitalizasyon ya da yatak istirahati üzerine yapılan randomize çalışmalarda doğumdaki gestasyonel yaşın uzadığı gösterilememiştir [121, 122].

İkiz gebeliklerde profilaktik serklaj kullanımını değerlendiren tek randomize çalışmada bu yöntemin faydası gösterilememiştir [123]. Sonografik olarak kısa servikal uzunluğu tespit edilen ikiz gebeliklerde serklaj kullanımı üzerine yapılan prospektif başka bir çalışmada da yöntemin faydası bulunamamıştır [124]. İkizlerde kısa serviksin saptanmasını takiben serklaj uygulaması önerilmemektedir.

Randomize, plasebo kontrollü çalışmalardan oluşan bir sistematik derlemede, asemptomatik kadınlarda preterm eylem ya da doğumu önlemek için kullanılan tokolitik ajanların preterm doğumu anlamlı olarak azalttığına dair yetersiz kanıt bulunduğu sonucuna varılmıştır [125]. Çoğu çalışmada beta-mimetikler kullanılmıştır.

### 2.13. Membranların preterm prematür rüptürü

Membranların prematür ruptürü tipik olarak önde gelen kesede gerçekleşmekle birlikte, özellikle invazif girişimlerden sonra olmak üzere (örneğin amniyosentez) arkada gelen ikiz eşinde de görülebilir. Pek çok çalışmada membranların preterm prematür ruptürünün (PPROM) ikiz gebeliklerdeki perinatal sonuçları tekiz gebelikler ile kıyaslanmıştır [126-128]. Bu çalışmalar arasında en genişi olan retrospektif bir kohort çalışmada, 36. gebelik haftasından önce ya da bu haftada

PPROM olan 116 ikiz gebelikle 116 tekiz gebelik karşılaştırılmıştır [126]. Perinatal ve neonatal sonuçlar iki grup arasında benzer olmakla birlikte, ikizlerdeki ortalama latent süre istatistiksel olarak daha kısadır (11.4 saate karşı 19.5 saat). PPROM'u olan ikiz gebelerden oluşan bir seride, ≥30 hafta olan ikizlerin %53'ünün , 30 haftanın altında olan ikizlerinse sadece %29'unun 2 gün içinde doğurduğu bulunmuştur [129].

### 2.14. Antenatal kortikosteroidler

Antenatal glukokortikoid tedavilerine dair yapılan randomize çalışmalarda ikiz gebeliklerin az sayıda olması, bu tedavinin etkinliğiyle ilgili kesin sonuçların tanımlanmasını ya da çoğul gebeliklerdeki optimum dozun saptanmasını engellemektedir. Gözlemsel çalışmalarda bir takım faydaları gösterilmiş olmakla birlikte, tekiz gebeliklerdeki başarıları her zaman tekrarlanmamaktadır [130-133]. Çoğul gebeliği olan ve erken doğum tehdidi taşıyan kadınların da benzer durumdaki tekiz gebeliği olan kadınlar gibi tedavi edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Ancak bu tedavi preterm eylemi olan ya da yedi gün içerisinde preterm doğum riski yüksek olan hastalar için saklanmalı, olası yan etkileri göz önünde bulundurularak tüm ikiz gebelere rutin profilaktik uygulamadan kaçınılmalıdır [134].

### 2.15. Olası maternal komplikasyonlar

İkiz gebelikler tekiz gebeliklere kıyasla daha fazla maternal hemodinamik değişikliklerle sonuçlanır. İkiz gebeliği olan kadınlarda tekiz gebeliği olan kadınlara kıyasla kardiyak atım hacmi %20, plazma volümü ise %10 ila 20 daha fazladır [135, 136]. Kırmızı küre sayısında da daha fazla artış olmasına rağmen ikiz gebeliklerde fizyolojik anemi sıktır.

#### 2.15.1. Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi

Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi, ikiz gebeliği olan kadınlarda daha sıktır. 684 ikiz ve 2946 tekiz gebeliğin dahil edildiği ve preeklampsinin önlenmesinde düşük doz aspirin kullanımının araştırıldığı çok merkezli prospektif bir çalışmada bu durum ortaya konmuştur [109]. Gestasyonel hipertansiyon ve

preeklampsi oranı ikiz gebeliklerde tekiz gebeliklere oranla iki kat daha yüksektir ( her iki hastalık için oran ikizlerde %13 iken tekizlerde %5 ila 6 arasındadır). Erken şiddetli preeklampsi ve HELLP sendromu da çoğul gebeliklerde daha sık görülme eğilimindedir.

Preeklampsi/gestasyonel hipertansiyon tanı, yönetim ve gidişatı bazı istisnalar dışında çoğul gebeliklerden genellikle etkilenmemektedir [137]. Birkaç çalışmada fetüs sayısının artmasıyla maternal ürik asit konsantrasyonlarının hem normotansif hem de preeklamptik gebeliklerde normal değerleri sırası ile 5.2 ve 6.4 mg/dl olmak üzere arttığı gösterilmiştir [112, 138-140].

### 2.15.2. Akut yağlı karaciğer

Akut yağlı karaciğer nadir görülmekle birlikte tekiz gebeliklere kıyasla çoğul gebeliklerde daha sık görülmektedir [141].

### 2.15.3. Gestasyonel diyabetes mellitus

Gestasyonel diyabetes mellitusun (GDM) ikiz gebeliklerde daha sık görüldüğüne dair bilgiler tartışmalıdır [141-147]. Tanı ve yönetim tekiz gebeliklerdeki ile benzerdir.

### 2.15.4. İkiz gebeliklerde diğer olası maternal komplikasyonlar

Çoğul gebeliği olan kadınlarda daha sık gözlenen diğer maternal bozukluklar gebeliğin prurutik ürtikeryal papül ve plakları, kolestaz, demir eksikliği anemisi, hiperemezis gravidarum (HEG) ve tromboembolizmi içerir [141, 148, 149]. Artmış tromboz riski en azından kısmen bu gebeliklerde artan sezaryen prevelansı ve uzamış yatak istirahati ile ilişkilidir

## 2.16. Yardımcı üreme tekniğinden sonra gebelik sonuçları

1976'da İVF ile gerçekleştirilen ilk doğumu takiben, yardımcı üreme teknikleri (YÜT) dünya genelinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) tüm doğumların yaklaşık %1'i ve çoğul doğumların yaklaşık

%20'si YÜT kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Belçika ve Danimarka'da doğumların yaklaşık %3.5'i YÜT bebekleridir [3].

Bu gebeliklerin artan prevelansları, gebelik sonuçlarına karşı ilgiyi arttırmıştır. Kısa ve uzun dönem sonuçlar çalışılmış ve genellikle benzer bulgulara ulaşılmıştır [150, 151]. Bununla birlikte, gebelik sonuçları üzerine YÜT'nin etkileri ile diğer pek çok kafa karıştıran ve etken olabilecek faktörün etkileri arasındaki farkın ayrımının net yapılamaması, bu alandaki çalışmaları güçleştirmektedir. Ayrıca bu sonuçlar, obstetrik ve neonatal bakım kadar, YÜT performansındaki zaman içinde görülen teknolojik değişikliklerden de etkilenmektedir [150].

İVF ile konsepsiyon, çok sayıda obstetrik ve perinatal komplikasyonun insidansında artış ile ilişkilidir. Bunların çoğu, çoğul gebeliklerin insidansını arttırmalarına bağlıdır. Bununla birlikte, İVF ile gerçekleştirilen çoğul gebelikler spontan yolla gerçekleşmiş çoğul gebeliklerle benzer sonuçlara sahipken, İVF ile gerçekleşmiş tekiz gebelikler artmış oranda komplikasyon insidansı ile ilişkilidir [152]. Olumsuz gebelik sonuçlarındaki artışla ilişkili sebepler net olmamakla birlikte, potansiyel nedenler, maternal ve paternal özellikleri, subfertilite ve infertilite ile ilişkili altta yatan medikal durumları, sperm faktörlerini, fertiliteye yönelik tedavi ajanlarının kullanımını, embriyo kültürü sürecindeki laboratuar durumlarını, kültür ortamını, kriyoprezervasyon ve çözme işlemini, prenatal genetik tanıyı (gerçekleştirilmişse), obstetrik yönetimdeki farklılıkları, çoğul gebeliklerin ve kaybolan ikizlerin oranındaki artışı ya da bu faktörlerin kombinasyonunu içerir. İVF yapılan kadınların çoğunun daha yaşlı olduğu göz önünde bulundurularak ileri anne yaşı da hesaba katılmalıdır, zira ileri yaştaki kadınlarda gebelik komplikasyonları daha sık görülmektedir.

### 2.16.1. Erken spontan gebelik kaybı

Doğal yolla ve YÜT ile gebe kalmış gebelerde yaygın olup, her iki konsepsiyon yolu için oran benzerdir [38, 153, 154]. İVF gebelerinde çok erken gebelik haftalarından itibaren, tanı konulmasını takiben yapılan seri ultrasonografik değerlendirmelerde, gebeliklerden en az birinin spontan kayıp oranı, tekiz gebeliklerin yaklaşık %25'inde, ikiz gebeliklerin %35'inde ve üçüz gebeliklerin %55'inde görülmektedir [38, 153]. YÜT ile gebe kalmış tekizlerde karşılaşılan

olumsuz gebelik sonuçlarındaki hafif artışın, kaybolan ikizlerden ya da üçüzlerden kaynaklandığı düşünülmektedir [152, 155-158]. YÜT ile gerçekleşmiş 21.535 tekiz doğumdan oluşan veritabanına göre, bu tekiz gebeliklerin %8'i ikizlerden ya da üçüzlerden kaynaklanmaktadır [157]. Erken ultrasonografik değerlendirmede tek fetal kalp atışının olduğu gebeliklere kıyasla, ikinci ya da üçüncü kalp atışının saptanmasından sonra erken gebelik kaybının, preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı ihtimalini arttırdığı saptanmıştır. Bu risk, kaybedilen fetal kalp sayısı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Aynı veritabanına göre, üçüncü kalp atışının erken kaybından sonra görülen ikiz gebeliklerde de benzer bulgulara rastlanmaktadır [159].

Bununla birlikte, ikizlerden birinin erken spontan kaybının gebeliğe olumsuz etkileri çalışmalarda tutarlı olarak gösterilmemiştir [160]. Ayrıca, subfertiliteye ya da İVF prosedürüne bağlı diğer çok sayıdaki faktör, olumsuz sonuçlardaki küçük artışa katkıda bulunabilir.

### 2.16.2. Spontan düşük

Gebelik oranlarında olduğu gibi, spontan düşük oranları da infertilitenin altta yatan etkilerinden daha az olmak üzere, kuvvetle yumurta vericisinin yaşından etkilenmektedir. Yapılan çalışmalarda, YÜT sonrası (İntra sitoplazmik sperm enjeksiyonu [İCSİ] ile ya da İCSİ olmadan İVF) spontan düşük oranlarının , çoğul gebelikler ve yaş ile ilgili düzeltmeler yapıldıktan sonra taze embriyoların kullanımı halinde ABD genel populasyonu ile aynı olduğu görülmüştür, ancak çözülmüş embriyolarda oran bir miktar daha yüksek olabilir [161, 162].

### 2.16.3. Ektopik gebelik

YÜT gebeliklerindeki ektopik gebelik riski, prosedürün tipine göre (örneğin, zigot intrafallopian transfer ile daha yüksek) ve gebe kadının reprodüktif sağlık durumuna göre (örneğin, tubal faktör infertilitesinde daha yüksek) değişkenlik göstermektedir [163].

Heterotopik gebelik, YÜT gebeliklerinde, spontan gebeliklere kıyasla daha yüksektir (1/100'e karşı 1/30.000). Bu durum, çok sayıda embriyonun transferine bağlı olarak çoğul gebeliklerdeki artışı yansıtmaktadır.

### 2.16.4. Tekiz ve çoğul gebeliklerin oranı

Artmış implantasyon oranları, toplam başarı oranlarını olduğu kadar, çoğul gebelik oranlarını da arttırmıştır.

2000 yılında dünya genelinde, İVF %27 ikiz gebelik oranları ve %3 üçüz gebelik oranları ile sonuçlanmıştır [164]. ABD'nde, YÜT tüm doğumların %1'inden ve çoğul doğumların %20'sinden sorumludur. 2009'da, vericiden olmayan taze embriyolar ile İVF yapılan hastalarda tekiz, ikiz ya da daha fazla gebeliği olan gebelerin oranları sırası ile %61.7, % 28.5, ve % 3.1'dir [165]. Canlı doğumlar arasında çoğul gebeliklerin oranının daha düşük olmasının sebebi, bu gebeliklerin spontan olarak ya da indüklenerek (fetal redüksiyon prosedürleri) kayıp oranının yüksek olmasıdır. Tekiz, ikiz ve üçüzlerde –ya da daha fazla- canlı doğum oranları sırası ile %69.5, %28.9, ve %1.6'dır.

Çoğu çoğul gebelik multizigotik olmasına ve çok sayıda embriyo transferi sonucunda oluşmasına rağmen, monozigotik çoğul gebeliklerin sıklığı da yaklaşık % 0.4'ten % 1 ila 5'e kadar artmıştır [166]. Geniş serili bir çalışmada, DA/MK implantasyonların sıklığı artmış olup, MA/MK implantasyonların sıklığı değişmemiştir; DA/DK implantasyonlar değerlendirilmemiştir [167]. Monozigotik ikizlerdeki artış invitro kültür ortamına ve kültür süresinin uzamasına bağlanmaktadır. Embriyo manipülasyonunun risk artışına katkısı net değildir [168].

### 2.16.5. Preterm doğum, düşük doğum ağırlığı (DDA) ve gestasyonel yaşa göre küçük bebekler

İCSİ ya da İCSİ olmaksızın tekiz İVF gebelikleri preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı (doğum ağırlığı ≤2500 g) açısından spontan yolla gebe kalmış gebelere kıyasla daha yüksek risk taşımaktadır [8, 9, 152, 169-176]. 2009'da, preterm doğum sıklığı tekizler için % 11.6, çoğul gebelikten tekize düşenler için % 19, ikizler için % 60, üçüz ya da daha fazla sayıda fetüs taşıyanlar için %97.5 ve DDA içinse aynı oran sırasıyla % 8.7, 16.7, 56.1 ve 92.1 bulunmuştur [165].

Aynı grup tarafından yapılan ve literatürde tanımlanan bulgular ile benzer sonuçlara ulaşılmış geniş serili çalışmada bu riskler gösterilmiştir [152]. Öncelikle, 1996 ile 1997 arasında YÜT kullanılarak gebe kalmış 42.000'in üzerinde yenidoğan

ve genel populasyondaki 3 milyon doğum şunları göstermiştir [152]: genel populasyona kıyasla YÜT kullanılarak konsepsiyon sağlanmış yenidoğanlarda DDA term tekizler arasında daha yaygın bulunmuştur, ancak ikizler için bu durum söz konusu değildir (tekizler için %6.5'e karşı %2.5, RO 2.6, %95 GA 2.4-2.7) [152]. Aynı zamanda, preterm DDA da YÜT ile konsepsiyon sağlanmış tekizler arasında – ikizlerde değil-, anlamlı ölçüde daha sıktır (tekizler için% 6.6'ya karşı %4.7, RO 1.4, %95 GA 1.3-1.5). Tekizlerdeki artmış risk, maternal yaş ve parite, doğumdaki gestasyonel yaş, multifetal redüksiyon prosedürleri ve infertilite sebepleri üzerine düzeltmeler yapıldıktan sonra da devam etmiştir. Bu ve sonraki çalışmalarda, ikizlerde İVF ve preterm doğum arasında kuvvetli bir ilişki gösterilemeyişi [8, 172, 177, 178], spontan yolla konsepsiyon sağlanmış gebeliklerde monozigotik ikiz (preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı açısından yüksek riskli grup) oranının çok daha yüksek olması gibi eşlik eden faktörlere bağlı olabilir. YÜT kullanılarak ya da doğal yolla konsepsiyon sağlanmış gebeliklerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, dizigotik:monozigotik oranı sırasıyla 95:5 ve 54:46 bulunmuştur [10]. İkizliğin gebelik sonuçları üzerine derin etkisinin İVF'in yol açabileceği herhangi bir etkiyi gölgelemesi muhtemeldir. Bu bulgular aynı zamanda tekiz gebeliklerde artış gösteren olumsuz gebelik sonuçlarının 'kaybolan ikiz' fenomenine bağlı oluşu şeklinde de yorumlanabilir. Bu sonuçlar, tekiz gebeliklerde YÜT kullanımında preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı üzerine iki kata kadar artmış riski ortaya koymaktadır.

YÜT ve doğal yolla sağlanmış gebeliklerin sonuçlarındaki farklılık için çok sayıda potansiyel açıklama mevcuttur. YÜT için kullanılan prosedür ve ilaçlar (ilaçlar, gametlerin ve embriyoların manipülasyonu, kültür, overyan stimülasyonun endometrial reseptivite üzerine etkisi), altta yatan mekanizmalar bilinmemekle birlikte, artmış DDA riski ile ilişkili olabilir. İVF gebelikleri üzerine yapılan çalışmalar, bu gebeliklerin ebeveynlerde belirgin anksiyete yaratması ('kıymetli gebelik') ve daha yüksek sosyoekonomik düzeyi olan çiftlerde daha sık olması sebebiyle, tedavi yanlılığı ile ilişkili olabilir. Sonuç olarak, bu gebelerin daha yoğun monitorizasyon ve elektif sezaryen doğum oranlarında artış (spontan olarak gebelik sağlanmış tekizlerde %6.7, YÜT'lerde %11.4) gibi daha sık girişime maruz kaldıkları düşünülmektedir. Bununla birlikte, ÇDDA (<1500 g) elektif preterm doğumun sonucu gibi görünmemektedir ve bu sonuç YÜT ile gebelik sağlanmış

tekizler arasında daha sıktır [8, 9, 152]. Bunların yanısıra tedaviden bağımsız olarak subfertilite, olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili görünmektedir. Çok sayıda çalışmada, tedavi edilmeyen subfertilitesi mevcutken gebe kalan kadınlarda genel populasyona kıyasla olumsuz gebelik sonuçlarının daha sık görüldüğü belirtilmiştir [179-183], bu komplikasyonların sıklığı YÜT kullanılan subfertilitesi olan kadınlarınkine benzerdir [184]. Ancak tüm bu çalışmalar gözlemsel olup çok sayıda potansiyel eşlik eden faktör dikkate alınmamıştır.

Bu çalışma için daha sağlam bir destek YÜT kullanılmış multipar kadınlarda gebelik sonuçları ile aynı kadının doğal yolla oluşmuş önceki ya da sonraki gebeliğinin sonuçları ve genel populasyonu kıyaslayan bir kohort çalışmadan gelmiştir [185]. YÜT kullanılan multipar kadınların bebeklerinde prosedür öncesi ve sonrası doğum haftası ve doğum ağırlığı açısından fark olmadığı ancak bu kadınların bebeklerinin genel obstetrik populasyona kıyasla daha erken doğduğu ve daha düşük doğum ağırlığına sahip olduğu görülmüştür.

### 2.16.6. Gelişimsel konular

Genellikle, YÜT kullanılarak dünyaya gelmiş çocukların nörogelişimsel sonuçları normal görünmektedir [186]. YÜT tek başına olumsuz nörogelişimsel sonuçlar için risk faktörü oluşturmamakla birlikte nörogelişimsel sekelin en önemli iki risk faktörü olan erken doğum ve düşük doğum ağırlığına neden olan çoğul gebelik sayılarını arttırmaktadır.

Bu bağlamda vakalar serebral palsi, intraventriküler hemoraji, psikososyal gelişim, bilişsel ve motor gelişim ve pubertal gelişim açısından araştırılmıştır.

YÜT kullanımının serebral palsi gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı net değildir. 19000'i İVF gebeliği ve 430000'i doğal gebelik ile dünyaya gelen çocukların değerlendirildiği bir meta analizde [176, 187, 188], İVF ve serebral palsi arasında bir ilişki bulunduğu gözlenmiştir [189]. Bununla birlikte, artmış serebral palsi riski İVF grubundaki düşük doğum ağırlığı/preterm doğum ve çoğul gebelik oranlarının yüksek olmasına bağlı görünmektedir. Yazarlara göre, maternal subfertilite ya da ikiz eşinin erken kaybı (kaybolan ikiz) bu durumda rol oynuyor olabilir. Bununla birlikte, sonrasında yapılan en az bir iyi dizayn edilmiş gözlemsel çalışmada gösterildiği üzere çoğul gebelik ve prematürite düzeltmeleri yapıldıktan

sonra dahi İVF ya da İCSİ ve serebral palsi gelişimi arasında küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur [190]. Subfertilite risk faktörü gibi görünmemektedir. Bu gözlemler için geliştirilmiş bir fizyolojik mekanizma hipotezi henüz yoktur.

Bir vaka kontrol çalışmasında intraventriküler hemorajisi olan yenidoğanlar gestasyonel yaş, doğum ağırlığı ve çoğul gebelik parametreleri eşlenerek kontrol grubuyla kıyaslanmıştır [191]. Fertilite tedavileri (özellikle İVF) sonucu dünyaya gelmiş yenidoğanlarda III/IV. derece intraventriküler hemoraji riski önemli ölçüde artmıştır. Bu bulgu ileri araştırma gerektirmektedir.

YÜT kullanılarak dünyaya gelmiş çocukların anneleri doğal yolla doğmuş çocukların annelerine kıyasla daha az ailesel stres ve daha pozitif anne-baba-çocuk ilişkisi tariflemişlerdir [192, 193]. 18 yaşına kadar yapılan takiplerde iki grup arasında duygusal gelişim, davranış, özgüven, ailesel ilişkilerin algısı ve bilişsel gelişim anlamında fark olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [192, 194-199].

10 yaşına kadar 1000'in üzerinde çocuğu içeren bir seride İCSİ ile ya da İCSİ olmaksızın İVF sonrası doğan çocuklarda gelişimsel sonuçların (bilişsel ve motor) benzer olduğu gösterilmiştir [200-202]. Bununla birlikte, gelişimsel sonuçların doğal yol ile dünyaya gelen çocuklardaki ile de benzer olduğu gösterilmiştir.

Pubertal gelişim üzerine yapılan çalışmaların birinde İVF gebeliklerinin psödoprekoks puberte ile ilişkisi gösterilmekle birlikte [203], psödoprekoks pubertenin YÜT'nin olası bir sonucu olduğunu düşünmek için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

### 2.16.7. Konjenital anomaliler

YÜT ile konsepsiyon sağlanan kadınların çocuklarında konjenital malformasyon riski doğal yolla konsepsiyon sağlanan fertil kadınlara kıyasla daha yüksek görünmektedir ancak bu artışın nedeni net değildir. Bu durumun, infertilitenin kendisine, YÜT prosedürlerine bağlı faktörlere ya da her ikisine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Kaybolan ikizler ya da kontrol ve hasta grubu arasındaki diğer farklılıklar da rol oynuyor olabilir. Her şeye rağmen, konjenital anomalili bir çocuk sahibi olma mutlak riski düşük olup, populasyon taban seviyesi olan %2-4'lük oran YÜT kullanımı ile üçte bir oranında artmaktadır.

46 epidemiyolojik çalışmadan oluşan bir metaanalizde İVF ve/veya İCSİ ile konsepsiyon sağlanmış (sayı: 124.468 yenidoğan) çocuklar spontan yolla konsepsiyon sağlanmış çocuklarla kıyaslanmış ve doğum defektleri açısından artmış risk taşıdıkları bulunmuştur [204]. Bu çalışmaya göre, doğum defekti riski bütün organ sistemleri için artmış olup en yüksek artış sinir sisteminde görülmektedir (RO 2.01, 95% GA 1.27-3.20). İCSİ ve İVF grubu kıyaslandığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Güney Avustralya'da yapılmış büyük ve iyi dizayn edilmiş bir çalışmada YÜT tedavisi doğumlar, terminasyonlar ve doğumsal defektler açısından değerlendirilmiştir [205]. Serebral palsi gibi anatomik anomaliler, biyokimyasal anomaliler ve genetik hastalıklar gibi doğumsal defektlerin değerlendirildiği çalışmada herhangi bir doğumsal defekt için düzeltilmemiş riskin YÜT grubunda daha yüksek olduğu (%8.3'e karşı %5.8) bulunmuştur. Ancak fertil kadınlarda spontan konsepsiyona oranla doğumsal defektli bir çocuk sahibi olma olasılığı İVF ve İCSİ grubunda yüksekken, doğumsal defektler için hastaya bağlı faktörler ( maternal yaş, parite, fetal cinsiyet, doğum yılı, maternal köken, etnisite, sigara kullanımı, meslek ve gebelik esnasındaki medikal durumlar gibi) düzeltildiğinde İVF grubunda riskin yüksek olmadığı, İCSİ grubunda yüksek riskin devam ettiği bulunmuştur. Aynı çalışmaya göre, infertilite öyküsü YÜT ya da YÜT dışında kullanılan herhangi bir tedaviden bağımsız olarak artmış doğumsal defekt riski ile ilişkilidir.

### 2.16.8. Kromozomal ve genetik anomaliler

Bu konudaki bilgimiz kısıtlı olmakla birlikte çalışmalarda, İVF'le konsepsiyon sağlanmış gebe'lerin çocuklarında karyotip anomalileri (mozaizm dahil) prevelansının doğal yolla dünyaya gelmiş çocuklara kıyasla daha yüksek olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır ve yalnızca bu endikasyonla rutin prenatal tanı önerilmemektedir [206, 207]. Bununla birlikte, subfertil erkeklerin spermlerinin kullanımına ve İCSİ prosedürünün kendisine bağlı olarak YÜT ile konsepsiyon sağlanmış çocuklarda kromozomal ve gen anomalileri riskinin artmış olabileceği düşünülmektedir. Subfertil erkekler ve kadınlarda fertil bireylere kıyasla subfertilite durumlarına katkıda bulunabilecek ve dolayısıyla çocuklarına aktarılabilecek

kromozomal anomaliler (anöploidi, yapısal anomaliler, gen mutasyonları, mikrodelesyonlar gibi) daha sık bulunmaktadır.

YÜT'nin damgalanmış ("imprinted") genleri etkilediğine dair görüşler artmaktadır. İmprinting sendromları nadir görülmekte olup (12000 doğumda 1'den daha az) bir kaç kat artışlar bile küçük bir mutlak risk yaratmaktadır

Bilinen dokuz tane imprinting sendromu bulunmaktadır, epidemiyolojik çalışmalarda Beckwith-Wiedemann sendromu [208-215], Angelman sendromu [214, 216, 217] ve maternal hipometilasyon sendromu [218] olmak üzere bunlardan üçünün YÜT ile ilişkisi bulunmuştur.

### 2.16.9. Obstetrik komplikasyonlar

Tekiz gebeliklerde dahi, plasenta previa ve plasenta dekolmanı, gestasyonel diyabet, preeklampsi, fetal büyüme kısıtlılığı ve sezaryenle doğum gibi gebelik komplikasyonları riski artmıştır ancak net risk artışı genellikle küçüktür ve bu gebeliklerin sonuçları normaldir [8-10, 172-206, 219-229]. Bu çalışmalarda maternal yaş gözetilmekle birlikte, infertilite nedeni gibi parametreler gebelik sonuçlarının verileri yorumlanırken dikkate alınmamıştır. Örneğin, polikistik over sendromu (PKOS) infertilitenin yaygın bir sebebidir ve gestasyonel diyabet gelişiminde önemli rol oynayan insülin rezistansı ile ilişkilidir.

Ölü doğum [230] ve perinatal mortalite [9] oranları, en azından düşük doğum ağırlığı ve çoğul gebelik gibi obstetrik komplikasyonlara bağlı olarak dört kata kadar artmış görünmektedir. 2009 yılında ABD'nde İVF sonrası ölü doğum oranı %0.7'dir [165].

YÜT prosedürlerinin, erkek/kadın cinsiyet oranı üzerine küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olduğu düşünülmektedir. Erkek/kadın oranı İCSİ sonrası İVF'e kıyasla %10 daha düşüktür [231, 232]. Bu durumun İCSİ hastaları arasında erkek infertilitesi oranının yüksek oluşuna ve İCSİ ile ilişkili iyatrojenik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Blastokist transferi sonrasında da klivaj evresi transferine kıyasla daha yüksek erkek/kadın oranı olduğu gözlenmiştir [231-233].

YÜT ile konsepsiyon sağlanan çocuklarda sistemik ve pulmoner disfonksiyonun değerlendirildiği bir çalışmada, YÜT grubundaki 65 çocuk 11.1 yıl

boyunca takip edilmiş ve spontan gebelik grubundaki çocuklara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde endotelyal disfonksiyon bulunduğu gösterilmiştir [234]. Ancak bu bulguların doğrulanması gerekmektedir. Bu duruma neden olan biyolojik mekanizma net değildir ve eşlik eden faktörlere bağlı olabilir.

İki çalışmada YÜT ile konsepsiyon sağlanmış çocuklarda astım riskinin arttığı bulunmuştur [235, 236]. Bu durum en azından subfertiliteye, prematürite ile ilişkili neonatal morbiditeye ve maternal astıma bağlanabilir.

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. Hastaların Seçimi ve Karşılaştırılan Parametrelerin Tanımı

Çalışmaya Ocak 2000- Ekim 2012 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı bünyesinde 24. gebelik haftasını (yaşayabilirlik sınırını) aşarak doğum yapmış ikiz gebeliği bulunan 387 kadın dahil edilmiştir. Ovulasyon indüksiyonu ve/veya intrauterin inseminasyon (İUİ) ile ikiz gebelik sağlanmış hastalar, koryonisite bilgilerine ulaşılamamış 50 hasta (3 İUİ, 2 İVF, 45 spontan gebelik olmak üzere), redüksiyon yapılmış 5 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Kronik hastalıklar açısından hastalar değerlendirilerek kontrol altında olan ve takip sıklığını değiştirmeyen alerji, guatr, minimal kardiyopati ve kronik hipertansiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Yakın takip gerektiren kardiyak patolojisi ve regüle olmayan hipertansiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma grubu yardımcı üreme teknikleri -temel olarak İCSİ kullanılmak üzere- ile sağlanmış ikiz gebelikler ve kontrol grubu doğal yolla oluşmuş ikiz gebelikler olarak belirlenmiştir. Çalışma grubunda 186 tanesi dikoryonik diamniyotik (% 96) ve 6 tanesi monokoryonik diamniyotik (% 4) olmak üzere 192 hasta, kontrol grubunda ise 158 tanesi dikoryonik diamniyotik (% 80.2), 37 tanesi monokoryonik diamniyotik (% 18.8 ) ve 2 tanesi monokoryonik monoamniyotik (% 1) olmak üzere toplamda 197 hasta ile çalışılmıştır. Hastaların YÜT uygulaması kliniğimizde yapılmış olup, tamamı İCSİ ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların antenatal takibi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı bünyesindeki gebe polikliniğinde yapılmıştır. Bütün hastalar doğumunu kliniğimizde gerçekleştirmiştir. Hastalar yaş, parite, kronik hastalık, koryonisite, hiperemezis gravidarum, abortus imminens, antenatal kanama, preterm eylem, membranların preterm prematür rüptürü, preeklampsi, şiddetli preeklampsi ve eklampsi, gestasyonel hiperansiyon, oligohidramnioz, polihidramnioz, gestasyonel diyabetes mellitus, intrauterin gelişme geriliği, plasenta previa, preterm doğum, intrauterin fetal kayıp, doğumdaki gebelik haftası, doğum şekli, doğumu sezaryenle gerçekleşen hastalarda sezaryen nedeni, yenidoğanda konjenital anomali, yenidoğan doğum ağırlıkları, apgar skorları, perinatal mortalite, perinatal morbidite ve hospitalizasyon süreleri açısından

kıyaslanmıştır. Yenidoğanla ilgili perinatal mortalite, perinatal morbidite, konjenital malformasyon ve hospitalizasyon süresi üzerine yapılan incelemelerde yalnızca 2009 ve 2012 yılları arasındaki bilgilere ulaşılabilmesi nedeniyle, bu aralıkta dünyaya gelmiş 136'sı YÜT grubuna ve 112'si spontan gebelik grubuna dahil olmak üzere 248 yenidoğanın verileri kıyaslanmış ve sunulmuştur.

Antenatal kanama, plasenta previa, abruptio plasenta gibi diğer sebeplerce açıklanamayan kanamalar olarak tanımlanmıştır. Gestasyonel diyabet tanısı 100 gram oral glukoz tolerans testi ile konulmuştur. Gestasyonel hipertansiyon, öncesinde tansiyonları normal olan gebelerde 20. Gebelik haftasından sonra kan basıncının en az iki kez 140/90 mm Hg ve üzerinde olması olarak tanımlanmıştır. Gebeliğin indüklediği hipertansiyona 24 saat içerisinde 300 mg ve üzerinde proteinürinin eşlik etmesi halinde hastalar preeklampsi tanısı almıştır. Preterm eylem tanısı erken kontraksiyonların varlığı ile konulmuştur. Gestasyonel yaş ilk trimester ultrasonu uyumlu olan hastalar için son adet tarihi esas alınarak ya da embriyo transferi tarihine iki hafta eklenerek hesaplanmıştır. Diğer hastalar için ilk trimester ultrasonu gestasyonel yaş hesaplamasında esas alınmıştır. Koryonisite bilgisine ilk trimester ultrasonundan ya da erken ikinci trimester ultrason raporlarından ulaşılmıştır. İntrauterin gelişme geriliği tanısı, büyümenin gestasyonel yaşa göre 5 persentilin altında olması ile konulmuştur. İki grup arasında doğumdaki gestasyonel yaş kıyaslanırken doğum haftaları ≥24-28 hafta, ≥28-34 hafta, ≥34-37 hafta ve ≥37 hafta olarak gruplandırılarak karşılaştırma yapılmıştır. Perinatal mortalite, yaşayabilirlik sınırı olarak kabul edilen 24 hafta ile postnatal birinci hafta arasındaki bebek ölümlerini ifade etmektedir. Perinatal morbidite, postnatal dönemde hospitalizasyon ihtiyacı gösteren yenidoğanlar arasında prematürite, ıslak akciğer, indirek hiperbiluribinemi, sepsis ve/ veya menenjit, indirek hiperbiluribinemi ile birlikte prematürite, respiratuar distres sendromu, kronik akciğer, prematürite retinopatisi, intrakraniyal kanama gibi prematürite komplikasyonlarından bir veya birkaçı ile birliktelik gösteren prematürite olarak sınıflandırılmıştır. Hospitalizasyon ihtiyacı gösteren yenidoğanlar hospitalizasyon süreleri açısından kıyaslanmıştır. Konjenital malformasyonlar kardiyak, nörolojik, gastrointestinal, genitoüriner ve diğerleri (ekstremite anomalisi, sendromik fenotip vs.) olarak sınıflandırılmış, ancak

bu grupların sayıca az olması nedeniyle konjenital malformasyon varlığı ya da yokluğu üzerinden yapılan sınıflama istatistiksel açıdan daha doğru bulunmuştur.

### 3.2. Bilgilerin Toplanması

Hastanemizde 24 haftayı aşarak doğum yapmış ikiz gebeliği bulunan bütün gebeler arşiv kayıtları taranarak saptanmış, dosyaları incelenerek ve hasta bilgilerinin elektronik ortamda kaydedildiği bir veritabanı olan 'Avicenna' sisteminden bilgilerine ulaşılarak değerlendirilmesi amaçlanan bütün parametreler incelenmiş ve kayıt altına alınmıştır.

### 3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama ± standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir.

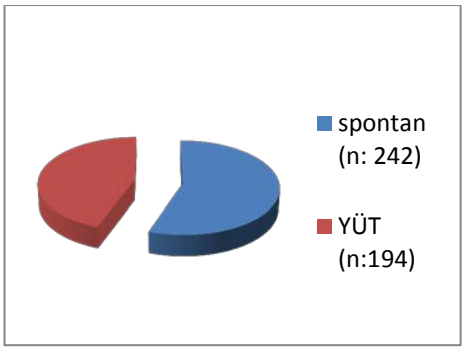
Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile araştırılmış, nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirilmiştir.

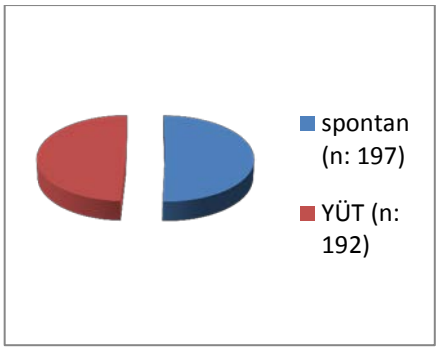
Risk faktörlerini belirlemek için tek değişkenli analiz sonucunda anlamlı çıkan değişkenler çok değişkenli logistik regresyon analizi yöntemi ile belirlenmiştir. Yaş, parite ve koryonisitenin karıştırıcı etkilerini de gözetmek amacıyla Mantel-Haenszel kikare testi uygulanmıştır.

$p<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

# 4. BULGULAR

Çalışmaya katılmış olan 389 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Kontrol grubu spontan yolla konsepsiyon sağlanmış ikiz gebeliklerden oluşmakta olup toplam hasta populasyonun % 50.6'sını, çalışma grubu ise YÜT yolu ile konsepsiyon sağlanmış ikiz gebeliklerden oluşmakta olup toplam hasta popülasyonunun %49.4'ünü oluşturmaktadır. İki grup homojendir. Şekil 4.1'de koryonisite bilgilerine ulaşılamayan hastalar da dahil edildiğinde spontan gebeliklerin YÜT kullanılan gebeliklere kıyasla daha fazla olduğu görülmektedir. Şekil 4.2'de ise çalışmamızın kontrol ve çalışma grubu sunulmuştur.



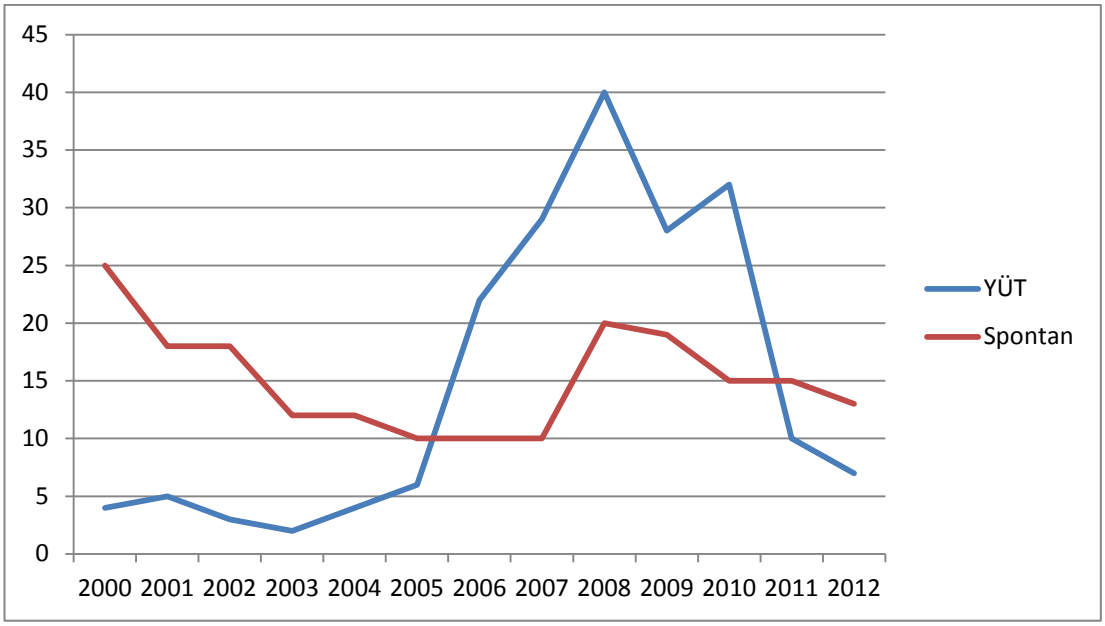




**Şekil 4.1.** Tüm hasta populasyonu ***** **Şekil 4.2.** Çalışılan hasta populasyonu

*(*) Şekil 4.1'de koryonisite bilgisine ulaşılamayan hastalar grafiğe dahil edilmiştir.*

## 4.1. Spontan ve YÜT gebeliklerinin yıllara göre dağılımı

Spontan ve YÜT gebeliklerinin yıllara göre dağılım grafiği Şekil 4.3'te sunulmuştur. Yıllara göre dağılım grafiği incelendiğinde, 2000'li yılların başında iki grup arasında daha yüksek oranda gözlenen spontan ikiz gebeliklerin sayısının, yıllar içerisinde YÜT kullanılarak konsepsiyon sağlanmış ikiz gebeliklere kıyasla giderek azaldığı görülmektedir. Tüm Türkiye genelinde olduğu gibi YÜT'nin merkezimizde de aktif ve etkin bir şekilde kullanımına bağlı olarak YÜT ikiz gebeliklerinin zaman içerisinde artış gösterdiği ancak 2010 yılında tek embriyo transferinin gündeme gelişiyle birlikte keskin bir düşüş görüldüğü saptanmaktadır. 2008 ve 2010 yıllarında bir yıl içerisinde görülen en yüksek sayılarına ulaşan spontan ikiz gebeliklerin de 2010 yılından sonra görülen düşüşe eşlik ettiği görülmektedir.




**Şekil 4.3.** Spontan ve YÜT gebeliklerinin yıllara göre dağılımı

### 4.2. Konsepsiyon yoluna göre koryonisitenin kıyaslanması

Gebeliklerin %88.4'ü dikoryonik diamniyotik, %11.1'i monokoryonik diamniyotik, %0.5'i monokoryonik monoamniyotik bulunmuştur. YÜT kullanılarak oluşan ikiz gebeliklerin %96.9'u dikoryonik diamniyotik, %3.1'i monokoryonik diamniyotik olup bu konsepsiyon yolunda monokoryonik monoamniyotik gebeliğe rastlanmamıştır. Spontan gebeliklerin ise %80.8'i dikoryonik diamniyotik, %18.2'si monokoryonik diamniyotik, %1'i monokoryonik monoamniyotiktir. Bu bulgular ışığında monokoryonik diamniyotik gebelik oranının spontan gebeliklerde YÜT gebeliklerine kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir ($p$<0.05).

**Tablo 4.1.** Konsepsiyon yoluna göre koryonisite dağılımı

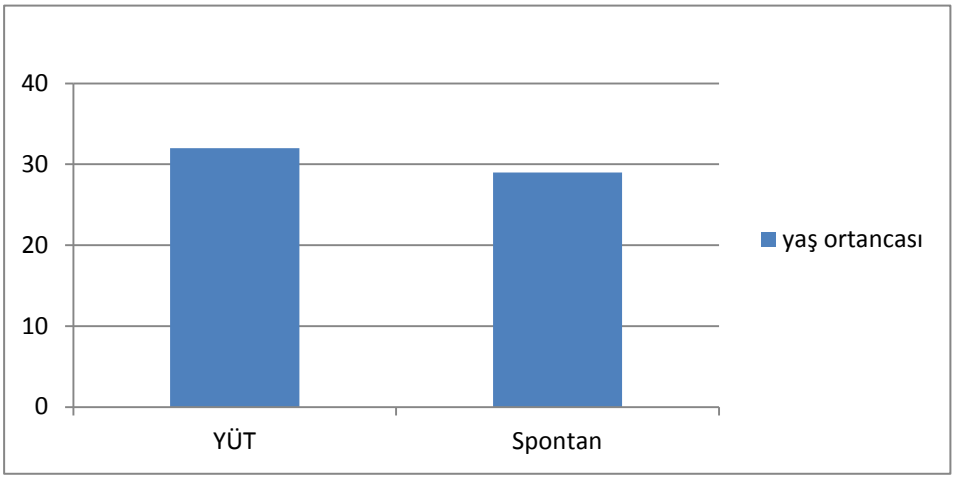
| | Dikoryonik diamniyotik n (%) | Monokoryonik diamniyotik* n (%) | Monokoryonik monoamniyotik n (%) | *P* değeri |
|---|---|---|---|---|
| YÜT | 186 (%96.9) | 6 (%3.1) | 0 (% 0) | <0.05 |
| Spontan | 158 (%80.8) | 37 (%18.2) | 2 (%1) | |
| Toplam | 344 (%88.4) | 43 (%11.1) | 2 (%0.5) | |

### 4.3. Maternal Özellikler

Yaş, parite ve kronik hastalık varlığına dair bulgular Tablo 4.27'de toplu olarak gösterilmiştir.

#### 4.3.1. Maternal yaş ortancası

YÜT grubunda yaş ortalaması 31.2 iken spontan gebelik grubunda yaş ortalaması 29.2 olup, veriler standart dağılıma uymadığından iki grup arasında yaş ortancaları kıyaslanmıştır. YÜT grubunda yaş ortancası 32 (17-46), spontan gebelik grubunda ise 29 (19-41)'dur. İki grup arasında yaş ortancaları açısından fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p$<0.001).




**Şekil 4.4.** Maternal yaş ortancası

### 4.3.2. Maternal parite

Tüm gebeliklerin toplam 296 (%76.1) tanesi nullipar gebelere, 93 tanesi ise (%23.9) multipar gebelere aittir. YÜT gebeliklerinde nulliparite oranı %87.5 iken spontan gebeliklerde bu oran %65'tir. Beklendiği üzere, spontan ikiz gebeliklerde multiparite oranı YÜT ikiz gebeliklerine oranla daha yüksektir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (*P* <0.001).

**Tablo 4.2.** Konsepsiyon yoluna göre parite dağılımı

| | Nullipar n (%) | Multipar n (%) | *P* değeri |
|---|---|---|---|
| YÜT | 168 (% 87.5) | 24 (%12.5) | **<0.001** |
| Spontan | 128 (%65) | 69 (%35) | |
| Toplam | 296 (%76.1) | 93 (%23.9) | |

### 4.3.3. Kronik hastalık

Tüm gebeliklerin 359'unda (%92.3) kronik hastalık bulunmazken iki grup bu açıdan homojendir. Minimal kardiyopati, kronik hipertansiyon, alerji ve guatr bulundurma açısından anlamlı fark göstermeyen gruplarda, kronik hipertansiyonu olan 3 hastanın tamamı spontan yolla ikiz gebelik sağlanmış hastalardır.

**Tablo 4.3.** Konsepsiyon yoluna göre kronik hastalık dağılımı

| | Kronik hastalık Yok n (%) | Minimal kardiyopati n (%) | Alerji n (%) | Hipertansiyon n (%) | Guatr n (%) | *P* değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|
| YÜT | 177 (%92.2) | 1 (%0.5) | 3 (%1.6) | 0 (%0) | 11 (%5.7) | 0.516 |
| Spontan | 182 (%92.4) | 1 (%0.5) | 2 (%1) | 3 (%1.5) | 9 (%4.6) | |
| Toplam | 359 (%92.3) | 2 (%0.5) | 5 (%1.3) | 3 (%0.8) | 20 (%5.1) | |

### 4.4. Gebelik komplikasyonları

Çalışma ve kontrol grubunda gebelik komplikasyonlarına dair bulgular Tablo 4.28'de toplu olarak gösterilmiştir.

#### 4.4.1. Hiperemezis gravidarum sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması

İkiz gebeliklerin tamamında hiperemezis gravidarum (HEG) oranı %11.3'tür. YÜT kullanılan ikiz gebeliklerde oran %8.3 iken spontan gebeliklerde %14.2 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (*p*=0.067). Yaş, parite, koryonisite açısından düzeltmeler yapıldıktan sonra da iki grup arasında fark görülmediği saptanmıştır (*p*= 0.160, olasılık oranı [OO] = 1.703, %95 GA = 0,869-3,337)

**Tablo 4.4.** Konsepsiyon yoluna göre HEG dağılımı

| | HEG* n (%) | *P* değeri |
|---|---|---|
| YÜT | 16 (%8.3) | 0.067 |
| Spontan | 28 (%14.2) | |
| Toplam | 44 (%11.3) | |

*(*) Hiperemezis gravidarum*

#### 4.4.2. Abortus imminens sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması

Yirmidördüncü gebelik haftasını aşabilmiş ikiz gebeliklerde abortus imminens oranı %10.8 olarak bulunmuştur. YÜT gebeliklerinde bu oran %10.9, spontan gebeliklerde %10.7'dir. İki grup arasında abortus imminens oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (*p*=0.930).

**Tablo 4.5.** Konsepsiyon yoluna göre abortus imminens dağılımı

| | Abortus imminens n (%) | *P* değeri |
|---|---|---|
| YÜT | 21 (%10.9) | 0.930 |
| Spontan | 21 (%10.7) | |
| Toplam | 42 (%10.8) | |

### 4.4.3. Antenatal kanama sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması

Plasenta previa, abruptio plasenta dışı vajinal kanamalar oransal olarak incelendiğinde tüm ikiz gebelikler içinde oranının %2.3 olduğu görülmektedir. YÜT gebeliklerinde oran %3.6 iken spontan gebeliklerde bu oran %1 olup arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (*p*=0.101).

**Tablo 4.6.** Konsepsiyon yoluna göre antenatal kanama dağılımı

| | Kanama n (%) | *P* değeri |
|---|---|---|
| YÜT | 7 (%3.6) | 0.101 |
| Spontan | 2 (%1) | |
| Toplam | 9 (%2.3) | |

### 4.4.4. Oligohidramnioz sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması

Hastalar ikizden ikize transfüzyon sendromu (İİTS) vakaları ayrı tutularak en az bir fetüste oligohidramnioz bulunması durumuna göre değerlendirilmiş ve populasyonun tamamında oligohidramnioz oranı %4.9 bulunmuştur. YÜT gebeliklerinde oligohidramnioz oranı %5.2, spontan gebeliklerde %4.6 olup iki grup arasında oligohidramnioz oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (*p*=0.770).

**Tablo 4.7.** Konsepsiyon yoluna göre oligohidramnioz dağılımı

| | Oligohidramnioz n (%) | *P* değeri |
|---|---|---|
| YÜT | 10 (%5.2) | 0.770 |
| Spontan | 9 (%4.6) | |
| Toplam | 19(%4.9) | |

### 4.4.5. Polihidramnioz sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması

Polihidramnioz vakalarında da İİTS ayrı tutulduğunda tüm ikiz gebeliklerde (fetüslerden en az birinde) polihidramnioz bulunma oranı %4.1'dir. Çalışma grubunda oran %5.2, kontrol grubunda %3 olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır(*p*=0.283) .

**Tablo 4.8.** Konsepsiyon yoluna göre polihidramnioz dağılımı

| | Polihidramnioz n (%) | *P* değeri |
|---|---|---|
| YÜT | 10 (%5.2) | 0.283 |
| Spontan | 6(%3) | |
| Toplam | 16(%4.1) | |

### 4.4.6. İntrauterin gelişme geriliği sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması

İİTS vakaları ayrı tutulmak üzere ikiz eşlerinden en az birinde intrauterin gelişme geriliği (İUGG) bulunma oranı populasyonun tümü göz önüne alındığında %2.1'dir. Gelişme geriliği saptanan 8 gebelikten yalnızca birinde diskordans olmaksızın iki fetüste de gelişme geriliği olduğu görülmüş (spontan gebelik) ve diğer fetüslerin tamamında % 15-40 arasında diskordans bulunduğu saptanmıştır. YÜT kullanılan grupta İUGG oranı % 0.5 iken kontrol grubu için bu oran % 3.6 olup iki grup arasında İUGG görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (*p*=0.068). Yaş, parite, koryonisite açısından düzeltmeler yapıldıktan sonra da iki grup arasında farkın olmadığı saptanmıştır (*p*= 0,136, OO= 6,333, %95 GA= 0,73-54,80).

**Tablo 4.9.** Konsepsiyon yoluna göre İUGG dağılımı

| | İUGG n (%) | *P* değeri |
|---|---|---|
| YÜT | 1 (%0.5) | 0.068 |
| Spontan | 7(%3.6) | |
| Toplam | 8(%2.1) | |

### 4.4.7. GDM sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması

Tüm ikiz gebelikler göz önüne alındığında GDM oranı % 4.4'tür. Çalışma grubunda ve kontrol grubunda GDM sıklığı sırası ile % 4.7 ve % 4.1 olup iki grup arasında GDM görülme sıklığı açısından istatistiksel farklılık bulunmamaktadır (*p*=0.762).

**Tablo 4.10.** Konsepsiyon yoluna göre GDM dağılımı

| | GDM n (%) | *P* değeri |
|---|---|---|
| YÜT | 9 (%4.7) | 0.762 |
| Spontan | 8(%4.1) | |
| Toplam | 17(%4.4) | |

### 4.4.8. Plasenta previa sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması

Plasenta previa görülme sıklığı açısından iki grup kıyaslandığında YÜT grubunda plasenta previa görülme oranının % 3.1, spontan ikiz gebelik grubunda ise bu oranın % 0.5 olduğu görülmektedir. YÜT grubunda oran daha yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir(*p*=0.065). Yaş, parite, koryonisite açısından düzeltmeler yapıldıktan sonra da iki grup arasında farkın olmadığı saptanmıştır (*p*= 0,127, OO= 0,175, %95 GA= 0,022-1,387).

**Tablo 4.11.** Konsepsiyon yoluna göre plasenta previa dağılımı

| | Plasenta Previa n (%) | *P* değeri |
|---|---|---|
| YÜT | 6 (%3.1) | 0.065 |
| Spontan | 1(%0.5) | |
| Toplam | 7(%1.8) | |

### 4.4.9. Plasenta dekolmanı sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması

Spontan ikiz gebelik grubunda plasenta dekolmanı görülme sıklığı YÜT grubuna kıyasla daha yüksek görünmekle beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (*p*=0.215).

**Tablo 4.12.** Konsepsiyon yoluna göre plasenta dekolmanı dağılımı

| | Plasenta Dekolmanı n (%) | *P* değeri |
|---|---|---|
| YÜT | 1 (%0.5) | 0.215 |
| Spontan | 5 (%2.5) | |
| Toplam | 6 (%1.5) | |

### 4.4.10. Gestasyonel hipertansiyon sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması

Gestasyonel hipertansiyon sıklığı tüm ikiz gebeler arasında % 3.1 bulunmuştur. YÜT grubunda gestasyonel hipertansiyon görülme oranı % 3.6, spontan gebelik grubunda %2.5'tir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir(*p*=0.528).

**Tablo 4.13.** Konsepsiyon yoluna göre gestasyonel hipertansiyon dağılımı

| | Gestasyonel hipertansiyon n (%) | *P* değeri |
|---|---|---|
| YÜT | 7 (% 3.6) | 0.528 |
| Spontan | 5 (% 2.5) | |
| Toplam | 6 (% 3.1) | |

### 4.4.11. Preeklampsi sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması

İkiz gebeliklerin tamamında preeklampsi oranı %5.7'dir. YÜT gebeliklerinde bu oran %6.8, spontan gebeliklerde %4.6'dır ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir($p$=0.347).

**Tablo 4.14.** Konsepsiyon yoluna göre preeklampsi dağılımı

| | Preeklampsi n (%) | *P* değeri |
|---|---|---|
| YÜT | 13 (%6.8) | 0.347 |
| Spontan | 9 (%4.6) | |
| Toplam | 22 (%5.7) | |

### 4.4.12. Şiddetli preeklampsi - eklampsi sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması

Şiddetli preeklampsi görülme oranları YÜT ve spontan gebelik grupları için sırasıyla %1.6 ve %1.5 olup iki grup arasında fark bulunmamaktadır($p$=1.000).

**Tablo 4.15.** Konsepsiyon yoluna göre şiddetli preeklampsi - eklampsi dağılımı

| | Şiddetli PE*-eklampsi n (%) | *P* değeri |
|---|---|---|
| YÜT | 3 (%1.6) | 1.000 |
| Spontan | 3 (%1.5) | |
| Toplam | 6 (%1.5) | |

*(*) Preeklampsi*

### 4.4.13. PPROM sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması

İki grup arasında PPROM dağılımı homojen olup spontan gebelik grubunda %10.2, İVF grubunda %8.9'dur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir($p$=0.663).

**Tablo 4.16.** Konsepsiyon yoluna göre PPROM dağılımı

| | PPROM n (%) | *P* değeri |
|---|---|---|
| YÜT | 17 (%8.9) | 0.663 |
| Spontan | 20(%10.2) | |
| Toplam | 37 (%9.5) | |

İki grup arasında PPROM dağılımı da homojen olup spontan gebelik grubunda %10.2, İVF grubunda %8.9'dur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir($p$=0.663).

### 4.4.14. İntrauterin fetal kayıp sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması

Tüm ikiz gebelikler içinde fetüslerden birinin kaybı %3.6, iki fetüsün birden kaybı %1 oranındadır. Kontrol ve çalışma gruplarında da bu oranlar aynı olup, fetal kaybı olan hastalar incelendiğinde fetal kayıp riskini oligohidramniozun 4.5 kat (OO 4.43; %95 GA 1.165-16.896, $p$=0.05), intrauterin gelişme geriliğinin 7.6 kat (OO 7.604; %95 GA 1.422-40.669, $p$=0.048), plasenta dekolmanının 11.4 kat (OO 11.4; %95 GA 1.954-67.308, $p$=0.027), PPROM'un 5.4 kat (OO 5.4; %95 GA 1.925-15.619, $p$=0.004), arttırdığı görülmüştür.

**Tablo 4.17.** Konsepsiyon yoluna göre intrauterin fetal kayıp dağılımı

| | 1 fetal kayıp n (%) | 2 fetal kayıp n (%) | *P* değeri |
|---|---|---|---|
| YÜT | 7 (%3.6) | 2 (%1) | 1.000 |
| Spontan | 7 (%3.6) | 2 (%1) | |
| Toplam | 14 (%3.6) | 4 (%1) | |

### 4.4.15. Preterm eylem sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması

İkiz gebeliklerin tamamında preterm eylem oranı %35 olup YÜT grubundaki kadınlarda bu oran %40.6 ve spontan gebelik grubundaki kadınlarda %29.4'tür. YÜT grubunda preterm eylem oranı spontan gebelik grubuna göre daha yüksektir

(*p*=0.021). YÜT grubunda preterm eylemi bulunan 78 hastanın %52'si, spontan gebelik grubunda preterm eylemi bulunan 58 hastanın %48'i 34. gebelik haftasından önce doğum yapmıştır. Preterm eylem sıklığına maternal yaş, parite, koryonisite etkisine baktığımızda maternal yaşın artmasıyla preterm eylem sıklığı azalıyor olmakla birlikte etkisi istatistiksel anlamlı fark yaratmamaktadır (*p*= 0.093 OO: 0.631, GA: 0.368- 1.080). Paritenin artması ise, istatistiksel anlamlı olarak preterm eylem açısından koruyucu bir faktör olarak görünmektedir (*p*=0.002 OO:0.412 GA 0.235-0.720). Yaş, parite ve koryonisite açısından düzeltmeler yapıldığında, iki grup arasında fark bulunmadığı istatistiksel olarak gösterilmiştir (*p*=0.100 OO:0.673 GA 0.432-1.047).

**Tablo 4.18.** Konsepsiyon yoluna göre preterm eylem dağılımı

| | Preterm Eylem n (%) | *P* değeri |
|---|---|---|
| YÜT | 78 (%40.6) | 0.021* |
| Spontan | 58(% 29.4) | |
| *Toplam* | *136 (% 35)* | |

***** *Yaş, parite ve koryonisite düzeltmeleri yapıldığında iki grup arasında fark saptanmamıştır (p=0.100 OO:0.673 GA 0.432-1.047).*

### 4.5. Doğum sonuçları

Doğum sonuçları üzerine bulgularımız Tablo 4.29'da toplu olarak gösterilmiştir.

#### 4.5.1. Doğumdaki gebelik haftasının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması

İki grup arasında doğum haftaları kıyaslanırken doğum haftaları ≥24-28 hafta, ≥28-34 hafta, ≥34-37 hafta ve ≥37 hafta olarak gruplandırılarak karşılaştırma yapılmış ve spontan gebelik grubunda 37 hafta ve üzeri doğumların YÜT grubuna göre daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır. YÜT grubundaki doğumların ağırlıklı olarak ≥34-37 hafta aralığında yoğunlaştığı gözlenmektedir. Bu bağlamda

doğum haftaları açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p$<0.05).

**Tablo 4.19.** Konsepsiyon yoluna göre doğumdaki gebelik haftalarının dağılımı

| | ≥24-28 hft n (%) | ≥28-34 hft n (%) | ≥34-37 hft n (%) | ≥37 hft n (%) | *P* değeri |
|---|---|---|---|---|---|
| YÜT | 12 (% 6.2) | 45 (% 23.4) | 94 (% 48.9) | 41 (%21.3) | <0.05 |
| Spontan | 4 ( %2.0) | 46 (% 23.4) | 73 (%37) | 74 (%37.5) | |
| Toplam | 16 (% 4.1) | 91 (%23.4) | 167 (%42.9) | 115 (%29.6) | |

### 4.5.2. Preterm Doğum sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması

YÜT gebelikleri ve spontan gebelikler arasında 37 hafta altı doğumlar kıyaslandığında YÜT grubunda preterm doğum oranının spontan gebelik grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu saptanmıştır ($p$<0.001). Bir başka deyişle, 37 hafta ve üzeri doğumların %64.3'ünü spontan, %35.7'sini YÜT grubu oluşturmaktadır. Preterm doğum sıklığına yaş, parite ve koryonisitenin etkisine bakıldığında paritenin artması koruyucu bir faktör gibi görünmekle birlikte etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p$= 0.091, OO: 1.530 GA 0.934-2.505). Yaş, parite, koryonisite açısından düzeltmeler yapıldıktan sonra dahi aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p$= 0.002, OO: 2.173 GA 1,352-3,493).

**Tablo 4.20.** Konsepsiyon yoluna göre preterm doğum dağılımı

| | Preterm Doğum n (%) | *P* değeri |
|---|---|---|
| YÜT | 151(% 78.6) | <0.001* |
| Spontan | 123(% 62.4) | |
| Toplam | 274(% 70.4) | |

**Yaş, parite ve koryonisite düzeltmelerinden sonra da aradaki fark anlamlıdır (p= 0.002, OO: 2.173 GA 1,352-3,493).*

### 4.5.3. Doğum şeklinin konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması

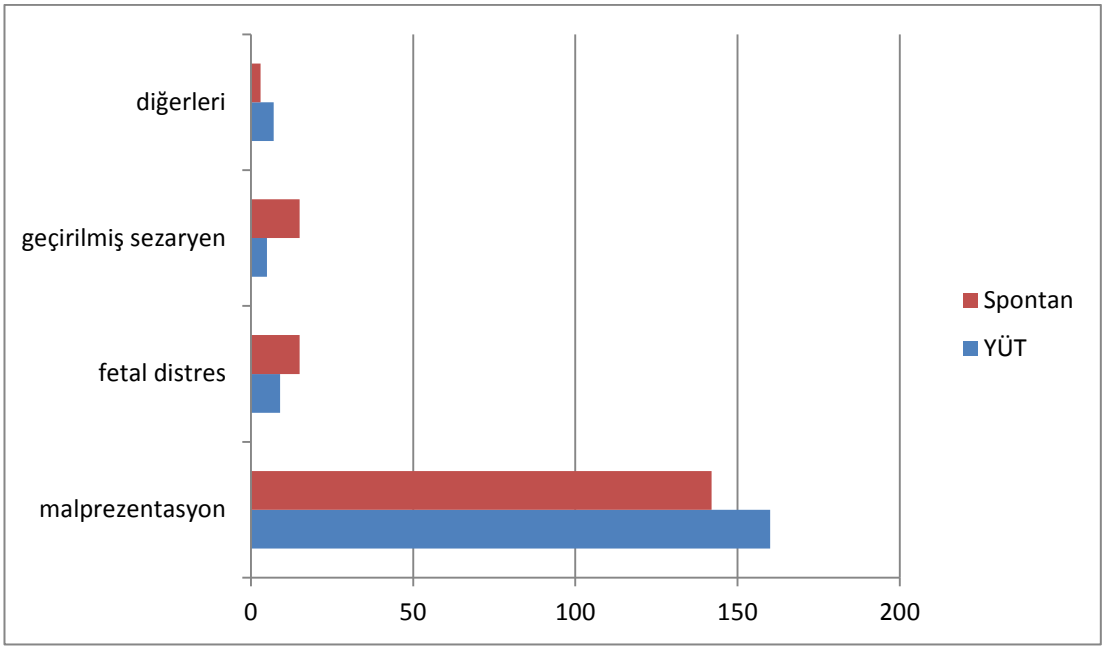
Her iki grupta da doğum şekli olarak çok yüksek oranda sezaryenin tercih edildiği tabloda görülmektedir. Spontan gebeliklerde bu oran %88.3 iken YÜT grubunda %92.3'tür. Beklendiği üzere normal vajinal doğum spontan gebeliklerde daha yüksek oranda görülmekle birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p$=0.135).

**Tablo 4.21.** Konsepsiyon yoluna göre doğum şeklinin dağılımı

| | Sezaryen (C/S) n (%) | Normal vajinal doğum n (%) | C/S + NVD n (%) | *P* değeri |
|---|---|---|---|---|
| YÜT | 179 (%92.3) | 11 (%5.7) | 2 (%1) | 0.135 |
| Spontan | 174 (%88.3) | 22 (%11.2) | 1 (%0.5) | |
| Toplam | 353 (%90.7) | 33 (%8.5) | 3 (%0.8) | |

### 4.5.4. Sezaryen nedeninin konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması

İki grupta da en sık sezaryen nedeni malprezentasyon olup YÜT gebeliklerindeki sezaryenlerin 160 tanesi (%88.4), spontan gebeliklerdeki sezaryenlerin 142 tanesi (%81.1) malprezentasyon endikasyonu ile yapılmıştır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p$ =0.010). Fetal distres endikasyonu ile sezaryen yapılan hastaların sayı ve oranları YÜT ve spontan gebelik grubu için sırası ile 9 (%5) ve 15 (%8.6) bulunmuştur. YÜT gebeliklerinde geçirilmiş sezaryen oranı spontan gebeliklere kıyasla daha düşüktür, sayı ve oranları YÜT ve spontan gebelik grubu için sırası ile 5 (%2.8) ve 15 (%8.6) olarak saptanmıştır. Preeklampsi, prematürite, geçirilmiş miyomektomi, plasenta previa, plasenta dekolmanı endikasyonları ile sezaryen yapılan hastalar diğerleri olarak sınıflandırılmış olup sayı ve oranları YÜT ve spontan gebelik grubu için sırası ile 7 (%3.9) ve 3 (%1.7) bulunmuştur.




**Şekil 4.5.** Konsepsiyon yoluna göre sezaryen nedeninin dağılımı

*** diğerleri : preeklampsi, prematürite, geçirilmiş miyomektomi, plasenta previa, plasenta dekolmanı*

### 4.5.5. Doğum ağırlığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması

Spontan yol ve YÜT ile konsepsiyon sağlanmış bütün ikiz eşleri ayrı ayrı değerlendirilerek sınıflandırılmıştır. Her iki grupta da en yüksek dağılımın görüldüğü aralık 1500 ve 2500 gram arasındaki bebeklerdir. Bununla birlikte, 1500-2500 gram aralığındaki bebekler YÜT grubunda spontan gebelik grubuna kıyasla daha yüksek oranda görülürken, 2500 gramın üzerindeki bebekler spontan yolla konsepsiyon sağlanmış gebeliklerde, 1500 gramın altındaki bebekler YÜT gebeliklerinde daha fazladır ($p$<0.01). Doğum ağırlığına yaş, parite, koryonisite etkisine baktığımızda paritenin artmasının doğum ağırlığını arttırıcı etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p$=0.002, OO: 2.100, GA 1.301-3.389). Yaş, parite, koryonisite düzeltmeleri yapıldıktan sonra, ÇDDA açısından iki grup arasında fark bulunmadığı, DDA açısından iki grup arasında farkın devam ettiği saptanmıştır (sırasıyla $p$= 0.116, OO: 1,868, %95 GA 0,913-3,820 ve $p$= 0,016 OO: 1,795, %95 GA 1,14-2,83)

**Tablo 4.22.** Konsepsiyon yoluna göre doğum ağırlıklarının dağılımı

| | DA*≤1500gr n (%) | 1500<DA≤2500° n (%) | 2500<DA°° n (%) | *P* değeri |
|---|---|---|---|---|
| YÜT | 56 (%14.6) | 235 (%61.2) | 93 (%24.2) | <0.01 |
| Spontan | 37 (%9.4) | 192 (%48.7) | 165 (%41.9) | |
| Toplam | 93 (%12) | 427 (%54.9) | 258 (%33.2) | |

** Doğum ağırlığı*

° Yaş, parite, koryonisite düzeltmelerinden sonra fark devam etmektedir (*p*= 0,016 OO: 1,795, %95 GA 1,14-2,83).

°° Yaş, parite, koryonisite düzeltmelerinden sonra arada fark saptanmamıştır (*p*= 0.116, OO: 1,868, %95 GA 0,913-3,820).

### 4.5.6. Apgar skorlarının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması

Spontan yol ve YÜT ile konsepsiyon sağlanmış bütün ikiz eşleri ayrı ayrı değerlendirilerek sınıflandırılmıştır. 1. dakika Apgar değerleri 7'nin altında skorlanan yenidoğanların oranı YÜT ve spontan gebelikler için sırası ile % 22.9 ve % 22.1'dir. 5. dakika Apgar değerleri 7'nin altında skorlanan yenidoğanların oranı ise YÜT ve spontan gebelikler için sırası ile % 3.9 ve % 3.3'tür. İki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlı değildir (*p*=0.650).

**Tablo 4.23.** Konsepsiyon yoluna göre Apgar skorlarının dağılımı

| | Apgar 1. dakika | | Apgar 5. dakika | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | <7 n (%) | ≥7 n (%) | <7 n (%) | ≥7 n (%) | *P* değeri |
| YÜT | 88 (%22.9) | 296 (%77.1) | 15 (%3.9) | 369 (%96.1) | 0.650 |
| Spontan | 87 (%22.1) | 307 (%77.9) | 13 (%3.3) | 381 (%96.7) | |
| Toplam | 175 (%22.5) | 603 (%77.5) | 28 (%3.6) | 750 (%96.4) | |

**4.5.7.** Perinatal mortalite sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması

2009 ve 2012 yılları arasında doğan 136'sı YÜT yoluyla, 112'si spontan yolla olmak üzere toplam 248 yenidoğan perinatal mortalite açısından kıyaslanmış ve iki

grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Bu dönemler arasında intrauterin kayıp olarak perinatal mortaliteye yansıyan 3 fetüsten 2'si spontan gebelik grubunda, 1'i YÜT gebeliği grubunda bulunmaktadır. Diğer 5 fetüs postnatal dönemde kaybedilmiş olup 4'ü YÜT gebeliği grubunda, 1'i spontan gebelik grubunda bulunmaktadır (*p*=0.733).

**Tablo 4.24.** Konsepsiyon yoluna göre perinatal mortalitenin dağılımı

| | Perinatal mortalite n (%) | *P* değeri |
|---|---|---|
| YÜT | 5 (% 3.7) | 0.733 |
| Spontan | 3 (% 2.7) | |
| Toplam | 8 (% 3.2) | |

### 4.5.8. Konjenital malformasyon sıklığının konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması

2009 ve 2012 yılları arasında doğan 136'sı YÜT yoluyla, 112'si spontan yolla olmak üzere toplam 248 yenidoğan konjenital malformasyon açısından kıyaslanmış ve oranlar YÜT grubunda %2.9, spontan gebelik grubunda % 0 olmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (*p*=0.129). Bu zaman aralığında doğum yapan kadınların yaşı ve bu gebeliklerdeki koryonisite durumu da değerlendirilerek sonuçlara etkisinin olmadığı görülmüştür. (yaş ve koryonisite için *p* değerleri sırası ile 0.816 ve 1.00 bulunmuştur)

**Tablo 4.25.** Konsepsiyon yoluna göre konjenital malformasyon dağılımı

| | Konjenital Malformasyon n (%) | *P* değeri |
|---|---|---|
| YÜT | 4 (% 2.9) | 0.129 |
| Spontan | 0 (% 0) | |
| Toplam | 4 (% 1.6) | |

### 4.5.9. Perinatal morbiditenin konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması

Perinatal morbidite, postnatal dönemde hospitalizasyon ihtiyacı gösteren yenidoğanlar arasında prematürite, ıslak akciğer, indirek hiperbiluribinemi, sepsis ve/ veya menenjit, indirek hiperbiluribinemi ile birlikte prematürite, respiratuar distres sendromu, kronik akciğer, prematürite retinopatisi, intrakraniyal kanama gibi prematürite komplikasyonlarından bir veya birkaçı ile birliktelik gösteren prematürite olarak sınıflandırılmıştır. Bu bağlamda hositalizasyon ihtiyacı göstermeyen yenidoğanların oranı YÜT ve spontan gebelik grubu için sırası ile %77.1 ve % 74.3 olup arada fark yoktur ($p< 0.05$). Perinatal morbiditenin alt grupları arasındaki dağılım Tablo 4.26'da sunulmuştur. Bu gruplardaki dağılımda da spontan yolla ve YÜT yolu ile dünyaya gelmiş yenidoğanlar arasında farklılık göstermemektedir.

**Tablo 4.26.** Konsepsiyon yoluna göre perinatal morbidite dağılımı

| | YÜT | Spontan | Toplam |
|---|---|---|---|
| Morbidite yok n (%) | 101 (% 77.1) | 81 (% 74.3) | 182 (% 75.8) |
| Prematürite n (%) | 20 (% 15.3) | 17 (% 15.6) | 37 (% 15.4) |
| Islak akciğer n (%) | 2 (% 1.5) | 0 (% 0) | 2 (% 0.8) |
| İHB n (%) | 1 (% 0.7) | 0 (% 0) | 1 (% 0.4) |
| Sepsis/ Menenjit n (%) | 3 (% 2.3) | 2 (% 1.8) | 5 (% 2.1) |
| Prematürite + İHB n (%) | 3 (% 2.3) | 6 (% 5.5) | 9 (% 3.8) |
| Prematürite ± RDS ± kronik akciğer ± ROP ± intrakraniyal kanama n (%) | 1 (% 0.8) | 3 (% 2.8) | 4 (% 1.7) |

*İHB, indirek hiperbilirubinemi; RDS, respiratuar distres sendromu; ROP, prematürite retinopatisi*

### 4.5.10. Hospitalizasyon süresinin konsepsiyon yoluna göre kıyaslanması

Hospitalizasyon ihtiyacı gösteren yenidoğanlar arasında hospitalizasyon sürelerinin ortancaları YÜT ve spontan gebelik grubu için sırası ile 6 (1-48) ve 7 (2-65) gün olup arada fark saptanmamıştır (*p*= 0.258). Hospitalizasyon sürelerine bakıldığında, Prematürite ± RDS ± kronik akciğer ± ROP ± intrakraniyal kanama grubunda en yüksek 36.5 (2-65) olduğu görülmüştür(*p*= 0.017).

**Tablo 4.27.** Konsepsiyon yoluna göre maternal özelliklerin kıyaslanması

| | YÜT | Spontan | *P* değeri |
|---|---|---|---|
| Maternal Yaş (yıl)ortanca (min-maks) | 32 (17-46) | 29 (19-41) | **<0.001*** |
| Nulliparite (%) | 87.5 | 65 | **<0.001** |
| Kronik Hastalık (%)° | 7.8 | 7.6 | 0.516 |

**Mann-Whitney test*

*° Kronik hastalık başlığı altında minimal kardiyopati, alerji, hipertansiyon ve guatr bulunmaktadır.*

*İstatistiksel anlamlı değişkenler kalın yazılmıştır.*

**Tablo 4.28.** Konsepsiyon yoluna göre gebelik komplikasyonlarının kıyaslanması

| **Gebelik Komplikasyonları** | YÜT | | Spontan | | *P* değeri |
|---|---|---|---|---|---|
| | *n* | % | *n* | % | |
| Hiperemezis gravidarum | 16 | 8.3 | 28 | 14.2 | 0.067 |
| Abortus imminens | 21 | 10.9 | 21 | 10.7 | 0.930 |
| Antenatal kanama | 7 | 3.6 | 2 | 1 | 0.101 |
| Oligohidramnioz | 10 | 5.2 | 9 | 4.6 | 0.770 |
| Polihidramnioz | 10 | 5.2 | 6 | 3 | 0.283 |
| İUGG | 1 | 0.5 | 7 | 3.6 | 0.068 |
| GDM | 9 | 4.7 | 8 | 4.1 | 0.762 |
| Plasenta Previa | 6 | 3.1 | 1 | 0.5 | 0.065 |
| Plasenta Dekolmanı | 1 | 0.5 | 5 | 2.5 | 0.215 |
| GİH | 7 | 3.6 | 5 | 2.5 | 0.528 |
| Preeklampsi | 13 | 6.8 | 9 | 4.6 | 0.347 |
| Şiddetli Preeklampsi-eklampsi | 3 | 1.6 | 3 | 1.5 | 1.000 |
| PPROM | 17 | 8.9 | 20 | 10.2 | 0.663 |
| İntrauterin fetal kayıp | 9 | 4.6 | 9 | 4.5 | 1.000 |
| Preterm Eylem | 78 | 40.6 | 58 | 29.4 | **0.021** |

*İUGG, intrauterin gelişme geriliği; GDM, gestasyonel diyabetes mellitus; GİH, gebeliğin indüklediği hipertansiyon; PPROM, membranların prematür preterm ruptürü; n, hasta sayısı; YÜT, yardımcı üreme teknikleri*

*İstatistiksel anlamlı değişkenler kalın yazılmıştır.*

**Tablo 4.29.** Konsepsiyon yoluna göre doğum sonuçlarının kıyaslanması

| **Doğum Sonuçları** | YÜT | | Spontan | | *P* değeri |
|---|---|---|---|---|---|
| | *n* | % | *n* | % | |
| Preterm doğum | 151 | 78.6 | 123 | 62.4 | **<0.001** |
| Sezaryenle doğum | 179 | 92.3 | 174 | 88.3 | 0.135 |
| DDA | 291 | 75.8 | 229 | 58.1 | **<0.001** |
| ÇDDA | 56 | 14.6 | 37 | 9.4 | **<0.001** |
| 1.Dakikada APGAR<7 | 88 | 22.9 | 87 | 22.1 | 0.650 |
| 5.Dakikada APGAR<7 | 15 | 3.9 | 13 | 3.3 | 0.650 |
| Perinatal mortalite | 5 | 3.7 | 3 | 2.7 | 0.733 |
| Konjenital malformasyon | 4 | 2.9 | 0 | 0 | 0.129 |
| Perinatal morbidite (Hospitalizasyon) | 34 | 25.2 | 29 | 26.4 | 0.834 |

*DDA, düşük doğum ağırlığı; ÇDDA, çok düşük doğum ağırlığı; n, hasta sayısı*
*İstatistiksel anlamlı değişkenler kalın yazılmıştır.*

**Tablo 4.30.** YÜT ve olumsuz obstetrik ve neonatal sonuçlar arasındaki ilişkinin çoklu lojistik regresyon modeli

| | OO | %95 Güven aralığı | *P* değeri |
|---|---|---|---|
| Preterm eylem | 0,673 | 0,432-1,047 | 0,100 |
| Preterm doğum | 2,173 | 1,352-3,493 | **0,002** |
| DDA | 1,795 | 1,14-2,83 | **0,016** |
| *ÇDDA* | *1,868* | *0,913-3,820* | *0,116* |

*DDA, düşük doğum ağırlığı; ÇDDA, çok düşük doğum ağırlığı; OO, olasılık oranı.*
*İstatistiksel anlamlı değişkenler kalın yazılmıştır.*

# 5. TARTIŞMA

YÜT, özellikle İVF dünya genelinde artan sayıda gözlenen çoğul gebeliklere katkıda bulunmaktadır. İVF uygulamasının ilk dönemlerinde işlem sonrası çoğul gebelik oranları Amerika Birleşik Devletleri'nde %30'un üzerindeyken, günümüzde özellikle ikiden fazla sayıdaki çoğul gebelikler başarıdan ziyade komplikasyon olarak karşılanmaktadır. Bahsi geçen durum zamanla daha az sayıda embriyo transferini gündeme getirmiştir. Günümüzde İVF çoğul gebelikleri toplam İVF gebelikleri içerisinde %30'un üzerine çıkmamaktadır.

İkiz gebeliklerde İVF gebelikleri ile spontan gebeliklerin sonuçlarını karşılaştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların bazılarında YÜT ile gerçekleşen ikiz gebeliklerin preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, preeklampsi, perinatal mortalite, sezaryen ile doğum ve serebral palsi gibi gebelik komplikasyonları ve olumsuz perinatal sonuçlar açısından artmış risk taşıdığı gösterilirken [169, 237-243], bazılarında İVF grubu ile spontan gebelik grubu kıyaslandığında obstetrik ve neonatal sonuçlar açısından iki grubun benzerlik gösterdiği ve hatta YÜT grubunda daha olumlu perinatal sonuçların mevcut olduğu bulunmuştur [172, 177, 244, 245]. Dolayısıyla, YÜT ikizlerinde preterm doğum ve diğer perinatal komplikasyonların değerlendirildiği iki metaanalizde bulunan sonuçların farklılığı sürpriz olmamıştır [8, 246]. Bu çalışmalarda değerlendirilen obstetrik komplikasyonların çok büyük bir bölümü hem spontan hem de YÜT ikizlerinde ikiz gebeliğin kendisine bağlı olarak tekiz gebeliklere kıyasla artmış bulunmuştur.

YÜT ile gerçekleşmiş ikizlerde obstetrik, neonatal ve uzun dönem sonuçların incelendiği çoğu çalışma, düşük istatistiksel güç ile sonuçlanan küçük örneklem sayısı gibi çok sayıda yöntemsel kısıtlılığa bağlı olarak zor yorumlanmaktadır. Pek çok epidemiyolojik çalışmada seçilmiş bir populasyondan yardımlı üreme tekniği doğumlarının yalnızca küçük bir bölümü çalışmanın başından itibaren takip edilebilmiş ve pek çok araştırmacı farklı YÜT'nden sonuçlanan gebelikleri çalışmaya dahil etmiştir, bu da seçilim yanlılığı ile sonuçlanmıştır. Bununla birlikte bu çalışmalarda infertilite etiyolojisi, koryonisite durumu, parental sigara kullanımı ve sosyal çevreye ilişkin bilgiler nadiren sağlanabilmiştir [8, 246-248].

Kontrol ve çalışma gruplarının sayısal olarak homojenite gösterdiği çalışmamızda, ikiz gebeliklerin prognozunda önemli rol oynayan koryonisite durumu özellikle değerlendirilip, koryonisite bilgisine ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmamızda, kontrol grubu toplam hasta populasyonun %50.6'sını, çalışma grubu ise %49.4'ünü oluşturmakta olup iki grup homojendir. Koryonisite bilgilerine ulaşılamayan hastalar da dahil edildiğinde spontan gebeliklerin oranının % 55.5 olup YÜT kullanılan gebeliklere kıyasla daha fazla olduğu görülmektedir. Literatürde ise, ikiz doğumların yaklaşık %60'ının doğal konsepsiyon sonucu oluştuğu belirtilmektedir [15-17].

İki grup arasındaki yaş ortancalarına bakıldığında, İVF grubunda yaş ortancasının 32, spontan gebelik grubunda 29 olduğu ve iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir. Sınırlı sayıda çalışmada YÜT grubu ile spontan gebelik grubu maternal yaş açısından kıyaslandığında sonuçlar benzer iken [249, 250], çalışmaların büyük bölümünde maternal yaş ortalaması YÜT grubunda daha yüksek [169, 172, 177, 237, 238, 251] bulunmuştur. Bu bağlamda, çalışmamız literatür ile uyum içerisindedir. İleri anne yaşı, şiddetli kronik hipertansiyon, kardiyak hastalıklar ve diyabet gibi kronik hastalık insidansında artış ile ilişkilidir ve bu sebeple yardımcı üreme tekniklerine başvuran ileri yaştaki kadınların gebeliklerine kronik medikal bir durumla başlama ihtimalleri daha yüksektir [252-254]. Gebelik öncesinde bu tarz medikal problemleri olan kadınlar obstetrik komplikasyonlar, maternal mortalite ve morbidite açısından daha yüksek risk taşımaktadırlar [255]. İleri yaş annelerin ikiz gebeliklerinde obstetrik sonuçlar üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalarda sonuçlar tartışmalıdır. Bazı yazarlar 35 yaş ve üzerinde dizigotik ikiz gebeliği olan nullipar kadınlarla daha genç yaştaki kadınları preeklampsi, prematür doğum, düşük doğum ağırlığı ve neonatal asfiksi açısından karşılaştırmış ve fark bulunmadığını saptamıştır [256-262]. 35 yaş ve üzerinde ikiz gebeliği olan kadınlarda daha yüksek oranda çok düşük doğum ağırlığı [263] ve preeklampsi [264] olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bununla birlikte, yardımcı üreme tekniği ikizlerinin, fetal kromozomal ya da genetik anomaliler gibi maternal yaşa bağlı komplikasyon riski daha yüksek olabilir. Bizim çalışmamızda iki grup arasında saptanan farklılıklar üzerine yaş faktörünün olası

etkisi dikkate alınarak bu farklılıklar ayrıca değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, pek çok çalışmada vurgulanan, matenal yaş artışının kronik hastalık sıklığında da artışla birliktelik göstermesi ve bu durumun olumsuz gebelik sonuçlarına katkısı, ileri takip gerektiren ve regüle olmayan kronik hastalığı bulunan hastaların dışlanmış olması sebebi ile bizim çalışmamızda soyutlanmıştır.

Monokoryonik ikiz gebeliklerde perinatal mortalite yaklaşık %11 iken dizigotik ikiz gebeliklerde bu oran %5'tir. MK ikizlerde İİTS gelişme riski %15-20 olup, monoamniyotik monokoryonik ikizlerde özellikle kord dolanması riski gibi ek komplikasyonlar görülmektedir [265]. Pek çok çalışmaya göre, koryonisite İVF gebeliklerinin lehine rol oynuyor görünmektedir. Tipik komplikasyonları ile birlikte monokoryonik çoğul gebeliklerin oranı % 1.6-7 olup %20-30 arasında olan genel populasyona göre oldukça düşüktür [266, 267]. Bazı çalışmalarda gösterilen İVF grubunun daha iyi obstetrik ve neonatal sonuçları, İVF gebeliklerinin muhtemelen dikoryonisiteye bağlı olarak 12 aya kadar daha düşük perinatal ve neonatal mortalite ve gebelik komplikasyonları riskinde düşüş ile karakterize olmasındandır [268]. Bununla birlikte, Lambalk ve arkadaşlarının [169] yalnızca primipar ve dizigotik gebeliğe sahip hastalarla yürüttüğü çalışmasında, YÜT grubundaki hastaların gebelik sonuçlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir. Perinatal mortalite ve 29 hafta altı prematür doğum oranlarının YÜT grubunda daha yüksek bulunduğu bu çalışmada, subfertil olma durumunun olumsuz gebelik sonuçlarına katkıda bulunuyor olabileceği vurgulanmıştır. Moini ve arkadaşlarınca [251] yakın geçmişte yapılan çalışmada da, yalnızca nullipar ve dikoryonik gebeliğe sahip kadınlar çalışmaya dahil edilmiş ve YÜT grubunda preterm doğum ve perinatal mortalite oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda YÜT gebeliklerinde dikoryonisite oranı % 96.9 ve monokoryonisite oranı % 3.1 olup literatürle uyum göstermektedir [269]. Spontan ikizler içinse literatürde belirtilen monokoryonisite oranı yaklaşık %30 iken bizim çalışmamızda bu oran % 19.2 bulunmuştur. Dolayısı ile YÜT ikizlerinin bazı çalışmalarda daha olumlu gebelik sonuçları ile ilişkili olmasına neden olduğu düşünülen koryonisite faktörü, bizim çalışmamızda daha az öne çıkmaktadır. Çalışmamızda, YÜT gebeliklerinin preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi parametrelerde daha yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir. Spontan ikizlerde saptanan daha olumlu gebelik sonuçlarının bu çalışmalarla tezat oluşturması bu durumla

ilişkili olabilir. Bununla birlikte, çalışmamızda spontan ikiz gebeliklerde monokoryonisite oranının düşük bulunmasının koryonisite bilgisine ulaşılamayan hastaların %90'ın üzerinde spontan ikiz gebeliklere ait olması ve bu gebeliklerde monokoryonisite oranının yüksek olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

YÜT ikizlerinde ve spontan ikizlerde nulliparite oranı incelendiğinde, yapılan çalışmalarca pek çok kez doğrulandığı üzere [172, 177, 237, 238, 249], bizim çalışmamızda da YÜT gebeliklerinde nulliparite oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Daniel ve arkadaşlarının çalışmasında [237], paritenin gebelik sonuçlarını bağımsız olarak etkileyebilecek önemli bir değişken olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda çoklu değişken analizlerinde multiparite preterm eylem ve doğum ağırlığı üzerine koruyucu bir faktör olarak öne çıkmaktadır.

Gebelikte takip sıklığını ve yönetimini etkilemeyen kronik hastalıklar açısından iki grubu kıyasladığımızda, iki grup arasında fark bulunmadığı saptanmış olup bu istatistiksel analiz ile amaçlanan, iki grubun diğer parametreler açısından değerlendirilmesi sırasında kronik hastalık faktörünün iki grubu eşit şekilde etkileyip etkilemediğinin araştırılması olmuştur.

HEG görülme oranı YÜT ikizlerinde %8.3 iken spontan ikizlerde %14.2'dir ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Literatürde iki grup HEG açısından kıyaslanılmamış olup bu bağlamda olası etiyolojilerin aydınlatılmasına yönelik daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatürde, YÜT gebeliklerinin birinci trimester kanaması açısından artmış risk taşıdığı belirtilmektedir. Abortus imminens oranı spontan gebelikler için %20 iken, YÜT sonrası insidansı % 31.2- %36.2 olmak üzere artış göstermektedir [162, 270, 271]. Sutter ve arkadaşlarının çalışmasına göre, transfer edilen embriyo sayısının artmasıyla birinci trimester kanaması oranı artmaktadır ve bu durum ikiz gebeliklerde abortus imminens insidansındaki artışı açıklayabilir [271]. YÜT kullanılan tekiz gebeliklerin araştırıldığı çalışmalarda, birinci trimester kanamalarının olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili olduğu konusunda görüş birliği bulunmakla birlikte, YÜT ikizlerinde de durumun benzer olduğuna dair şimdiye dek bir kanıt gösterilememekte ve İVF çoğul gebeliklerinde düşük tehdidi insidansı üzerine kısıtlı bilgi bulunmaktadır. Szymusik ve arkadaşlarının yakın geçmişte yaptığı çalışmada [249] abortus imminens oranı İVF ikizlerinde % 34.8, spontan

ikizlerde %19.6 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise abortus imminens oranı İVF gebelikleri için % 10.9, spontan ikiz gebelik grubu için %10.7'dir. Bazı çalışmalarda İVF gebeliklerinde daha yüksek oranda gözlenen abortus imminens sıklığı, İVF gebeliklerinin ebeveynlerinde gözlenen belirgin anksiyete ('kıymetli gebelik') nedeniyle, bu gruptaki hastaların spontan gebelik grubu hastalarınca dikkate alınmayabilecek lekelenmelere dahi duyarlılık gösterip hastaneye başvurma gereksinimine yol açarak tanısal yanlılığa sebebiyet vermesinden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda, antenatal kanama sıklığında YÜT ikizleri ve spontan ikizler arasında fark bulunmamıştır. Literatürde, iki grup arasında antenatal kanama sıklığının incelendiği çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Daniel ve arkadaşlarının çalışmasında gebelik süresince obstetrik olmayan sebepler dışındaki herhangi bir kanama epizodu uterin kanama olarak tanımlanmış ve YÜT grubunda daha yüksek oranda görüldüğü bulunmuştur [237]. Vajinal kanamanın bizim çalışmamızda da olduğu gibi plasenta previa, abruptio plasenta gibi diğer sebeplerce açıklanamayan kanamalar olarak tanımlandığı Levy ve arkadaşlarının çalışmasında ise iki grup arasında fark gösterilmemiştir [238]. Klinisyen tarafından tanımlanmış servikal ve vajinal erozyonların sebep olduğu antenatal kanamaların dışlanması, obtetrik olmayan ve dolayısı ile olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili olmayacak durumların ayrımı açısından önem taşımaktadır. Ne yazık ki çalışmamızda veri yetersizliği nedeniyle bu ayrıma gidilememiştir.

İki grup arasında oligohidramnioz ve polihidramnioz sıklığı İİTS ayrı tutularak ve en az bir fetüste bulunması şartı aranarak değerlendirildiğinde, farkın bulunmadığı çalışmamızda görülmektedir. Daha önce, Moini ve arkadaşlarının [251] ve Adler-Levy ve arkadaşlarının [238] çalışmalarında da benzer sonuçlara ulaşılmıştır.

İUGG sıklığı açısından çalışmamızda iki grup arasında fark bulunmamakla birlikte, spontan ikiz gebeliklerdeki oranı % 3.6 iken YÜT ikiz gebeliklerinde % 0.5 oranında saptanmıştır. Daniel ve arkadaşlarının [237] çalışmasında bu oran YÜT için % 7.7, spontan gebelikler için % 2.5 bulunmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Zuppa ve arkadaşlarının [239] çalışmasında ise YÜT (ovaryen stimülasyon, İVF ve gamet intrafallopian transferi içeren) ve spontan ikiz gebelikler için bu oran sırasıyla % 13 ve % 8.5 olup istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır.

Moini ve arkadaşlarının çalışmasında [251], bizim çalışmamızda olduğu gibi İUGG sıklığı iki grup arasında benzer bulunmuştur.

İki grubu GDM açısından kıyasladığımızda YÜT ve spontan ikizler için görülme sıklığı sırasıyla %4.7 ve % 4.1 olarak bulunmuştur ve sonuçlarımız literatür ile uyum içerisindedir. Daniel ve arkadaşlarının [237] çalışmasında da bu oran YÜT gebeliklerinde %4.6 ve spontan ikiz gebeliklerde %4'tür. Pinborg et al. [172], Szymusik et al. [249], Moini et al. [251], Zaib-un-Nisa et al. [250], çalışmalarında da, iki grup arasında fark bulunmamıştır. İsrail'de Adler-Levy ve arkadaşlarının yaptığı geniş serili çalışmada [238] ise ikiz İVF gebelikleri ve ovulasyon indüksiyonu sonrası ikiz gebelikler obstetrik komplikasyonlar açısından kontrol grubu ile kıyaslanmış, maternal yaş ve nulliparite kontrolü sonrası İVF ve ovulasyon indüksiyonu gebeliklerinin gestasyonel diyabetes mellitus açısından yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir (OR:2.41, %95 GA: 1.77-3.29). Çalışmacılar bu yüksek prevelansın İVF grubunda daha yüksek olması beklenen PKOS sıklığına bağlı olabileceğini vurgulanmakla birlikte, çalışmalarında infertilite sebebi değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte, ovaryen stimülasyon sürecindeki yüksek östrojen, progesteron ve insülin büyüme faktörü düzeyleri ile karakterize hormonal çevrenin de GDM oranının spontan gebeliklere kıyasla daha yüksek olmasına katkıda bulunabileceği bu çalışmada belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda ne yazık ki hastaların vücut kitle indeksleri, infertilite etiyolojisi, aile öyküsü, önceki gebelikte makrozomik bebek öyküsü gibi risk faktörlerinin varlığı veri yetersizliği nedeniyle sorgulanamamış olup, bundan sonra yapılacak çalışmalarda bu kısıtlılıklar gözetilerek daha doğru sonuçlara ulaşılabilir.

Pek çok çalışmada da daha önce gösterildiği üzere, çalışmamızda gestasyonel hipertansiyon insidansı YÜT grubu ve spontan gebelik grubunda farklılık göstermemektedir [172, 249, 250, 267, 272, 273]. Moini ve arkadaşlarının çalışmasında [251] gestasyonel hipertansiyon hipertansif hastalıkların içinde değerlendirilmiş ve hipertansif hastalıklar açısından iki grup arasında fark bulunamamıştır. Daniel ve arkadaşlarının çalışmasında [237] ise YÜT grubunda gestasyonel hipertansiyon oranı spontan gebelik grubunun iki katıdır, ancak bu çalışmada maternal yaş ve parite düzenlemeleri yapılmamıştır. Adler-Levy ve arkadaşlarının çalışmasında [238] ise, YÜT ve spontan gebelik grupları için

gestasyonel hipertansiyon oranları sırası ile %21.5 ve %9.5 olmakla birlikte, yapılan istatistiksel testlerde çalışma grubundaki yüksek gestasyonel hipertansiyon oranlarının nulliparite ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve çoklu lojistik regresyon modellerinde İVF grubunda gestasyonel hipertansiyon için spesifik risk artışı bulunmadığı görülmüştür. Lambalk ve arkadaşlarının çalışmasında [169] ise, gebelik süresince bakılan en yüksek diyastolik kan basıncı ortalaması esas alınmış ve İVF grubunda diyastolik kan basıncının 90 mm Hg üzerinde olma insidansının %30 daha düşük olduğu görülmüştür. Yalnızca primipar gebelerin dahil edildiği ve yaş ortalamasının İVF grubunda daha yüksek olduğu bu çalışmadaki beklenmeyen sonucun, immünolojik mekanizmalarla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.

Plasenta previa oranları çalışmamızda YÜT gebeliklerinde % 3.1, spontan gebeliklerde %0.5 olarak bulunmuştur ancak istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır ($p$=0.065). Romundstad ve arkadaşlarının çalışmasında plasenta previanın İVF tekiz ve ikiz gebeliklerinde artmış oranda görüldüğüne dair güçlü kanıtlar ortaya konmuştur [227]. Halliday ve arkadaşlarının çalışmasında ise term dönemde klinik olarak anlamlı plasenta previa insidansının spontan ikizler için % 0.2, İVF ikizleri için % 0.8 olduğu gösterilmiştir [247]. Daha eski bir çalışmada bu durumun blastokistin rotasyonu olmaksızın embriyonun mekanik olarak yerleştirilmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür [274]. Chi-Hong ve arkadaşlarının çalışmasında ise bizim çalışmamızdakine benzer şekilde iki grup arasında fark bulunmamıştır [275]. Plasenta dekolmanı sıklığına bakıldığında çalışmamızda iki grup arasında fark bulunmamıştır ve bu bulgu literatürle uyum göstermektedir [177, 238, 251].

Preeklampsi ve şiddetli preeklampsi-eklampsi şeklinde iki grup halinde hastaların değerlendirildiği çalışmamızda, iki grup arasında fark bulunmamıştır. Maternal yaş ve VKİ açısından çoklu lojistik regresyon analizi yapılan bir çalışmada [251] hipertansif hastalık oranının ve maternal yaş ve parite düzenlemelerinin yapıldığı başka bir çalışmada da [172] preeklampsi riskinin İVF grubunda artmadığı gösterilmiştir. İki çalışmada daha benzer sonuçlara ulaşılmakla birlikte [250, 275] bu çalışmalarda yaş ve parite parametreleri değerlendirmede dikkate alınmamıştır. Luke ve arkadaşlarının çalışmasında ise nullipar ve İVF ikizlere sahip kadınlarda

preeklampsi sıklığı daha yüksekken multipar kadınlarda spontan yolla gebe kalan kontrol grubu ile sonuçlarının benzer olduğu gösterilmiştir [276].

Literatürdeki pek çok çalışmayla uyumlu olarak [238, 249, 251, 275], PPROM sıklığı açısından çalışmamızda da iki grup arasında fark bulunmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızda, preterm eylem YÜT gebelerinde daha sık gözlenmekle birlikte, parite dikkate alınarak düzenlemeler yapıldığında paritenin artmasıyla preterm eylemin azaldığı sonucuna varılmıştır($p$=0.002 OO:0.412 GA 0.235-0.720). Yaş, parite, koryonisite düzeltmeleri yapıldıktan sonra iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p$=0.100 OO:0.673 GA 0.432-1.047). Maternal yaşın artmasıyla preterm eylem sıklığı azalıyor gibi görünmekle birlikte etkisi istatistiksel anlamlı fark yaratmamaktadır ($p$= 0.093 OO: 0.631, GA: 0.368- 1.080). Preterm eylemin tokoliz gerektiren uterin kontraksiyonlar olarak tanımlandığı bir çalışmada [237] ve servikal kısalmanın eşlik etmesinden bağımsız prematür kontraksiyonlar olarak tanımlandığı başka bir çalışmada [249], bizim çalışmamızla benzer şekilde İVF grubunda preterm eylemin daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bununla birlikte, iki çalışmada [250, 275] gruplar arasında fark bulunmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Spontan yolla gebe kalmış hastalarca dikkate alınmayan ve hastane başvurusuyla sonuçlanmayan daha düşük şiddetteki prematür kontraksiyonların, yardımcı üreme tekniklerine başvuran ailelerin gebelikleriyle ilgili "kıymetli gebelik" algısı nedeniyle tedavi arayışına gitmeleri, YÜT grubunda preterm eylemin daha sık görülmesine katkıda bulunmuş olabilir.

Daha önce yapılan pek çok çalışmanın aksine [177, 237, 238, 244, 250, 267, 273], çalışmamızda sezaryen oranları iki grup arasında benzer bulunmuştur. YÜT gebeliklerinde sezaryen oranının daha yüksek bulunduğu çalışmalarda olası sebebin, YÜT ebeveynlerinde ve doktorlarında gözlenen yüksek anksiyete ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir [238, 250]. Bununla birlikte, sezaryen oranlarının bizim çalışmamıza benzer şekilde iki grupta da yüksek olduğu Szymusik ve arkadaşlarının çalışmasında [249], iki grup arasında sezaryen oranları açısından fark bulunmamaktadır. Sezaryen endikasyonlarına baktığımızda ise, her iki grup için de en sık endikasyon çalışmamızda malprezentasyon olarak saptanmıştır. YÜT grubunda malprezentasyon görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Daniel ve arkadaşlarının [237] ve Lambalk ve arkadaşlarının [169] çalışmasında birinci ve

ikinci fetüsün verteks prezentasyonunda olup olmaması gruplar arasında kıyaslanmış ve istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Adler-Levy ve arkadaşlarının çalışmasında ise [238], çoklu lojistik regresyon analizi ile sezaryen oranlarının GDM; GİH, maternal yaş, plasenta dekolmanı ya da neonatal faktörler gibi obstetrik komplikasyonlardan bağımsız olarak yüksek bulunduğu gösterilmiştir. Pinborg ve arkadaşlarının çalışmasında [172], elektif sezaryenler tüm sezaryenlerin %35'ini oluşturacak şekilde, elektif ve akut sezaryen oranlarının iki grup arasında benzer olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bir diğer çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde, sezaryenle doğum için en sık endikasyon, İVF grubunda %60 ve spontan gebelik grubunda % 48.6 olmak üzere fetüslerden birinin sefalik prezentasyonda olmaması şeklinde gösterilmiştir [249]. Malprezentasyon sıklığının YÜT grubunda daha yüksek bulunduğu çalışmamızda bu sonuçla karşılaşmamızda olası etkenin, YÜT grubundaki gerçekte elektif olarak yapılan sezaryen vakalarının bir kısmında endikasyon olarak malprezentasyonun tercih edilmesi olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte sezaryen oranlarının iki grupta da önemli ölçüde yüksek bulunduğu çalışmamızda, bu durumun kliniğimizde ikiz gebeliklerin doğum şekli için benimsenen yolun esas olarak sezaryen ile doğum olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Doğum haftası ve preterm doğum çalışmamızda iki grup arasında kıyaslandığında, YÜT grubunda preterm doğumun daha yüksek olduğu saptanmıştır. Logistik regresyon analizlerinde nulliparitenin preterm doğum açısından bir risk faktörü olarak öne çıktığı ancak istatistiksel anlamlılık yaratmadığı göze çarpmaktadır ($p$= 0.091, OO: 1.530 GA 0.934-2.505). Yaş, parite, koryonisite açısından düzeltmeler yapıldığında da YÜT grubunda preterm doğum daha yüksek saptanmıştır ($p$= 0.002, OO: 2.173 GA 1,352-3,493). YÜT grubundaki doğumların ağırlıklı olarak ≥34-37 hafta aralığında yoğunlaştığı ve bu aralıkta spontan gebelik grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla görüldüğü gözlenmektedir ($P$ <0.05). Literatüre baktığımızda, bizim çalışmamıza benzer şekilde Moini ve arkadaşlarının 490 gebeyle yapılmış prospektif çalışmasında [251] çok erken doğum riski YÜT grubunda daha yüksek bulunmuştur (OO 5.2, % 95 GA 2.1-12.9). Adler-Levy ve arkadaşlarının çalışmasında [238], prematürite GDM, GİH, vajinal kanama, maternal yaş, parite ya da fetal malformasyon gibi rol oynayabilecek faktörler dikkate alınarak

değerlendirilmiş ve İVF grubunda prematürite daha yüksek bulunmuştur. Daha önce başka çalışmalarda benzer sonuçlara ulaşılmakla birlikte [169, 237, 239], Pinborg ve arkadaşlarının geniş serili çalışmasında [172] prematürite oranları ve yaş ve parite düzeltmeleri yapıldıktan sonra 32 haftanın altında doğum oranları İVF/İCSİ ve spontan ikiz gebelik gruplarında benzer bulunmuştur. Helmerhost ve arkadaşlarının meta analizinde [8] 32 haftanın altındaki çok erken doğumlar YÜT grubunda % 7.0 - 10.5 ve spontan gebelik grubunda % 4.9-10.7 oranında görülmek üzere, arada fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada preterm doğum oranına baktığımızda, YÜT gebeliklerinde ve spontan gebeliklerde sırasıyla % 18.8-60 ve % 20.0-52.4 olmak üzere geniş bir aralıkta seyrettiği ve dokuz çalışmadaki rölatif riskin 1.07 (1.02- 1.13) olduğu görülmektedir. Yakın tarihte yapılan başka bir çalışmada da [249] 37 haftanın altındaki doğum oranları İVF ve spontan gebelik grubunda sırası ile % 67.4 ve %65 olup arada fark saptanmamıştır.

Daniel ve arkadaşlarının iki grup arasında doğum ağırlığı açısından birinci ve ikinci fetüsleri kıyasladığı çalışmasında [237], İVF ikiz eşlerinin spontan ikiz eşlerine kıyasla daha sık olarak 1500 gram altı ve daha seyrek 2500 gram üstü olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da Daniel ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde, spontan gebeliklerde 2500 gramın üzerinde olma oranı ve YÜT gebeliklerinde 1500 gramın altında olma oranı daha yüksek bulunmuştur. Doğum ağırlığına yaş, parite, koryonisite etkisine baktığımızda paritenin artmasının doğum ağırlığını arttırıcı etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p$=0.002, OO: 2.100, GA 1.301-3.389). Yaş, parite, koryonisite düzeltmeleri yapıldıktan sonra, ÇDDA açısından iki grup arasında fark bulunmadığı, DDA açısından iki grup arasında farkın devam ettiği saptanmıştır (sırasıyla $p$= 0.116, OO: 1,868, %95 GA 0,913-3,820 ve $p$= 0,016 OO: 1,795, %95 GA 1,14-2,83). Zuppa ve arkadaşlarının çalışmasında da İVF grubunda düşük doğum ağırlığı (<2500 gr) ve çok düşük doğum ağırlığı (≤1500 gr) oranlarının spontan gebelik grubuna kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur [239]. Pinborg ve arkadaşlarının çalışmasında [172] ise, yaş ve parite düzeltmeleri yapıldıktan sonra DDA ve ÇDDA açısından iki grup arasında fark bulunmadığı gözlenmiştir. 18.000'in üzerinde İVF ikiz gebeliğinin dahil edildiği başka bir çalışmada da sonuçlar benzerdir [152]. Helmerhost ve arkadaşlarının metaanalizinde [8], DDA için rölatif risk 1.03 (0.99- 1.08), ÇDDA için rölatif risk

0.89 (0.74- 1.07) olup, DDA rölatif riski İVF ve spontan gebelik grubunda benzer bulunmuştur.

APGAR skorları iki grup arasında kıyaslanmış, 1. ve 5. dakika APGAR skorları iki grupta benzer bulunmuştur. Birinci ve ikinci fetüslerin iki grup arasında kıyaslandığı bir çalışmada [237] ilk doğan ikiz eşinin 5. Dakika APGAR skorunun 7'nin altında olma oranı, bir diğer çalışmada ise [251] ikinci doğan ikiz eşinin 5. Dakika APGAR skorunun 7'nin altında olma oranı İVF ikizlerinde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde kıyaslama yapılan başka bir çalışmada ise [238], birinci ikiz eşleri için 1. ve 5. Dakika APGAR skorlarının İVF grubunda belirgin şekilde düşük olduğu ve bu düşüklüğün vajinal yolla doğum yapan hastalarda öne çıktığı gösterilmiştir. Zuppa ve arkadaşlarının çalışmasında [239], hafif neonatal depresyon açısından iki grup arasında fark bulunmazken ciddi neonatal depresyonun YÜT grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu, ciddi neonatal depresyon gözlenen ikiz eşleri ortalama gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı açısından kıyaslandığında ise bu parametreler açısından fark bulunmadığı gözlenmiştir. Boulet ve arkadaşlarının geniş serili çalışmasında ise [177], maternal yaş, etnik köken, eğitim durumu, gebelikte sigara kullanımı ve prenatal bakım düzeyi açısından düzeltmeler yapıldıktan sonra APGAR skorunun 5. dakikada 7'nin altında olma olasılığı YÜT grubunda daha düşük bulunmuştur (0.58; 0.43-0.80).

İntrauterin fetal kayıp oranları çalışmamızda iki grup arasında benzer bulunmuştur. Daniel ve arkadaşlarının çalışmasında [237], intrauterin fetal kayıp oranı YÜT grubunda % 5.1, spontan gebelik grubunda % 0.9 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Ancak Pinborg ve arkadaşlarının geniş serili çalışmasında [172] bizim çalışmamızdakine benzer şekilde iki grup arasında fark saptanmamıştır. Szymusik ve arkadaşlarının [249] ve Moini ve arkadaşlarının çalışmalarında [251] da bu bulgu tekrarlanmıştır.

Çalışmamızda perinatal mortalite YÜT grubunda % 3.7, spontan gebelik grubunda % 2.7 olmak üzere iki grup arasında fark saptanmamıştır ($P$ =0.733). Adler-Levy ve arkadaşlarının [238] ve Pinborg ve arkadaşlarının çalışmalarında da [172] bizim çalışmamızdakine benzer şekilde perinatal mortalite açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır. Lambalk ve arkadaşlarının çalışmasında ise [169], bütün populasyon göz önüne alındığında indüklenen ikizlerde perinatal mortalite 1.5

kat daha yüksek görülürken, yalnızca 29 haftanın üzerindeki doğumlar düşünüldüğünde iki grup arasında fark saptanmamıştır. Bu çalışmada, daha yüksek oranda gözlenen perinatal mortalitenin prematür doğumların daha sık görülmesinden kaynaklandığı belirtilmiştir. Helmerhost ve arkadaşlarının [8] meta analizinde ise, perinatal mortalite YÜT grubunda spontan gebelik grubuna göre % 40 daha az bulunmuştur. Dikoryonik ve nullipar hastalarla yakın tarihte yapılan başka bir çalışmada ise perinatal mortalite YÜT grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [251]. Çalışmacılar bu bulgunun 31 hafta altındaki doğumların YÜT grubunda daha yüksek olmasıyla ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Daha önce yapılan çok sayıda çalışma ile uyumlu olarak, çalışmamızda perinatal mortalite açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır.

YÜT grubundaki 1. ve 2. fetüslerin spontan gebelik grubundaki 1. ve 2. fetüslerle kıyaslandığı bir çalışmada [237], her iki fetüs için de neonatal yoğun bakım ünitesine kabul YÜT grubunda daha yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte aynı çalışmada hospitalizasyon süreleri ve hipoglisemi, sarılık, respiratuar bozukluklar, ortopedik dozukluklar ve nörolojik bozukluklar gibi diğer komplikasyonların sıklığı iki grup arasında benzer bulunmuştur. Benzer gestasyonel yaş ve doğum haftasındaki yenidoğanların kıyaslandığı İtalya'da yapılan bir çalışmada [239], majör neonatal hastalık YÜT grubunda spontan gebelik grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Majör neonatal hastalık respiratuar hastalık, patent duktus arteriozus, enfeksiyöz hastalıklar, anemi ve intraventriküler hemoraji olarak tanımlanmıştır). Daha yakın tarihte yapılan başka bir çalışmada ise, benzer gebelik komplikasyonları, neonatal doğum ağırlıkları ve doğum sırasındaki genel duruma rağmen, spontan ikizlerin YÜT ikizlerine kıyasla daha uzun hospitalize edildiği bulunmuştur[249]. Çalışmacılar bu durumun spontan gebeliklerde 30 hafta altındaki doğumların kısmen daha yüksek olmasına bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir.

Çalışmamızda, YÜT grubunda daha yüksek oranda görülen preterm doğum, DDA ve ÇDDA sıklığına rağmen, perinatal mortalite ve morbidite oranlarında iki grup arasında fark bulunmamaktadır. Daha önce, Mc Donald ve arkadaşlarının metaanalizinde de [178] YÜT grubunda daha yüksek oranda gözlenen preterm doğum oranına rağmen perinatal mortalite açısından iki grup arasında fark bulunmadığı ortaya koyulmuştur. Bunun nedeni, çalışmamızda YÜT grubunda

preterm doğum sıklığındaki artıştan sorumlu olan yenidoğan populasyonunun büyük oranda 34-37 hafta aralığında dünyaya gelmiş ve iyi neonatal bakımla olumlu sonuçlar alınabilecek olan yenidoğanlardan oluşması olabilir.

Literatürle uyumlu olarak [237, 239], çalışmamızda konjenital malformasyon açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır. Koryonisite ve yaş düzeltmeleri yapıldıktan sonra da iki grup arasındaki durumun devam ettiği görülmüştür. Adler-Levy ve arkadaşlarının çalışmasında [238] YÜT grubunda % 12, spontan gebelik grubunda % 7.4 olarak saptanan konjenital malformasyon sıklığı açısından, yaş ve pariteyi kapsayan çok değişkenli analiz sonrası iki grup arasında fark saptanmamıştır. Lambalk ve arkadaşlarının çalışmasında da [169] YÜT grubunda daha yüksek görülen oran maternal yaş düzeltmesi yapıldıktan sonra kaybolmuştur. Yalnızca dikoryonik gebeliklerin dahil edildiği ve maternal yaş ortalamasının iki grup arasında benzer olduğu yakın tarihli başka bir çalışmada, konjenital anomali sıklığı İVF grubunda spontan gebelik grubuna göre hafifçe artmış olmakla birlikte (sırasıyla % 4.9 ve % 2.4) aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir [249].

# 6. SONUÇLAR

Yardımcı üreme teknikleri günümüzde yaygın olarak kullanılmakta ve % 30 oranında çoğul gebelikle sonuçlanmaktadır. İkiz gebeliklerin bilinen olumsuz etkilerine ek olarak, YÜT kullanımından kaynaklanabilecek artan orandaki komplikasyonların tespiti, daha önce pek çok çalışmaya konu olmuştur. Bizim araştırmamızda da infertilite açısından bir referans merkezi olarak işlemekte olan kliniğimizin son 12 yılına ait ikiz gebelik sonuçları değerlendirilmiş ve YÜT'nin doğurabileceği olumsuz gebelik sonuçları saptanmaya çalışılmıştır. Değerlendirilen parametreler arasında yaş, dikoryonik diamniyotik gebelik ve nulliparite oranı, preterm eylem, preterm doğum, çok düşük doğum ağırlığı, düşük doğum ağırlığı ve malprezentasyon YÜT gebeliklerinde daha yüksek bulunmuştur. Karşılaştırılan parametreler üzerinde paritenin etkisine bakıldığında paritenin artmasıyla preterm eylemin azaldığı ve doğum ağırlığının arttığı sonucuna varılmıştır. Preterm doğum sıklığı üzerine de parite artışının koruyucu etkisi logistik regresyon analizi ile saptanmıştır ancak bu durum istatistiksel anlamlı değildir. HEG, abortus imminens, antenatal kanama, oligohidramnioz ve polihidramnioz, İUGG, GDM, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, plasenta previa, PPROM, sezaryenle doğum oranları, 1. ve 5. dakika APGAR skorları iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Sezaryen nedenlerine bakıldığında, malprezentasyonun YÜT gebeliklerinde daha yüksek olduğu ve malprezentasyonun her iki grup için başta gelen sezaryen nedeni olduğu bulunmuştur. Bebek doğum ağırlıkları açısından iki grup kıyaslandığında, 2500 gramın üzerindeki bebeklerin spontan yolla konsepsiyon sağlanmış gebeliklerde, 1500 gramın altındaki bebeklerin YÜT gebeliklerinde daha fazla olduğu görülmüştür. Perinatal mortalite, perinatal morbidite ve hospitalizasyon ihtiyacı gösteren yenidoğanlar arasında hospitalizasyon süresi ve konjenital malformasyon açısından iki grup arasında fark olmadığı görülmüştür.

İstatistiksel anlamlı fark gözlenen preterm eylem, preterm doğum, DDA ve ÇDDA durumları yaş, parite, koryonisite düzeltmeleri yapılarak değerlendirilmiş, preterm doğum ve DDA YÜT grubunda düzeltmelerden sonra da yüksek bulunmuştur. Preterm eylem ve ÇDDA açısından iki grup arasındaki fark bu düzeltmeleri takiben ortadan kalkmıştır.

HEG sıklığı açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamakla birlikte ($p$=0.067), spontan gebeliklerde daha yüksek oranda gözlendiği saptanmıştır. Literatürde iki grup arasında HEG oranlarını kıyaslayan bir çalışmaya rastlanamamış olup, daha geniş serili bir çalışma ile bu fark ortaya çıkarılabilir.

Abortus imminens sıklığının iki grup arasında benzer saptandığı çalışmamızda yalnızca 24. gebelik haftasını aşabilen ikizlerin bulunuyor olması nedeni ile, 24. gebelik haftasından önce birinci trimester kanamasını takiben düşük gelişmiş hastalar çalışmaya dahil edilmemiş, dolayısıyla abortus imminens açısından esas olarak vurgulanması gereken grup değerlendirmeye alınmamıştır. İki grup arasında abortus imminens sıklığını kıyaslamak için bu grup hastaların da dahil edildiği çalışmalar daha faydalı olacaktır.

Bizim çalışmamızda YÜT gebelikleri İVF bebekleri ile sınırlandırılmış, İUİ gebeliği diğer kıyaslanacak gruplara nazaran yetersiz sayıda bulunması sebebi ile çalışmaya dahil edilmemiştir. İUİ grubundaki hastaların spontan ikiz gebelik ve İVF grubundaki hastalarla kıyaslanması, embriyo kültürü sürecindeki laboratuar durumları, kültür ortamı, kriyoprezervasyon ve çözme işlemi gibi yalnızca İVF gebeliklerini etkileyen faktörleri dışlayarak bazı çalışmalarda saptanan olumsuz gebelik sonuçlarından sorumlu olabilecek subfertilite ve infertiliteye ilişkin etkenleri belirlemek konusunda fikir verecektir.

Çalışmamızda, hastaların eğitim düzeyleri, yaşadıkları yer gibi sosyodemografik özelliklerine yönelik bir kıyaslama yapılmamıştır. Preterm eylem sıklığını arttırdığı bilinen düşük sosyoekonomik düzey gibi parametreler bundan sonraki araştırmalarda irdelenerek etkileri ortaya konabilir. Hastaların infertilite etiyolojisi bilgisine ulaşamadığımız çalışmamızda, bu durum açısından kıyaslama yapılamamıştır. Belirli subfertilite/infertilite nedenlerinin ikiz gebelik seyrine etkisi (polikistik over sendromunda daha yüksek oranda görülmesi beklenen GDM gibi) daha iyi dizayn edilmiş ileriki çalışmalarda araştırılabilir. Benzer şekilde , infertilite nedeniyle daha önce alınan tedaviler, çevresel faktörler, alkol ve sigara gibi riskli davranışlar gibi doğum defekti riskini arttırabilecek pek çok parametre dikkate alınmamıştır. Bu faktörlerin de göz önünde bulundurulduğu ve daha ileri yaşta bulgu verecek diğer doğumsal defektlerin saptanabilmesi açısından ileri yaştaki çocukların

çalışmaya dahil edildiği yayınlar İVF ikizlerinde konjenital defektler konusunda daha yol gösterici olacaktır.

Yalnızca 24. Haftadan sonra doğumu gerçekleşen hastaların dahil edildiği çalışmamızda, daha erken haftalarda terminasyon ile sonlandırılan ya da spontan düşük sonucu kaybedilen gebeliklerdeki konjenital malformasyon sıklığı değerlendirilememiştir. Gerçek prevelansın saptanabilmesi için bu gebeliklerin de dahil edildiği çalışmalar daha anlamlı olacaktır.

Embriyo kalitesinin özellikle gebeliğin devamı üzerindeki bilinen etkisine rağmen, YÜT gebeliklerinin embriyo kalitesi göz önünde bulundurularak sınıflandırılması ve spontan gebeliklerle maternal ve fetal sonuçlar açısından kıyaslanması antenatal dönemde embriyo kalitesinin etkilerine ışık tutmuş olacaktır.

YÜT ile oluşmuş tekiz gebeliklerde, kaybolan ikiz eşi fenomeninin olumsuz gebelik sonuçlarına katkısı olduğu düşünülmektedir. İkiz gebelerdeki benzer faktörlerin ortaya koyulabilmesi için redüksiyon sonrası (spontan ya da elektif) ikizlerin saptanarak redüksiyon olmaksızın ikiz gebeliği bulunan hastalar ile gebelik sonuçlarının kıyaslandığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Prospektif ve iyi dizayn edilecek çalışmalarla bu kısıtlılığın önüne geçilebilir.

Daha önce değinildiği gibi, tek embriyo transferi günümüzde yaygınlaşmaktadır. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda çoklu embriyo transferinin yasal olarak uygulanabildiği ileri yaştaki kadınların ikiz gebelik sonrası obstetrik ve neonatal sonuçları, benzer yaş grubundaki spontan ikiz gebeliği bulunan kadınların obstetrik ve neonatal sonuçlarıyla kıyaslanarak, gebelik sürecinin takibi ve dikkat edilecek noktalar konusunda fikir sahibi olunabilir. Zira YÜT ikizlerinin ileri yaş gebeliklerde daha sık görülmesi beklenmekte ve bu hasta popülasyonuna spesifik olarak yapılacak çalışmalar önem taşımaktadır.

# ÖZET

Artan maternal yaş ile birlikte YÜT, özellikle İVF dünya genelinde artan sayıda gözlenen çoğul gebeliklere katkıda bulunmaktadır. Çoğul gebeliklerin postterm gebelik ve makrozomi dışında gebeliğin hemen hemen bütün potansiyel komplikasyonları ile yakından ilişkili olması nedeniyle, günümüzde özellikle ikiden fazla sayıdaki çoğul gebelikler başarıdan ziyade komplikasyon olarak karşılanmaktadır. İkiz gebeliğin bilinen risk faktörleri dışında YÜT uygulamalarının ikiz gebelikler üzerine ne şekilde etki gösterdiği daha önce pek çok çalışmaya konu olmuştur. Ancak, bu çalışmalardaki sonuçlar farklılık göstermektedir. Yayınlanan bazı çalışmalarda İVF gebeliklerinde daha kötü maternal ve neonatal sonuçlar gösterilmekle birlikte, diğerlerinde fark gösterilmemiş hatta bu grupta neonatal sonuçların daha iyi olduğu belirtilmiştir. YÜT ikizlerinde karşılaşılan ek obstetrik problemlerin belirlenerek altta yatan mekanizmaların incelenmesi ve hastaya doğru danışmanlık verilebilmesi için bu konuda görüş birliği sağlanması önem taşımaktadır. Çalışmamızda, İVF sonrası oluşan ikiz gebeliklerde gebelik seyrinin, doğum şeklinin, yenidoğanın doğum sonrası durumunun ve komplikasyonlarının spontan ikizlerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Retrospektif olarak dizayn edilen çalışmamıza Ocak 2000- Ekim 2012 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı (üçüncü basamak sağlık merkezi) bünyesinde 24. gebelik haftasını aşarak doğum yapmış ikiz gebeliği bulunan 389 kadın dahil edilmiştir. Çalışma grubunda temel olarak İCSİ kullanılmak üzere YÜT ile ikiz gebelik sağlanmış 192 hasta, kontrol grubunda spontan yolla ikiz gebelik sağlanmış 197 hasta ile çalışılmıştır. Koryonisite bilgilerine ulaşılamamış, redüksiyon yapılmış ve yakın takip gerektiren kronik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Benzer antenatal bakıma tabi tutulan hastalar, maternal yaş, parite, koryonisite, hiperemezis gravidarum, abortus imminens, antenatal kanama, oligohidramnioz, polihidramnioz, intrauterin gelişme geriliği, gestasyonel diyabetes mellitus, plasenta previa, plasenta dekolmanı, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, şiddetli preeklampsi ve eklampsi, preterm prematür membran ruptürü, intrauterin fetal kayıp, preterm eylem, doğumdaki gebelik haftası, doğum şekli, doğumu sezaryenle gerçekleşen hastalarda sezaryen nedeni, yenidoğan doğum ağırlıkları, APGAR skorları, yenidoğanda konjenital

anomali sıklığı, perinatal mortalite, perinatal morbidite, hospitalizasyon gereksinimi olan yenidoğanlar arasında hospitalizasyon süresi açısından kıyaslanmıştır. Yenidoğanda konjenital anomali sıklığı, perinatal mortalite, perinatal morbidite, hospitalizasyon gereksinimi olan yenidoğanlar arasında hospitalizasyon süresi kıyaslanırken son 4 yılın verilerine ulaşılabilmesi nedeniyle 2009-2012 arasında doğmuş 136'sı YÜT grubuna, 112'si spontan gruba dahil olan 248 yenidoğan değerlendirilmiştir. Hasta bilgilerine dosyaları incelenerek ve elektronik bir veritabanından bilgileri taranarak ulaşılmıştır.

Maternal yaş ortancası, dikoryonik diamniyotik gebelik, nulliparite, preterm eylem, preterm doğum, malprezentasyon ve 1500 gram altı ve 2500 gr altı doğum ağırlığı YÜT gebeliklerinde daha sık gözlenirken, HEG, abortus imminens, ikinci trimester kanaması, polihidramnioz, oligohidramnioz, İUGG, GDM, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, PPROM, plasenta previa, plasenta dekolmanı, sezaryenle doğum oranları ve 1. ve 5. dakika APGAR skorları, intrauterin fetal kayıp, perinatal mortalite, morbidite, konjenital malformasyon ve hospitalizasyon süresi iki grup arasında benzer bulunmuştur. İstatistiksel anlamlı fark gözlenen parametreler, logistik regresyon analizi ile tekrar değerlendirilmiş ve yaş, parite, koryonisite etkilerine bakılmıştır. Paritenin artmasıyla preterm eylem ve preterm doğum sıklığının azaldığı, doğum ağırlığının ise istatistiksel anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Yaş, parite, koryonisite açısından düzeltmeler yapıldığında DDA ve preterm doğum oranlarının YÜT grubundaki yüksekliği devam etmekle birlikte, ÇDDA ve preterm eylem oranları iki grup arasında benzer bulunmuştur.

YÜT ikiz gebelikleri, perinatal mortalite ve morbiditeden en yüksek oranda sorumlu tutulan preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı açısından yüksek riskli bulunmuştur. Bununla birlikte çalışmamızda perinatal mortalite ve morbidite açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır. Bundan sonra yapılacak prospektif ve iyi dizayn edilmiş çalışmalarla, değerlendirilen her parametre için risk faktörleri ayrı ayrı ele alınarak YÜT'nden kaynaklanabilecek olumsuzluklar daha net olarak ortaya konabilir. Bu bağlamda, tek embriyo transferinin uygun olduğu spesifik grubun belirlenmesi mümkün olacaktır.

**Anahtar sözcükler:** Yardımcı üreme teknikleri, İCSİ, ikiz gebelik, spontan ikiz gebelik, perinatal sonuçlar, maternal sonuçlar

## SUMMARY

Twin pregnancies comprise an increasing proportion of the total pregnancies due to the expanded use of fertility treatments and older maternal age at childbirth. Multiple gestation is associated with higher rates of almost every potential complication of pregnancy, with the exceptions of postterm pregnancy and macrosomia so that twin pregnancies are accepted as complications rather than success. Apart from the risk factors associated with twin pregnancies, studies are conducted in order to manifest the effects of assisted reproductive technology (ART) on twin pregnancies. However, research on multiples is not so unequivocal. Some published studies show worse maternal and neonatal outcome in invitro fertilization (IVF) pregnancies, other demonstrate no differences or even better neonatal results in that group. The additional obstetrical problems associated with twins after ART should be investigated in order to manifest the responsible mechanisms and it is important to reach a consensus for accurate patient consulting. The aim of this study was to analyze the course of twin pregnancies after IVF, the way of delivery, the condition of the newborns and their complications after delivery and to compare them with a group of spontaneous twins.

In our retrospective study, from January 1,2000, to October 31, 2012, 387 women with twin pregnancies who delivered at ≥24 weeks' gestation in Ankara University Faculty of Medicine which is a tertiary care center, were included. The study group comprised 192 ART-conceived (mostly with ICSI) twin pregnancies, and 197 naturally conceived twin pregnancies as control. Those with the lack of chorionicity data, who were reduced and who has a chronic disease that is not under control, were excluded. Two groups with similar antenatal care were compared in terms of maternal age, parity, chorionicity, hyperemesis gravidarum (HEG), imminent abortion, antenatal bleeding, oligohydramnios, polyhydramnios, intrauterin growth retardation (IUGR), gestational diabetes mellitus (GDM), placenta previa, placental abruption, gestational hypertension, preeclampsia, severe preeclampsia and eclampsia, premature preterm rupture of membranes (PPROM), intrauterin fetal demise, imminent premature delivery, gestational age at birth, mode of delivery, the indications for patients with c-section, the birtweights of newborns, APGAR scores of newborns, congenital malformation of newborns, perinatal mortality, perinatal

morbidity and duration of hospitalization when it is required. We could reach the data of congenital malformation of newborns, perinatal mortality, perinatal morbidity and duration of hospitalization when it is required between 2009 and 2012 and compared the newborns between two groups which consisted 136 newborns after ART and 112 spontaneously conceived newborns. We carefully reviewed all maternal and neonatal records from patient's history forms and from an electronic database system.

The median of maternal age, dichorionic diamniotic pregnancies, nulliparity, imminent preterm birth, preterm birth, malpresentation , low birth weight and very low birth weight were more often diagnosed in ART pregnancies while there were no difference between two groups in HEG, imminent abortion, antenatal bleeding, polyhidramnios, oligohydramnios, IUGR, GDM, gestational hypertension, preeclampsia, PPROM, placenta previa, placental abruption, mode of delivery, APGAR scores, intrauterin fetal demise, perinatal mortality, perinatal morbidity, congenital malformation and duration of hospitalization. The risk factors including maternal age, parity and chorionicity were determined with logistic regression analysis for the parameters with statistically significant difference. It is observed that increased parity is associated with decreased imminent preterm birth and preterm birth, while it is associated with incresed birth weight. After controlling for maternal age, parity and chorionicity, we demonstrated that twin pregnancies conceived with the assistance of ART are at increased risk for low birth weight and preterm birth while the incidence of very low birth weight and imminent preterm birth is similar between two groups.

We showed that twin pregnancies after ART are associated with increased risk of preterm birth and low birth weight, the two parameters mostly influence perinatal mortality and morbidity. However, no difference was determined in perinatal mortality and morbidity between two groups in our study. Prospective and well-designed studies are needed in order to manifest the adverse effects related to ART with controlling the risk factors associated with each parameter separately. In this respect, it can be achieved to determine a spesific group which is reasonable for single embryo transfer.

**Key words:** Assisted reproductive technogy, ICSI, twin pregnancy, spontaneous twin pregnancy, perinatal outcome, maternal outcome

## KAYNAKLAR


1. Luke, B., *The changing pattern of multiple births in the United States: maternal and infant characteristics, 1973 and 1990.* Obstet Gynecol, 1994. **84**(1): p. 101-6.
2. Russell, R.B., et al., *The changing epidemiology of multiple births in the United States.* Obstet Gynecol, 2003. **101**(1): p. 129-35.
3. Nyboe Andersen, A., et al., *Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE: ESHRE. The European IVF Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE).* Hum Reprod, 2009. **24**(6): p. 1267-87.
4. Cameron, A.H., et al., *The value of twin surveys in the study of malformations.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1983. **14**(5): p. 347-56.
5. Spellacy, W.N., A. Handler, and C.D. Ferre, *A case-control study of 1253 twin pregnancies from a 1982-1987 perinatal data base.* Obstet Gynecol, 1990. **75**(2): p. 168-71.
6. Chauhan, S.P., et al., *Twins: prevalence, problems, and preterm births.* Am J Obstet Gynecol, 2010. **203**(4): p. 305-15.
7. Roberts, W.E., et al., *The incidence of preterm labor and specific risk factors.* Obstet Gynecol, 1990. **76**(1 Suppl): p. 85S-89S.
8. Helmerhorst, F.M., et al., *Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies.* BMJ, 2004. **328**(7434): p. 261.
9. Jackson, R.A., et al., *Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis.* Obstet Gynecol, 2004. **103**(3): p. 551-63.
10. Verstraelen, H., et al., *Preterm birth in twins after subfertility treatment: population based cohort study.* BMJ, 2005. **331**(7526): p. 1173.
11. Isaksson, R., M. Gissler, and A. Tiitinen, *Obstetric outcome among women with unexplained infertility after IVF: a matched case-control study.* Hum Reprod, 2002. **17**(7): p. 1755-61.
12. Yayla M, B.Y., *Çok merkezli çoğul gebelik çalışması 1- Epidemiyoloji.* Perinatoloji Dergisi, 2008. **16**(1): p. 1-8.

13. Dodd, J.M. and C.A. Crowther, *Specialised antenatal clinics for women with a multiple pregnancy for improving maternal and infant outcomes.* Cochrane Database Syst Rev, 2012. **8**: p. CD005300.
14. Souter, V.L., et al., *A case of true hermaphroditism reveals an unusual mechanism of twinning.* Hum Genet, 2007. **121**(2): p. 179-85.
15. Martin JA, H.B., Ventura SJ, et al. , *Births: Final data for 2009.* Natl Vital Stat Rep 2009, 2009. **http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr60/nvsr60_01.pdf (Accessed on November 29, 2011).**
16. Schieve, L.A., et al., *Estimation of the contribution of non-assisted reproductive technology ovulation stimulation fertility treatments to US singleton and multiple births.* Am J Epidemiol, 2009. **170**(11): p. 1396-407.
17. Practice Committee of American Society for Reproductive, M., *Multiple gestation associated with infertility therapy: an American Society for Reproductive Medicine Practice Committee opinion.* Fertil Steril, 2012. **97**(4): p. 825-34.
18. Nygren, K.G., et al., *International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) world report: assisted reproductive technology 2003.* Fertil Steril, 2011. **95**(7): p. 2209-22, 2222 e1-17.
19. Moayeri, S.E., et al., *Risk of monozygotic twinning with blastocyst transfer decreases over time: an 8-year experience.* Fertil Steril, 2007. **87**(5): p. 1028-32.
20. MG., B., in *The Biology of Twinning in Man*. 1970: Oxford, UK. Clarendon Press.
21. Hoekstra, C., et al., *Dizygotic twinning.* Hum Reprod Update, 2008. **14**(1): p. 37-47.
22. Nylander, P.P., *The factors that influence twinning rates.* Acta Genet Med Gemellol (Roma), 1981. **30**(3): p. 189-202.
23. Reddy, U.M., A.M. Branum, and M.A. Klebanoff, *Relationship of maternal body mass index and height to twinning.* Obstet Gynecol, 2005. **105**(3): p. 593-7.
24. Basso, O., et al., *Risk of twinning as a function of maternal height and body mass index.* JAMA, 2004. **291**(13): p. 1564-6.
25. Steinman, G., *Can the chance of having twins be modified by diet?* Lancet, 2006. **367**(9521): p. 1461-2.

26. Khamsi, F., S. Roberge, and J. Wong, *Novel demonstration of a physiologic/pharmacologic role of insulin-like growth factor-1 in ovulation in rats and action on cumulus oophorus.* Endocrine, 2001. **14**(2): p. 175-80.
27. Muggli, E.E. and J.L. Halliday, *Folic acid and risk of twinning: a systematic review of the recent literature, July 1994 to July 2006.* Med J Aust, 2007. **186**(5): p. 243-8.
28. Vollset, S.E., et al., *Folate supplementation and twin pregnancies.* Epidemiology, 2005. **16**(2): p. 201-5.
29. Czeizel, A.E., J. Metneki, and I. Dudas, *The higher rate of multiple births after periconceptional multivitamin supplementation: an analysis of causes.* Acta Genet Med Gemellol (Roma), 1994. **43**(3-4): p. 175-84.
30. Li, Z., et al., *Folic acid supplements during early pregnancy and likelihood of multiple births: a population-based cohort study.* Lancet, 2003. **361**(9355): p. 380-4.
31. Chasen, S.T. and F.A. Chervenak, *What is the relationship between the universal use of ultrasound, the rate of detection of twins, and outcome differences?* Clin Obstet Gynecol, 1998. **41**(1): p. 66-77.
32. Ewigman, B.G., et al., *Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. RADIUS Study Group.* N Engl J Med, 1993. **329**(12): p. 821-7.
33. Saari-Kemppainen, A., et al., *Ultrasound screening and perinatal mortality: controlled trial of systematic one-stage screening in pregnancy. The Helsinki Ultrasound Trial.* Lancet, 1990. **336**(8712): p. 387-91.
34. Waldenstrom, U., et al., *Effects of routine one-stage ultrasound screening in pregnancy: a randomised controlled trial.* Lancet, 1988. **2**(8611): p. 585-8.
35. *ACOG educational bulletin. Special problems of multiple gestation. Number 253, November 1998 (Replaces Number 131, August 1989). American College of Obstetricians and Gynecologists.* Int J Gynaecol Obstet, 1999. **64**(3): p. 323-33.
36. Newman, R.B. and J.M. Ellings, *Antepartum management of the multiple gestation: the case for specialized care.* Semin Perinatol, 1995. **19**(5): p. 387-403.

37. (RCOG)., R.C.o.O.a.G. *Management of monochorionic twin pregnancy. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2008 Dec. 13*
38. Dickey, R.P., et al., *Spontaneous reduction of multiple pregnancy: incidence and effect on outcome.* Am J Obstet Gynecol, 2002. **186**(1): p. 77-83.
39. Spencer, K., I. Staboulidou, and K.H. Nicolaides, *First trimester aneuploidy screening in the presence of a vanishing twin: implications for maternal serum markers.* Prenat Diagn, 2010. **30**(3): p. 235-40.
40. Chasen, S.T., et al., *Does a "vanishing twin" affect first-trimester biochemistry in Down syndrome risk assessment?* Am J Obstet Gynecol, 2006. **195**(1): p. 236-9.
41. Misra, D.P. and C.V. Ananth, *Infant mortality among singletons and twins in the United States during 2 decades: effects of maternal age.* Pediatrics, 2002. **110**(6): p. 1163-8.
42. Taylor, M.J., *The management of multiple pregnancy.* Early Hum Dev, 2006. **82**(6): p. 365-70.
43. Matias, A., G.B. La Sala, and I. Blickstein, *Early loss rates of entire pregnancies after assisted reproduction are lower in twin than in singleton pregnancies.* Fertil Steril, 2007. **88**(5): p. 1452-4.
44. Dube, J., L. Dodds, and B.A. Armson, *Does chorionicity or zygosity predict adverse perinatal outcomes in twins?* Am J Obstet Gynecol, 2002. **186**(3): p. 579-83.
45. Sebire, N.J., et al., *The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies.* Br J Obstet Gynaecol, 1997. **104**(10): p. 1203-7.
46. Adegbite, A.L., et al., *Neuromorbidity in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight.* Am J Obstet Gynecol, 2004. **190**(1): p. 156-63.
47. Leduc, L., L. Takser, and D. Rinfret, *Persistance of adverse obstetric and neonatal outcomes in monochorionic twins after exclusion of disorders unique to monochorionic placentation.* Am J Obstet Gynecol, 2005. **193**(5): p. 1670-5.

48. Hack, K.E., et al., *Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study.* BJOG, 2008. **115**(1): p. 58-67.
49. Ortibus, E., et al., *The pregnancy and long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic diamniotic twin gestations: a multicenter prospective cohort study from the first trimester onward.* Am J Obstet Gynecol, 2009. **200**(5): p. 494 e1-8.
50. Acosta-Rojas, R., et al., *Twin chorionicity and the risk of adverse perinatal outcome.* Int J Gynaecol Obstet, 2007. **96**(2): p. 98-102.
51. Glinianaia, S.V., et al., *Stillbirth and neonatal mortality in monochorionic and dichorionic twins: a population-based study.* Hum Reprod, 2011. **26**(9): p. 2549-57.
52. McPherson, J.A., et al., *Impact of chorionicity on risk and timing of intrauterine fetal demise in twin pregnancies.* Am J Obstet Gynecol, 2012. **207**(3): p. 190 e1-6.
53. Beasley, E., et al., *Monoamniotic twins: case series and proposal for antenatal management.* Obstet Gynecol, 1999. **93**(1): p. 130-4.
54. Allen, V.M., et al., *Management of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systematic review of the literature.* BJOG, 2001. **108**(9): p. 931-6.
55. Shetty, A. and A.P. Smith, *The sonographic diagnosis of chorionicity.* Prenat Diagn, 2005. **25**(9): p. 735-9.
56. Lee, Y.M., et al., *Antenatal sonographic prediction of twin chorionicity.* Am J Obstet Gynecol, 2006. **195**(3): p. 863-7.
57. Wan, J.J., et al., *Current practices in determining amnionicity and chorionicity in multiple gestations.* Prenat Diagn, 2011. **31**(1): p. 125-30.
58. Wood, S.L., et al., *Evaluation of the twin peak or lambda sign in determining chorionicity in multiple pregnancy.* Obstet Gynecol, 1996. **88**(1): p. 6-9.
59. Kurtz, A.B., et al., *Twin pregnancies: accuracy of first-trimester abdominal US in predicting chorionicity and amnionicity.* Radiology, 1992. **185**(3): p. 759-62.
60. Carroll, S.G., et al., *Prediction of chorionicity in twin pregnancies at 10-14 weeks of gestation.* BJOG, 2002. **109**(2): p. 182-6.

61. Townsend, R.R., G.F. Simpson, and R.A. Filly, *Membrane thickness in ultrasound prediction of chorionicity of twin gestations.* J Ultrasound Med, 1988. **7**(6): p. 327-32.
62. D'Alton, M.E. and D.K. Dudley, *The ultrasonographic prediction of chorionicity in twin gestation.* Am J Obstet Gynecol, 1989. **160**(3): p. 557-61.
63. American College of, O. and Gynecologists, *ACOG Practice Bulletin No. 27: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities.* Obstet Gynecol, 2001. **97**(5 Pt 1): p. suppl 1-12.
64. Meyers, C., et al., *Aneuploidy in twin gestations: when is maternal age advanced?* Obstet Gynecol, 1997. **89**(2): p. 248-51.
65. Wald, N.J. and S. Rish, *Prenatal screening for Down syndrome and neural tube defects in twin pregnancies.* Prenat Diagn, 2005. **25**(9): p. 740-5.
66. Spencer, K., et al., *Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience.* BJOG, 2003. **110**(3): p. 281-6.
67. Chasen, S.T., et al., *First-trimester risk assessment for trisomies 21 and 18 in twin pregnancy.* Am J Obstet Gynecol, 2007. **197**(4): p. 374 e1-3.
68. Sebire, N.J., et al., *Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome.* Hum Reprod, 2000. **15**(9): p. 2008-10.
69. Maymon, R., et al., *Current concepts of Down syndrome screening tests in assisted reproduction twin pregnancies: another double trouble.* Prenat Diagn, 2005. **25**(9): p. 746-50.
70. Campana, M.A. and M.M. Roubicek, *Maternal and neonatal variables in twins: an epidemiological approach.* Acta Genet Med Gemellol (Roma), 1996. **45**(4): p. 461-9.
71. Chen, C.J., et al., *Perinatal mortality and prevalence of major congenital malformations of twins in Taipei city.* Acta Genet Med Gemellol (Roma), 1992. **41**(2-3): p. 197-203.

72. Sperling, L., et al., *Detection of chromosomal abnormalities, congenital abnormalities and transfusion syndrome in twins.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2007. **29**(5): p. 517-26.
73. Bahtiyar, M.O., et al., *Prevalence of congenital heart defects in monochorionic/diamniotic twin gestations: a systematic literature review.* J Ultrasound Med, 2007. **26**(11): p. 1491-8.
74. Glinianaia, S.V., J. Rankin, and C. Wright, *Congenital anomalies in twins: a register-based study.* Hum Reprod, 2008. **23**(6): p. 1306-11.
75. Weber, M.A. and N.J. Sebire, *Genetics and developmental pathology of twinning.* Semin Fetal Neonatal Med, 2010. **15**(6): p. 313-8.
76. Winkler, N., et al., *The imaging spectrum of conjoined twins.* Ultrasound Q, 2008. **24**(4): p. 249-55.
77. Rustico, M.A., et al., *Managing twins discordant for fetal anomaly.* Prenat Diagn, 2005. **25**(9): p. 766-71.
78. Dias, T., et al., *Systematic labeling of twin pregnancies on ultrasound.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2011. **38**(2): p. 130-3.
79. Weingertner, A.S., et al., *Clinical and placental characteristics in four new cases of twin anemia-polycythemia sequence.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2010. **35**(4): p. 490-4.
80. Garite, T.J., et al., *Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants.* Am J Obstet Gynecol, 2004. **191**(3): p. 700-7.
81. Hamilton, E.F., et al., *How small is too small in a twin pregnancy?* Am J Obstet Gynecol, 1998. **179**(3 Pt 1): p. 682-5.
82. Hartley, R.S., J. Hitti, and I. Emanuel, *Size-discordant twin pairs have higher perinatal mortality rates than nondiscordant pairs.* Am J Obstet Gynecol, 2002. **187**(5): p. 1173-8.
83. Blickstein, I. and L.G. Keith, *Neonatal mortality rates among growth-discordant twins, classified according to the birth weight of the smaller twin.* Am J Obstet Gynecol, 2004. **190**(1): p. 170-4.
84. Amaru, R.C., et al., *Is discordant growth in twins an independent risk factor for adverse neonatal outcome?* Obstet Gynecol, 2004. **103**(1): p. 71-6.

85. Branum, A.M. and K.C. Schoendorf, *The effect of birth weight discordance on twin neonatal mortality.* Obstet Gynecol, 2003. **101**(3): p. 570-4.
86. Yinon, Y., et al., *Growth restriction as a determinant of outcome in preterm discordant twins.* Obstet Gynecol, 2005. **105**(1): p. 80-4.
87. Demissie, K., et al., *Fetal and neonatal mortality among twin gestations in the United States: the role of intrapair birth weight discordance.* Obstet Gynecol, 2002. **100**(3): p. 474-80.
88. Kingdom, J.C., O. Nevo, and K.E. Murphy, *Discordant growth in twins.* Prenat Diagn, 2005. **25**(9): p. 759-65.
89. Grennert, L., P.H. Persson, and G. Gennser, *Intrauterine growth of twins judged by BPD measurements.* Acta Obstet Gynecol Scand Suppl, 1978. **78**: p. 28-32.
90. Grumbach, K., et al., *Twin and singleton growth patterns compared using US.* Radiology, 1986. **158**(1): p. 237-41.
91. Alexander, G.R., et al., *What are the fetal growth patterns of singletons, twins, and triplets in the United States?* Clin Obstet Gynecol, 1998. **41**(1): p. 114-25.
92. Cameron, A.H., *The Birmingham twin survey.* Proc R Soc Med, 1968. **61**(3): p. 229-34.
93. Breathnach, F.M., et al., *Definition of intertwin birth weight discordance.* Obstet Gynecol, 2011. **118**(1): p. 94-103.
94. Miller, J., S.P. Chauhan, and A.Z. Abuhamad, *Discordant twins: diagnosis, evaluation and management.* Am J Obstet Gynecol, 2012. **206**(1): p. 10-20.
95. Chittacharoen, A., P. Leelapattana, and R. Rangsiprakarn, *Prediction of discordant twins by real-time ultrasonography combined with umbilical artery velocimetry.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2000. **15**(2): p. 118-21.
96. Gonzalez-Quintero, V.H., et al., *Antenatal factors associated with significant birth weight discordancy in twin gestations.* Am J Obstet Gynecol, 2003. **189**(3): p. 813-7.
97. Fick, A.L., et al., *Unequal placental sharing and birth weight discordance in monochorionic diamniotic twins.* Am J Obstet Gynecol, 2006. **195**(1): p. 178-83.
98. Russell, Z., R.A. Quintero, and E.V. Kontopoulos, *Intrauterine growth restriction in monochorionic twins.* Semin Fetal Neonatal Med, 2007. **12**(6): p. 439-49.

99. Knuppel, R.A., et al., *Intrauterine fetal death in twins after 32 weeks of gestation.* Obstet Gynecol, 1985. **65**(2): p. 172-5.
100. Barigye, O., et al., *High risk of unexpected late fetal death in monochorionic twins despite intensive ultrasound surveillance: a cohort study.* PLoS Med, 2005. **2**(6): p. e172.
101. Devoe, L.D. and D.J. Ware, *Antenatal assessment of twin gestation.* Semin Perinatol, 1995. **19**(5): p. 413-23.
102. Patkos, P., et al., *Factors influencing nonstress test results in multiple gestations.* Am J Obstet Gynecol, 1986. **154**(5): p. 1107-8.
103. Lodeiro, J.G., et al., *Fetal biophysical profile in twin gestations.* Obstet Gynecol, 1986. **67**(6): p. 824-7.
104. Kilby, M.D., A. Govind, and P.M. O'Brien, *Outcome of twin pregnancies complicated by a single intrauterine death: a comparison with viable twin pregnancies.* Obstet Gynecol, 1994. **84**(1): p. 107-9.
105. Pharoah, P.O., *Causal hypothesis for some congenital anomalies.* Twin Res Hum Genet, 2005. **8**(6): p. 543-50.
106. Benirschke, K., *Intrauterine death of a twin: mechanisms, implications for surviving twin, and placental pathology.* Semin Diagn Pathol, 1993. **10**(3): p. 222-31.
107. Karageyim Karsidag, A.Y., et al., *Brain damage to the survivor within 30 min of co-twin demise in monochorionic twins.* Fetal Diagn Ther, 2005. **20**(2): p. 91-5.
108. Ong, S.S., et al., *Prognosis for the co-twin following single-twin death: a systematic review*. BJOG, 2006. **113**(9): p. 992-8.
109. Sibai, B.M., et al., *Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units.* Am J Obstet Gynecol, 2000. **182**(4): p. 938-42.
110. Jacquemyn, Y., et al., *A matched cohort comparison of the outcome of twin versus singleton pregnancies in Flanders, Belgium.* Twin Res, 2003. **6**(1): p. 7-11.
111. Ballabh, P., et al., *Neonatal outcome of triplet versus twin and singleton pregnancies: a matched case control study.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2003. **107**(1): p. 28-36.

112. Hsu, C.D., et al., *Maternal serum uric acid levels in preeclamptic women with multiple gestations.* Am J Perinatol, 1997. **14**(10): p. 613-7.
113. Gibson, J.L., et al., *Prediction of preterm delivery in twin pregnancy: a prospective, observational study of cervical length and fetal fibronectin testing.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2004. **23**(6): p. 561-6.
114. Wennerholm, U.B., et al., *Fetal fibronectin, endotoxin, bacterial vaginosis and cervical length as predictors of preterm birth and neonatal morbidity in twin pregnancies.* Br J Obstet Gynaecol, 1997. **104**(12): p. 1398-404.
115. Goldenberg, R.L., et al., *The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network.* Am J Obstet Gynecol, 1996. **175**(4 Pt 1): p. 1047-53.
116. Singer, E., et al., *Accuracy of fetal fibronectin to predict preterm birth in twin gestations with symptoms of labor.* Obstet Gynecol, 2007. **109**(5): p. 1083-7.
117. Conde-Agudelo, A., et al., *Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis.* Am J Obstet Gynecol, 2010. **203**(2): p. 128 e1-12.
118. Lim, A.C., et al., *Cervical length measurement for the prediction of preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2011. **38**(1): p. 10-7.
119. Fuchs, I., et al., *Sonographic measurement of cervical length in twin pregnancies in threatened preterm labor.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2004. **23**(1): p. 42-5.
120. Fox, N.S., et al., *Prediction of spontaneous preterm birth in asymptomatic twin pregnancies with the use of combined fetal fibronectin and cervical length.* Am J Obstet Gynecol, 2009. **201**(3): p. 313 e1-5.
121. Crowther, C.A. and S. Han, *Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy.* Cochrane Database Syst Rev, 2010(7): p. CD000110.
122. Sciscione, A.C., *Maternal activity restriction and the prevention of preterm birth.* Am J Obstet Gynecol, 2010. **202**(3): p. 232 e1-5.

123. Dor, J., et al., *Elective cervical suture of twin pregnancies diagnosed ultrasonically in the first trimester following induced ovulation.* Gynecol Obstet Invest, 1982. **13**(1): p. 55-60.
124. Newman, R.B., et al., *Effect of cerclage on obstetrical outcome in twin gestations with a shortened cervical length.* Am J Obstet Gynecol, 2002. **186**(4): p. 634-40.
125. Yamasmit, W., et al., *Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy.* Cochrane Database Syst Rev, 2012. **9**: p. CD004733.
126. Bianco, A.T., et al., *The clinical outcome of preterm premature rupture of membranes in twin versus singleton pregnancies.* Am J Perinatol, 1996. **13**(3): p. 135-8.
127. Mercer, B.M., et al., *Clinical characteristics and outcome of twin gestation complicated by preterm premature rupture of the membranes.* Am J Obstet Gynecol, 1993. **168**(5): p. 1467-73.
128. Jacquemyn, Y., et al., *Twin versus singleton pregnancy and preterm prelabour rupture of the membranes.* Clin Exp Obstet Gynecol, 2003. **30**(2-3): p. 99-102.
129. Trentacoste, S.V., et al., *Outcomes of preterm premature rupture of membranes in twin pregnancies.* J Matern Fetal Neonatal Med, 2008. **21**(8): p. 555-7.
130. Donovan, E.F., et al., *Outcomes of very low birth weight twins cared for in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network's intensive care units.* Am J Obstet Gynecol, 1998. **179**(3 Pt 1): p. 742-9.
131. Hashimoto, L.N., et al., *Effects of antenatal glucocorticoids on outcomes of very low birth weight multifetal gestations.* Am J Obstet Gynecol, 2002. **187**(3): p. 804-10.
132. Blickstein, I., et al., *Plurality-dependent risk of respiratory distress syndrome among very-low-birth-weight infants and antepartum corticosteroid treatment.* Am J Obstet Gynecol, 2005. **192**(2): p. 360-4.
133. Blickstein, I., et al., *Plurality-dependent risk of severe intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants and antepartum corticosteroid treatment.* Am J Obstet Gynecol, 2006. **194**(5): p. 1329-33.

134. Murphy, D.J., et al., *Cohort study of the neonatal outcome of twin pregnancies that were treated with prophylactic or rescue antenatal corticosteroids.* Am J Obstet Gynecol, 2002. **187**(2): p. 483-8.
135. Kametas, N.A., et al., *Maternal cardiac function in twin pregnancy.* Obstet Gynecol, 2003. **102**(4): p. 806-15.
136. Rao, A., S. Sairam, and H. Shehata, *Obstetric complications of twin pregnancies.* Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2004. **18**(4): p. 557-76.
137. Krotz, S., et al., *Hypertensive disease in twin pregnancies: a review.* Twin Res, 2002. **5**(1): p. 8-14.
138. Fischer, R.L., et al., *Maternal serum uric acid levels in twin gestations.* Obstet Gynecol, 1995. **85**(1): p. 60-4.
139. Fischer, R.L., L.S. Weisberg, and M.L. Hediger, *Etiology of third-trimester maternal hyperuricemia in nonpreeclamptic twin gestations.* Obstet Gynecol, 2001. **97**(1): p. 62-5.
140. Cohen, S.B., et al., *Effect of fetal number on maternal serum uric acid concentration.* Am J Perinatol, 2002. **19**(6): p. 291-6.
141. American College of, O., et al., *ACOG Practice Bulletin #56: Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy.* Obstet Gynecol, 2004. **104**(4): p. 869-83.
142. Schwartz, D.B., et al., *Gestational diabetes mellitus: metabolic and blood glucose parameters in singleton versus twin pregnancies.* Am J Obstet Gynecol, 1999. **181**(4): p. 912-4.
143. Sivan, E., et al., *Impact of fetal reduction on the incidence of gestational diabetes.* Obstet Gynecol, 2002. **99**(1): p. 91-4.
144. Roach, V.J., et al., *The incidence of gestational diabetes in multiple pregnancy.* Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1998. **38**(1): p. 56-7.
145. Buhling, K.J., et al., *Risk for gestational diabetes and hypertension for women with twin pregnancy compared to singleton pregnancy.* Arch Gynecol Obstet, 2003. **269**(1): p. 33-6.
146. Henderson, C.E., et al., *Assessing the risk of gestational diabetes in twin gestation.* J Natl Med Assoc, 1995. **87**(10): p. 757-8.

147. Naidoo, L., et al., *Intravenous glucose tolerance tests in women with twin pregnancy.* Obstet Gynecol, 1985. **66**(4): p. 500-2.
148. Gonzalez, M.C., et al., *Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies.* J Hepatol, 1989. **9**(1): p. 84-90.
149. Hall, M.H., D.M. Campbell, and R.J. Davidson, *Anaemia in twin pregnancy.* Acta Genet Med Gemellol (Roma), 1979. **28**(4): p. 279-82.
150. Wilson, C.L., et al., *Looking downstream: a review of the literature on physical and psychosocial health outcomes in adolescents and young adults who were conceived by ART.* Hum Reprod, 2011. **26**(5): p. 1209-19.
151. Allen, V.M., et al., *Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology.* J Obstet Gynaecol Can, 2006. **28**(3): p. 220-50.
152. Schieve, L.A., et al., *Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology.* N Engl J Med, 2002. **346**(10): p. 731-7.
153. La Sala, G.B., et al., *Spontaneous embryonic loss following in vitro fertilization: incidence and effect on outcomes.* Am J Obstet Gynecol, 2004. **191**(3): p. 741-6.
154. Kovacs, G.T., et al., *Outcome of pregnancies achieved by in vitro fertilisation techniques and diagnosed as twins at the 6 week ultrasound.* Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2004. **44**(6): p. 510-3.
155. Pinborg, A., et al., *Consequences of vanishing twins in IVF/ICSI pregnancies.* Hum Reprod, 2005. **20**(10): p. 2821-9.
156. Chasen, S.T., et al., *Are in vitro fertilization pregnancies with early spontaneous reduction high risk?* Am J Obstet Gynecol, 2006. **195**(3): p. 814-7.
157. Luke, B., et al., *The effect of early fetal losses on singleton assisted-conception pregnancy outcomes.* Fertil Steril, 2009. **91**(6): p. 2578-85.
158. Pinborg, A., et al., *Vanishing twins: a predictor of small-for-gestational age in IVF singletons.* Hum Reprod, 2007. **22**(10): p. 2707-14.
159. Luke, B., et al., *The effect of early fetal losses on twin assisted-conception pregnancy outcomes.* Fertil Steril, 2009. **91**(6): p. 2586-92.
160. La Sala, G.B., et al., *Effect of the mode of assisted reproductive technology conception on obstetric outcomes for survivors of the vanishing twin syndrome.* Fertil Steril, 2006. **86**(1): p. 247-9.

161. Schieve, L.A., et al., *Spontaneous abortion among pregnancies conceived using assisted reproductive technology in the United States.* Obstet Gynecol, 2003. **101**(5 Pt 1): p. 959-67.
162. Pezeshki, K., et al., *Bleeding and spontaneous abortion after therapy for infertility.* Fertil Steril, 2000. **74**(3): p. 504-8.
163. Clayton, H.B., et al., *Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures.* Obstet Gynecol, 2006. **107**(3): p. 595-604.
164. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive, T., et al., *World collaborative report on in vitro fertilization, 2000.* Fertil Steril, 2006. **85**(6): p. 1586-622.
165. *SART 2009 report* 2009 February 23, 2012].
166. Derom, C., et al., *Increased monozygotic twinning rate after ovulation induction.* Lancet, 1987. **1**(8544): p. 1236-8.
167. Knopman, J., et al., *Monozygotic twinning: an eight-year experience at a large IVF center.* Fertil Steril, 2010. **94**(2): p. 502-10.
168. Das, S., et al., *Assisted hatching on assisted conception (IVF and ICSI).* Cochrane Database Syst Rev, 2009(2): p. CD001894.
169. Lambalk, C.B. and M. van Hooff, *Natural versus induced twinning and pregnancy outcome: a Dutch nationwide survey of primiparous dizygotic twin deliveries.* Fertil Steril, 2001. **75**(4): p. 731-6.
170. Olivennes, F., et al., *The increased risk of complication observed in singleton pregnancies resulting from in-vitro fertilization (IVF) does not seem to be related to the IVF method itself.* Hum Reprod, 1993. **8**(8): p. 1297-300.
171. *Pregnancies and births resulting from in vitro fertilization: French national registry, analysis of data 1986 to 1990. FIVNAT (French In Vitro National).* Fertil Steril, 1995. **64**(4): p. 746-56.
172. Pinborg, A., et al., *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**(1): p. 75-84.
173. McGovern, P.G., et al., *Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization-embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis.* Fertil Steril, 2004. **82**(6): p. 1514-20.

174. Wang, Y.A., et al., *Preterm birth and low birth weight after assisted reproductive technology-related pregnancy in Australia between 1996 and 2000.* Fertil Steril, 2005. **83**(6): p. 1650-8.
175. Katalinic, A., et al., *Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study.* Fertil Steril, 2004. **81**(6): p. 1604-16.
176. Klemetti, R., et al., *Health of children born as a result of in vitro fertilization.* Pediatrics, 2006. **118**(5): p. 1819-27.
177. Boulet, S.L., et al., *Perinatal outcomes of twin births conceived using assisted reproduction technology: a population-based study.* Hum Reprod, 2008. **23**(8): p. 1941-8.
178. McDonald, S., et al., *Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses.* Am J Obstet Gynecol, 2005. **193**(1): p. 141-52.
179. Draper, E.S., et al., *Assessment of separate contributions to perinatal mortality of infertility history and treatment: a case-control analysis.* Lancet, 1999. **353**(9166): p. 1746-9.
180. McElrath, T.F. and P.H. Wise, *Fertility therapy and the risk of very low birth weight.* Obstet Gynecol, 1997. **90**(4 Pt 1): p. 600-5.
181. Wang, J.X., R.J. Norman, and P. Kristiansson, *The effect of various infertility treatments on the risk of preterm birth.* Hum Reprod, 2002. **17**(4): p. 945-9.
182. Zhu, J.L., et al., *Infertility, infertility treatment, and fetal growth restriction.* Obstet Gynecol, 2007. **110**(6): p. 1326-34.
183. Cooper, A.R., et al., *Smaller fetal size in singletons after infertility therapies: the influence of technology and the underlying infertility.* Fertil Steril, 2011. **96**(5): p. 1100-6.
184. Raatikainen, K., et al., *Comparison of the pregnancy outcomes of subfertile women after infertility treatment and in naturally conceived pregnancies.* Hum Reprod, 2012. **27**(4): p. 1162-9.
185. Romundstad, L.B., et al., *Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study.* Lancet, 2008. **372**(9640): p. 737-43.

186. Schieve, L.A., et al., *Are children born after assisted reproductive technology at increased risk for adverse health outcomes?* Obstet Gynecol, 2004. **103**(6): p. 1154-63.
187. Stromberg, B., et al., *Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study.* Lancet, 2002. **359**(9305): p. 461-5.
188. Hvidtjorn, D., et al., *Cerebral palsy among children born after in vitro fertilization: the role of preterm delivery--a population-based, cohort study.* Pediatrics, 2006. **118**(2): p. 475-82.
189. Hvidtjorn, D., et al., *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**(1): p. 72-83.
190. Zhu, J.L., et al., *Parental infertility and cerebral palsy in children.* Hum Reprod, 2010. **25**(12): p. 3142-5.
191. Linder, N., et al., *Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study.* Pediatrics, 2003. **111**(5 Pt 1): p. e590-5.
192. Barnes, J., et al., *The influence of assisted reproduction on family functioning and children's socio-emotional development: results from a European study.* Hum Reprod, 2004. **19**(6): p. 1480-7.
193. Steiner, A.Z. and R.J. Paulson, *Motherhood after age 50: an evaluation of parenting stress and physical functioning.* Fertil Steril, 2007. **87**(6): p. 1327-32.
194. Papaligoura, Z., et al., *Cognitive development of 12 month old Greek infants conceived after ICSI and the effects of the method on their parents.* Hum Reprod, 2004. **19**(6): p. 1488-93.
195. Golombok, S., et al., *The European study of assisted reproduction families: the transition to adolescence.* Hum Reprod, 2002. **17**(3): p. 830-40.
196. Colpin, H. and S. Soenen, *Parenting and psychosocial development of IVF children: a follow-up study.* Hum Reprod, 2002. **17**(4): p. 1116-23.
197. Golombok, S., F. MacCallum, and E. Goodman, *The "test-tube" generation: parent-child relationships and the psychological well-being of in vitro fertilization children at adolescence.* Child Dev, 2001. **72**(2): p. 599-608.

198. Place, I. and Y. Englert, *A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization.* Fertil Steril, 2003. **80**(6): p. 1388-97.
199. Wagenaar, K., et al., *Behavior and socioemotional functioning in 9-18-year-old children born after in vitro fertilization.* Fertil Steril, 2009. **92**(6): p. 1907-14.
200. Sutcliffe, A.G., et al., *Outcome in the second year of life after in-vitro fertilisation by intracytoplasmic sperm injection: a UK case-control study.* Lancet, 2001. **357**(9274): p. 2080-4.
201. Ponjaert-Kristoffersen, I., et al., *International collaborative study of intracytoplasmic sperm injection-conceived, in vitro fertilization-conceived, and naturally conceived 5-year-old child outcomes: cognitive and motor assessments.* Pediatrics, 2005. **115**(3): p. e283-9.
202. Leunens, L., et al., *Follow-up of cognitive and motor development of 10-year-old singleton children born after ICSI compared with spontaneously conceived children.* Hum Reprod, 2008. **23**(1): p. 105-11.
203. Rojas-Marcos, P.M., R. David, and B. Kohn, *Hormonal effects in infants conceived by assisted reproductive technology.* Pediatrics, 2005. **116**(1): p. 190-4.
204. Wen, J., et al., *Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis.* Fertil Steril, 2012. **97**(6): p. 1331-7 e1-4.
205. Davies, M.J., et al., *Reproductive technologies and the risk of birth defects.* N Engl J Med, 2012. **366**(19): p. 1803-13.
206. Shevell, T., et al., *Assisted reproductive technology and pregnancy outcome.* Obstet Gynecol, 2005. **106**(5 Pt 1): p. 1039-45.
207. Conway, D.A., et al., *The risk of cytogenetic abnormalities in the late first trimester of pregnancies conceived through assisted reproduction.* Fertil Steril, 2011. **95**(2): p. 503-6.

208. DeBaun, M.R., E.L. Niemitz, and A.P. Feinberg, *Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19.* Am J Hum Genet, 2003. **72**(1): p. 156-60.
209. Maher, E.R., et al., *Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART).* J Med Genet, 2003. **40**(1): p. 62-4.
210. Gicquel, C., et al., *In vitro fertilization may increase the risk of Beckwith-Wiedemann syndrome related to the abnormal imprinting of the KCN1OT gene.* Am J Hum Genet, 2003. **72**(5): p. 1338-41.
211. Chang, A.S., et al., *Association between Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproductive technology: a case series of 19 patients.* Fertil Steril, 2005. **83**(2): p. 349-54.
212. Yoon, G., et al., *Dizygotic twin pregnancy conceived with assisted reproductive technology associated with chromosomal anomaly, imprinting disorder, and monochorionic placentation.* J Pediatr, 2005. **146**(4): p. 565-7.
213. Halliday, J., et al., *Beckwith-Wiedemann syndrome and IVF: a case-control study.* Am J Hum Genet, 2004. **75**(3): p. 526-8.
214. Orstavik, K.H., et al., *Another case of imprinting defect in a girl with Angelman syndrome who was conceived by intracytoplasmic semen injection.* Am J Hum Genet, 2003. **72**(1): p. 218-9.
215. Lim, D., et al., *Clinical and molecular genetic features of Beckwith-Wiedemann syndrome associated with assisted reproductive technologies.* Hum Reprod, 2009. **24**(3): p. 741-7.
216. Cox, G.F., et al., *Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects.* Am J Hum Genet, 2002. **71**(1): p. 162-4.
217. Ludwig, M., et al., *Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples.* J Med Genet, 2005. **42**(4): p. 289-91.
218. Amor, D.J. and J. Halliday, *A review of known imprinting syndromes and their association with assisted reproduction technologies.* Hum Reprod, 2008. **23**(12): p. 2826-34.

219. Schieve, L.A., et al., *Perinatal outcome among singleton infants conceived through assisted reproductive technology in the United States.* Obstet Gynecol, 2004. **103**(6): p. 1144-53.
220. Bowen, J.R., et al., *Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection.* Lancet, 1998. **351**(9115): p. 1529-34.
221. Leslie, G.I., et al., *Children conceived using ICSI do not have an increased risk of delayed mental development at 5 years of age.* Hum Reprod, 2003. **18**(10): p. 2067-72.
222. Sutcliffe, A.G., et al., *A retrospective case-control study of developmental and other outcomes in a cohort of Australian children conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with a similar group in the United Kingdom.* Fertil Steril, 2003. **79**(3): p. 512-6.
223. Agarwal, P., et al., *Two-year neurodevelopmental outcome in children conceived by intracytoplasmic sperm injection: prospective cohort study.* BJOG, 2005. **112**(10): p. 1376-83.
224. Mains, L., et al., *Achievement test performance in children conceived by IVF.* Hum Reprod, 2010. **25**(10): p. 2605-11.
225. Belva, F., et al., *Pubertal development in ICSI children.* Hum Reprod, 2012. **27**(4): p. 1156-61.
226. Lehti, V., et al., *Autism spectrum disorders in IVF children: a national case-control study in Finland.* Hum Reprod, 2013. **28**(3): p. 812-8.
227. Romundstad, L.B., et al., *Increased risk of placenta previa in pregnancies following IVF/ICSI; a comparison of ART and non-ART pregnancies in the same mother.* Hum Reprod, 2006. **21**(9): p. 2353-8.
228. Sun, L.M., et al., *Assisted reproductive technology and placenta-mediated adverse pregnancy outcomes.* Obstet Gynecol, 2009. **114**(4): p. 818-24.
229. Healy, D.L., et al., *Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia.* Hum Reprod, 2010. **25**(1): p. 265-74.
230. Wisborg, K., H.J. Ingerslev, and T.B. Henriksen, *IVF and stillbirth: a prospective follow-up study.* Hum Reprod, 2010. **25**(5): p. 1312-6.

231. Luke, B., et al., *The sex ratio of singleton offspring in assisted-conception pregnancies.* Fertil Steril, 2009. **92**(5): p. 1579-85.
232. Dean, J.H., M.G. Chapman, and E.A. Sullivan, *The effect on human sex ratio at birth by assisted reproductive technology (ART) procedures--an assessment of babies born following single embryo transfers, Australia and New Zealand, 2002-2006.* BJOG, 2010. **117**(13): p. 1628-34.
233. Chang, H.J., et al., *Impact of blastocyst transfer on offspring sex ratio and the monozygotic twinning rate: a systematic review and meta-analysis.* Fertil Steril, 2009. **91**(6): p. 2381-90.
234. Scherrer, U., et al., *Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies.* Circulation, 2012. **125**(15): p. 1890-6.
235. Carson, C., et al., *Asthma in children born after infertility treatment: findings from the UK Millennium Cohort Study.* Hum Reprod, 2013. **28**(2): p. 471-9.
236. Kallen, B., et al., *Asthma in Swedish children conceived by in vitro fertilisation.* Arch Dis Child, 2013. **98**(2): p. 92-6.
237. Daniel, Y., et al., *Analysis of 104 twin pregnancies conceived with assisted reproductive technologies and 193 spontaneously conceived twin pregnancies.* Fertil Steril, 2000. **74**(4): p. 683-9.
238. Adler-Levy, Y., E. Lunenfeld, and A. Levy, *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): p. 173-8.
239. Zuppa, A.A., et al., *Neonatal outcome of spontaneous and assisted twin pregnancies.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2001. **95**(1): p. 68-72.
240. Nyirati, I., et al., *Iatrogenic multiple pregnancy. Higher risk than a spontaneous one?* J Reprod Med, 1997. **42**(11): p. 695-8.
241. A, B. and K. M, *Outcome of twin pregnancies conceived after assisted reproductive techniques.* J Hum Reprod Sci, 2008. **1**(1): p. 25-8.
242. Hansen, M., et al., *Twins born following assisted reproductive technology: perinatal outcome and admission to hospital.* Hum Reprod, 2009. **24**(9): p. 2321-31.

243. Kanat-Pektas, M., et al., *Perinatal and first year outcomes of spontaneous versus assisted twins: a single center experience.* Arch Gynecol Obstet, 2008. **278**(2): p. 143-7.
244. Dhont, M., et al., *Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: a case-control study.* Am J Obstet Gynecol, 1999. **181**(3): p. 688-95.
245. Putterman, S., et al., *Comparison of obstetric outcomes in twin pregnancies after in vitro fertilization, ovarian stimulation and spontaneous conception.* J Matern Fetal Neonatal Med, 2003. **14**(4): p. 237-40.
246. McDonald, S.D., et al., *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**(2): p. 105-13.
247. Halliday, J., *Outcomes of IVF conceptions: are they different?* Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2007. **21**(1): p. 67-81.
248. Jauniaux, E., et al., *Clinical and morphologic aspects of the vanishing twin phenomenon.* Obstet Gynecol, 1988. **72**(4): p. 577-81.
249. Szymusik, I., et al., *IVF versus spontaneous twin pregnancies--which are at higher risk of complications?* J Matern Fetal Neonatal Med, 2012. **25**(12): p. 2725-8.
250. Zaib-un-Nisa, S., S. Ghazal-Aswad, and P. Badrinath, *Outcome of twin pregnancies after assisted reproductive techniques--a comparative study.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2003. **109**(1): p. 51-4.
251. Moini, A., et al., *Obstetric and neonatal outcomes of twin pregnancies conceived by assisted reproductive technology compared with twin pregnancies conceived spontaneously: a prospective follow-up study.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012. **165**(1): p. 29-32.
252. Laskov, I., et al., *Outcome of singleton pregnancy in women >/= 45 years old: a retrospective cohort study.* J Matern Fetal Neonatal Med, 2012. **25**(11): p. 2190-3.
253. Schieve, L.A., et al., *A population-based study of maternal and perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology in Massachusetts.* Matern Child Health J, 2007. **11**(6): p. 517-25.

254. Segev, Y., et al., *Assisted reproductive technologies: medical safety issues in the older woman.* J Womens Health (Larchmt), 2011. **20**(6): p. 853-61.
255. Johnson, J.A., et al., *Delayed child-bearing.* J Obstet Gynaecol Can, 2012. **34**(1): p. 80-93.
256. Delbaere, I., et al., *Perinatal outcome of twin pregnancies in women of advanced age.* Hum Reprod, 2008. **23**(9): p. 2145-50.
257. Kathiresan, A.S., et al., *The influence of maternal age on pregnancy outcome in nulliparous women with twin gestation.* Am J Perinatol, 2011. **28**(5): p. 355-60.
258. Mullins, E. and S. Kumar, *Older mothers do not confer greater perinatal risk to dichorionic diamniotic twins.* Acta Obstet Gynecol Scand, 2012. **91**(1): p. 152-4.
259. Oleszczuk, J.J., L.G. Keith, and A.K. Oleszczuk, *The paradox of old maternal age in multiple pregnancies.* Obstet Gynecol Clin North Am, 2005. **32**(1): p. 69-80, ix.
260. Suzuki, S., *Obstetric outcomes in nulliparous women aged 35 and over with dichorionic twin pregnancy.* Arch Gynecol Obstet, 2007. **276**(6): p. 573-5.
261. Suzuki, S. and H. Miyake, *Perinatal outcomes of elderly primiparous dichorionic twin pregnancies conceived by in vitro fertilization compared with those conceived spontaneously.* Arch Gynecol Obstet, 2010. **281**(1): p. 87-90.
262. Zhang, J., et al., *Multifetal pregnancy in older women and perinatal outcomes.* Fertil Steril, 2002. **78**(3): p. 562-8.
263. Prapas, N., et al., *Twin gestation in older women: antepartum, intrapartum complications, and perinatal outcomes.* Arch Gynecol Obstet, 2006. **273**(5): p. 293-7.
264. Haydon M, G.C.L., Saul L, Rumney P, *Twin pregnancies in women greater than 40 years of age: could advanced age improve obstetric outcome?* Am. J. Obstet. Gynecol, 2006. **195**(6): p. S108.
265. Desai, N., et al., *Current antenatal management of monoamniotic twins: a survey of maternal-fetal medicine specialists.* J Matern Fetal Neonatal Med, 2012. **25**(10): p. 1913-6.
266. Pinborg, A., *IVF/ICSI twin pregnancies: risks and prevention.* Hum Reprod Update, 2005. **11**(6): p. 575-93.

267. Koudstaal, J., et al., *Obstetric outcome of twin pregnancies after in-vitro fertilization: a matched control study in four Dutch university hospitals.* Hum Reprod, 2000. **15**(4): p. 935-40.
268. Joy, J., N. McClure, and I.E. Cooke, *A comparison of spontaneously conceived twins and twins conceived by artificial reproductive technologies.* J Obstet Gynaecol, 2008. **28**(6): p. 580-5.
269. Chow, J.S., et al., *Frequency of a monochorionic pair in multiple gestations: relationship to mode of conception.* J Ultrasound Med, 2001. **20**(7): p. 757-60; quiz 761.
270. Hofmann, G.E., et al., *Frequency and effect of vaginal bleeding on pregnancy outcome during the first 3 weeks after positive beta-hCG test results following IVF-ET.* Fertil Steril, 2000. **74**(3): p. 609-13.
271. De Sutter, P., et al., *First-trimester bleeding and pregnancy outcome in singletons after assisted reproduction.* Hum Reprod, 2006. **21**(7): p. 1907-11.
272. Fitzsimmons, B.P., M.W. Bebbington, and M.R. Fluker, *Perinatal and neonatal outcomes in multiple gestations: assisted reproduction versus spontaneous conception.* Am J Obstet Gynecol, 1998. **179**(5): p. 1162-7.
273. Olivennes, F., et al., *Perinatal outcome of twin pregnancies obtained after in vitro fertilization: comparison with twin pregnancies obtained spontaneously or after ovarian stimulation.* Fertil Steril, 1996. **66**(1): p. 105-9.
274. Jauniaux, E., et al., *Pathologic features of placentas from singleton pregnancies obtained by in vitro fertilization and embryo transfer.* Obstet Gynecol, 1990. **76**(1): p. 61-4.
275. Chi-Hong Ho, F.-S.P., Hsin-Fu Chen, *Twin Pregnancies Conceived by Assisted Reproductive Technology: Maternal and Perinatal Outcomes.* Taiwanase J. Obstet Gynecol 2005. **44**(4): p. 332-337.
276. Luke, B., et al., *Risk factors for adverse outcomes in spontaneous versus assisted conception twin pregnancies.* Fertil Steril, 2004. **81**(2): p. 315-9.