

**T. C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİNİN  
NEONATAL MORTALİTE VE MORBİDİTE ÜZERİNE  
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. ÖZLEM TIRHIŞ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. ESİN KOÇ**

**ANKARA  
AĞUSTOS – 2012**

## TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği bulunan tüm hocalarıma, Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Peyami CİNAZ'a, bana her konuda destek olan tez danışmanım Prof. Dr. Esin KOÇ'a, her zaman desteklerini yanımda hissettiğim aileme, benden ayrı kalmaya mecbur kalıp sabrettikleri için oğluma ve kızıma, ve asistanlık dönemimde çocuklarımıza bakan anneme ve eşime, ve acı tatlı her anı beraber paylaştığımız asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Özlem TIRHIŞ

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| TEŞEKKÜR .....                                                                        | i  |
| İÇİNDEKİLER.....                                                                      | ii |
| SİMGE VE KISALTMALAR.....                                                             | iv |
| TABLolar DİZİNİ .....                                                                 | v  |
| 1. GİRİŞ.....                                                                         | 1  |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                                | 4  |
| 2.1. İnfertilitenin Tanımı .....                                                      | 4  |
| 2.2. İnfertilite Etyolojisi .....                                                     | 4  |
| 2.2.1. Oosit Üretimindeki Anormallikler.....                                          | 4  |
| 2.2.2. Anatomik Faktörler.....                                                        | 8  |
| 2.2.3. İmmunolojik Faktörler.....                                                     | 9  |
| 2.2.4. Genetik Nedenler .....                                                         | 10 |
| 2.2.5. Açıklanamayan İnfertilite .....                                                | 10 |
| 2.2.6. Sperm Üretimindeki Anormallikler .....                                         | 10 |
| 2.3. Oosit Sağlanması .....                                                           | 11 |
| 2.3.1. Kontrollü Overyan Hiperstimulasyon.....                                        | 11 |
| 2.3.2. Ovülasyonun Tetiklenmesi .....                                                 | 16 |
| 2.3.3. Luteal Faz Desteği .....                                                       | 17 |
| 2.4. Erkek İnfertilitesi ve Sperm Sağlanması .....                                    | 17 |
| 2.4.1. Ejakülattaki Spermatozoa .....                                                 | 17 |
| 2.4.2. Ejaküle Olmayan Spermatozoa.....                                               | 18 |
| 2.5. Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT) .....                                            | 19 |
| 2.5.1. İn vitro fertilizasyon (IVF) .....                                             | 20 |
| 2.5.2. İntrasitoplasmik Sperm Enjeksiyonu(ICSİ).....                                  | 22 |
| 2.5.3. Assisted Hatching (AH).....                                                    | 26 |
| 2.5.4. Preimplantasyon Genetik Tanı (PGT) (Preimplantation<br>Genetic Diagnosis)..... | 27 |
| 2.5.5. Kriyoprezervasyon.....                                                         | 29 |

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.6. Neonatal Sorunlar .....                                        | 32  |
| 2.6.1. Yüksek Riskli Gebelik .....                                  | 37  |
| 2.6.2. Yüksek Riskli Bebekler .....                                 | 43  |
| 2.6.3. Çoğul Gebelikler .....                                       | 45  |
| 2.6.4. Prematürite ve İntrauterin Büyüme Geriliği .....             | 50  |
| 2.6.5. İntrakraniyal Kanama, Periventriküler Lökomalazi (PVL) ..... | 59  |
| 2.6.6. Hipoksik İskemik Ensefalopati, Serebral Palsi .....          | 65  |
| 2.6.7. Respiratuar Distres Sendromu .....                           | 70  |
| 2.6.8. Mekonyum Aspirasyonu .....                                   | 80  |
| 2.6.9. Neonatal Nekrotizan Enterokolit (NEK) .....                  | 82  |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....                                         | 87  |
| 3.1. Hastalar .....                                                 | 87  |
| 3.2. İstatistiksel analizler .....                                  | 89  |
| 4. BULGULAR .....                                                   | 90  |
| 5. TARTIŞMA .....                                                   | 104 |
| 6. SONUÇ .....                                                      | 121 |
| 7. ÖZET .....                                                       | 125 |
| 8. SUMMARY .....                                                    | 126 |
| 9. KAYNAKLAR .....                                                  | 133 |

## **SİMGE VE KISALTMALAR**

|             |   |                                      |
|-------------|---|--------------------------------------|
| <b>AH</b>   | : | Assisted hatching                    |
| <b>ÇDDA</b> | : | Çok düşük doğum ağırlığı             |
| <b>DDA</b>  | : | Düşük doğum ağırlığı                 |
| <b>GIFT</b> | : | Gamet intrafallopian transplantasyon |
| <b>ICSI</b> | : | İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu   |
| <b>IUI</b>  | : | Intrauterin inseminasyon             |
| <b>IVF</b>  | : | İn-vitro fertilizasyon               |
| <b>IVK</b>  | : | İntraventriküler kanama              |
| <b>KOH</b>  | : | Kontrollü over hiperstimulasyon      |
| <b>NEK</b>  | : | Nekrotizan enterokolit               |
| <b>PGT</b>  | : | Preimplantasyon genetik tanı         |
| <b>RDS</b>  | : | Respiratuar distres sendromu         |
| <b>YÜT</b>  | : | Yardımcı üreme teknikleri            |
| <b>ZIFT</b> | : | Zigot intrafallopian transplantasyon |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                  |                                                                                        |     |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tablo 1.</b>  | Yüksek riskli gebelik nedenleri .....                                                  | 40  |
| <b>Tablo 2.</b>  | Yüksek riskli bebekler .....                                                           | 44  |
| <b>Tablo 3.</b>  | Prematürite nedenleri.....                                                             | 53  |
| <b>Tablo 4.</b>  | Intrauterin büyüme geriliğine (IUGR) yol açan durumlar.....                            | 58  |
| <b>Tablo 5.</b>  | Prematür bebeklerde karşılaşılan sorunlar.....                                         | 60  |
| <b>Tablo 6.</b>  | Intrauterin büyüme (IUGR) geriliği olan bebeklerde karşılaşılan sorunlar .....         | 62  |
| <b>Tablo 7.</b>  | Spontan gebelik ve YÜT gebeliklerinin demografik özellikleri .....                     | 88  |
| <b>Tablo 8.</b>  | Çalışma formunda kaydedilen bilgi ve bulgular.....                                     | 89  |
| <b>Tablo 9.</b>  | Spontan ve YÜT ile sağlanan gebeliklerden doğan bebeklerin antenatal özellikleri.....  | 95  |
| <b>Tablo 10.</b> | Spontan ve YÜT sonucu doğan bebeklerin neonatal özelliklerinin karşılaştırılması ..... | 99  |
| <b>Tablo 11.</b> | Spontan gebelik ve YÜT uygulaması sonrası tekil ve çoğul gebelikler .....              | 106 |
| <b>Tablo 12.</b> | Konjenital anomaliler .....                                                            | 115 |
| <b>Tablo 13.</b> | Her iki grupta anomalilerin görülme sıklığı .....                                      | 116 |
| <b>Tablo 14.</b> | Yardımcı üreme tekniği grubundaki kardiyak anomalilerin dağılımı.....                  | 117 |

## 1. GİRİŞ

İnfertilite insanlık tarihi boyunca çok önemli bir sorun olmuştur. Toplumdaki infertilite oranı %10-15 oranında bildirilmektedir (1). Modern tıpta 1970'li yıllara kadar bu konuda çok ilerleme sağlanamamışken bu yıllardan itibaren uygulanmaya başlanan yardımcı üreme teknikleri (YÜT) infertilite tedavisinde büyük bir çığır açmıştır. Louise Brown adındaki ilk tüp bebek 25 Temmuz 1978 yılında in vitro fertilizasyon (IVF) sonucu İngiltere'de dünyaya gelmiştir. Türkiye'de ise ilk tüp bebek 1989'da Ege Üniversitesi Tüp Bebek Merkezi'nde dünyaya gelmiştir. Dünyada 1990 yılında embriyo kriyoprezervasyon ve preimplantasyon genetik tanı (PGT), 1992'de ise intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) tekniklerinin geliştirilmesiyle birlikte erkek infertilitesi başta olmak üzere günümüzde çeşitli nedenlere bağlı infertilitenin tedavisinde ilerleme kaydedilmiştir (2). Yardımcı üreme tekniği kullanılacak hastalarda kontrollü overhiperstimulasyonu (KOH) ile multiple folliküllerin, bunun sonucunda çok sayıda oosit ve embriyoların elde edilebilmesi ile YÜT başarısını arttırmak amaçlanmıştır (3).

Gebelik yaşı sosyokültürel seviyedeki yükselmeye paralel evliliklerin daha ileri yaşlarda gerçekleşmesi ve doğum kontrol yöntemlerindeki ilerlemeler nedeniyle son 20 yılda artmıştır (4,5). Normal populasyonda gebe kalma yaşının artmasına paralel olarak daha çok hasta ileri yaşlarda fertilite isteği ile başvurmakta, bunun sonucunda ise yardımcı üreme tekniklerinden faydalanan olgular içerisinde düşük over rezervli, ileri yaş hastaların oranları artmaktadır.

Tarihte, 1978 yılında in vitro fertilizasyon sonrası ilk canlı doğumdan bu yana yardımcı üreme tekniklerinin teknik karmaşıklığı ve kullanım sıklığı artmıştır (6). Sadece 2003 yılında Avrupa’da 365.103, ABD’de 122.872 IVF tedavi döngüsü gerçekleşmiştir (7,8). Bu döngüler 60.000’den fazla canlı doğum ve yaklaşık 100.000 bebek ile sonuçlanmıştır (7,8). Bu rakamlar ABD’de YÜT ile ilgili veri toplamanın başladığı 1996’dan itibaren %100’ün üzerinde bir artışa denk gelmektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nde 2008 yılında 61.000 üzerinde bebek YÜT sonrası dünyaya gelmiş ve bu sayının toplam doğumların %1’ini oluşturduğu bildirilmiştir (9).

İn vitro fertilizasyon ile gebe kalınan ilk bebeğin doğumunun 35. yıldönümüne yaklaşılrken, bu prosedürlerin güvenliği hakkında sorular ortaya çıkmaktadır ve bu teknikler daha sık kullanılmaya başladıkça YÜT’ün güvenliğine dair sorular çok daha fazla önem kazanmaktadır. Hem Avrupa’dan, hem de ABD’den geriye dönük veriler YÜT’ün genel olarak güvenli olduğunu göstermektedir. Ancak, kanıtlar önemli boyutta daha yüksek çoğul gebelik, erken doğum (tekil gebelikte dahil) ve konjenital anormallik riskine işaret etmektedir (10,11,12). Yardımcı üreme tekniği popülasyonunda bu meyilin spontan gebelik çocuklarına göre yüksek olması çok sayıdaki seride tutarlıdır (13). Bu verilerin klinik sonuçlarının anlaşılmasına dair birtakım ikilemler bulunmaktadır. Gözlenen sağlık problemlerinin YÜT prosedürünün kendisinden mi yoksa ebeveynlerin altta yatan düşük doğurganlık problemlerinden mi kaynaklandığı hala net değildir.

Bizim alışmamızda YÜT ile doğan bebeklerin neonatal dönemde karşılaştıkları problemler analiz edilerek bu tekniklerin neonatal mortalite ve morbidite üzerine etkisi araştırılmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. İnfertilitenin Tanımı**

İnfertilite, çiftlerin en az bir yıl süreyle, hiçbir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaksızın, düzenli cinsel ilişkide bulunmalarına rağmen, çocuk sahibi olamama durumudur. Daha önce hiç gebelik oluşmamışsa, primer infertilite, canlı doğumla sonuçlansın ya da sonuçlanmasın, en az bir gebelik oluşmuşsa, sekonder infertilite denir. Bir menstrüel siklusta, gebe kalabilme olasılığına fekdabilite, bir siklusta canlı doğuma kadar gidebilecek gebelik oluşma olasılığına ise fekdite denir. Birinci yılın sonunda sağlıklı çiftlerin %85-90'ında gebelik gerçekleşir. Yani infertilite, üretken çağıdaki çiftlerin %10-15'inde görülür (14). Otuzlu yaşların sonlarında olan kadınlarda, infertilite görülme oranı %25'e ulaşırken, 40 yaşından sonra fertilitede azalma daha hızlı olur (15,16).

### **2.2. İnfertilite Etyolojisi**

Başlıca infertilite nedenleri; tubal ve pelvik faktör (%35), ovulatuvar disfonksiyon (%15), erkek faktör (%35), açıklanamayan infertilite (%15) olarak bildirilmiştir (17).

#### **2.2.1. Oosit Üretimindeki Anormallikler**

Kadın infertilitesinin en sık nedeni olup (%27) oosit üretimi ile ilgili en sık rastlanılan durumlar anovülasyon, oligoovülasyon ve over foliküllerinin yaşlanmasıdır. Ovülasyonunun olup olmadığının tespiti için bazı gösterge ve testler kullanılmaktadır:

- Hikaye

- Bazal vücut ısı ölçümü

- Mid luteal progesteron ölçümü

- USG: Dominant folikülün varlığı ve çatlamasının ultrasonografik olarak tespit edilmesi ovülasyonun olduğunu göstermektedir.

-LH

-Östron-3-glukuronidin seri ölçümleri

-Endometrial biyopsi: Biyopside sekretuar değişikliklerin gözlenmesi ovülasyonunun göstergesidir (1).

Anovülasyon ve infertilite ile giden hastalıkların en sık görülenleri dünya sağlık örgütünün (WHO) sınıflamasına göre şunlardır:

Grup I: Hipogonadotrofik hipogonadizm (kilo ve vücut kompozisyonunda değişiklikler, stres, aşırı egzersiz, hipotalamusun infiltran hastalıkları, prolaktinoma, boş sella sendromu, sheehan sendromu, Cushing hastalığı, akromegali vs).

Grup II: Östrojenik ovülatuar disfonksiyon (Polikistik over sendromu= PCOS)

Grup III: Hipergonadotrofik hipogonadizm (Over yetmezliği)

Vücut kitle indeksi (VKİ), serum FSH, prolaktin, TSH ve gerektiğinde androjenlerin ölçümü anovülasyonun spesifik nedenini anlamaya yönelik tetkiklerdir. Anovülatuar hastalıkların tedavisi ile normal çiftlerin fekonditesine yakın sonuçlar alınabilir (0,15-0,25) (1).

#### 2.2.1.1. Tedavi seçenekleri şunlardır

- Vücut ağırlığının kontrolü: Vücut kitle indeksi 27 kg/m<sup>2</sup>'den büyük olan hastalarda 20-24,9 kg/m<sup>2</sup> olan kadınlara göre unovulatuvar infertilite riski 3,1 kat daha fazladır (18).

- Klomifen sitrat: İlk olarak 1956'da sentezlenen klomifen non-steroid trifeniletillen derivativesi olup, östrojen agonisti-antagonisti etkisi olan selektif östrojen reseptörü modülatörü sınıfından bir ilaçtır. Yarılanma ömrü 5 gündür. Hipotalamik östrojen reseptörlerine bağlanıp hipoöstrojenik durum yaratarak FSH ve LH salgılanmasını artırır. Klomifenin ovülasyonu gerçekleştirebilmesi için hipotalamus-pituiter-overyan aksın intakt olması gerekir. Ayrıca pituter bez, over, serviks ve endometrium üzerinde de etkileri mevcuttur. Hipoöstrojenik kadınlarda endometrial atrofiye yol açarak implantasyonu olumsuz etkiler ve östrojenin oluşturduğu servikal mukus miktar ve kalitesini düşürür (19). Klomifen daha çok gonadotropin miktarı nispeten normal ve belirgin derecede endojen östrojen üretimi olan WHO grup II hastalarında etkilidir. Ovülasyonun 3, 4 ya da 5. gününden başlayarak 50-100 mg 5 gün boyunca kullanılır. Grup II hastalarında tedavi edilmediğinde 0 olan fecondabilite ilk 3-6 siklustan sonra 0,25'e yükselir. İlk altı siklustan sonra başarısız olduğunda başarısızlık nedenleri değerlendirilerek gonadotropin tedavisi gibi başka bir tedaviye geçilmelidir

#### - Klomifen sitrat ve diğer hormon adjuvanları:

- a) Klomifen+glukokortikoid
- b) Klomifen+östrojen
- c) Klomifen+gonadotropinler

d) Kломifen+metformin: Polikistik over sendromu (PCOS) olan hastalarda görülen hiperinsülinemide artmış insülin seviyesi SHBG üretimini azaltır ve LH'la beraber tekal androjen üretimini artırır (18).

-Aromataz inhibitörleri: Letrazol 2,5 mg/gün 3-7. günler arasında kullanımının ovülasyonu indüklediği iddia edilmiştir. Polikistik over sendromu olan hastalarda bu tedavi ile ovülasyon hızı %75 ve siklus başına gebelik oranı %25 olarak bulunmuştur (21).

- Gonadotropinler:

Gonadotropinlerle ovülasyon indüksiyonu için endikasyonlar şunlardır:

-Grup I hastalar

-Polikistik over sendromu(PCOS) olan ve kломifen indüksiyonu başarısız olan hastalar

-Nedeni bilinmeyen infertilitede ampirik tedavi ve erken evre endometriozisli hastalar. Gonadotropin tedavisi ile gözlenen fecondabilite kadının yaşına ve anovülasyonun nedenine bağlıdır. Belirgin FSH ve LH seviyesine sahip primer over yetmezliği olan hastalarda bu tedavi önerilmez (1).

Kullanılan gonadotropinler rekombinan insan FSH (r-Hfsh) ve nadiren LH'dır. Gonadotropinler+metformin, gonadotropinler+GnRH analogları gonadotropiler + aromataz inhibitörleri de kombine olarak kullanılmaktadır (22,23,24).

- Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH):

Grup I anovulasyonlu hastalarda GnRH'ın pulsatil olarak verilmesi (75-100 ng/kg/pulse her 90 dakikada) ovülasyonu indükleyebilir.

Bu yolla pituiter feedback korunduğundan çoğul gebelik riski daha azdır. Gonadotropinlerle benzer ovulasyon ve gebelik oranına sahiptir (1).

### **2.2.2. Anatomik Faktörler**

*Tubal faktör:* İnfertil çiftlerin yaklaşık %20'sinde tubal ya da peritoneal faktör sorumludur. Pelvik inflamatuvar hastalıklar, apendisit, septik abortus, önceki tubal cerrahi, pelvik enfeksiyona neden olan IUD kullanımı, C. trahomatis ile subklinik pelvik enfeksiyonlar tubal hastalığa katkıda bulunurlar. Tubal durumu değerlendirmek için en çok kullanılan testler histerosalfingografi(HSG) ve laparoskopidir. Histerosalfingografinin avantajı uterin kavite ile ilgili bilgi sağlaması ve peritoneal ortamı değiştirmek suretiyle fekondabiliteyi arttırabilmesidir. Dezavantajı ise prosedürün ağırlı olması ve adhezyonlar ya da endometriozis gibi peritoneal hastalıklar hakkında fikir vermemesidir. Histerosalfingografide proksimal tubal oklüzyon görüldüğünde doğrulayıcı testler (selektif tubalkataterizasyon ya da laparoskopi) yapılma gereği vardır. Laparoskopinin HSG'ye üstünlüğü tubal hastalıkları tespit etmede daha sensitif ve spesifik olmasıdır. Laparoskopi ayrıca endometriozisi tespit edebilir ve saptanan anormalliklerin tedavisini sağlar. Cerrahi ile tedavi edilen hastaların kümülatif gebelik oranı %20 olup bunların %20'si ektopik gebeliktir (1). Buna karşın IVF, ICSI uygulanmış hastaların ilk tedavi siklusundaki gebelik %21 bulunmuştur (25).

*Servikal faktör infertilitesi:* Normal servikste salgılanan mukus spermin geçişini kolaylaştıran özelliklere sahiptir. Konjenital malformasyon ve servikal travma normal mukus üretimini engeller. Servikal mukus yeterliliğini ve sperm-mukus etkileşimini değerlendirmek için postkoital test kullanılmaktadır.

Ancak normal ve anormal sonuçların tahminsel değerin az olması bu testle ilgili problem oluşturmaktadır (16).

*Endometriozis:* İnfertil kadınlarda laparoskopi ile saptanan endometriozis prevalansı fertil kadınlardan fazladır (%21'e karşı %5). Tubal adhezyona neden olmamış minimal endometriozisin infertilite nedeni olup olmadığı netlik kazanmamıştır. Endometriozisin ablasyonunun gebelik hızını arttırdığı belirtilmektedir. Buna karşın ovülasyonu baskılamamanın beklentisel tedavi ya da YÜT tedavisine göre sadece potansiyel konsepsiyonu geciktirdiği yolunda veriler mevcuttur (26, 27).

İleri evre endometriozis ise cerrahi tedavi endikasyonudur (16).

*Uterin leiomyomata:* Uterin myomu olan ve IVF ile tedavi edilmiş 46 hastalık bir çalışmada transfer başına gebelik oranı %22 ve düşük oranı %36 olarak bulunmuştur. Mekanik nedenli infertiliteye sahip kontrol grubunda ise bu oranlar sırasıyla %25 ve %25'tir. Arada anlamlı fark bulunamamıştır. Aynı çalışmada HSG ile myomlu hastalar normal ve anormal uterin kaviteli olmak üzere iki gruba ayrıldığında; normal kaviteli olanlarda embriyo transferi başına gebelik oranı %30, anormal kavitelilerde %9 olarak bulunmuştur (1).

### **2.2.3. İmmunolojik Faktörler**

İnfertil kadınlarda otoantikör oranı fertil kadınlardan çok daha fazla bulunmuştur (%15-45'e karşın %1-4) (16).

#### **2.2.4. Genetik Nedenler**

Turner sendromu, x kromozomu translokasyon ve delesyonu, fertilite ve fekondabilite ile ilgili genlerdeki mutasyonlar (FSH, LH reseptör mutasyonu vb.), galaktozemi gibi enzim eksiklikleri infertilite nedenleri arasındadır (16).

#### **2.2.5. Açıklanamayan İnfertilite**

Komplet infertilite değerlendirmesinde spesifik neden tespit edilemeyen duruma açıklanamayan infertilite denir. Bu hastaların tedavi edilmediği takdirde üç yıl içinde gebe kalma oranı %30'dur. Açıklanamayan infertil hastalar IVF ile tedavi edildiğinde tubal faktör infertilitesi olan hastalara göre düşük oosit fertilizasyonu ve embriyo klivaj hızı göstermişlerdir. Bu durum açıklanamayan infertilitenin oosit ya da sperm fonksiyon anomalilerine bağlı olabileceğini göstermektedir. Bu hastalarda hayat tarzı değişiklikleri, klomifen, IUI gibi tedavilerle başlayıp, gonadotropinler, IVF gibi daha çok kaynak gerektiren tedavilerle devam edilir. İn vitro fertilizasyon ile ilk siklustaki gebelik oranı %18 olarak tespit edilmiştir (16, 28).

#### **2.2.6. Sperm Üretimindeki Anormallikler**

Semen analizi kriterlerine göre erkek infertilite nedenleri şunlardır:

-Ejakülasyon yokluğu: İlaçlar, cerrahi, vasküler oklüzyon, diabet, psikolojik bozukluklar

-Azoospermi: Seminifer tübüler skleroz (kleinfelter sendromu), germinal aplazi (idiopatik, ilaç, radyasyon, mozaik kleinfelter sendromu, XYY sendromu), matürasyon arresti (idiopatik, XYY sendromu, varikosel), duktal obstrüksiyon, endokrinopati.

-Oligospermi: İdiopatik, kriptoorşidizm, varikosel, ilaçlar, sistemik enfeksiyonlar, endokrinopati.

- Sperm yapısal defekti, uzamış abstinens, idiyopatik, genital enfeksiyonlar, antisperm antikor.

## **2.3. Oosit Sağlanması**

### **2.3.1. Kontrollü Overyan Hiperstimulasyon**

Kontrollü overyan hiperstimulasyon (KOH) IVF'teki ilk basamaktır. Uterusa birden fazla embriyo verilerek gebelik hızının arttığıının anlaşılmasıyla iyi kalitede yumurtaların seçilebilmesine imkan verecek ve mümkün olduğunca çok folikülün elde edilebileceği KOH rejimleri önem kazanmıştır. Kontrollü overyan hiperstimulasyon rejimlerindeki amaç çoğul öncü foliküllerin eşik noktasını azaltarak dominant folikül seçim sürecini bertaraf etmektir (20). Bu şekilde çok sayıda oosit elde etmek mümkün olabilmektedir.

#### **2.3.1.1. Kontrollü Ovarian Hiperstimulasyon Protokolleri**

*Klomifen sitrat:* Klomifen sitrat ilk kullanılan ve en eski ilaçtır. Klomifen sitrat gonadotropinlerle beraber kullanılmaktaydı fakat %20'lere varan prematür LH artışının oluşması bu rejimin etkinliğini gölgelemiştir.

Bu problemin çözümünde 1980'lerin ortalarından itibaren GnRH agonistleri ve yakın zamanda ise endojen LH salınımını anında suprese eden GnRH antagonistleri tedavi protokollerine girmiştir (30). Klomifen sitratın ovulasyon sağlama oranı çok yüksekken gebelik sağlama oranı düşüktür. Bunun nedeni şu dezavantajlarıdır: 1) Endometrium ve serviks üzerindeki antiöstrojen etkisi, uterin kan akımını azaltması 2) Plasental protein 14 sentezini bozması 3) Subklinik gebelik kaybına yol açması 4) Tubal transporta olumsuz etkisi 5) Oositlere zarar vermesi (34).

*GnRH agonistleri (GnRH-a):* Peptid yapıdaki GnRH 'ın primer yapısının delesyon ya da bir veya birkaç aminoasitin yer değiştirmesi ile elde edilen GnRH yapısal analoglarından çok sayıda mevcuttur. Deneysel ve klinik çalışmalarda tekrarlayan in vivo kullanımının gonadotropinler üzerinde bifazik salınım yaptığı bulunmuştur. İlk olarak FSH ve LH'da ani salınım (flare up etki) olur, daha sonra GnRH reseptörü down regülasyonu ve hücre içi uncoupling ile pituitar desensitizasyon aşaması gelişir. Gonadotropin sentezindeki progresif azalma GnRH-a kullanımı oldukça devam eder. Desensitizasyonun şiddet ve süresi en azından LH için doza bağımlıdır. Yine doz ve formülasyona bağlı olarak ilaç bırakıldıktan sonra da endojen GnRH-a refrakter bir period oluşur, GnRH-a'nın bu özellikleri iki tedavi protokolünde kullanılmaktadır (31, 32).

*Kısa dönem GnRH-a protokolü:* Bu protokolde GnRH-a erken foliküler fazda verilmeye başlanır. Gonadotropin salgılatıcı hormonun flare up etkisinden foliküler gelişim için yararlanılır, daha sonra da günlük kullanımla pituitar desensitizasyon etkisinden yararlanılır.

Bu protokolde kısa dönem GnRH-a'nın endojen LH yükselmesini engellediği varsayılarak 3 günlük (ultra-kısa protokol) ve 7 günlük kullanımı ile oosit toplama zamanını belirlemek gibi ayarlamalar da yapılmıştır (31).

Uzun dönem GnRH-a protokolü: Önceki siklusun luteal fazında ve erken foliküler fazda GnRH-a verilmesi ile hem pituiter hem de over desensitizasyonu elde edilir. Gonadotropin salgılatıcı hormonun enjeksiyonuna hCG verilene dek devam edilir. Randomize çalışmaların metaanalizinde GnRH-a'nın IVF iptal oranını düşürdüğü, oosit sayısını ve klinik gebelik oranlarını arttırdığı bulunmuştur. Kısa ve uzun dönem protokolleri karşılaştırıldığında değişken sonuçlar elde edilmekle beraber metaanaliz çalışmalarında anlamlı fark olmadığı bildirilmektedir (33). Pituiter desensitizasyon parametreleri (hız, şiddet, devam süresi) kullanılan analoga, siklusta ilk kullanım gününe, kullanım süresi ve kullanılan formülasyona göre değişir (31).

Standart, minidoz ve ultraminidoz için önerilen şema şöyledir:

*GnRH analogu standart doz minidoz ultraminidoz*

- Leuprolide asetat 2-1 mg 1-0, 5 mg 0, 5-0, 25 mg
- Nafarelin asetat 1200-600 iğ 800-400 µg 400-200 iğ
- Buserelin asetat 900-450 iğ 600-300 iğ

Gonadotropin salgılatıcı hormon agonistlerinin kronik uygulama gerekliliği olması, flare-up (over kistleri) veya desensitizasyon (over tükenmişlik sendromu), östrojen miktarında azalmaya yol açması ve buna bağlı şikayetler ve kemik mineral dansitesinde hafif azalma en önemli yan etkileridir (35).

*GnRH antagonistleri:* Gonadotropin salgılatıcı hormonun sentetik analogları olan bu ilaçlar pituiter GnRH reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanırlar ancak GnRH reseptör çapraz bağlanmasını ve dolayısı ile kalsiyum aracılı gonadotropin salınımını yapamazlar. Böylece LH salgılanması üzerinde ilk flare up etkisi olmadan güçlü, kısa sürede ve reversible supresyon yaparlar; desensitizasyon periodu gerektirmezler (36). Agonistlerle karşılaştırıldığında antagonistlerin etkisi oldukça doza bağlı olup etki mekanizması endojen GnRH ile antagonist arasındaki dengeye bağlıdır (37). Şimdiye dek 3 jenerasyon antagonist kullanılmıştır. İlk ikisi histamin salınımı da yaptıklarından geçici sistemik ödem ve enjeksiyon bölgesinde inflamasyon (1. jenerasyon) ya da sadece lokal reaksiyona (2. jenerasyon) neden olmaktadırlar. Üçüncü jenerasyonun histamin salınım etkisi az olup, antiovülatuar etkisi 2. jenerasyona eşdeğerdir. Üçüncü jenerasyon antagonistleri cetorelix, ramorelix, ganirelix, azaline, antarelix olarak sayılabilir. Gonadotropin salgılatıcı hormon antagonistleri ile ilgili iki tedavi rejimi mevcuttur: Multiple doz GnRH antagonisti kullanımı, tek doz GnRH antagonisti kullanımı. Gonadotropin salgılatıcı hormon antagonistleri ile GnRH-a uzun protokolle karşılaştırmalı çalışmalarda sonuçlar tartışmalıdır. En azından çok merkezli çalışmalarda over folikül sayısı, toplanan oosit sayısı ve gebelik oranları agonist protokolüne göre daha az bulunmuştur (38). Foliküler gelişim açısından bakıldığında agonist siklusa göre antagonist sikluslarda foliküllerin başlangıçta hızlı büyüdüğü ve östrodiol seviyesinin daha çabuk arttığı görülmüştür (37).

Antagonist protokolünün kısa olması nedeni ile hasta uyumunun ve 3. jenerasyon antagonistlerin klinik toleransının yüksek olması antagonist protokolünün avantajlarıdır. Ayrıca kullanılan eksojen gonadotropin miktarının, OHSS sıklığının ve toplam maliyetin az olması da ek avantajlarıdır.

*FSH preparatları:* Foliküler uyarıcı hormon(FSH) ve LH karışımı olan düşük spesifisiteye sahip ve alerjik reaksiyonlara neden olan diğer üriner proteinleri içeren insan menapozal gonadotropini (hMG) yıllardır kullanılmaktadır. Rekombinan teknolojinin gelişimi ile LH ve FSH'ı tek başına izole etmek mümkün olmuştur (29). Gonadotropin seçimi kullanılan GnRH analog rejimine ve overin tahminsel cevabına göre yapılmalıdır. Sözgelimi, hipogonadotropik hipogonadizmde hMG preparatları yeterli östrojen üretimi ve endometrial matürasyonu sağlaması nedeniyle tercih edilmektedir veya PCOS'lu hastalarda FSH kullanımı ile hMG'ye göre daha az oranda OHSS izlenmektedir. Pituitar desensitizasyon yokluğunda FSH ile, hMG'ye göre siklus başına klinik gebelik oranlarının daha fazla olduğu bildirilmektedir (30). İlk olarak 1958'de pituitar bez FSH ekstraktları, 1962'de üriner ekstraktlar tariflendi. Saflaştırılmış insan idrar FSH'ı (u-hFSH) [(Bravelle (Ferring))] %95'ten fazla oranda saf FSH ve 9000 IU FSH/mg içerir. Sonraları rekombinant DNA teknolojisiyle saf insan FSH'ı follitropin alfa [Gonal -F (serono)] ve follitropin beta (Puregon) üretildi. R-hFSH ı %99'dan fazla oranda saf FSH spesifik aktiviteye sahiptir (30).

Çeşitli çalışmalarda ve metaanalizlerde toplam oosit sayısı, FSH tüketimi ve süresi, gebelik oranları açısından r-FSH'ın üriner ürünlere göre daha etkin olduğu belirtilmektedir (29, 39, 40).

### **2.3.2. Ovülasyonun Tetiklenmesi**

Ultrasonografi ile takip edilen foliküllerin yeterli büyüklüğe ulaşmasından sonra yapılan işlem ovulasyonun tetiklenmesidir. Bunun için kullanılan ajanlar şu şekildedir;

hCG: Gonadotropin salgılatıcı hormon kullanılan IVF protokollerinde LH artışı sağlamak için u-hCG kullanılmaktadır. Bu ürün idrardan elde edilen diğerlerinin dezavantajlarını taşıdığından saf yapıda rekombinan teknolojiyle hCG (r-hCG) [Ovidrel (Serono)] üretilmiştir. Bu ürünün 250 mikrogramı 5000 IU u-hCG'ye eşdeğerdir. Çalışmalarda toplanan oosit sayısı ve matür oosit sayısı konusunda çelişkili sonuçlar olmakla-beraber ortak nokta hCG sonrası serum progesteron konsantrasyonunun r-hCG ile daha yüksek olduğu yönündedir (30, 41, 42).

Rekombinant LH (r-hLH) Rekombinant LH'ın yarılanma ömrü 2 saat iken u-hCG'nin 24 saat olup aralarında 10 kat fark ve yaklaşık 7 günlük aktivite farkı vardır (43). Daha uzun ömrü ve yüksek afinitesi nedeni ile u-hCG ile, GnRH-a'ya veya LH'a göre OHSS riski daha fazladır.

GnRH agonistleri: Gonadotropin salgılatıcı hormon kullanımı yüksek OHSS riski olan kadınlarda, çoğul gebelik riskinde ve daha önce pituitar desensitizasyon uygulanmamış sikluslarda avantajlıdır (44).

### **2.3.3. Luteal Faz Desteği**

Doğal sikluslarda ovülasyondan yaklaşık 4 gün sonra tepe noktasına ulaşan steroid hormonlar 1 hafta bu seviyede kalır ve menstrual perioddan 5 gün önce düşmeye başlar. Uyarılmış sikluslarda luteal faz hormon üretimi multiple korpus luteum varlığından dolayı suprafizyolojiktir, ancak daha kısa sürelidir. Bu nedenle progesteron ve estrogenin kombine olarak kullanıldığı bir luteal faz desteği gereklidir. İntramuskuler ya da vajinal progesterona 2-6 mg oral östrojen eklenmesiyle yapılan bu desteğin implantasyon oranını artırdığı tespit edilmiştir (30, 45).

## **2.4. Erkek İnfertilitesi ve Sperm Sağlanması**

Dünya sağlık örgütü(WHO)'ne göre çiftlerin %51,2'sinde erkek faktör infertilitesi mevcut olup, bunların %39'unda idiopatik nedenlerle semen analizi anormal bulunmuştur. İkinci büyük kategori hastaların %23'ünü etkileyen varikoseldir ve varikoselektomi bu durumun spesifik tedavisi olsa da randomize kontrollü çalışmaların metaanalizinde bu yaklaşımın beklendiği kadar yüzgüldürücü sonuçlar vermediği görölmüştür. Üçüncü kategoride aksesuar bez enfeksiyonu bulunmaktadır.

### **2.4.1. Ejakölattaki Spermatozoa**

Ejakölattaki spermatozoa IUI (intrauterin inseminasyon), konvansiyonel IVF ya da ICSI'de kullanılır. İntrauterin inseminasyonda kateter yoluyla servikal mukusu by pass ederek binlerce motil spermatozoa intrauterin kaviteye verilmektedir.

İnvitro fertilizasyon için ise sadece birkaç bin motil spermatozoa yeterlidir. IVF’de normozoospermik spermle oositlerin %60-70’i fertilize olmaktadır. İnvitro fertilizasyon ile her dört çiftten birinde (%25) fertilizasyon başarısızlığı oluşabilmektedir (2). İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonunda ise ejakülat sperm kullanıldıktan sonraki fertilizasyon başarısızlığı %3’tür.

Fertilizasyon başarısızlığı vakaların yarısında sperm faktörüne (motil spermatozoa olmaması ya da anormal morfolojili sperm ile enjeksiyon) bağlıdır (46). Pratikte direkt ICSI öncelikle IVF ya da split IVF/ICSI yaklaşımı sınırdaki sperm parametrelerindeki indeks, inseminasyon prosedürlerindeki merkezin performansı ve hasta seçimindeki değişikliklere bağlıdır. Retrograd ejakulasyonlu hastalarda sperm idrardan ayıklanarak elde edilebilir.

#### **2.4.2. Ejaküle Olmayan Spermatozoa**

Epididimal spermatozoa: Obstrüktif azoospermili, cerrahinin başarısız olduğu ya da bilateral vaz deferens yokluğu gibi endikasyonunun olmadığı durumlarda mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu (**MESA**) ya da perkütanöz sperm aspirasyonu (**PESA**) gibi yöntemlerle toplanan spermatozoonlar YÜT için kullanılır. Bu durumda klasik IVF yerine ICSI yüksek fertilizasyon ve gebelik oranları sağlar(sırası ile %39-65 ve %12-39/ ICSI siklusu) (2).

Testiküler spermatozoa: Epididimal fibrozis gibi nedenlerle motil spermatozoa elde edilemediğinde testiküler sperm alınması alternatif olabilir.

Bunun için açık eksizyonel biyopsi (testiküler sperm ekstraksiyonu-**TESE**), perkütan sperm aspirasyonu (testiküler sperm aspirasyonu-**TESA**) ya da ince iğne aspirasyonu gibi yöntemler kullanılır. Azospermi ile sonuçlanan primer testiküler disfonksiyonlu olgularda aktif spermatogenezin bulunduğu birkaç seminifer tübül bulunabilir. Eksizyon tekniği ile normal spermatogenezli hastalarda %100 sperm elde edilirken değişik derecelerde matürasyon arresti, germ hücre aplazisi ve tübüler atrofi gösterenlerde bu oran %50-70'tir (47). Testiküler sperm ekstraksiyonu ve TESA yöntemleri benzer sonuçlara sahip olmakla beraber TESE ile daha fazla sperm elde edilir.

İmmatür testiküler gametler: Spermatozoa elde edilemeyen azoospermik hastalarda uzun ve yuvarlak spermatid kullanımı 5 yıldan daha fazla bir zamandan beri kullanılmakla beraber gebelik oranları sınırlıdır (2,48).

## **2.5. Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT)**

Fekondabiliteyi ve gebelik sonuçlarını arttırmak için oosit, sperm ve embriyonun manipüle edilebileceği birçok teknik tanımlanmıştır. Bunlardan en çok kullanılanları ilk kez 1970 yılında gerçekleştirilen IVF, ilk kez 1992'de bildirilen ve son yıllarda ağırlık kazanan ICSI prosedürleridir. İn vitro fertilizasyona alternatif olarak geliştirilen sırası ile oosit ve spermatozoa ya da fertilize ovumun fallop tüpüne laparoskopik transferi olarak tanımlanan GIFT (gamet intrafallopian transfer) ve ZIFT (zigot intrafallopian transfer) yöntemlerinin IVF'e üstünlükleri gösterilememiştir (2,49). Bu tekniklerle birlikte uygulanabilen assisted hatching, preimplantasyon genetik tanı (PGD) ve kriyoprezervasyon yöntemlerine de kısaca değinilecektir.

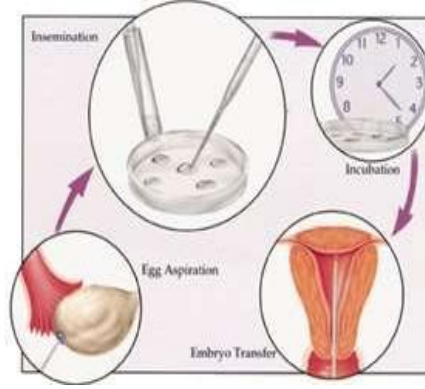
### 2.5.1. İn vitro fertilizasyon (IVF)

**Teknik:** Overstimulasyonu sağlanmış ve foliküllerin yeterli büyüklüğe geldiği (yaklaşık 17-18 mm) hastada bolus tarzında hCG verilir.

Bunun üzerine ilk mayotip bölünmenin profaz safhasında duraklamış olan mayoz bölünme tekrar başlar ve ilk mayoz tamamlanarak polar cisim oluşur.

İkinci mayoz bölünme başlar ve ikinci mayozun metafazında tekrar duraklama olur ve hCG verildikten 24-36 saat sonra ovum toplanması işlemine geçilir. Ovum toplanması transvajinal USG guided şekilde yumurtalıklardan aspirasyon yöntemiyle gerçekleştirilir. Daha sonra oositler maturasyon ve diğer özellikler açısından incelenirler. İn vitro fertilizasyon prosedürü için toplanan semen swim up ya da gradient sentrifugasyon yöntemleri ile işleme tabii tutulur. Düşük sperm konsantrasyonu durumlarında percoll gradient santrifugasyon yöntemi ile fertilizasyon kapasitesi daha fazladır. Ardından spermier proteinle desteklenmiş ortamda kapasitasyonu gerçekleştirmesi için 4 saate kadar inkübe edilir. Ovumlar laboratuvar ortamında ovum başına yaklaşık en az 100.000 kapasitasyonu tamamlanmış spermle birlikte inkube edilir ve 18 saat kadar sonra oositler fertilizasyon için incelenir (27). Zigot elde edilmişse bu zigot ya da zigotlar buradan alınarak özel ortamlarda bekletilir. Döllenmeden sonra oluşan zigotta bölünmeler başlar ve 3. günde artık embriyo olarak adlandırılan hale gelir. Üç ile 5. günler arasında bu embriyo bulunduğu ortamdan alınarak transservikal yolla uterus boşluğuna verilir ve embriyonun endometriuma tutunması beklenir. Eski yıllarda gebelik şansını artırmak için çok sayıda embriyo transferi yapılmakta iken son yıllarda çoğul gebeliği azaltmak için 2 embriyo transferi yapılmaktadır.

Doğum oranlarında 1986'dan 1998'e kadar IVF siklusu başına %9'dan %25'e kadar artış olmuştur.



**Resim 1**  
**Konvansiyonel IVF**

#### **Endikasyonları:**

- Tubal faktör infertilitesi: Pelvik rekonstrüktif cerrahi ile IVF'in karşılaştırıldığı prospektif randomize kontrollü çalışma olmamasına rağmen; mevcut çalışmalarda IVF-ICSI'nin tubal hastalıktaki rolü bekleme tedavisi ile karşılaştırılmış, tedavisiz 12 aylık kümülatif gebelik oranı %2,4 iken, ilk IVF/ICSI siklusunda bu oran %21 bulunmuştur (25).

- Endometriozis: Erken evre endometrioziste IVF'in bekleme tedavisi, hMG+IUI ya da cerrahi tedaviye üstünlüğü randomize klinik çalışmada net olarak gösterilememiştir. Yapılan bir çalışmada endometriozisli 31 yaş üstü hastalarda IVF ile kontrol grubuna göre daha fazla gebelik oranı elde edilmiştir (%59'a karşı %29) . Gebelik oranına bakıldığında endometriozisli hastalarda IVF tedavisi tubal hastalıktaki IVF başarısına benzer bulunmuştur (%31'e karşı %32).

- Erkek faktörü: Geri dönüşümsüz minimal ya da orta derecede anormal semen parametrelerine sahip hastalar IVF için adaydırlar. Ancak, total motil sperm sayısı 1, 5 milyondan az (ya da a+b <500000) ve normal morfolojide sperm sayısı az (<%5) olanlarda IVF başarısı zayıftır.

- İdiopatik infertilite: Bu hastalar ampirik gonadotropin+IUI tedavisine cevap alınamadığında IVF başarılı olabilir. Bir klinik çalışmada IVF ile siklus başına klinik gebelik oranı tubal faktör infertiliteli hastalara benzer bulunmuştur (%21'e karşı %22) ancak fertilizasyon oranı daha düşük bulunmuştur (%44'e karşı %56).

- PCOS (Polikistik Over Sendromu): Klomifen ve gonadotropinlerle ovülasyon indüksiyonu sağlanamamış PCOS'lular için IVF tedavi seçeneği olabilir. Tubal faktör infertiliteli hastalarla karşılaştırıldığında fertilizasyon oranı daha az (%57'ye karşı %66) ancak, klinik gebelik oranları (%23'e karşı %26) ve çoklu gebelik oranları (%19'a karşı %16) benzer bulunmuştur (33).

- İmmunolojik infertilite: Bir çalışmada IVF ile %32 oranında klinik gebelik oranları bulunmuştur. Antikorlar yoğun olduğunda ICSI daha başarılı olabilir (2, 33).

- Multiple faktörlü infertilite

- Kanserli hastalarda

### 2.5.2. ICSI (İntrasitoplasmik Sperm Enjeksiyonu)

Düşük sperm sayısında (ejakülatta 2 milyondan az), motilitesi az ve morfolojisi bozuk olduğunda konvansiyonel IVF başarısız olur (49).

Bu durumda bir ovumun fertilizasyonu için sadece fonksiyonel bir genomu ve sentrozomu olan bir spermatoza yeterli olduğu ICSI işlemi kullanılır. Böylece kapasitasyon, hiperaktivasyon, zona pellucida ve oolemmmanın tanınması ve geçilmesi safhaları atlanmış olur. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile immotil ve vital olmayan spermatozoa ile fertilizasyon oranları düşüktür.

Bunun dışında konsantrasyon, morfoloji (globozoospermi dışında) ve yüksek antisperm antikor konsantrasyonları ICSI başarısını etkilemez. Parsiyel zonal diseksiyon (**PZD**) ve subzonal sperm enjeksiyonu (**SuZI**) yöntemleri fertilizasyon ve gebelik oranları ICSI'den daha az olduğu için terk edilmiştir (47, 49). İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu temel olarak erkek infertilitesinde kullanılan bir yardımcı üreme tekniğidir.

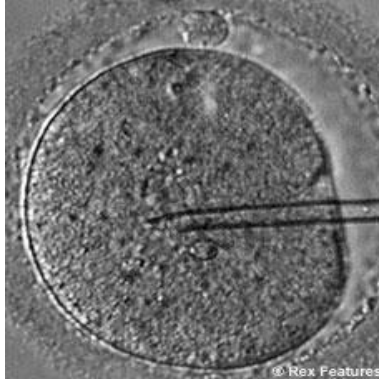
**Teknik:** İşleme öncelikle toplanan kumulus-oosit komplekslerinin enzimatik ve mekanik prosedürlerle kumulus ve korona hücrelerinin ayrıştırılması ile başlanır. Çıplak bırakılmış oositlerin zona pellusidaları, germinal vezikül ve ilk polar cisimcikleri incelenir. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu işleminde haploid kromozoma sahip, 1. polar cisimciği gözlenebilen metafaz II oositler kullanılır. İşleme tabii tutulmuş bu oositler mikroenjeksiyon zamanına kadar inkübe edilir. Diğer taraftan semen örneklerine dansite gradian santrifugasyon uygulayarak motilite ve morfolojik olarak normal olan spermilerin zenginleştirme işlemi yapılır. Ancak aşırı oligozoospermi durumunda sperm hücrelerini kaybetmemek için basit yıkama işlemi yapılır.

Epididimal örnekler ise santrifüj edildikten sonra ortasında polivinilpirolidon (PVP) damlacığı bulunan enjeksiyon tabağına konur ve TESE pipeti ile spermatozoonlar toplanarak PVP damlacığına transfer edilir.

Testiküler biyopsi örneği alındığı durumlarda mikroskop ile spermatozoa varlığı tespit edildikten sonra, doku uzaklaştırılır ve ortam santrifüj edilerek epididimal örneklerle uygulanan işlem yapılır.

Polivinilpirolidon içinde motiliteleri azalan spermatozoonun önce enjeksiyon pipeti yardımı ile kuyruk yapıları kopar, ardından aynı pipet yardımı ile oolemma delinerek spermatozoon oosit sitoplazmasının içine verilir. İşlemin ardından yıkanan oositler 37 derecede %5 O<sub>2</sub>, %5 CO<sub>2</sub> ve %90 N<sub>2</sub>'lik atmosferde kültüre edilir. Oositler iki ayrı ya da fragmente polar cisimcik taşıyorsa ve nukleolus içeren iki pronükleus içeriyorsa fertilize kabul edilir. Normal gelişimli embriyolar 2. günde 4; 3. günün sabahında 8 hücre aşamasına gelir. Tip A (iyi kaliteli) embriyolarda anükleer fragman oranı 0 iken; tip B'de %20; tip C'de %21-50 ve tip D'de (kötü kaliteli) %50'den fazladır. Tip A, B ve C transfer için uygundur (47,48,50). İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu sikluslarının değerlendirmesinde 2431 olgunun %88,9'unda ejaküle sperm, %1,8'inde epididimal sperm ve %9,4'ünde testiküler sperm kullanılmış; elde edilen kumulus-oosit komplekslerinden %95'inde intakt oosit olduğu ve bunların %88,6 sının metafaz II oosit olduğu izlemiştir. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu matür oositlerin %99,8'ine uygulanmış, fertilizasyon oranı %74,2 bulunmuştur.

İkinci günde fertilize oositlerin %80,3'ü, 3. günde %72,9'u iyi kalitede embriyo aşamasına gelebilmiş, transfer başına implantasyon oranları %15,1 ve gebelik oranları %32,4-%35,7 bulunmuştur (50). Dünya çapında yürütülen bir başka çalışmada 1995'te ejaküle, epididimal ve testiküler spermatozoa kaynaklarına göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde sırası ile fertilizasyon oranları %64, %62, %52 ve gebelik oranları %21, %22, %19 bulunmuş ve gruplar arasında fark olmadığı görülmüştür (51).



**Resim 2. ICSI**

### **Endikasyonlar:**

Ejakülattaki spermatozoa yetersizliği: Sperm konsantrasyonu iki milyon spermatozoa/ml'den az olması, astenozoospermi (<%5 motil spermatozoa), teratozoospermi (strikt kriterlerle <%4 normal morfoloji), yüksek titrede antisperm antikörler, konvansiyonel IVF-ET ile tekrarlayan başarısızlık, remisyonadaki kanser hastalarında korunmuş otolog sperm kullanılması gerektiğinde, ejakülatuar hastalıklar (elektroejakülasyon, retrograd ejakülasyon).

Epididimal spermatozoa, testiküler spermatozoa (47) diğer endikasyonlardır.

### **2.5.3. Assisted Hatching (AH)**

İkinci günde zona pelusidaları kalın olarak değerlendirilen embriyoların implantasyon oranının düşük olduğu gösterilmiştir. Burada zonanın kalın olmasının embriyonun zonadan kurtularak (hatching) endometriumu tutunması safhasını zorlaştırdığı düşünülmüştür (52).

Bunun üzerine embriyo etrafındaki zonada büyük bir delik açılması işlemi (assisted hatching=AH) ve bu embriyoların 3. günde transfer edilmesi yöntemi geliştirilmiştir. Daha çok tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olanlar, kadın yaşının ileri olduğu olgular (38 yaş ve üstü), bazal FSH değeri yüksek olanlar, dondurulmuş çözölmüş embriyolar, zonası kalın olan olgular (15µm'den kalın) bu işleminden fayda görmektedir (53, 54).

Üç farklı işlemle zona pellucida delinebilmektedir: Zonanın asit tyrode ile delinmesi, zonanın mikro pipetlerle delinmesi, zonanın lazerle delinmesi.

Asisted hatching ile yapılan metaanaliz sonuçları şu şekilde özetlenebilir (55): 1) Asisted hatchingin ilk IVF denemesi olan olgularda gebelik/implantasyon hızında artış saptadığı gösterilememiştir. 2) Asisted hatching önceki denemelerde başarısızlık yaşamış olgularda gebelik/implantasyon hızında artış sağlamaktadır. 3) Rutin olarak yapılmasını önermek için yeterli bulgu yoktur.

#### **2.5.4. Preimplantasyon Genetik Tanı (PGT) (Preimplantation Genetic Diagnosis)**

Preimplantasyon genetik tanı (PGT) genetik bozukluklara gebelik başlamadan önce in vitro olarak tanı konulması amacı ile kullanılmaktadır (56). Preimplantasyon genetik tanı amacı ile yaygın olarak kullanılan 2 yöntem vardır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve flörosan in situ hibridizasyon (FISH).

Polimeraz zincir reaksiyonu daha yoğun olarak tek gen hastalıklarının, FISH ise kromozom düzensizliklerinin tanısında kullanılmaktadır.

Erken gebelik kayıplarındaki kromozomal değişikliklerin 1980'lerin başlarında tanımlanmaya başlanması ve bunun, ilerleyen anne yaşı ile giderek artan bir risk faktörü olduğunun belirlenmesi kromozomal hastalıklara dikkati çekmiştir (57). Erken gebelik kayıplarındaki kromozomal etyoloji farklı çalışmalarda %40-75 arasında verilmektedir (58). Ayrıca oositlerde ve transfer edilmeyen embriyolarda yapılan kromozomal çalışmalarda yüksek oranda anöploidi varlığı gösterilmiştir (59). Buna dayanarak kromozomal anöploidi riski olan hastalarda risk oluşturan kromozomlara yönelik olarak yapılacak tarama sonrası seçilen embriyoların transferi ile bu sorunun çözülmesi hedeflenmektedir (60).Preimplantasyon genetik tanı uygulamalarında gerek fertilizasyon sonrası elde edilebilecek kutup cisimcikleri (polar body, PB) gerekse de üçüncü gün embriyolarından bir blastomerin biyopsi edilerek alınması ile tanıya ulaşmak olasıdır. Her iki yöntemin kendine özgü avantajları bulunmakla birlikte dünyada genel uygulama blastomer biyopsisi yönündedir (61).

Tek gen Hastalıkları ve PGT: Polimeraz zincir reaksiyonu yönteminin yoğun olarak kullanıldığı tek gen hastalıklarına en tipik örnekler olarak kistik fibrozis ve alfa-1 enzim eksikliği verilebilir. Bugün için gen düzeyinde mutasyonu tanımlanmış hemen tüm hastalıkların PGT ile tanısı mümkün olmaktadır.

Polimeraz zincir reaksiyonu çalışmalarına dayalı PGT uygulamalarında, tek hücre içindeki DNA materyalinin çoğaltılması ve sonrasında hastalığa özgün testlerin uygulanması halen en çok kullanılan yöntem olarak görülmektedir.

Ancak yaklaşık olarak çalışmaların %7,5-20'si gibi bir grupta her bir hücre içinde var olan iki kopyadan biri amplifikasyon işlemlerinde istenen sonucu vermemektedir. Bu duruma allel drop out (ADO) denmektedir. Bunun nedeni DNA kontaminasyonudur ve en önemli DNA kontaminasyon kaynaklarından biri de klasik IVF'de kaçınılması pek mümkün olmayan sperm ve kumulus hücreleridir. Bu nedenle tek gen hastalıklarına yönelik PGT uygulamalarında ICSI yöntemi avantajlı görünmektedir (62).

Kromozomal Hastalıklar ve PGT: Kromozomal düzensizliklerin tanımlanmasında en etkin yöntem bugün için flörosan in situ hibridizasyon (FISH) olarak görünmektedir. Bu yöntem hemen tüm kromozomal düzensizlikleri tanısında kullanılabilmekte ve çok kısa sürede sonuç vermektedir. Bugün için artan yaş ve azalan üreme potansiyeli ve erken dönem gebelik kayıpları arasındaki tek bilinen faktör; yaşın artmasına paralel olarak oositlerde artan anöploidi oranlarıdır. Buna dayanarak YÜT uygulanacak hastalarda anöploidi taramaları (Anöploidi screening, AS) yapılmaktadır.

Bu taramalarda sıklıkla ilk trimester gebelik kayıplarında etken olarak gözlenen kromozomlara öncelik tanınmakta ve bu amaçla 13, 16, 18, 21 ve 22. kromozomlar genellikle ilk turda x, y, 15 ve 17. kromozomlar ise ikinci tur çalışmalarda yaygın olarak taranmaktadır (63). Ginaroli ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada PGT grubunda implantasyon oranı %25,8 ve kontrol grubunda %14,6 olarak belirlenmiştir (64). Benzeri diğer çalışmalar da da PGT'nin implantasyon ve devam eden gebelik oranlarını artırdığı gözlenmiştir.

Diğer yandan yapısal kromozomal değişiklikler de, değişikliği taşıyan bireyler de çoğu zaman fenotipik bir etkiye neden olmamakla birlikte mayoz bölünme sırasındaki segregasyon olaylarında sıklıkla dengesiz gametlerin oluşmasına ve bu gametlerle gerçekleşen gebeliklerin de genellikle ilk trimesterde düşükle sonuçlanmasına neden olmaktadır. Bu değişiklikleri taşıyan bireylerin yardımcı üreme teknikleri programlarına alınması ve mayotik dağılım ürünlerinin tanımlanarak dengeli veya normal embriyoların anne adayına transferi yapısal kromozomal değişikliklere bağlı gebelik kayıplarını ve infertiliteyi önlemektedir. Bu kapsamda hemen tüm yapısal kromozom değişikliklerinin preimplantasyon genetik tanısı yapılabilmektedir.

#### **2.5.5. Kriyoprezervasyon**

İnsan embriyosunun dondurulup saklandıktan sonra tekrar çözülerek gebelik sağlanması ilk olarak 1983 yılında başarılmış ve ilk doğum 1984 yılında gerçekleştirilmiştir. Sperm kriyoprezervasyonu, oosit kriyoprezervasyonu, embriyo kriyoprezervasyonu, over dokusu kriyoprezervasyonu ve transferi bu başlık altında yapılan işlemlerdir.

*Oosit kriyoprezervasyonu:* Oositler donma işlemine spermelerden daha duyarlıdır. Dondurularak tekrar çözölen oositlerde yetersiz canlılık oranlarıyla karşılaşılabilir.

Bu olayda beş aşama vardır ve donma işleminden oositlerin en az zarar görmesini sağlamak için kriyoprotektanlar kullanılır. Bu aşamalar sırayla şunlardır; 1) Su kristalizasyonundan kaynaklanabilecek hücresel hasarını azaltan kriyoprotektanlarla ilk etkileşim 2) Sıfır derecenin altındaki sıcaklıklara kadar dondurma 3) Saklama 4) Çözme 5) Dilusyon ve kriyoprotektanların ortamdan uzaklaştırılması, fizyolojik mikroçevreye geri dönüş ve ileri gelişim. Kriyoprezervasyonun mayoz içiği ve kromozomal yapıya zarar verebileceği konusundaki şüpheler ve buna bağılı olarak ortaya çıkabilecek genetik anomalilerin bir sonraki kuşağı taşıyabilme riskinden dolayı, yöntem bazı ölkelerde halen yasallaşmamıştır. Günümüzde dondurularak-çözölmüş oositlerin mikroenjeksiyonu ile elde edilen embriyolarda PGT yöntemiyle anöploidi taraması ve sonrasında genetik olarak daha sağlıklı embriyoların seçilerek uterusu transferi mümkündür (65). Prematür over yetmezliğı, pelvik hastalıklar, ameliyat ve kemoterapi/radyoterapi uygulamaları nedeniyle öreme kapasitesini kaybetme riski olan kadınlar ana endikasyonları oluşturmaktadır (66).

*Sperm kriyoprezervasyonu:* En sık kullanım alanı sperm bankalarındaki spermelerin kullanıldığı donör inseminasyonlarıdır.

Her ne kadar dondurma işleminde spermde meydana gelebilecek özellikle motilite hasarları söz konusu olsa da 1980'li yıllardan itibaren semen kriyoprezervasyon protokollerinin geliştirilmesiyle birlikte yöntem daha yoğun olarak IVF ile birlikte kullanılmaya başlanmış dondurulmuş spermlele taze spermlelerin kullanımında benzer fertilite oranları bildirilmiştir (67,68). Sperm kriyoprezervasyonu kanser tedavisinde de kullanılmaktadır.

Sitotoksik kemoterapi radyoterapi ve diğer cerrahi girişimler testiküler yetmezlik ya da ejakulatuar disfonksiyona sebep olabilir. Bu tedaviler öncesinde spermin dondurularak saklanması; hastada ileride fertilite garantisi sağlayabilir. Fakat kriyoprezervasyon sırasında spermde meydana gelebilecek özellikle motilite hasarından dolayı bu hastalara özellikle IVF ya da ICSI önerilmektedir.

*Embriyo kriyoprezervasyonu:* Uygulanan IVF tekniğinde fazla sayıda yumurta, buna bağlı olarak aralarından seçim yapılabilecek fazla sayıda embriyonun elde edilebilmesi için uygulanan super ovulasyon protokollerinin sonucunda, çoğul gebeliklerin önlenebilmesi için sınırlı sayıda embriyo transfer edilmekte ve geriye embriyo artabilmektedir. Bu durumda kalan embriyolar daha sonra kullanılmak üzere dondurulmaktadır. Bunun dışında anne adayının embriyo transferi için riskli olduğu bazı durumlarda da bu yöntem tercih edilmektedir (69). Bu endikasyonlar şu şekilde sıralanabilir: 1) Ovaryan hipersitümlasyon riski (ovarian hypersitumulation syndrome, OHSS) 2) İntramenstruel kanama 3) Kötü kalitede endometrium 4) Uterin polip. Dondurma işlemi embriyonun değişik safhalarında uygulanabilmektedir; zigot dondurma, erken bölünme aşamasında embriyo dondurma ve blastokist dondurma.

*Over Dokusu Kriyoprezervasyonu Ve Transferi:* Bu yöntemdeki temel amaç kemoterapi ya da radyoterapi alacak ya da diğer birtakım cerrahi girişimlerde bulunulacak kadınlarda geleceğe yönelik üreme problemi riskini ortadan kaldırmaktır. Embriyo kriyoprezervasyonu bekar kadınlarda ve hatta evli çiftlerde ovaryan stimülasyon ve yumurta toplama zorunluluğu sebebiyle her zaman tercih edilmez. Dolayısıyla bu yöntemin bazı avantajları söz konusudur.

## **2.6. Neonatal Sorunlar**

Neonatal dönem bebeğin çevreye adapte olduğu doğum sonrası ilk 28 günü tarif etmektedir, bundan sonraki dönem ise postneonatal dönemdir. Gestasyonun 28. haftası ile doğum sonrası 7. gün arasındaki dönem de perinatal dönem olarak isimlendirilmektedir.

Neonatal dönem de kendi içinde sınıflandırılmaktadır. İlk 24 saat çok erken, 24 saat 7 gün erken, 7-28 gün ise geç neonatal dönem olarak sınıflandırılmaktadır. Doğum sırasında oluşan olaylar, prenatal, maternal ve fetal faktörler perinatal mortalite oranlarını etkilemektedir. Perinatal ölümlerin nedenleri şu şekilde sıralanabilir:1)Ciddi konjenital malformasyonlar 2)Plasental yetmezlik 3)Umbilikal kord problemleri 4)Abruptio plasenta 5)Hidrops fetalis 6) İntrauterin enfeksiyon, erken neonatal enfeksiyon 7) Respiratuar distres sendromu 8) Doğum asfiksisi 9) İntraventriküler kanama 10) Nekrotizan enterokolit 11) Bronkopulmoner displazi 12) Travma 13) Mekonyum aspirasyon pnömonisi 14) Persistan pulmoner hipertansiyon. Morbidite ve mortaliteyi değerlendirmede kullanılan bazı tanımlamalar önemlidir.

Bebek ölüm hızı (Infant mortality Rate=IMR): Her 1000 canlı doğumda kaybedilen infant (1 yaşa kadar olan dönem) sayısı. Neonatal mortalite hızı (neonatal mortality rate=NMR): Her 1000 canlı doğumda kaybedilen neonatal bebek (yenidoğan) sayısı. Postneonatal mortalite hızı (postneonatal mortality rate=PNMR): Her 1000 canlı doğumda kaybedilen postneonatal bebek sayısı. Düşük doğum ağırlığı (DDA) (LBW=Low Birth Weight): 2500 gr'dan daha az olan doğum ağırlığı. Çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA) (VLBW= Very Low Birth Weight): 1500 gr dan daha az olan doğum ağırlığı. İntrauterin büyüme geriliği(IUBG, IUBG=Intrauterin Growth Retardation) (70,71).

Düşük doğum ağırlığı ile ilgili nedenler, ölümcül konjenital anomaliler, preterm doğum neonatal mortalitenin önemli nedenleridir. Neonatal mortalite tüm bebek (infant) ölümlerinin %65'ini oluşturur ve ilk 24 saatte maksimumdur. ABD'de, 1980 ve 2009 yılları arasında neonatal mortalite hızı %46'dan 1000'de 6.42 ya kadar düşmüştür. Neonatal mortalitenin azaltılmasında preterm ve düşük ağırlıklı doğumun önlenmesi, konjenital anomalilerin prenatal tanısı, erken tedavisi, gestasyon, eylem ve doğum sırasında meydana gelen hastalıkların zamanında etkin tedavi edilmesi etkili olmaktadır. Bebek mortalite oranları (doğumdan 12. aya kadar süre içinde her 1000 canlı doğumda olan ölümler) ülkeler arası farklılıklar gösterir. Yapılan bir çalışmada en yüksek oran gelişmekte olan ülkelerde (30-150/1000 doğum), en düşük oran Hong Kong'da (3.2/1000 doğum), ABD'de ise orta düzeyde (6,4/1000 doğum) bebek mortalite oranı görüldüğü belirtilmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000 yılında yapılan istatistiklerde bebek ölümlerinin %50'si dört nedene bağlanmıştır; bunlar konjenital anomaliler, DDA (düşük doğum ağırlığı) ve preterm doğumla ilgili hastalıklar, ani bebek ölüm sendromu (SIDS) ve gebelik komplikasyonlarına bağlı nedenlerdir. Düşük doğum ağırlığı, çocukluk dönemi morbidite oranlarının önemli bir belirleyicisidir. Konjenital anomalilerse (kalp, santral sinir sistemi ve solunum sistemi anomalileri) en önemli diğer faktördür. Düşük doğum ağırlığı oranı ile bebek ölüm oranı doğru orantılıdır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde DDA oranı (bir yıl içinde doğan bebeklerden 2500gr altında olanlar) 1981-2000 yılları arasında %6.6'dan %7.6'ya, ÇDDA oranı (1500 g veya daha düşük doğum ağırlığı olan bebekler) ise %1.1'den %1.4'e yükselmiştir. Öte yandan DDA ve ÇDDA oranları arasında ırklar arasında da fark vardır. En yüksek oran siyah bebeklerde görülür ve ırklar arasındaki bu farkın nedeni bilinmemektedir (72).

Son on yılda beyaz bebeklerde DDA artarken (yardımcı üreme tekniklerinin kullanılması ile çoğul doğumların artması nedeniyle) siyah bebeklerde bu oran azalmıştır. Preterm DDA yenidoğanların hayatta kalma şansı siyah bebeklerde daha fazla olmasına rağmen neonatal ve bebek mortalite oranları beyazlardan daha yüksektir, bu durum az riskli annelerden doğmuş olsalar bile devam etmektedir. Çok düşük doğum ağırlığı doğumlar, ABD'deki tüm doğumların %1-2'sini oluşturmalarına rağmen, neonatal ve bebek mortalitesinin, kısa ve uzun dönem komplikasyonların (nörogelişimsel bozuklukları içeren) geliştiği çocukların çoğunluğunu oluşturmaktadır.

Preterm doğum DDA ve ÇDDA'nın önemli bir nedenidir. Preterm doğum nedenleri arasında erken membran rüptürü, ağır preeklampsi gibi maternal hastalıklar, çoğul gebelik, uterus anomalileri, plasental kanamalar (abruptio, previa), yanlış ilaç kullanımı, annede kronik hastalık, fetal distres ve enfeksiyonlar sayılabilir. Enfeksiyon için risk faktörleri, annedeki idrar yolu enfeksiyonları piyelonefrit, koriyoamniyonit, bakteriyel vaginosis ve çeşitli ajanların (Chlamidia trochomanis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Gardnerella vaginalis ve grup B streptokoklar) neden olduğu üst ve alt genitoüriner sistem enfeksiyonları sayılabilir. Enfeksiyon, enflamasyon, preterm erken membran rüptürü ve preterm doğum arasında kompleks bir ilişki vardır. Çoğu olguda preterm doğumun nedeni bulunamaz. Perinatal ölümler içinde fetal ölümlerin oranı, neonatal ölümlerden daha fazladır. Perinatal mortalite ve morbiditenin azaltılmasında doğum uzmanlarına büyük görev düşmektedir. Antepartum fetal ölümlere göre intrapartum fetal ölümler daha çok azalmıştır. Bu azalmanın nedenleri, doğum sırasında fetal görüntüleme yapılması ve fetal distres veya obstetrik komplikasyon geliştiğinde sezeryan doğumun yaygın olarak kullanılmasıdır. Fetusun doğum öncesinde ve doğum sırasında matürite ve fonksiyonel rezervlerinin belirlenmesi, yüksek riskli bebeklerin erken tanınmasını sağladığı için çok önemlidir. Pediatrist, perinatal problemlerin belirlenmesi, koruyucu ve tedavi edici önlemlerin alınabilmesi için doğum uzmanı ile iletişim halinde olmalıdır.

Doğumdan sonraki 28. gün ile 1 yaş arasındaki ölümler postneonatal mortalite olarak tanımlanmaktadır.

Eskiden, bu ölümlerin nedenleri ani bebek ölüm sendromu, enfeksiyonlar (solunum ve enterik) ve travma gibi neonatal dönem sorunlarından farklı nedenlerdi. Neonatal bakımdaki gelişmelerle birlikte, geçmişte yaşamın birinci ayında ölen ÇDDA bebekler, günümüzde değişik sekellerle neonatal dönemi atlattıklarıdır. Ancak neonatal mortalitedeki bu azalma, postneonatal mortalite oranına artış olarak yansımaktadır. Fizyolojik olarak bambaşka bir ortamla karşılaşan ve buna kendini adapte etmeye çalışan bebek için neonatal dönem oldukça zorlu bir dönemdir. Neonatal mortalite ve morbidite oranlarının yüksek olması, bu döneminin önemini bir kez daha göstermektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda, doğumdan sonraki ilk bir yıl içinde görülen bebek ölümlerinin 2/3'ü neonatal dönemde olduğu bildirilmektedir. Doğum gerçekleşir gerçekleşmez yenidoğanda birçok biyokimyasal ve fizyolojik değişiklikler olur. Doğumdan sonra, anne dolaşımına olan bağımlılığını kaybeden yenidoğan, pulmoner fonksiyonlarını aktive ederek yeterli oksijen ve karbondioksit değişimini sağlar.

Ayrıca yenidoğanlar besin emilimi için gastrointestinal sisteme, toksik maddelerin nötralize edilmesi ve atılması için hepatik fonksiyonlara, atık maddelerin atılması ve kimyasal homeostazın sağlanması için böbrek fonksiyonlarına ve enfeksiyonlardan korunmak için de immünolojik sisteme bağımlıdır. Yenidoğanda kardiyovasküler ve endokrin sistem, yeterli fonksiyonu gösterecek şekilde adapte hale gelir.

Yenidoğanda gördüğümüz problemlerin çoğu bu bebeklerin asfiksi, preterm doğum, ciddi konjenital anomaliler ve doğumun kötü etkileri nedeniyle postnatal adaptasyonda yaşadıkları sorunlardan kaynaklanmaktadır.

### **2.6.1. Yüksek Riskli Gebelik**

Yüksek riskli gebelikler; düşük riski, fetal ölüm, erken doğum, intrauterin büyüme geriliği, fetal veya neonatal hastalıklar, konjenital malformasyonlar, mental retardasyon ve diğer risklerin arttığı gebeliklerdir (Tablo1). Teratojen ilaç kullanımı gibi faktörler ilk trimesterde risk oluşumunu artırmaktadır. Polihidramniyoz gibi faktörler ise, hekimi bu durumun etyolojisini belirlemek ve fazla miktardaki amniyotik sıvının neden olabileceği hasarlara karşı önlem alma konusunda uyarmaktadır.

Gebe kadınların %10-20'sinde yüksek riskli gebeliğe rastlanılmaktadır. Perinatal mortalite ve morbiditenin yarısına yakın kısmı bu gebeliklerde görülür. Antepartum risk faktörlerinin değerlendirilmesi perinatal mortalite ve morbiditenin azalmasına katkıda bulunmaktadır. Bazı gebelerde ise sadece eylem ve doğum sırasında yüksek risk durumu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, tüm gebelik döneminin dikkatlice takibi gereklidir.

Hekimin yüksek riskli gebeliklerin zamanında tanımlamış olması hem korumaya yönelik adımların ilk basamağını oluşturacak hem de hekimin zorlukları bilerek fetus ve yenidoğandaki riskleri azaltmak için uygulanacak tedavileri belirlemesini sağlayacaktır.

*Anneye Ait Faktörler:* Anne yaşının çok küçük ya da çok büyük olması önemli risk faktörüdür. Adolesan gebelerde ve 40 yaş üstü kadınlarda (özellikle

primipar), intrauterin büyüme geriliği, fetal distres ve fetal ölüm riski artmaktadır. Anne yaşının 20-30 yaş arası olduğu ve annenin yeterli prenatal bakım aldığı bebeklerde ise neonatal mortalite en düşük oranlarda görülür. İlerlemiş anne yaşı malformasyonların oluşma riskini artırır. Bu malformasyonlar kromozomal ve kromozom dışı olabilir. Maternal hastalıklar (Tablo 1), çoğul gebelikler (özellikle monokoryonik ikizler), enfeksiyonlar (Tablo 1) ve bazı ilaçlar fetusun riskini artırır. Yardımcı üreme teknikleri (in vitro fertilizasyon, intrasitoplasmik sperm enjeksiyonu); düşük doğum ağırlığı ve çok düşük doğum ağırlığı, majör doğum defektleri ve çoğul gebelik riskini artırır. Ayrıca, bu bebeklerde düşük doğum ağırlığı, prematürite ve ikiz olma, serebral palsi riskini artırmaktadır

Genetik Faktörler: Genetik geçişli hastalıkların tanımlanabilmesi için, bir veya birden fazla akrabayı etkileyen hastalıkların varlığı mutlaka sorgulanmalıdır. Ailede ve akrabalarda kromozom anomalisi, konjenital anomali, doğumsal metabolik hastalıklar, mental retardasyon veya kalıtsal hastalık olması durumunda bu durumun bebekte görülme riski de artmaktadır.

Yüksek riskli gebeliklerde erken doğum sıklığı. Prematürite ile ilişkili faktörler Tablo 1’de belirtilmiştir.

Ayrıca, serviks kısalığı, genital enfeksiyonlar, servikovajinal salgılardaki fetal fibronektin miktarı ve preterm erken membran rüptürü gibi faktörler de erken doğum riskini artırmaktadır.

Erken membran rüptürü, tüm gebeliklerin %1’inde, preterm doğumların ise %30-40’ında görülür ve prematüreliliğin önde gelen nedenlerinden biridir. Erken doğumların önceden tahmin edilmesi zordur. Spontan kontraksiyonlar

erken doğum yapan gebelerde eylem başlamadan önce artmıştır. Bu bulgu ve beraberinde serviks uzunluğu ve servikal salgılardaki fetal fibronektin miktarı da erken doğumun habercisi olarak kabul edilmektedir. Polihidramniyoz ve oligohidramniyos yüksek riskli gebelik belirtisidir.

Akut polihidramniyoz nadirdir ve prematür eylem ve 28 haftadan önce doğum ile ilişkilidir. Kronik polihidramniyozda tanı 3. trimesterde uterus büyüklüğü ve gestasyonel yaş arasında uyumsuzluk olmasıyla konur. Polihidramniyozun ana nedeni fetus tarafından yutulan amniyotik sıvının emilimini engelleyen gastrointestinal obstrüksiyonlardır.

Bunun yanı sıra polihidramniyoz prematür eylem, plasenta dekolmanı, konjenital anomaliler, fetal nöromusküler disfonksiyon ile de ilişkilidir. Oligohidramniyosun nedenleri ise konjenital anomaliler ciddi renal, mesane ve üreteral anomaliler ve fetusun idrar yapmasını engelleyen ilaçlardır. Gestasyonel 20. haftadan sonra amniyotik sıvının majör kaynağı fetal ürinaryondur. Fetusun idrar yapmasını engelleyen ilaçlar bu haftadan sonra daha çok etki gösterirler. Erken membran rüptüründe de oligohidramniyos görülür ve özellikle ultrasonografide fetal mesane normal büyüklükte ise, erken membran rüptüründen şüphelenilmelidir.

**Tablo 1: Yüksek Riskli Gebelik Nedenleri**

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kültürel<br>Davranışsal | Düşük eğitim düzeyi<br>Sağlık kurumuna başvurmama<br>Prenatal bakım yokluğu/yetersizliği<br>Sigara, alkol ve ilaç kullanımı<br>İlaç bağımlılığı<br>Anne yaşı (20 yaşından küçük veya 35 yaşından büyük)<br>Evlenmemiş olma<br>Gebelikler arasındaki surenin kısalığı<br>Destek eksikliği (eş, aile, akraba)<br>Stres (fiziksel, psikolojik)<br>Siyah ırk                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Biyolojik<br>Genetik    | Önceki düşük doğum ağırlıklı veya preterm bebek<br>Boya göre zayıf olma<br>Gebelikte az kilo alma<br>Kısa boy<br>Yetersiz beslenme<br>Akraba evliliği (otozomal resesif)<br>Kuşaklar arası etki<br>Annenin doğum ağırlığının düşük olması<br>Genetik hastalıklar (yenidoğan metabolizma hastalıkları)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Reproduktif             | Önceki sezaryen doğum<br>Önceki infertilite<br>Yardımcı üreme teknikleriyle oluşan gebelikler<br>Uzamış gestasyon uzamış doğum<br>Önceki doğumlardan serebral palsi, mental retardasyon, doğum travması, konjenital anomalisi olan bebek varlığı<br>Anormal duruş (makat)<br>Çoğul gebelik<br>Erken membran ruptürü Enfeksiyonlar (sistemik, amniyotik, ekstraamniyotik, servikal)<br>Preeklampsi-eklampsi<br>Uterus kanaması (abrupsi plasenta, plasenta previa)<br>Parite (0 veya 5'ten fazla)<br>Uterus veya serviks anomalileri<br>Fetal hastalıklar<br>Anormal fetal büyüme<br>İdiyopatik erken doğum<br>İyatrojenik erken doğum<br>Annede düşük veya yüksek serum a-fetoprotein düzeyi<br>Diabetes mellitus<br>Hipertansiyon<br>Konjenital kalp hastalıkları<br>Otoimmün hastalıklar<br>Orak hücreli anemi<br>TORCH enfeksiyonları<br>Tekrarlayan cerrahi işlemler ve travmalar<br>Cinsel yolla bulaşan hastalıklar<br>Annenin hiperkoagülasyon durumu |

Oligohidramniyos birtakım anomalilere yol açar; yumru ayak, el parmak anomalisi ve basık burun kökü gibi fetal kompresyon anomalileri görülebilir. Pulmoner hipoplazi kronik oligohidramniyosun en ciddi komplikasyonudur. Eylem ve doğum sırasında umbilikal kord kompresyonu riski oligohidramniyoslu bebeklerde artar. Salin amino-infüzyonu bu komplikasyonu engellemede kullanılabilen bir yöntemdir.

Antenatal tarama çeşitli hastalıkların taramasında kullanılır; Nöral tüp defektleri ve diğer yapısal anomaliler, kistik fibrozis, down sendromu ve diğer kromozomal bozukluklar, Tay-Sachs hastalığı ve diğer metabolik genetik hastalıklar, hemoglobinopatiler, diğer kan hastalıkları bu gruptadır. Amniyosentez, gebelik sırasında karın içinden amniyotik sıvı örneği alınması işlemidir. Genetik amniyosentezin en yaygın olarak kullanıldığı endikasyon, ilerlemiş anne yaşıdır (kromozomal anomali oluşma riski 21 yaşında 1:526; 49 yaşında 1:8'dir). Genetik endikasyonlar için genellikle gestasyonun 15. ve 16. haftaları arasında uygulanır ve test sonuçları 1-2 hafta içinde alınabilir. Amniyosentez veya koriyonik villüs örneklemeyle elde edilen hücre veya sıvıları ve fetal kan veya doku örnekleri incelenerek antenatal tanı konulur. Fetal ultrason ve maternal kan testleri de diğer yöntemlerdir. Amniyosentez ayrıca eritroblastozis fetalisli fetuslarının doğum zamanının veya fetal transfüzyon ihtiyacının belirlenmesi amacıyla sık kullanılır.

Doğum şekli farklılıklar arz etmektedir ve genellikle doğum uzmanı ve aile birlikte karar vermektedir. Her yöntemin kendine has avantaj ve dezavantajları vardır. Vakum forseps veya sezaryenle doğan bebeklerde intrakraniyal kanama riski, yardımsız spontan vaginal doğumlardan daha fazladır.

Sezaryenle doğan matür bebeklerin küçük bir yüzdesi 1-2 gün süren hafif bir solunum zorluğu çekerler. Geçici takipne en sık ilişkili problem olmasına rağmen, hiyalen membran hastalığı da gelişebilir. Diyabetik annelerden doğan bebeklerde veya asfiksi sonrası doğan bebeklerde eylemsiz gebelerde, son adet tarihi veya pulmoner maturitesi kesin bilinmeyen gebelerde, risk fazladır. Sezaryenle doğan bebeklerde oluşan problemler, genellikle operasyonu gerektiren nedene veya uzun süren maternal anesteziye bağlıdır. Fetal distres bulgusu taşımayan normal term gebeliklerde sezaryenle doğum yapılması vaginal doğumdan daha fazla risk taşır. Vajinal yolla yapılan zor doğumlarda komplikasyonlar daha fazladır. Makat geliş ve versiyon yapılan, orta veya yüksek forseps kullanılan doğumlardan sonra görülen neonatal ölümler, travmatik intrakraniyal hasarla ilgilidir. Bu nedenle bazı durumlarda sezaryenle doğum daha avantajlıdır. Bunlar; streste olmayan, yaşayan immatür fetusta özellikle makat prezentasyonu olması (sezaryen vajinal doğumun oluşturacağı stres ve uterus kasılmaların anoksik etkilerinden daha az risk taşır.) eksternal sefalik versiyondan sonra verteks olmayan makat pozisyonundaki term (term doğumların %3-4'ü) gibi durumlardır. Önceki sezaryenden sonra vaginal doğum denenmesi perinatal ölüm riskini arttıracığı için denenmemelidir.

Antepartum fetal izlem, diyabet veya diğer kronik maternal hastalıklar, fetal hareketlerde azalma ve postterm gebelik öyküsü, ölü doğum, intrauterin büyüme geriliği (IUBG), çoğul gestasyon Rh sensitizasyonu, hipertansif hastalıklar gibi gebeliklerde önemlidir. Bu gebelerde fetal distres riski artmıştır.

Fetal kötüleşme (fetal distres), antepartum veya intrapartum dönemde olabilir, ancak antenatal dönemde asemptomatik seyredebilir. Antepartum fetal distresin en sık nedeni utero-plasental yetersizliktir. Fetal distres kendini IUBG, fetal hipoksi, fetal kan damarlarında vasküler direnç artışı ve ciddi olduğunda mikst respiratuar ve metabolik (laktik) asidoz olarak gösterir. Antepartum fetal takibin amaçları; intrauterin fetal ölümü önlemek, hipoksik beyin zararını önlemek ve preterm doğum için riskte olan kadınlarda eğer uzatmak güvenliyse gestasyonu uzatmak veya eğer fetus zarar göreceyse doğumu gerçekleştirmektir. Nonstres test (NST), kontraksiyon stres testi (CST) ve biyofizik profil (BPP) bu amaçla kullanılan testlerdir.

#### **2.6.2. Yüksek Riskli Bebekler**

Yüksek riskli bebek uzman doktor ve hemşireler tarafından gözlem altında tutulması gereken bebek demektir. Neonatal morbidite ve mortaliteyi azaltmak için, neonatal dönemde yüksek risk taşıyan bebeklerin erken tanınması gerekir. Tüm doğumlarda bebeklerin %9'u özel bakım veya yenidoğan yoğun bakımına ihtiyaç duyar. Bu bakım genellikle birkaç gün sürer, ancak birkaç saatten birkaç aya kadar uzayan gözlemlere de ihtiyaç duyulabilir. Yüksek risk (SLE= Sistemik lupus eritematozus, L/S=lesitin sfingomiyelin oranı; SGA=gestasyonel yaşına göre küçük, LGA=gestasyonel yaşına göre büyük) grubu içindeki bebekler tablo 2'de listelenmiştir. Bazı kliniklerde yüksek riskli bebekler için genellikle doğumhane içinde özel veya geçici bakım üniteleri bulunmaktadır. Bu servis yenidoğan yoğun bakım ünitesiyle aynı standartlara sahip olmalıdır.

**Tablo 2: Yüksek Riskli Bebekler**

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Demografik sosyal faktörler | Annenin yaşı <16 veya >40<br>Yasadışı ilaç,<br>Alkol, sigara<br>Duygusal ve fiziksel stres                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Geçmiş tıbbi öykü           | Genetik hastalıklar<br>Diyabet mellitus<br>Asemptomatik enfeksiyonlar<br>Romatolojik hastalıklar (SLE vs.)<br>Uzun süreli ilaç kullanımı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Önceki gebelikler           | İntrauterin fetal olum<br>Neonatal olum<br>İntrauterin buyume geriliği<br>Konjenital malformasyonlar<br>Serviks yetersizliği<br>Kan uyumsuzluğu,<br>Yenidoğan sarılıkları<br>Neonatal trombositopeni<br>Doğumsal metabolizma hastalıkları                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Şimdiki gebelik             | Vajinal kanama (abrupsiyo plasenta, plasenta previa)<br>Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (kolonizasyon: herpes simpleks, grup b streptokoklar), klamıdy, sifilis, hepatit b, hıv<br>Erken membran rupturu<br>Gebelikler arası surenin kısa olması<br>Poli-oligohidramniyos<br>Akut tıbbi veya cerrahi tedavi<br>Yetersiz prenatal bakım<br>Ailesel veya edinilmiş hiperkoagulasyon bozuklukları<br>Infertilite tedavisi<br>Erken doğum (<37 hafta)<br>Geç doğum (>42 hafta)<br>İmmatür L/S oranı,<br>Fosfoliserol yokluğu<br>Makat doğum<br>Sezaryen doğum<br>Doğumda forseps kullanılması |
| Yenidoğan                   | 1. dk apgar skoru <4 olması<br>Doğum ağırlığı <2500 g veya >4000 g<br>Gestasyon haftası <37 hafta veya >42 hafta<br>Takipne, siyanoz<br>Konjenital malformasyonlar<br>Kırmızılık, solukluk, peteşi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

Doğum haftası ve doğum ağırlığı mortalite ve morbidite ile yakından ilişkilidir. Doğum ağırlığı veya gestasyon haftası ne kadar düşükse, neonatal mortalite o kadar yüksektir. En yüksek neonatal mortalite oranları 1000 g altında doğan ve gestasyon süresi 30 haftadan küçük olan bebeklerde, en düşük neonatal mortalite oranları ise doğum ağırlığı 3000-4000 g ve gestasyon süresi 38-42 hafta arasında olan bebeklerde görülür. Doğum ağırlığı 500 g'dan 3000 g'a doğru artıkça, neonatal mortalite logaritmik olarak azalır; gestasyon süresinin 25. haftadan 37. haftaya kadar artışında her bir haftalık artış için neonatal mortalite oranları yarı yarıya azalır. Buna rağmen perinatal ölümlerin %40'ı gestasyonun 37. haftasından sonra doğan; 2500 g veya daha büyük bebeklerde görülmektedir.

Bu ölümlerin birçoğu doğumdan hemen önceki dönemde olur ve bu ölümlerin önlenabilirliği küçük ve immatür doğumlara oranla daha yüksektir (73). Doğum ağırlığı 4000 g'dan fazla ve gestasyon süresi 42 hafta veya daha uzun olan bebeklerdeki neonatal mortalite oranları da yüksektir. Neonatal mortalite oranları doğum ağırlığına ve gestasyon yaşına bağlı olduğu için yüksek riskli bebeklerin belirlenmesinde kullanılabilir. Ancak bu analizler, tüm canlı doğumlar esas alınarak yapılmıştır, bu nedenle, sadece doğum sırasındaki mortalite riskini tanımlamaktadır.

### **2.6.3. Çoğul Gebelikler**

İkizler tüm doğumların %2,5 kadarını ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %20'sini oluştururlar. Irklar ve ülkeler arasında farklılıklar görülmektedir. Bildirilen spontan ikiz sıklığı, en yüksek oranda siyahlar ve Doğu Hintliler'de görülür, bunu Kuzey Avrupa beyazları izler.

En düşük oranlar Asya'lı ırklarda görülür. Belçika'da 1/56; Amerika siyahlarında 1/70; İtalya'da 1/86; Amerika beyazlarında 1/88; Yunanistan'da 1/130; Japonya'da 1/150 ve Çin'de 1/300 olarak bildirilmiştir (74). İkizlerdeki insidans farklılıkları daha çok poliovüler dizigotik ikizleri içerir. Monozigotik ikizlerin sıklığı, ırksal ve ailesel farklılıklardan etkilenmez (3-5/1000). Monoovüler ikizlerin oluşması genetik faktörlerin etkisinden bağımsızdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde üçüz gebelik 1/86' dördüz gebelik ise 1/86 oranında görülür. Gestasyonun 12. haftasında ultrasonografi ile belirlenen ikizlerin insidansı (%3-5) gebeliğin sonraki dönemlerinde saptananlara göre yüksektir; bu ilerleyen dönemlerde ikizlerden birinin kaybedildiğinin kanıtıdır. Ve bu gebeliklerde tek fetüs gelişmeye devam eder. Spontan multifetal gestasyon sıklığı sabit kalmasına rağmen, infertilite tedavisinde kullanılan overyan uyarıcılar (klomifen), gonodotropinler ve in vitro fertilizasyon nedeniyle toplam sıklıkta artış görülmektedir. İnfertilite tedavisi alan kadınların çoğunda poliovüler gebelik görülür. İkiz gebeliğe yatkın kadınlarda gonodotropin miktarı daha yüksek bulunmuştur (75). Poliovüler gebeliklerin görülme sıklığı, ikinci gebelikten sonra, yaşlı annelerde ve ailesinde poliovüler ikiz öyküsü olanlarda daha fazladır. Bu gebelikler birden fazla folikülün eş zamanlı olgunlaşmasıyla oluşabilmektedir.

Monozigot ve dizigot ikizler: İkizlerin monozigot veya dizigot (monovular veya poliovular) olduğunun belirlenmesi monozigot ikiz çalışmalarına fırsat vermesi açısından önemlidir. Bu çalışmalarda kalıtım ve çevrenin insan gelişimine ve hastalıklara olan etkilerini belirlenmesi mümkün olmaktadır.

İkizlerin cinsiyetinin farklı olması monozigot olmadıklarının kanıtıdır ancak cinsiyetlerinin aynı olması monozigot olduklarının kanıtı değildir, çünkü dizigot ikizlerin aynı ya da farklı cinsiyette olmaları mümkündür. Aynı cinsiyetli ikizlerin ise, zigositeleri doğum sırasında plasentanın dikkatle incelenmesi ile veya daha sonrasında ikizlerin fiziksel özellikleri karşılaştırılması, ayrıntılı kan grubu belirlenmesi, DNA analizi veya doku (HLA) tipleme ile belirlenmeli ve kaydedilmelidir. Monozigot ikizler arasında mitokondriyal genom, posttranslasyonel gen ürünü modifikasyonu ve çevresel uyaranlara (besin) bağlı gelişen nükleer gen ekspresyonundaki farklılıklar olabilmektedir. Ayrıca intrauterin çevreleri farklı olabilmektedir. Tüm bunlar fenotip ve genotip olarak birbirine çok benzese de farklı fiziksel ve bilişsel özelliklere sahip monozigot ikizlerin ortaya çıkmasına yol açabilmektedir.

Çoğul gebeliklerde plasentanın yapısı farklılıklar göstermektedir. Monozigot ikizlerin üçte biri dikorionik ve diamniyotiktir. Eğer plasentalar ayrı ise, ikizler daima dikorioniktir (%75’inde bulunur), ancak ikizler dizigotik olmak zorunda değildir, çünkü monovular ikizliğin başlangıcı olan ilk hücre bölünmesi sırasında veya morula evresinde iki amniyon, iki koriyon, hatta iki plasenta ortaya çıkabilir. Monokoryonik ikizler monovular olarak düşünülebilir. Bunlar genelde diamniyotiktir ve plasenta neredeyse değişmez olarak tek bir kitle halindedir. Tek plasenta, monovular veya poliovular ikizlerde görülebilir.

Poliovular plasenta incelemesi, genelde her bir ikizin ayrı birer koriyonları olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrı veya yapışık dikoryonik plasentalar farklı büyüklüklerde olabilir.

Daha küçük plasentaya veya plasentanın küçük bir bölümüne tutunan fetüste bazı problemler oluşabilmektedir. Bu fetüslerde malformasyon gelişebilir ya da diğer fetüsten daha küçük olabilir.

Monokoryonik ikizlerde plasental vasküler anastomozlar sık görülmektedir. Fetal damarlanma monokoryonik plasentalarda genellikle birleşik ve karmaşık bir yapıya sahiptir. Monokoryonik plasentalarda vasküler anastomozlar, arterden artere, venden vene veya arterden vene olabilir. Bunlar çoğunlukla iyi dengelendiği için ikizlerden hiç biri bu durumdan zarar görmez. Arterden artere komünikasyonlar, plasental venlerin üzerinden geçerler ve eğer anastomoz mevcutsa, kan bir vasküler yataktan diğerine kolaylıkla geçebilir. Venden vene komünikasyonlar da benzer şekilde tanınabilir, ancak sıklığı daha azdır. Arterden artere ve venden vene anastomozun kombinasyonu, letal akardiyak fetus ile ilişkilidir. Hayatta kalan ikizin kalp yetersizliği tedavisinde, anastomozun intrauterin Nd: YAG lazer ablasyonu veya kordun oklüzyonu kullanılabilir. Nadir durumlarda, umbilikal kordonun biri plasentadan ayrıldıktan sonra diğer kordondan çıkabilir. Bu gibi durumlarda, ikinci kordona tutunan ikiz genelde malformedir veya in utero olarak ölür. Birbirinden büyüklükleri çok farklı olan ikizler genelde monokoryoniktir. Fetal tranfüzyon sendromu'nda; bir ikizin arterinden diğerinin venine akut veya kronik olarak kan geçişi olmaktadır. Alıcı fetus, pletorik ve büyük, verici olan ise anemik ve küçüktür. Bu sendromda kronik olgularda genellikle ikizler arasında 5 g/dL hemoglobin ve %20 tartı farkı olur. İkiz gebelikte maternal hidramniyos varlığı, fetal transfüzyon sendromunu akla getirir.

Bu olasılığı öngörerek, verici ikize kan transfüzyonu hazırlamak veya alıcı ikizden kan almak hayat kurtarıcı olabilir. Verici ikizin rahim içinde ölümü, masese olan bu fetusun tromboplastinden zengin kanının alıcı fetusa geçmesine neden olarak alıcı ikizin küçük arteriollerinde yaygın fibrin trombüsleri gelişimiyle sonuçlanabilir. Yaşayan ikizde damar içi yaygın koagülasyon gelişebilir. Tedavide maternal digoksin, polihidramniyoz için agresif amniyoredüksiyon, seçici ikiz sonlandırması veya anastomozun Nd: YAG lazer ile veya fetoskopik ablasyonu sayılabilir. Tüm bu yaklaşımlara rağmen yine de ölümle sonuçlanabilir.

İkiz gebeliklerde karşılaşılan problemler şunlardır: Erken doğumlar, preeklampsi, erken membran rüptürü, hiperemesis gravidarum, vasa previa, ince zarımsı göbek kordonu, anormal prezentasyonlar (makat), İUBG, ikizden-ikize transfüzyon, konjenital anomali (özellikle monozigot ikizlerde). Doğum sırasında ilk doğan ikizle karşılaştırıldığında, ikinci ikizde (B ikiz) respiratuar distres sendromu ve asfiksi riski artmıştır. Anomaliler, birden fazla fetus olması nedeniyle uterusu kompresyon deformasyonlarından (kalça dislokasyonu), embolizasyon ile birlikte vasküler komünikasyon (ileal atresi, porencefali, kutis aplazi) veya embolizasyonsuz vasküler komünikasyon (akardiyak ikizler) ve ikizliğe yol açan bilinmeyen etkenlerden (yapışık ikizler, anensefali, meningomiyelose) kaynaklanabilir.

Prognoz: Çoğu ikiz ağırlıkça küçük olduğu için, genel mortaliteleri tekli doğumlardan daha yüksektir (76). Erken doğum çoğu ikiz gebelikte karşılaşılan bir problemdir ve tekli gebeliklerden daha fazla gebelik komplikasyonları görülür.

İkizlerin perinatal mortalitesi, tekizlerin 4 katıdır. Monoamniyonik ikizlerde, kordon dolanması sıktır ve durum asfiksiye neden olabilir. İlk ikizin doğumundan sonra plasenta ayrılır, rahim tonusu azalabilir veya ilk ikizin doğumundan sonra serviks kapanmaya başlayabilir.

İkinci bebek anormal prezentasyonda (makat, komplike) olabilir. Tüm bu olaylar 2. ikizin daha çok anoksiye karşılaşmasına yol açar. Monözigotik ikiz gebeliklerde, ikizlerden birinde riski artmıştır. Yaşayan ikizde serebral palsy ve diğer nörogelişimsel sekel riski artmıştır. Monoovular ikizlerde doğumda görülen gözle görünen büyüklük farkı, genelde 6. ayda kaybolur. Dört veya daha fazla fetusla çoğul gebelikte her bir fetusun mortalite riski artmıştır. Kötü prognoz nedeniyle, selektif fetal redüksiyon (transabdominal transtorasik KCl enjeksiyonu) ile fetus sayısının azaltılması önerilen tedavi seçeneğidir.

Çoğul gebeliklerin kadın doğum uzmanı ve pediyatristlerce önceden bilinmesi ve olası problemlere karşı yakın takibi ve hazırlıklı olunması önemlidir. Doğum sırasında ve erken neonatal dönemde, bebeklerin yakın takip edilmesi, asfiksi veya fetal tranfüzyon sendromu olduğunda hemen tedavilerinin başlanması sağlanmalıdır. Ciddi anemisi olan verici ikize acilen kan transfüzyonu yapılmalı ve gerekirse alıcı ikize parsiyel kan değişimi yapılmalıdır.

#### **2.6.4. Prematürite ve İntrauterin Büyüme Geriliği**

Prematürite: Son adet tarihinin ilk gününden itibaren 37 haftadan önce canlı doğan bebekler Dünya Sağlık Örgütü tarafından, “premature” olarak tanımlanmıştır.

Düşük doğum ağırlığı (DDA; LBW, doğum ağırlığı, 2500 g ve daha az olan); prematürite, intrauterin büyüme geriliği (IUBG=IUBG, aynı zaman da SGA olarak da nitelenebilir) veya her ikisine bağlı olabilir. Prematürite ve IUBG, artmış neonatal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde elde edilmiş 2009 yılı istatistiklerine göre canlı doğan bebeklerin %8,16'sının doğum ağırlığı 2500 g'ın altındaydı ve siyahlarda beyazlara göre iki kat fazla görülmekteydi. Son 20 yılda, DDA oranı preterm doğumlardaki artış nedeniyle artmıştır. İlk doğumunu erken yapan kadınlarda tekrar erken doğum yapma riski artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde DDA bebeklerin yaklaşık %30'unda IUBG görüldüğü bildirilmiştir ve bunlar 37 haftadan sonra doğmuştur. Gelişmekte olan ülkelerde DDA bebeklerin yaklaşık %70'inde IUBG görülür. İntrauterin büyüme geriliği olan bebeklerde, aynı gestasyonel yaşta olan ve normal büyüyen bebeklere göre morbidite ve mortalite riski artmıştır.

Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler (VLBW; ÇDDA): Doğum ağırlığı 1500 g'dan daha az olan bebeklere çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebek denir. Bu bebekler çoğunlukla prematüredir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000 yılındaki istatistiklere göre ÇDDA bebek oranı, yaklaşık %1.4'tür (siyahlarda bu oran %3.1, beyazlarda ise %1.1) Çok düşük doğum ağırlığı bebek oranı, bebek mortalite oranının doğru bir göstergesidir. Çok düşük doğum ağırlığı bebekler, neonatal ölümlerin %50'sinden fazlasından, sorunlu bebeklerin, ise yine %50'sinden sorumludur.

Doğum ağırlığı 500-600 g ağırlığında olanların yaklaşık %20'si, 1250-1500 g olanların ise %90'ından fazlası yaşayabilmektedir. Yani yaşam şansı doğrudan doğum ağırlığı ile orantılıdır.

Çok düşük doğum ağırlığı oranı siyah Amerikalılarda değişmeden kalmıştır, ancak beyazlarda, muhtemelen çoğul doğumların artmasıyla yükselmiştir. Perinatal bakım ile DDA'lı bebeklerin yaşama oranı artmaktadır. Çok düşük doğum ağırlığı olan bebekler yaşamın ilk yılında term bebeklere oranla daha sorunlu bebekler olmaktadırlar Bu bebekler prematürite sorunları, enfeksiyonlar, nörolojik komplikasyonlar ve psikososyal sorunlar nedeni ile sık sık hastaneye yatırılmaktadırlar.

Düşük sosyoekonomik düzey preterm doğum ve IUBG ile yakından ilişkilidir. Düşük sosyoekonomik düzeydeki ailelerde, anne üreme sağlığı problemleri (düşükler, ölü doğum, prematüre veya DDA'lı bebek), annelerde yetersiz beslenme, anemi ve hastalık, yetersiz prenatal bakım, yanlış ilaç kullanımı, obstetrik komplikasyonlar daha sıktır. Fazla çocuk doğurmuş (4'ten fazla) anneler, tek ebeveynli aileler, adölesan gebelikler, iki gebelik arası süresinin kısa olması da nedenler arasındadır. Fetal büyümedeki değişikliklerin ayrıca annenin ölçüsü, doğum sırası, kardeş ağırlığı, sosyal sınıf, annenin sigara kullanımı ve diğer faktörlerle de ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çevresel (ekstrafetal) faktörler, farklı popülasyonlardaki doğum ağırlığı değişiklikleri büyüme potansiyelindeki genetik farklılıklar da etkilidir.

Preterm doğumda fetal, plasental, uterin ve maternal faktörlerin hepsi de olaya karışmaktadır. Tablo 3'de prematürite nedenleri sıralanmıştır.

Erken doğumda mekanizma uterus kontraksiyonlarının erken başlamasıdır. Preterm bebeklerde, uterusun fetusu tutmasında sorun olduğunda, erken membran rüptürü olduğunda, plasenta erken ayrıldığında veya miadından önce nedeni belirlenemeyen uyarılar sonucu uterus doğum eylemine geçmektedir. Enfeksiyonlar da uterus kontraksiyonlarına yol açabilirler. Amniyotik sıvı ve membranların belirgin veya asemptomatik bakteriyel enfeksiyonu (grup B streptokoklar, *Listeria monocytogenes*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamidia*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardenella vaginalis*,

**Tablo 3: Prematurite Nedenleri**

|           |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fetal     | Fetal distres<br>Çoğul Gebelik<br>Eritroblastoz<br>Nonimün hidrops                                                                                                                                                                                     |
| Plasental | Plasental disfonksiyon<br>Plasenta previa<br>Ablasyo plasenta                                                                                                                                                                                          |
| Uterine   | Bikornuat uterus<br>Serviks Yetmezliği                                                                                                                                                                                                                 |
| Maternal  | Preeklampsi<br>Kronik Medikal Hastalık (siyanotik kalp hastalığı, renal hastalık)<br>Enfeksiyon ( <i>Listeria monocytogenes</i> , group B streptococcus, idrar yolu enfeksiyonu, bacterial vaginoz, korioamniyonit vs. )<br>İlaç kullanımı (kokain vs) |
| Diğer     | Prematür membran rüptürü<br>Polihidramnios<br>İatrojenik<br>Travma                                                                                                                                                                                     |

bacterioides suşları) bunun örnekleridir. Bakteriyel ürünler, lokal enflamatuar ajanların (interlökin prostaglandinler) yapımını uyarabilir; ve bu uterus kontraksiyonlarını veya fokal zar yırtılması ile birlikte lokal bir enflamasyonu tetikleyebilir. Uygun antibiyotik tedavisi fetal enfeksiyon riskini azaltır ve gestasyonu uzatabilir.

Beta semptomimetik reseptör agonistlerinin (ritodrin, terbutalin) kullanımı erken doğumu engellemez. Diğer ajanlar (indometazin) önemli neonatal komplikasyonlara yol açabilir.

Annenin genel sağlık ve beslenmesini engelleyen durumlar, plasentanın etkinlik ve dolaşımını, fetusun gelişme veya büyümesini etkileyen durumlar IUBG (IUBG, SGA) ile ilişkilidir (Tablo 4).

Bebekte DDA hem prematüre doğum hem de IUBG ile birlikte görülür. Ancak IUBG’de IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü) veya insülin reseptör defekti mevcuttur. Bunun dışında insülin üretiminde azalma görülmektedir.

Pankreas adacık hücrelerinin glukozu algılayan mekanizmalarını etkileyen genetik mutasyonlar, insülin salınımında azalmaya (glukozu algılayan glukokinaz geninde fonksiyon kaybı) neden olarak IUBG’ye yol açar. Pankreas hipoplazisi veya geçici neonatal diyabeti olan bebeklerde IUBG görülür. Süregelen malnütrisyon ve hipoksi asıl sorun gibi gözükmemektedir ve fetüsün buna bir cevabı olarak IUBG ortaya çıkmaktadır. Benzer şekilde, bazı preterm doğumlarda, intrauterin çevrenin dezavantajının artması nedeniyle erken doğum ihtiyacı belirebilir.

Bebekte IUBG asimetrik azalmış büyüme (baş büyümesi nispeten korunur) veya simetrik azalmış büyüme (baş çevresi, boy ve ağırlık eşit olarak etkilenir) şeklinde ortaya çıkabilir. Simetrik IUBG teratojenik, genetik, kromozomal, malformasyon, enfeksiyöz, ciddi maternal hipertansif hastalıklar gibi fetal hücre sayısını ciddi şekilde etkileyen durumlarla birlikte görülür ve genellikle daha erken başlar.

Asimetrik IUBG genellikle daha geç başlar, annenin kötü beslenmesi veya geç başlayan veya tekrar alevlenen maternal vasküler hastalıklarla (preeklamps, kronik hipertansiyon) ilişkilidir. Karotid damarlarda doppler akım hızı korunmuştur.

Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülen hastalıklar: Neonatal hastalıklar immatur bebeklerde daha şiddetli hale gelir ancak klinik bulgular yine immaturite nedeniyle daha az belirgin hale gelir. Prematüre ve DDA bebeklerde morbidite ve mortalite immatür organ fonksiyonu, tedavi komplikasyonları, erken doğuma neden olan spesifik bozukluklar gibi nedenlerle daha da artar. Morbidite ile doğum ağırlığı arasında direkt ilişki ÇDDA bebeklerde saptanmıştır. Doğum ağırlığı azaldıkça mortalite ve morbidite artmaktadır. Respiratuar distres sendromu, 500-750 g bebeklerde yaklaşık %80 oranında, 750-1000 g arasında %65, 1000-1250 g arasında %45 ve 1250-1500 g arasında %25 oranında görülür. İleri intraventriküler kanama(IVK), 500-750g bebeklerde yaklaşık %25, 750-1000 g arasında %12, 1000-1250 g arasında %8 ve 1250-1500 g arasında %3 olarak bildirilmiştir.

Yine ÇDDA'lı bebeklerde uzamış hastaneye yatırılarak izlem (45-125 gün), geç sepsis (%24), bronkopulmoner displazi (%23), ileri İVK (%11), nekrotizan enterokolit (%7) riski yüksektir. Postnatal büyüme yetersizliği hem preterm hem de IUBG olan bebeklerin önemli bir sorunu olmakta olup, IUBG olan bebeklerle ilgili problemler tablo 6'da sıralanmıştır.

Prematüre bebeklerde enfeksiyona yatkınlık arttığı için enfeksiyon kontrolüne özellikle dikkat edilmelidir.

Normal bebeklerde eritropoezisin postnatal baskılanmasından kaynaklanan fizyolojik anemi gelişmektedir. Özellikle DDA bebeklerde, daha küçük fetal demir depoları ve term bebeklerden daha hızlı bir büyümelerine bağlı artan kan hacmi nedeniyle bu anemi daha da şiddetlenir. Böylece daha erken ve daha ağır bir anemi tablosu karşımıza çıkar. Fetal veya neonatal kan kaybı varsa problem daha da artmaktadır. Sıklıkla ÇDDA yenidoğanlarda dahil olmak üzere, bebek doğum ağırlığı iki katına çıkana kadar demir depoları genellikle yeterlidir; sonrasında demir desteği (2 mg/kg/gün) başlanmalıdır.

Neonatal ölüm riskinin en güçlü belirleyicileri doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı olarak görülmektedir. Gestasyonel 22. haftada yaşam şansı yok denecek düzeydedir. Hayatta kalma oranları gestasyon yaşına paralel olarak artmakta 23. haftada yaklaşık %15, 24. haftada %56, ve 25. haftada %79'a çıkmaktadır. Bu bebeklerde evre 4 İVK, ciddi grup B streptokokkal pnömoni ve pulmoner hipoplazi gibi doğum ağırlığına bağlı yenidoğan hastalıkları durumu daha da kötüleştirmektedir.

Yoğun bakım ile, ÇDDA bebeklerin bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit veya nazokomiyal enfeksiyon gibi prematüre komplikasyonlarına bağlı ölüm riskinin arttığı süre uzamıştır. Yaşamlarının ilk iki yılında DDA bebeklerde, taburculuk sonrası mortalite oranları, term bebeklere göre daha yüksektir. Bu dönemde ölümlerin bir çoğu en azından teorik olarak önlenabilir olan enfeksiyonlara bağlıdır (örn. respiratuar sinsityal virüs=RSV) Ayrıca prematüre bebeklerde yetersiz anne bebek bağlanması, gelişme geriliği, ani bebek ölümü sendromu, ve çocuk istismarı sıklığı artmıştır. Fakirliğe bağlı sosyal riskler de mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır. Düşük doğum ağırlığı bebeklerin yaklaşık %3-7'sinde konjenital anomalilerle karşılaşmaktadır. Düşük doğum ağırlığı bebekler fiziksel gelişimde yaklaşık 2 yaşında diğer bebekleri yakalarlar. Ancak ÇDDA, belirgin IUBG, konjenital anomali, SSS hasarı varlığı bunu zorlaştırır. Özellikle de ÇDDA'lı bebeklerde ciddi kronik sekel, beslenmede veya baş çevresinde yetersizlik varsa büyümede term yaşlılarını yakalayamayabilirler. Bu, büyük doğan prematüre bebeklerde daha erken gerçekleşir. Prematüre doğum tek başına sonraki gelişmeyi öngörmede yardımcı olabilir. Genel olarak, immatürite arttıkça ve doğum ağırlığı azaldıkça entelektüel ve nörolojik hasar sıklığı artmaktadır. Doğum ağırlığı 700 g altında doğan bebeklerin yarıdan fazlasında körlük, sağırılık, zeka geriliği, serebral palsi gibi belirgin nörogelişimsel hasar görülür. Baş çevresinin küçük olduğu yenidoğanlarda da, benzer şekilde nörodavranışsal prognozun kötü olacağı beklenmektedir. İn vitro fertilizasyon yoluyla doğan çocuklarda nörolojik bozukluk sıklığı, özellikle de serebral palsi riskinin arttığı bildirilmektedir.

**Tablo 4: Intrauterin Büyüme Geriliğine (IUBG)Yol açan Durumlar**

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fetüse ait faktörler | Kromozomal Bozukluklar (otozomal trizomiler)<br>Kronik Fetal Enfeksiyonlar (sitomegalik inkluzyon hastalığı, konjenital rubella, sifiliz)<br>Konjenital anomali-sendromlar<br>Radyasyon<br>Çoğul gebelik<br>Pankreatik hipoplazi<br>Insulin eksikliği<br>Insulin-like growth factor tip 1 eksikliği |
| Plasental faktörler  | Plasenta ağırlık veya hücre eksikliği<br>Yetersiz yüzey alanı<br>Villöz Plasentet (bakteriel, viral, parazitik)<br>Enfarkt<br>Tümör (koriyoanjioma, hidatiform mol)<br>Plasental ayrılma<br>İkiz transfuzyon sendromu                                                                               |
| Maternal faktörler   | Toksemi<br>Hipertansiyon veya renal hastalık veya her ikisi<br>Hipoksemi (yüksek iklim, siyanotik kalp ya da pulmoner hastalık)<br>Malnutrisyon veya kronik hastalık<br>Orak hücreli Anemi<br>İlaçlar (uyuşturucu, alkol, sigara, antimetabolitler)                                                 |

Bu bulgu daha çok prematürite ve çoğul doğumlara bağlı artmış risk olarak açıklanabilirse de, bu işlemin uzun vadede güvenilirliğinin izlenmesi gereklidir.

Hipotoni yaşıyan DDA bebeklerin çoğunda, düzeltilmiş 8. aya kadar karşılaşılan bir sorundur bu yaştan sonra düzelmeye başlar ancak geçici hipotoni kötü prognoz işareti değildir. İleri yaşlarda yapılan incelemeler ÇDDA çocukların %30-50'si normal IQ'larına rağmen, düşük okul performanslarının olduğunu göstermektedir (77). Düşük doğum ağırlığı (< 750 gr), ağır IVK, periventriküler lökomalazi, serebral atrofi, posthemorajik hidrocefali, düşük sosyoekonomik düzey ve olası düşük tiroksin düzeyi, bronkopulmoner displazi, IUBG düşük okul başarısı için risk faktörleridir. Ancak ÇDDA olarak doğan adolesanların sağlık durumu yeterli derecede iyidir. Bunların %94 oranında normal okullara devam ettikleri ancak %24 oranında serebral palsi, bilişsel bozukluk, duyma, görme bozuklukları gibi sorunlar yaşadıkları belirlenmiştir.

#### **2.6.5. İntrakraniyal Kanama, Periventriküler Lökmalazi (PVL)**

Vajinal yolla gerçekleşen zor doğumlarda travma veya asfiksi sonucu bu tablo daha çok karşımıza çıkmaktadır. Bebeğin başı annenin pelvik çıkımına göre büyükse, uzamış doğum eylemi söz konusu ise veya presipite doğum ise veya doğumda mekanik yollar kullanıldıysa travmatik epidural, subdural veya subaraknoid kanamalar oluşabilir. Sıklıkla tentoryum serebellide, daha az sıklıkla da falks serebride gelişen yırtılmalar ağır subdural kanamayla sonuçlanır. Bu ağır tablo fullterm bebeklerde prematüre bebeklere göre daha sık görülmektedir. İntraventriküler kanama konjenital vasküler anomalilerden de kaynaklanabilir. Bu vasküler malformasyonlar daha az görülür ve genellikle subaraknoid veya intraserebral kanamalara yol açar.

**Tablo 5. Prematür Bebeklerde Karşılaşılan Sorunlar**

|                       |                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Respiratuar           | Respiratuar Distres Sendromu (hyalin membran hastalığı)<br>Bronkopulmoner displazi<br>Pnömotoraks, pnömomediastinum, interstisiyel amfizem<br>Konjenital Pnömoni<br>Pulmoner Hipoplazi<br>Pulmoner kanama<br>Apne                       |
| Kardiyovasküler       | Patent Duktus Arteriozus<br>Hipotansiyon<br>Hipertansiyon<br>Bradikardi (apneyle birlikte)<br>Konjenital Malformasyonlar                                                                                                                |
| Hematolojik           | Anemi<br>İndirekt Hiperbilirunemi<br>Subkutanöz ve organ içi (karaciğer, adrenal) kanama<br>DIC (Dissemine intravascular koagülasyon)<br>Vitamin K eksikliği<br>Hidrops (immün ya da nonimmün)                                          |
| Gastrointestinal      | Gastrointestinal fonksiyon yetersizliği-yetersiz motilite<br>Nekrotizan Entorokolit (NEK)<br>Hiperbilürubinemi (İndirekt yada direkt)<br>Polihidramnioza neden olan konjenital anomaliler<br>Spontan izole gastrointestinal perforasyon |
| Metabolik-Endokrin    | Hipokalsemi<br>Hipoglisemi<br>Hiperglisemi<br>Geç Metabolik Asidoz<br>Hipotermi<br>Eutiroid olmasına karşın düşük thyroxin statüsü                                                                                                      |
| Santral Sinir Sistemi | İntraventriküler Kanama<br>Periventriküler Lökmalazi<br>Hipoksik İskemik Ensefalopati<br>Nöbetler<br>Prematür Retinopatisi<br>Sağırlık<br>Hipotoni<br>Konjenital anomaliler<br>Kernikterus (Bilirubin ensefalopati)                     |
| Enfeksiyonlar         | Konjenital, perinatal, nosokomial, bacterial, viral, fungal, protozoal                                                                                                                                                                  |

İntrakraniyal kanama, yaygın intravasküler koagülopati, izoimmün trömbositopeni ve neonatal vitamin K eksikliği (özellikle fenobarbital veya fenitoin alan annelerin bebeklerinde) gibi kanama bozuklukları sonucu da görülebilir. Spontan doğan prematüre bebeklerin ventriküllerinde travma olmaksızın da intrakraniyal kanama görülebilmektedir. Ancak ÇDDA bebeklerde, beyin hasarı çok önemli bir sorundur. İntrakraniyal kanama ve periventriküler lökomalazi başlıca nörolojik lezyonlardır. Prematüre bebeklerde intrakraniyal kanama, jelatinimsi subependimal germinal matrikste gelişir. Bu periventriküler alan kortekse doğru göçen embriyonal sinirlerin ve fetal glial hücrelerin bulunduğu alandır.

Bu alanın destek dokusu oldukça zayıftır ve immatür kan damarları yoğundur bu nedenle prematüre bebeklerde travma sırasında kolaylıkla bu bölgede kanama gelişebilmektedir. Gestasyonel yaştan önce ulaşması ile beraber, germinal matriks azalır ve dokunun damar desteği güçlenir. Hipervolemi ve hipertansiyon, prematürite, respiratuar distres sendromu, hipoksik-iskemik veya hipotansif hasar, bozulmuş damar bütünlüğü, zedelenmiş damarların reperfüzyonu, artmış veya azalmış serebral kan akımı, pnömotoraks, artmış venöz basınç gibi nedenlerle germinal matriks kan damarları yırtılabilir.

Periventriküler Lökomalazi (PVL) periventriküler beyaz cevherde fokal nekrotik lezyonlar ve/veya daha diffüz beyaz cevher hasarı ile karakterize olup PVL riski, IVK ve/veya ventrikülomegali olan bebeklerde artar. Serebral beyaz cevher hasarı-PVL, ÇDDA preterm bebeklerde görülen serebral palsinin önemli bir bölümünden sorumludur.

Kraniyal ultrason yenidoğanda fokal ekodansiteleri ve kistik lezyonları saptayabilse de daha gelişmiş görüntüleme teknikleriyle hasarın büyüklüğü daha iyi saptanmaktadır. Serebral damarlanma ve serebral kan akımı düzenlenmesi (her ikisi de gestasyon yaşına bağlıdır), miyelinizasyon için gereken oligodendrosit prekürsörlerindeki bozukluklar, maternal/fetal enfeksiyon ve/veya enflamasyon arasında karmaşık bir etkileşim vardır.

**Tablo 6: IUBG (Intrauterin büyüme geriliği) olan bebeklerde karşılaşılan sorunlar**

| Problem                               | Patogenez                                                                                                                                   |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| İntrauterin ölüm                      | İntrauterin hipoksi, asidoz, enfeksiyon, ölümcül anomaliler                                                                                 |
| Perinatal asfiksi                     | Doğumda azalmış uteroplasental perfuzyon, kronik fetal hipoksi asidoz, mekonyum aspirasyon sendromu                                         |
| Hipoglisemi                           | Azalmış doku glikojen depoları, azalmış glukoneogenezis, hiperinsülinizm, hipoksi hipotermi ve büyük beyin nedeniyle artmış glukoz ihtiyacı |
| Polisitemi-hiperviskozite             | Fetal hipoksi ve eritropoetin miktarının artışı                                                                                             |
| Azalmış oksijen kullanımı / hipotermi | Hipoksi, hipoglisemi, açlık etkisi, yetersiz cilt altı yağ dokusu                                                                           |
| Bozuk morfoloji                       | Sendromlar, genetik bozukluklar, oligohidramnios bağlı deformiteler, TORCH enfeksiyonu                                                      |

Bebeğin İVK insidansı doğum ağırlığı ve gestasyon yaşıyla ters orantılıdır; 1000-1500 g bebeklerde %10-20 oranında görülürken 500-750 g bebeklerde bu oran %60-70'e çıkmaktadır. İVK nadiren doğum anında görülür, olguların %50'si ilk gün görülürken %80-90'ı doğumla postnatal 3. gün arasında görülmektedir. Yaşamın ilk haftasında olguların %20-40'ında ilerleme olur.

Birinci haftadan sonra kanama %10-15 oranında görülebilmektedir. Postnatal 1. aydan sonra İVK gelişmesi doğum ağırlığına bakılmaksızın nadirdir. Geç oluşan kanamada çocuk suistimalini de akla getirmelidir. En sık rastlanan semptomlar, zayıf kas tonusu, moro refleksinin azalması veya kaybolması, letarji, apne uykuya meyildir. Prematüre İVK'lı bebeklerde hayatın 2. veya 3. gününde kötüye gidiş gözlenir. Azalmış kas tonüsü veya paralizi, emme güçlüğü, anormal göz bulguları, apne atakları, hematokritte düşüş veya transfüzyona rağmen hematokritin yükselmemesi, solukluk veya siyanoz, yüksek perdeli tiz bir sesle ağlama, kas seğirmeleri, nöbetler, metabolik asidoz, şok bulguları akla İVK'yı getirmelidir. Fontanel gergin ve bombe olabilir. Ağır nörolojik, kötüleşme daha ağır bir kanamadan sonra görülebilir. Semptomatik dönemleri asemptomatik dönemlerin izlediği bir klinik tablo görülebilir. Serebral kortekste kanama ve ventriküler genişleme olursa komaya ilerler. Genellikle PVL, beyaz cevher hasarına bağlı nörolojik sekinin sütçocuğu döneminde spastik motor defekti olarak ortaya çıktığı döneme kadar asemptomatiktir. Sıklıkla PVL erken ekodens fazında (yaşamın ilk 3-10 günü) oluşur ve tipik ekolusen (kistik) fazı (yaşamın ilk 14-20 günleri) gelişir. Daha nadiren de doğumda olabilir.

İntrakraniyal kanama tanısında hikaye ve kanama tipinin doğum ağırlığına özgü risklerinin bilinmesi tanı koymada yardımcıdır. Transfontanel kraniyal US veya beyin tomografisi tanıda kullanılan tetkiklerdir. Ancak term bebeklerde çok fazla bulgu vermeyen subdural kanamanın tanısı, kronik subdural sıvı genişleyinceye ve megalosefali, frontal şişlik, fontanel bombeliği, nöbet ve anemiye yol açana kadar 1 ay gecikebilir.

Bunun en iyi örneği sefalopelvik uyumsuzluğu olan ve gestasyon yaşına göre büyük doğan term bebeklerdir. Kısa süreli konvülsiyonla gelen sağlıklı yenidoğanda selim subaraknoid kanama olabilir. Ultrason, intraparenkimal kanama veya enfarktı göstermeyeceği için beyin hasarından şüphelenilen term bebeklerde BT veya MRG endikedir. Lomber ponksiyon intrakraniyal basınç artışı bulgusu gösteren veya klinik durumu kötüleşen bebeklerde subaraknoid kanama ve bakteriyel menenjit ayırıcı tanısını yapmak için yapılabilir. Serebrospinal sıvıda protein artmış ve çok sayıda eritrosit bulunması kanama tanısını koydurur. İntraventriküler kanamalarda lezyon boyutu önemlidir, 1cm'den fazla intraparenkimal ekodansitelerin olduğu olgularda motor ve bilişsel defisit sıklığı artmıştır ve mortalite yüksektir. Yaygın geniş PVL'de, ventriküloperitoneal şant gerektiren progresif hidrosefalide prognoz kötüdür.

Önleyici tedbirler: Kanama bozukluğu olan olgular ve travmatik olgulara nedene yönelik farklı yaklaşımlar gerekir. Maternal idiyopatik trombositopenik purpura veya alloimmun trombositopeniye bağlı fetal veya neonatal kanama, anneye steroid, intravenöz immunoglobulin verilmesi veya fetal trombosit transfüzyonu ve sezaryenle doğum ile azaltılabilir. Gebelik sırasında fenobarbital veya fenitoin kullanan tüm kadınlara doğumdan önce vitamin K verilmelidir. Yenidoğan bebekte kan basıncındaki geniş oynamalardan kaçınılmalıdır. Travmatik intrakraniyal kanama sıklığı, sefalopelvik uyumsuzluğun akılcı yönetimi ve operatif (forseps, sezaryen) doğumla azaltılabilir. Çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklere profilaktik olarak düşük doz indometazin verilmesinin ciddi İVK'nın insidansını azalttığı gösterilmiştir.

Preterm doğum öncesinde anneye bir kür antenatal kortikosteroid verilmesi hem IVK (betametazon ve deksametazon) hem de PVL'yi (sadece betametazon) azaltır. Birden fazla verilen antenatal steroid tedavisinin güvenilirliği ve etkinliği bilinmemekte ayrıca beyin büyümesi ve gelişimi üzerindeki etkisi endişeleri artırmaktadır.

#### **2.6.6. Hipoksik İskemik Ensefalopati, Serebral Palsi**

Hipoksi, arteriyal oksijen konsantrasyonunun normalden düşük olma halidir. İskemi ise hücrelere veya organlara; giden kan akımının normal fonksiyonlarını sağlamaları için yetersiz kalması durumudur.

Anoksi'de ise birçok primer nedene bağlı olarak gelişen oksijenin tamamen yokluğu sözkonusudur. Hipoksik-iskemik ensefalopati, SSS hücrelerinde kalıcı hasar yapan önemli bir durumdur ve bebeğin ölümüyle sonuçlanabilir.

Kurtulan bebekte ise ilerideki dönemlerde bebeklerin %25-30'unda kalıcı nörogelişimsel anormallikler (serebral palsy, mental retardasyon) görülür iken %15-20'si ise yenidoğan döneminde kaybedilir. Bu tablonun önlenmesi çok önemlidir ve tedavinin asıl basamağını oluşturur, çünkü tablo oturduktan sonra SSS hasarını geri çevirebilen herhangi bir tedavi yoktur. Eklenen multiorgan disfonksiyonunun düzeltilmesi, oksijen, solunum cihazı kullanılması ölüm ve sakatlık oranlarını düşürmede etkili olmaktadır. Beşinci dakika apgar skoru 0-3 olan, tonus bozukluğu, bilinç düzeyinin bozulması, nöbetlerin varlığı, fetal asidoz (pH <7.0), bulguları ve diğer multiorgan sistem bulguları olan bebeklerde asfiksi ve hipoksik iskemik ensefalopati düşünülür.

Fetal hipoksinin etyolojisi: 1) Annenin kan basıncının düşmesi: Vena kava veya aortanın uterus tarafından kompresyonuna bağlı veya spinal anestezinin komplikasyonu olarak hipotansiyon gelişebilmektedir. 2) Annede hipoksi (anestezi sırasında hipoventilasyon, solunum yetersizliği, siyanotik kalp hastalığı, karbonmonoksit zehirlenmesi 3) Fazla oksitosin verilmesi sonucu uterusu tetani nedeniyle uterusun gevşeyememesi ve plasentanın geri dolumunun gerçekleşememesi 4) Plasental yetersizlik (toksemi ve postmatürite gibi çeşitli nedenlere bağlı) 5) Kord kompresyonu veya kordon düğümlenmesi nedeniyle umbilikal kan akımının bozulması 6) Plasentanın erken ayrılması 7) Kokain kullanımına bağlı uterus damarların vazokonstriksiyonu sayılabilir.

Plasental yetersizlik çoğunlukla klinik değerlendirme sırasında saptanamaz. Kronik olarak hipokside kalan fetüslerde fetal distresin klasik bulguları (örn. bradikardi) olmaksızın intrauterin büyüme geriliği gelişebilir. Bebekte kronik hipoksiyi belirlemede doppler umbilikal velosimetre (artmış fetal vasküler rezistansı gösterir) ve kordosentez (fetal hipoksi ve laktik asidozu gösterir) kullanılır. Değişik nedenlerle gelişmiş olan hipoksik durumda doğum sırasında uterus kasılmaları umbilikal oksijenasyonu daha da azaltır ve sonuç olarak, fetal kardiyovasküler sistem ve SSS'ni baskılar. Sonuç olarak doğum odasında düşük apgar skoru ve postnatal hipoksi karşımıza çıkar.

Doğum sonrası hipoksi etyolojisi: 1) Pulmoner hastalık veya ciddi siyanotik konjenital kalp hastalığı nedeniyle kanın yetersiz oksijenasyonu 2) Ağır kanama veya hemolitik hastalık sonrası ortaya çıkan ciddi anemi: Böyle bir durumda kandaki oksijen içeriği kritik düzeye düşmektedir

3) Vital organlara kan akımını bozan derecede ciddi şok, enfeksiyon, ağır kan kaybı, intrakraniyal veya adrenal kanama 4) Serebral defekt, narkoz veya hasar nedeniyle doğum sonrası solunum depresyonu ve arteriyel oksijen saturasyonunun düşmesi

Kronik fetal hipoksinin üzerine neonatal dönemde akut hipoksik iskemik hasar gelişmesi gestasyonel yaşa özgü nöropatolojinin oluşmasına yol açmaktadır (78). İskemi term bebeklerde parasagittal iskemik hasar, korteksin nöronal nekrozu ve kortikal atrofiyle sonuçlanır. Preterm bebeklerde, İVK, bazal gangliyonun status marmaratusu ve PVL görülür. Daha ileri dönem de de spastik dipleji gelişir. Term bebeklerde fokal veya multifokal kortikal infarktlar görülür. Bu lezyonlar preterm bebeklere göre daha fazla fokal nöbet ve hemiplejiye yol açar. İnfarktları en iyi gösteren tetkikler kontrastlı BT veya hızlı difüzyon MRG'dir. Fokal lezyonlara ek olarak, BT ile doku atenüasyonunda diffüz bir azalma da gösterebilir. Hipoksik-iskemik ensefalopatili bazı bebeklerde ciddi serebral ödem görülür. Bu ödem intrakraniyal basınç artışına bağlı olarak gelişir. Eksitator aminoasitler, asfiksiye bağlı beyin hasarının patogeneğinde önemli rol oynarlar. Artmış vasküler rezistansla birlikte intrauterin büyüme geriliği fetal hipoksinin ilk belirtileri olabilir. Doğum eylemi sırasında, fetal kalp hızı yavaşlar ve “beat to beat” varyabilite azalır. Bu olgularda asidoz görülebilir. Asidoz fetal kalp kan analizinde belirlenir ve sıklıkla pH <7.20 düzeyindedir. Asidoz hem metabolik hem de respiratuar komponentlerin birlikte olduğu tiptedir. Nonstrestest(NST)’de değişken veya geç (tip 2 dips) deselerasyon paterni gösterebilir.

Bu bulgular olduğuunda özellikle terme yakın bebeklerde, acilen doğum yapılmalı ve anneye yüksek konsantrasyonda oksijen verilerek SSS hasarı ve fetal kayıp riski en aza indirilmelidir.

Fetal distres olan bebeklerde doğumda genellikle sarı, mekonyumla boyalı amniyotik sıvı vardır. Doğumda bu bebekler genellikle depresedirler ve spontan olarak soluk alıp veremezler. İlerleyen saatlerde tonus değişiklikleri görülebilir; hipotonik olarak kalabilirler veya hipotonikten hipertoniğe geçebilir veya ton s normale dönebilir. Siyanoz, apne, solukluk, düşük kalp hızı ve uyarana cevapsızlık, hipoksik iskemik ensefalopati bulguları arasındadır. Sonraki 24 saat içinde ciddi beyin sapı basısına neden olacak düzeyde beyin ödemi gelişebilir.

Beyindeki bu değişikliklere paralel olarak antikonvulzanlara cevap vermeyen ciddi nöbetler görülebilir. Bu olgularda ilaç olarak fenobarbital tercih edilmelidir. Fenobarbital intravenöz olarak yükleme dozunda 20mg/kg verilir. Nöbetlerin devamı halinde 10 mg/kg olarak ek dozlara ihtiyaç duyulabilir ve ek dozlarla beraber total 40-50 mg/kg'e kadar çıkılabilir. Tedaviye dirençli nöbetler için fenitoin (20 mg/kg yükleme dozu) veya lorazepam (0,1 mg/kg) kullanılabilir. Yükleme dozundan 24 saat sonra fenobarbital düzeyi kontrol edilmeli ve idame tedaviye (5 mg/kg/gün) geçilmelidir. Terapötik fenobarbital düzeyi 20-40 mg/mL'dir. Nöbetler çoğu zaman hipoksik-iskemik ensefalopatiye bağlı olmasına rağmen, asfiksili yenidoğanda neden hipokalsemi, hipoglisemi veya enfeksiyon da olabileceğini akılda tutmak gerekir.

Perinatal asfikside SSS disfonksiyonuyla birlikte, kardiyojenik şok, konjestif kalp yetersizliği, persistan pulmoner hipertansiyon (persistan fetal sirkülasyon), respiratuar distres sendromu, hematüri, akut tübüler nekroz, gastrointestinal perforasyon gibi tablolarla da karşılaşılır. Solunum yetersizliği ve dolaşım yetersizliği doğumdan sonra hipoksi sebebidir.

*Tedavi:* Beyin dokusu hasarı için geliştirilmiş etkili bir tedavi yoktur. Bulgulara yönelik destek tedavisi yapılır. Solunum, asid-baz dengesi kan hacmi, hemodinamik duruma dikkat edilmeli ve yeterli oksijenasyon sağlanmalıdır. Olası enfeksiyonlar gözden kaçırılmamalıdır. Denenen ilaçlar (fenobarbital, allopürinol, kalsiyum kanal blokerleri) ve değişik uygulamalar (tüm vücut ve lokal baş hipotermisi) ile ilgili çalışmalar vardır. Nöbetlerin sürekli EEG monitörü ile takibi ve agresif tedavisi yapılmalıdır.

*Prognoz:* Ensefalopatinin ciddiyetine bağlı olarak tam iyileşmeden ölüme kadar prognoz değişkenlik gösterir. Flask koma, apne, okulosefalik reflekslerin yokluğu, refrakter nöbetler ağır ensefalopati göstergesidir ve prognozu kötüdür. Hipoksi, hipoglisemi, şok gibi kardiyopulmoner komplikasyonların tedavi edilip edilmemesi prognozu etkiler. Bebeğin gestasyonel yaşı oldukça önemlidir. Bebek preterm ise sonuç daha kötüdür. Apgar skorunun 20. dakikada düşük olması, 20. dakikada spontan solunumun olmaması ve bebek 2 haftalık olduğunda halen anormal nörolojik bulguların devam etmesi de ölüm riskinin devam ettiğinin veya ciddi bilişsel ve motor kayıpların kalacağının göstergesidir. Term bebeklerde erken dönemde MRG ve EEG'nin birlikte incelenmesi hipoksik-iskemik ensefalopati sonucunun önceden tahmini için fikir vermektedir (79).

Ciddi MRG ve EEG anormallikleri kötü prognozu gösterirken, MRG ve EEG bulgularının normal olması iyileşmeyi göstermektedir. Ciddi ve orta dereceli ensefalopatiden kurtulmayı başaran bebeklerin tümü, ayrıntılı bir tıbbi ve gelişimsel takibe alınmalıdırlar. Gelişimsel ve nörolojik bakımın erken başlaması ve önlemlerin erkenden alınması ve en iyi sonucun elde edilebilmesi için nörogelişimsel problemlerin erken tanınması önemlidir.

Çoğu asfiksili yenidoğanda, klinik kriterlerin term bebeklerde 2 gün ve preterm bebeklerde 3 gün devam etmesi beyin ölümünü gösterir. Neonatal hipoksik-iskemik ensefalopatiden sonra gelişen beyin ölümü, komanın klinik bulguları; ağırlı uyarana cevap vermeme, pupil, okülosefalik, okülovestibular, korneal, emme gibi beyin sapı reflekslerinin yokluğu, apne, PCO<sub>2</sub>'nin 40'tan 60 mm Hg'nin üzerine çıkması, işitme veya görsel uyaranlara karşı cevap vermeme gibi bulguları içerir. Bu bulgular, hipotermi, hipotansiyon ve artmış depresan ilaç düzeyi (örn. fenobarbital) olmadan oluşmalıdır. Beyin ölümünün olduğu yenidoğan bebeklerde EEG'de elektriksel aktivite (elektroserebral sessizlik) yoktur ve radyoizotop görüntülemelerde serebral kan akımı izlenemez.

#### **2.6.7. Respiratuar Distres Sendromu**

##### **(Hyalin Membran Hastalığı =HMH)**

Hyalin membran hastalığı (HMH) daha çok prematür bebeklerde karşımıza çıkan bir tablodur. Doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş düştükçe bu hastalığın sıklığı artar.

Term bebeklerde nadir görülen bu tablo gestasyonel yaşı 37 haftanın üzerindeki bebeklerde %5 oranında görülürken, 32-36 hafta arasında olanlarda %15-30'a, 28 haftanın altında olan bebeklerde ise %60-80'e kadar çıkmaktadır. Sezaryen doğum, hızlı ilerleyen doğum, önceki gebeliklerinden doğan bebeklerde RDS öyküsü olması, asfiksi, soğuk, stres, diyabet, çoğul gebelik de diğer nedenler arasındadır. İnsidans beyaz ırk ve erkek cinsiyette en yüksektir. Antenatal kortikosteroid kullanımı HMH riskini azaltmaktadır. Kronik veya gebeliğe bağlı hipertansiyon, maternal madde bağımlılığı, uzamış membran rüptüründe de riskin azaldığı bildirilmektedir.

Temel patoloji HMH'deki sürfaktan eksikliğidir. Sürfaktan eksikliği fonksiyonel rezidüel kapasitenin (FRC) oluşamamasına yol açmaktadır. Etkilenmiş akciğerlerde yüksek yüzey basıncı ve atelektaziye eğilim vardır. Sürfaktan, lesitin (dipalmitoil fosfatidilkolin) fosfatidilgliserol, apoproteinler (Sürfaktan proteinleri SP A, B, C, D) ve kolesterolden oluşmaktadır. Gestasyonel yaş ilerledikçe sentezlenen fosfolipid miktarı artar ve tip II alveolar hücrelerde depolanır. Sentezlenen bu maddeler alveol içinde yüzey basıncını azaltırlar ve ekspirasyon sonunda küçük hava boşluklarının kollabe olmasını engelleyerek alveolar stabiliteyi sağlarlar. Pulmoner sürfaktanın yetişkin seviyeleri çoğunlukla 35. haftadan sonra sağlandığı için immatür bebeklerde üretilen ve salınan sürfaktan miktarı postnatal ihtiyacı karşılamada yetersiz kalmaktadır. Sürfaktan, gestasyonun 20. haftasında fetal akciğer homojenatlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunur, ancak daha geç zamanlara kadar akciğer yüzeyine ulaşamaz. Gestasyonel 28-32. haftalar arasında amniyotik sıvıda görülür.

Genetik hastalıklar az görülmekle birlikte pulmoner sonucu etkileyebilir. Sürfaktan protein genlerindeki bozukluklar, ciddi ve ölümcül familial solunum hastalığına yol açabilir. Sürfaktan sentezi için normal pH, ısı ve perfüzyon gereklidir. Sürfaktan sentezini baskılayan faktörler asfiksi, hipoksemi, hipotansiyon, soğuk, stres, özellikle hipovolemi ile birlikte olan pulmoner iskemi gibi faktörlerdir. Aynı zamanda yüksek oksijen konsantrasyonları ve respiratuar tedaviler de akciğerlerin epitel yüzeyinde hasar oluşturarak sürfaktan miktarında daha da azalmaya neden olabilir. Göğüs duvarı kompliyansı fazla olan preterm yenidoğanlar, akciğerlerin doğal kollaps eğilimlerine term yenidoğanlara göre daha az direnç gösterirler. Böylece ekspirasyon sonunda toraks ve akciğerlerin hacmi rezüel hacmine yaklaşır ve atelektazi gelişebilir. Yetersiz sürfaktan sentezi veya salınımı, küçük respiratuar birimlerle ve kompliyansı artmış bir göğüs duvarıyla birleşince atelektazi oluşur. Alveolar atelektazi, hiyalen membran oluşumu ve interstisyel ödem, akciğer kompliyansını azalttığından, küçük hava yolları ve alveolleri açmak için daha büyük basınca ihtiyaç duyulur. Etkilenen bebeklerde, diyafram aşağı doğru inerken göğüs duvarının alt kısmı içeri çekilir ve intratorasik basınç negatifleşir, böylece oluşacak intratorasik basıncın miktarı sınırlanır; tüm bunların sonucunda atelektazi oluşumuna eğilim artar. Sonuç olarak perfüzyonu normal olan, ancak ventilasyonu olmayan alveollar oluşur ve bu durum hipoksiye yol açar. Yetersiz alveolar ventilasyon, artmış solunum yükü, azalmış akciğer kompliyansı, küçük tidal volüm, artmış fizyolojik ölü boşluk hiperkapniye yol açar. Hiperkapni, hipoksi ve asidoz pulmoner arteriyel vazokonstriksiyona yol açar.

Foramen ovale ve duktus arteriyozusdan ve akciğerin kendisinin içinde sağdan sola şantı artar. Pulmoner kan akımı azalır ve kısır döngü başlamış olur; sürfaktan üreten hücrelerde ve vasküler yatakta iskemik hasar oluşur, bu durum alveolar boşluğa proteinimsi madde efüzyonu ile sonuçlanır. Akciğerler normal görünümünü kaybederek karaciğer kıvamında koyu mor kırmızı görünüme dönüşür. Mikroskopide yaygın atelektazi ile birlikte interalveolar kapiller ve lenfatiklerde dolgunluk görülebilir. Birçok alveolar kanal, alveol ve respiratuar bronşiooller, asidofilik, homojen veya granüler membranla kaplıdır. Amniyotik debris, intraalveolar kanama ve interstisyel amfizem de görülebilir, ancak değişken bulgulardır. İnterstisyel amfizem yenidoğan ventile edilmişse belirginleşebilir. Karakteristik hiyalen membranların gelişmesi için, 6-8 saat geçmesi gerekir.

Takipne, belirgin (çoğunlukla duyulabilen) inleme, interkostal ve subkostal çekilmeler, burun kanadı solunumu ve siyanoz temel klinik bulgulardır. Belirtiler genellikle doğumun ilk dakikalarında ortaya çıkmakla birlikte büyük prematüre bebeklerde hızlı ve yüzeysel solunum 60/dk ve üzerine çıkana kadar tanınması birkaç saat gecikebilir. Geç başlayan takipnede diğer nedenler de akla gelmelidir. Doğum ağırlığı <1000 g olan bebekler intrapartum asfiksi veya başlangıçtaki ciddi solunum sıkıntısı nedeniyle doğumda resusitasyona ihtiyaç duyarlar. Siyanoz artar ve oksijene cevap vermez. Derin inspirasyonda akciğerde özellikle arka bazallerinde ince raller duyulabilir. Solunum sesleri normal veya azalmış olabilir. Tedavi edilmezse HMH'nin doğal seyrinde siyanoz ve dispnenin giderek kötüleşmesi kaçınılmazdır.

Hastalık yeterli tedavi edilmezse kan basıncı düşebilir; siyanoz, solukluk ve halsizlik artar ve durum kötüleştikçe inleme azalır veya tamamen kaybolur. Yorulan bebekte apne ve düzensiz solunum gelişir ve bu durumda acilen müdahale gerekir. Respiratuar metabolik asidoz (mikst tip), ödem, oliguri, ileus da tabloya eklenebilir. Respiratuar yetersizlik özellikle hastalığın hızla ilerlediği bebeklerde gelişebilir. Belirti ve bulgular çoğu olguda 3 gün içinde pik yapar ve sonrasında yavaş yavaş düzelmeye başlar. Spontan diürez ve yenidoğanın düşük oksijen düzeylerinde izlenebilmesi düzelmenin ilk bulgularıdır. Ciddi HMDH nedeniyle mekanik ventilasyon alan ve bronkopulmoner displazi (BPD) gelişen bebeklerde mortalite haftalar veya aylar sonra da görülebilmekle birlikte ölüm vakaları çoğunlukla 2 ve 7. günler arasında olur, 1. günde nadirdir. Alveolar hava kaçakları (interstisyel amfizem, pnömotoraks), pulmoner kanama veya İVK (intraventriküler hemoraji) başlıca ölüm nedenleridir. Klinik bulgular, akciğer grafisi, kan gazı ve asid-baz değerleri tanıya yardım eder. Akciğer grafisi erken dönemde normal olabilir, 6-12 saatte bulgular gelişir.

Akciğer parankiminde kalp gölgesinin superimpozisyonu nedeniyle erken dönemde sol alt lobda daha belirgin olan tipik ince retikülögranüler görünüm görülür. Ancak patognomonik değildir. Solunumun fazı ve CPAP veya pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP) kullanımına bağlı olarak çekilen grafilerde büyük farklılıklar izlenebilir; bu farklılıklar genellikle klinik seyir ile grafiler arasında zayıf ilişki kurulmasına yol açar. Laboratuar bulguları başlangıçta hipoksemi ve sonrasında progresif hipoksemi, hiperkapni ve değişken metabolik asidoz ile karakterizedir.

Hiyalin membran hastalığı ile en çok karışan erken başlayan sepsis tablosudur. Akciğer röntgeni HMM ile doğumdan sonra görülen pnömonide, hemen hemen aynı olabilir. Maternal grup B streptokok kolonizasyonu, gastrik ya da trakeal aspiratların Gram boyamalarında mikroorganizma görülmesi ve veya belirgin nötropeni varlığı erken başlangıçlı sepsis düşündürmelidir. Ayırıcı tanıda diğer hastalıklar: Aspirasyon sendromları, spontan pnömotoraks, siyanotik kalp hastalığı, plevral efüzyon, persistan pulmoner hipertansiyon, kistik adenomatoid malformasyon, pulmoner lenfanjiyektazi, lobar amfizem diyafragmatik hernidir. Geçici takipne kısa ve hafif klinik seyriyle ayırt edilebilir. Konjenital sürfaktan protein B eksikliği (konjenital alveolar proteinozis) nadir görülen ailesel bir hastalıktır. Ciddi ve ölümcül RDS tablosuna yol açar. Daha çok term ve preterm bebeklerde görülür.

*Koruyucu tedbirler:* Yüksek riskli gebeliğin ve doğumun uygun izlemi, prematüreliliğin önlenmesi, gereksiz veya zamansız sezaryen doğumun önlenmesi, pulmoner matüritenin intrauterin hızlanmasını sağlayacak girişimlerin yapılması çok önemlidir.

Ultrasonografi ile fetal baş çevresi belirlenmesi ve lesitin sfingomiyelin oranı yoluyla amniyotik sıvıda lesitin konsantrasyonunun tayini (özellikle diyabetik gebeliklerde fosfatidilgliserol ile birlikte yararlıdır) yapıp, çıkan sonuca göre sonra sezaryen zamanlaması veya doğum indüksiyonu yapılmalıdır. Bu yaklaşım prematüre bebek doğurma olasılığını düşürür. İntrauterin antenatal ve intrapartum izlem, benzer şekilde HMM'nin sıklık ve şiddetini arttıran fetal asfiksi riskini düşürebilir.

Gestasyonun 24. ve 34. haftaları arasında olup 1 hafta içinde doğurma olasılığı olan tüm gebelere intramüsküler olarak kortikosteroid verilmesi uygundur (80). Doğumdan 48 saat önce betametazon verilmesinin HMH'nin sıklığını mortalite ve morbiditesini önemli derecede azalttığı gösterilmiştir. Steroid sonrası doğumun yakın zamanda gerçekleşmediği gebelerde tekrar tekrar steroid verilmesi ise pek önerilmemektedir. Prenatal glukokortikoid tedavisi RDS'nin şiddetini azalttığı gibi nekrotizan enterokolit, İVK, patent duktus arteriyozus (PDA), pnömotoraks gibi diğer prematürite komplikasyonlarının sıklığını azaltır. Öte yandan enfeksiyon sıklığını, yenidoğanın büyümesini, akciğer gelişimini ve fonksiyonlarını etkilemez. Prenatal steroid tedavisinin postnatal eksojen sürfaktan tedavisi ile birlikte uygulandığında sonucun daha iyi olduğu bildirilmektedir. Steroid olarak, deksametazon kullanımında periventriküler lökomalazi insidansının daha yüksek olması nedeniyle betametazon tercih edilmektedir.

*Tedavi:* Sürfaktan eksikliğinin doğal sonucu olarak oksijen ve karbondioksidin yeterince değişiminin sağlanamaması asıl mekanizmadır. Metabolik asidoz ve dolaşım yetersizliği buna bağlı olarak gelişmektedir. Semptomatik prematüre bebeklerde ilk doz sürfaktanın trakeanın içine hemen doğum sonrasında veya yaşamın ilk birkaç saati içinde verilmesi HMH'ye bağlı mortaliteyi düşürür, ancak BPD insidansını değiştirmez (81). Sürfaktan verilmesi sonrası ilk etkiler alveolar-arteryel oksijen gradyanında düzelme, pulmoner kompliyansda artma, ventilatör ortalama havayolu basıncında azalma ve akciğer grafisinde iyileşmedir.

Sentetik ve hayvansal kaynaklardan elde edilmiş değişik surfaktan preparatları vardır ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Infasurf (*buzacağı*), Survanta (*öküz*), ve Curosurf (*domuz*) doğal sürfaktanlar, Exosurf ise sentetik bir sürfaktandır. Hem sentetik hem de doğal sürfaktanlar, RDS'nin tedavi ve önlenmesinde etkilidirler ancak doğal sürfaktanlar daha hızlı etki gösterdikleri, pnömotoraks riskini azalttıkları için sonuçları daha iyidir. Bebek doğar doğmaz trakeal aspirat sekresyonlarının incelenmesi önemli bir yaklaşımdır. Bu yöntemle pulmoner matürite hızlı bir şekilde test edilerek surfaktan tedavisine ihtiyaç duyan ve duymayan bebeklerin ayrımı yapılır. Böylece etkilenmeyen bebeklerin gereksiz yere sürfaktan tedavisi görmesi engellendiği gibi ihtiyaç duyan bebeklerin de yaşamın ilk 1 saati içinde erken kurtarma tedavisi alması sağlanmış olur. Tedavi (kurtarma) yaşamın ilk 24 saati içinde olabildiğince erken başlatılır. İlk dozdan sonra endotrakeal tüp yoluyla toplam 2-4 doz olacak şekilde 6-12 saatte bir tekrar dozu verilmelidir. Ekzojen sürfaktan tedavisi yenidoğan uzmanı tarafından verilmelidir çünkü tedaviyi yapan kişinin yenidoğan resüsitasyonunda ve respiratuar tedavide uzman olması ve ilk saatlerden stabilize olana kadar bebekle ilgilenebilmesi gerekir.

Deneyimli hemşireler, personel ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin ventilasyon tedavisinde deneyimli respiratuar terapistlerden oluşan bir ekip de gereklidir. Donanım (radyoloji, kan gazı laboratuvarı, ve nabız oksimetri) da uygun izlem için yeterli olmalıdır. Bunun yanında her kliniğin sürfaktan verilmesi için onaylanmış bir protokolü olmalıdır.

Sürfaktan tedavisinde bazı komplikasyonlarla da karşılaşılabilir; bunlar endotrakeal tüp tıkanması, geçici hipoksi, hipotansiyon ve pulmoner kanamadır. Nitrik oksit oksijenlenmeyi akut olarak iyileştirir, ancak HMM’li bebeklerin tedavisinin toplam sonucuna etki etmez. Ventilatörden ayırma yaklaşımları, ventilatörün mekanik ve farklı özelliklerine göre değişir. Ekstübe edildikten sonra çoğu bebek nazal CPAP’a alınarak atelettazi ve hipoksi gelişimi engellenmiş olunur.

Hipoksi, asidoz, hipotermi, hipotansiyon gibi durumların erken tedavileri özellikle düşük doğum ağırlıklı bebeklerde HMM’nin şiddetini azaltır. Kalp hızı, solunum hızı, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH, bikarbonat, elektrolitler, kan gazı, hematokrit, kan basıncı ve ateş sıkı takib edilmelidir. Genellikle arteriyel kateter takılması gerekir. Anormal bulgular ve tedavi sırasında oluşabilecek iyatrojenik problemleri en aza indirmek çok önemlidir. Çoğu olguda HMM kendini sınırlar. Bu bebeklerin tedavilerinin yapıldığı yenidoğan yoğun bakım üniteleri en iyi şekilde yetişmiş personel ve altyapıya sahip olmalıdır. Oksijen tüketimini en aza indirmek için santral sıcaklığı 36,5 °C ile 37 °C arasında tutan küvez veya radyant ısıtıcı kullanılmalı ve bebekler hipotermiden korunmalıdır. Intravenöz yolla gerekli besleme yapılmalı ve sıvı tedavisi tamamlanmalıdır. İlk 24 saatte glukoz ve su periferel venden 6-7 ml/kg/gün hızla verilmelidir. Sonrasında, elektrolitler eklenip sıvı miktarı kademeli olarak arttırılmalıdır ancak PDA ve BPD riskini arttıracağı için fazla sıvı yüklemeye de dikkat edilmelidir. Başlangıçta arteriyel düzeyi 55-70 mmHg (saturasyon >%90) arasında tutmaya yetecek konsantrasyonda ısıtılmış nemli oksijen verilmelidir.

Bu değerler normal doku oksijenlenmesini sağlamının yanında oksijen toksisitesini en aza indirmek açısından da uygundur. Verilen oksijen konsantrasyonu %60 ve üzerinde olmasına rağmen PaO<sub>2</sub> 'nin 60 mmHg üzerine çıkmaması CPAP uygulanması endikasyonudur (82). Bu uygulama nazal kanül yoluyla 6-10 cm H<sub>2</sub>O basınçta yapılır ve genellikle PaO<sub>2</sub>'da keskin bir artış sağlar. Yapılan CPAP desteği, sürfaktan eksikliği olan alveollerin kollabe olmasını engeller, FRC'yi artırır ve ventilasyon-perfüzyon dengesini düzeltir. Genelde CPAP ihtiyaı 72 saatten sonra azalır ve bebeğin kısa süre sonra CPAP'dan çıkarılması mümkün olabilir. Ancak özellikle tablonun şiddetli seyrettiği ve inatçı apnenin olduğu durumlarda mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulabilir. Mekanik ventilasyonun endikasyonları; 1) Dirençli apne varlığı 2) Bebeğin CPAP tedavisi (8- 10 cmH<sub>2</sub>O) ve %70-100 oksijen almasına rağmen, arteriyel oksijen basıncının 50 mm Hg'nın üzerine çıkmaması 2) Arteriyel kan pH 7,2 nin altında olması 3) Arteriyel kan PaCO<sub>2</sub> 60 mmHg veya üzerinde olması.

Zaman-devirli, basınç-sınırlı, ventilatörle verilen intermitan pozitif basınçlı ventilasyon yenidoğanlar için en sık kullanılan konvansiyonel ventilasyon yöntemidir. Diğer konvansiyonel ventilasyon tipleri senkronize intermitan zorunlu ventilasyon, ayarlanan hız ve basınç (hastanın kendi nefesleriyle senkronize), basınç destekli (her nefesi hasta tetikler ve makina tarafından ayarlanan basınç verilir) ve volüm garantili (belirli bir tidal volümün ayarlı ve pik basıncın sınırlı olduğu) karma yöntemleri içerir. Respiratuar distres sendromlu bebeklerin solunum desteği PEEP içermelidir.

Mekanik ventilasyonun hedefi karbondioksidi atmak ve oksijenlenmeyi artırmaktır. Bunları yaparken pulmoner barotravma veya oksijen toksisitesine neden olmaması da ikinci hedeftir.

#### **2.6.8. Mekonyum Aspirasyonu**

Doğumların %10-15'inde karşımıza çıkan bu tabloda amniyon sıvısı mekonyumla boyanmıştır ve genelde term ve postterm bebeklerde görülür. Mekonyumun amniyon sıvısına geçmesi genellikle fetal distres ve hipoksi'ye yol açar. Bu bebeklerin %5'inde mekonyum aspirasyon pnömonisi görülür ve olguların %30'unda mekanik ventilasyon gerekir. Bütün tedaviye rağmen mekonyum aspirasyon pnömonisi %3-5 oranında ölümle sonuçlanmaktadır (83). Mekonyumla boyalı bu bebekler depresedir ve doğumda resüsitasyon gerekir. İntrauterin olarak veya çoğunlukla ilk solukta mekonyum parçalarının akciğere aspire edilmesiyle başlayan süreçte küçük hava yolları tıkanır ve ciddi etkilenenlerde ilk saatlerde solunum zorluğu, retraksiyonlar, hırıltı, takipne ve siyanoz görülür. Pnömotoraks veya pnömomediastinum veya ikisinin birlikte görülmesi kısmi havayolu tıkanmaları sonucu ortaya çıkabilir. Göğsün aşırı şişmesi belirgindir. Hızlı tedavi, solunum zorluğunu geciktirebilir ve böylece retraksiyonsuz takipne olabilir. Olguların bir kısmı 72 saatte düzelebilirken, ciddi olgularda yardımcı ventilasyon gerekmektedir ve bu olgularda ölüm riski yüksektir.

Takipne günlerce veya haftalarca devam edebilir. Ön arka çapın artması, diyafram düzleşmesi, yama tarzında infiltrasyonlar, akciğerlerde kaba çizgilenmeler akciğer grafisinde karşımıza çıkan bulgulardır.

Akciğer grafisi normal olmasına rağmen ciddi hipoksisi olan ve kalp malformasyonu da olmayan bebeklerde pulmoner hipertansiyon akla gelmelidir. Arter P02'si düşüklüğü ve hipoksiye bağlı metabolik asidoz her iki hastalıkta ortak bulgulardır.

*Önleyici tedbirler:* Fetal distressin fark edilmesi ve takibi önemlidir. Fetal asidoz, geç deselerasyonlar veya kalp atımlarında zayıflama olduğunda doğumun hemen başlatılması mekonyum aspirasyon riskini azaltabilir. Orofarenksin baş çıkar çıkmaz aspire edilmesi de mekonyum aspirasyon sıklığını azaltmaktadır.

*Tedavi:* Hipotoni, bradikardi, fetal asidoz veya apnesi olan bebekler deprese bebekler olarak değerlendirilmektedir. Bu bebeklerde havayolundan mekonyumu uzaklaştırmak için endotrakeal entübasyon uygulanmalı ve endotrakeal tüp aspire edilmelidir. Laringoskopi ve endotrakeal entübasyonun yol açacağı komplikasyonlar; bradikardi, laringospazm, hipoksi, posterior faringeal laserasyon ve psödodivertikül oluşumu olarak sıralanabilir. Ancak ciddi mekonyum aspirasyon sendromunun oluşturacağı riskler çok daha fazla olacağı için bu komplikasyon ihtimaline rağmen tedaviyi uygulamak gerekir.

Öte yandan mekonyum ile boyalı sıvıyla doğan iyi bebeklerin akciğerlerini aspire etmek için rutin entübasyon önerilmemektedir. Mekonyum aspirasyon pnömonisinin tedavisinde destekleyici tedaviye cevap vermeyecek kadar kötü olgularda PEEP (positive end-expiratory pressure) kullanılır ancak pnömotoraks riski de gözönünde tutularak bu tedaviye karar verilmelidir. Şiddetli mekonyum aspirasyonu, persistan pulmoner hipertansiyon tablosu geliştirerek kötüleşebilir ve benzer şekilde tedavi edilir.

Sürfaktan tedavisi (gebelik yaşına bağlı olmaksızın), konvansiyonel mekanik ventilasyona veya yüksek frekanslı ventilasyona (HFV) cevap vermeyen hastalarda kullanılabilir.

*Prognoz:* Bütün tedaviye rağmen mekonyum aspirasyon pnomonisi %3-5 oranında ölümle sonuçlanmaktadır (83). Mekonyum aspirasyonu yenidoğan ölümlerinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır ve mekonyum boyalı bebeklerin ölüm oranı, normal bebeklerden çok daha yüksektir. Pulmoner hipertansiyon, asfiksiden dolayı oluşan merkezi sinir sistemindeki hasarın miktarı kötü prognoz nedenleridir. Ancak hastalık sonrası kalıcı akciğer problemleri nadirdir. Hışıltı, kalıcı hiperinflasyon, semptomatik öksürük 5-10 yıl kadar sürebilir.

#### **2.6.9. Neonatal Nekrotizan Enterokolit (NEK)**

Neonatal nekrotizan enterokolit (NEK) ince bağırsağın çeşitli derecelerde mukozal veya transmural nekrozlarıyla karakterize bir hastalıktır. Neonatal yoğun bakım ünitelerindeki mortalitelerin önemli bir kısmından sorumludur ve %15-30 oranında ölümle sonlanmaktadır.

Neonatal nekrotizan enterokolitde bağırsakta nekrotik segmentler oluşmakta, bağırsak duvarının submukozasında gaz birikmekte (pnömotozis intestinalis) ve nekroz perforasyona ilerlerse, sepsise ve ölüme neden olmaktadır. İleumun distal kısmı ve kolonun proksimal segmenti en sık tutulmakla birlikte ağır olgularda gangren mideden rektuma kadar uzanmaktadır.

İnsidansı yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde %1-5 arasında bildirilmektedir (84). Hastalığın insidansı ve vaka ölüm oranı doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşın azalmasıyla artmaktadır ve term bebeklerde nadirdir.

Nedeni bilinmeyen bu tablonun büyük olasılıkla multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. İntestinal iskemi, oral beslenme (metabolik substrat) ve patojenik organizma üçlüsü NEK ile ilişkilendirilmiştir. En büyük risk faktörü NEK için prematüritedir. Şu ana kadar NEK için kanıtlanmış herhangi bir neden bildirilmemiş olmasına rağmen, bu hastalık büyük olasılıkla, iskemi, enfeksiyon, enflamasyon gibi bir çok faktörün sebep olduğu mukozal zedelenme ve bu zedelenmeye konağın yanıtı (dolaşımsal, immünolojik, enflamatuvar) arasındaki ilişkiden dolayı oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda değişik enfeksiyöz ajanların da olaya katıldığı gösterilmektedir. Kültürlerden escherichia coli, klebsiella, clostridium perfringens, staphylococcus epidermidis gibi çeşitli bakteriyel ve viral ajanlar ve rotavirus izole edilmiştir. Bununla birlikte hiçbir patojenin bulunamadığı olgular daha çoğunluktadır. Anne sütü ile beslenen bebeklerde NEK, daha az görülür ve enteral beslenme başlamadan önce nadiren ortaya çıkar. Agresif enteral beslenme NEK gelişmesine zemin hazırlayabilir.

Belirti ve bulgular sinsi veya ani başlangıçlı olabilir. Genellikle NEK ilk 2 hafta içinde başlamakla birlikte, doğum ağırlığı çok düşük olan yenidoğanlarda başlangıç 3 ay gibi geç bir dönemde de olabilir. Başlangıç yaşı gebelik yaşı ile ters orantılıdır. İlk bulgular gastrik retansiyonla beraber olan abdominal distansiyondur. Belirgin kanlı dışkı hastaların %25'inde görülmektedir. Bulguların sipesifik olmamasından dolayı intestinal lezyon fark edilmeden önce sepsisten şüphelenilebilir.

Hastalığın geniş bir spektrumu vardır ve bu spektrum sadece gayta pozitif dışkının olduğu hafif bir hastalıktan, bağırsak perforasyonu, peritonit, sistemik enflamatuvar yanıt sendromu, şok ve ölümün olduğu ciddi hastalığa kadar uzanmaktadır. Hastalığın ilerlemesi hızlı olabilir, fakat 72 saatten sonra hastalığın hafiften ciddiye ilerlemesi olağan dışıdır.

Düz karın grafileri yenidoğan bebeklerde NEK için tanısal olan pnömatozis intestinalisi gösterebilir. Tedavi başladığında hastaların %50-75'inde pnömatozis vardır. Portal venöz gaz ciddi bir hastalığın işaretidir ve pnömoperitoneum perforasyonu göstermektedir. Normal düz karın grafisine rağmen, ultrasonografi ile portal venöz gaz saptanabilmektedir. Sıklıkla NEK'in ayırıcı tanısında spesifik enfeksiyonlar (sistemik veya intestinal), obstrüksiyon, volvulus ve izole intestinal perforasyon yer almaktadır. İdiyopatik fokal intestinal perforasyon postnatal steroidlerin ve indometazinin erken kullanımından sonra oluşabilir. Bu hastalarda pnömoperitoneum gelişebilir, fakat bunlarda hastalığın şiddeti genellikle NEK'li olanlardan daha azdır.

*Tedavi:* Tanı konulan vakalar gibi şüphelenilen vakalarda da yoğun tedavi önerilir. Beslenmenin sonlandırılması, nazogastrik dekompresyon ve acilen intravenöz sıvı tedavisine başlanması çok önemlidir. Tedavi sırasında solunum durumuna, koagülasyon profiline ve asit-baz ve elektrolit dengesine dikkat edilmelidir. Kan kültür için alındığı zaman sistemik antibiyotikler (gram negatif ve diğer organizmalar için geniş spektrumlu) hemen başlanmalıdır. Eğer varsa umbilikal kataterler çıkartılmalı, fakat iyi bir intravenöz giriş sağlanmalıdır.

Hipoksi ve hiperkapniye sebep olan distansiyon varsa ventilasyona yardımcı olunmalıdır. Eğer hipotansiyon gelişirse, kristaloid, kan, plazma ve/veya dopamin ile birlikte sıvı resüsitasyonu gereklidir. Hastanın gidişatı, perforasyonu saptamak için çapraz masa yan karın grafisi ile ve hematokrit, trombosit, elektrolit ve asit baz durumunun seri ölçümleri ile izlenmelidir. Önlük ve eldiven izolasyonu ve bebeklerin benzer artan risklere göre sınıflandırılması ve bunların diğer bebeklerden ayrı tutulması epidemik açıdan önemlidir. Tedavi sürecinde erken dönemde bir cerrahi konsültasyonu istenmelidir. Perforasyonun olması laparotomi ve nekrotik bağırsağın rezeksiyonu için bir endikasyondur. Gram boyamada mikroorganizmalarla beraber kahverengi parasentez sıvısının olması perforasyonu düşündürmektedir. Tıbbi tedaviye yanıt alınmaması, tek sabit bağırsak ansı, abdominal duvarda eritemi ve palpe edilebilir kitle varlığı eksploratuar laparotomi, nekrotik bağırsağın rezeksiyonu ve eksternal ostomi diversiyonu için diğer endikasyonlardandır. İdeal olarak, bağırsak nekrozu oluşuktan sonra, perforasyon ve peritonit oluşmadan önce cerrahi uygulanmalıdır. Abdominal MRG ile bağırsak nekrozunun invaziv olmayan tanısı araştırılmaktadır (85). Hastanın NEK'e sekonder perforasyon sonrası yapılan peritoneal drenaj için laparotominin rolü kesinleşmemiştir. Peritoneal drenaj ölmek üzere olan ve ameliyatı kaldıramayacak peritonitli hastalarda yararlı olabilir (86). İzole bağırsak perforasyonu olan hastalarda peritoneal drenaj çok daha başarılı sonuç vermektedir. Bu hastalarda düşük doğum ağırlığı olma ve oral beslemeyi kabul etmeme eğilimi vardır ve NEK'ten dolayı perforasyon görülen hastalara göre daha erken postnatal yaşta perforasyon göstermeye yatkındırlar.

İzole bağırsak perforasyonu olan ve drenajla tedavi edilen çoğu hastada, daha ileri bir cerrahi prosedür gerekmemektedir, küçük bir grupta ise bağırsak striktür veya fistülünü onarmak için daha sonra cerrahi bir müdahale gerekebilir.

*Prognoz:* Tanı esnasında pnömatozis intestinalisi olan %20 hastada tıbbi tedavi başarısızlıkla sonuçlanır; bunların %9-25'i ölümlle sonuçlanır. Erken postoperatif komplikasyonlar; yara enfeksiyonu ve delinmesi ve stomal problemleri (*prolaps, nekroz*) içermektedir. Cerrahi veya tıbbi tedavisi yapılan hastaların %10'unda nekrotizan lezyonun olduğu bölgede bağırsak striktürleri meydana gelmektedir. Obstrüktif striktürin rezeksiyonu tedavi edicidir. Ağır bağırsak rezeksiyonunu takiben görülen NEK komplikasyonları kısa bağırsak sendromu (malabsorpsiyon, büyüme geriliği, malnütrisyon), santral venöz kateterle ilişkili total parenteral beslenme komplikasyonları (sepsis, tromboz) ve kolestatik sarılığı içermektedir. Sadece anne sütü ile beslenen preterm bebeklerde NEK riski, çok düşük olmasına rağmen, herhangi etkili bir korunma stratejisi henüz kanıtlanmamıştır. Bolus tarzı beslenmeden önce minimal ağızdan beslenme (bağırsak stimülasyonu) NEK insidansını azaltabilir. Agresif beslenme protokollerine erken başlanması, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde NEK insidansını artırabilir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Bu çalışmaya 2005-2012 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Merkezi'nde yardımcı üreme tekniği ile gerçekleşen hamilelikler sonucunda doğan bebekler alınmıştır. Bulgular retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Veriler aynı yıllar içinde spontan yolla oluşan gebeliklerden meydana gelen doğumların verileriyle karşılaştırılmıştır. Hastanemizde 2005-2012 yılları arasında 11.333 doğum olmuştur. Bu doğumların 571'i YÜT gebelikleri sonucu (%5,03) gerçekleşmiş 10762'si ise spontan gebelikler sonucu(%94,97) gerçekleşmiştir. Tüp bebek merkezinde 2002 yılından beri YÜT uygulanmaktadır. Yardımcı üreme tekniği olarak gebeliklerin tümünde ICSI (İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu) yöntemi kullanılmıştır.

#### **3.1 Hastalar**

Bizim çalışmamızda yardımcı üreme tekniği ile gerçekleşen gebelikler sonrası dünyaya gelen 358 bebek çalışma kapsamına alınmıştır. Kontrol grubu olarak da 2005-2012 yılları arasında YÜT kullanılmadan spontan gebelikler sonrası dünyaya gelen 284 bebek çalışma kapsamına alınmıştır. Hasta dosyaların geriye dönük olarak incelenerek gerekli bilgiler kaydedilmiştir. Yardımcı üreme tekniği ile meydana gelen gebelikler ve spontan gebeliklerin demografik özellikleri tablo 7'de özetlenmiştir. Hasta dosyalarından tablo 8'de belirtilen hasta bilgileri ve klinik bulgular kaydedilmiştir.

**Tablo 7 : Spontan gebelik ve YÜT gebeliklerinin demografik özellikleri**

| YÜT                               |     | Spontan  |     |           |
|-----------------------------------|-----|----------|-----|-----------|
|                                   | n   |          | n   |           |
| Anne yaşı ortalama                |     | 31,13 y  |     | 29, 76 y  |
| Doğum haftası ortalama<br>(hafta) | 358 | 34,69 hf | 284 | 36, 24 hf |
| Doğum ağırlığı ortalama (gr)      | 358 | 2312 gr  | 284 | 2737 gr   |
| Erkek bebek sayısı                | 183 | %51,12   | 149 | %52,65    |
| Kız bebek sayısı                  | 175 | %48,88   | 134 | %47,35    |
| Çoğul Gebelik                     | 236 | %66,48   | 39  | %13,83    |
| Prematür doğum<br>(< 37 hafta)    | 201 | %56,1    | 72  | %25,3     |
| DDA (<2500 gr)                    | 162 | %45,2    | 98  | %34,5     |
| ÇDDA (<1500 gr)                   | 35  | %9,7     | 26  | %9,1      |

**Tablo 8 : Çalışma formunda kaydedilen bilgi ve bulgular**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• İnfertilite nedeni</li><li>• Anne baba yaşı ve eğitim durumları</li><li>• Akriba evliliği</li><li>• Ailede anomalili bebek varlığı</li><li>• Önceki gebeliklerde YÜT denemeleri</li><li>• Önceki gebeliklerde intrauterin ölüm</li><li>• Önceki gebeliklerde fetal anomali</li><li>• Önceki gebeliklerde yenidoğan döneminde ölüm</li><li>• Annede sistemik hastalık (DM, HT, hipotiroidi, anemi vs) varlığı</li><li>• Sigara alkol kullanımı radyasyon maruziyeti</li><li>• Preeklampsi, eklampsi, abruptio plasenta, plasental yetmezlik</li><li>• Antenatal kanama,erken doğum tehdidi,tokoliz,erken membran rüptürü</li><li>• Hastaneye yatırılarak izlem</li><li>• Gebelikte düzenli takip</li><li>• Amniosentez</li><li>• Fetal anomaliler</li><li>• Hastanede yatış süresi</li><li>• Yatış endikasyonu</li><li>• Exitus</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Doğum haftası</li><li>• Doğum ağırlığı</li><li>• Cinsiyet</li><li>• YÜT gebeliği / spontan gebelik</li><li>• Kullanılan YÜT tekniği</li><li>• Tekil gebelik</li><li>• Çoğul gebelik</li><li>• Doğum şekli(NSD/ C&amp;S)</li><li>• Anestezi şekli</li><li>• Apgar skoru 1 ve 5. dk</li><li>• Resüsitasyon ihtiyacı</li><li>• YYBÜ 'de izlem</li><li>• Konjenital anomali</li><li>• RDS</li><li>• O2 tedavisi</li><li>• Pnömoni</li><li>• Surfactan uygulaması</li><li>• IVK</li><li>• Neonatal Sepsis</li><li>• PDA</li><li>• Sarılık</li><li>• Fototerapi</li><li>• NEK</li></ul> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### 3.2 İstatistiksel analizler

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 15,0 paket programı ile değerlendirilmiştir. Verilerin normallik testi sonucunda normal dağılmayan değişkenlerde ikili gruplarda gruplar arası farklılık incelenirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Gruplar arası farklılık incelenirken; anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup  $p < 0,05$  olması durumunda gruplar arası anlamlı farklılığın olduğu,  $p > 0,05$  olması durumunda gruplar arası anlamlı farklılığın olmadığı belirtilmiştir. Değişkenler arası ilişkiler ise Ki-Kare testi ile analiz edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Yardımcı üreme tekniği ile gerçekleşen gebelikler sonrası dünyaya gelen 358 bebek çalışma kapsamına alınmıştır. Kontrol grubu olarak da 2005-2012 yılları arasında YÜT kullanılmadan spontan gebelikler sonrası dünyaya gelen 284 bebek çalışma kapsamına alınmıştır.

Gebe kalma yöntemleri ile çoğul gebelik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağımlılık bulunmaktadır ( $p<0,05$ ). Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %66,48'inde çoğul gebelik olduğu görülürken, spontan gebe kalanların ise %13,83'ünde çoğul gebelik olduğu görülmektedir.

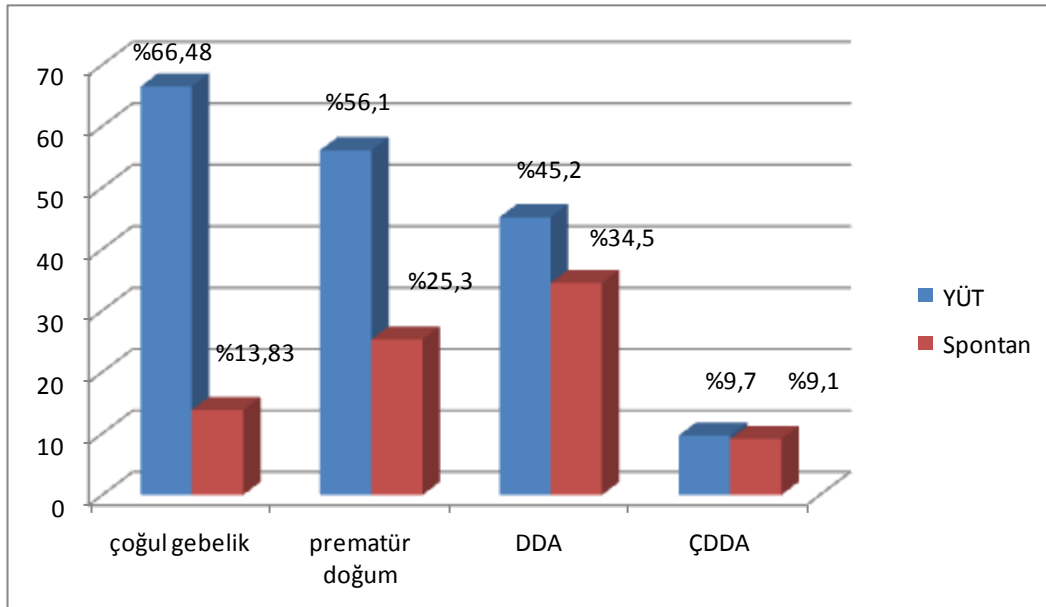
Yardımcı üreme tekniği gebeliklerinde ikiz ve üçüz gebelik oranları sırasıyla %57,46 ve %9,01 iken bu oranlar spontan gebeliklerde sırasıyla %12,41 ve %0,35'tir.

Gebe kalma yöntemleri arasında doğum ağırlığı açısından anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p<0,05$ ). Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanlarda bebek doğum ağırlığı ortalama 2312 gr. olduğu görülürken, spontan gebe kalanlarda ise bebek doğum ağırlığı ortalama 2737 gr. olduğu görülmektedir.

Gebe kalma yöntemleri ile prematüre doğum olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağımlılık bulunmaktadır ( $p<0,05$ ). Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %56,1'inin prematüre doğum yaptığı görülürken, spontan gebe kalanların ise %25,3'ünün prematüre doğum yaptığı görülmektedir.

Bebeklerin cinsiyeti ile ilgili yapılan değerlendirmede YÜT gebeliklerinde %48,88 kız %51,12 erkek cinsiyet görölürken spontan gebeliklerde %47,35 kız %52,65 erkek cinsiyet görölmektedir ve arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark görölmemiştir.

Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanlarda baba yaşınn ortalama 34,62 olduğu görölürken, spontan gebe kalanlarda ise baba yaşı ortalamasının 33,63 olduğu görölmektedir ( $p<0,05$ ).



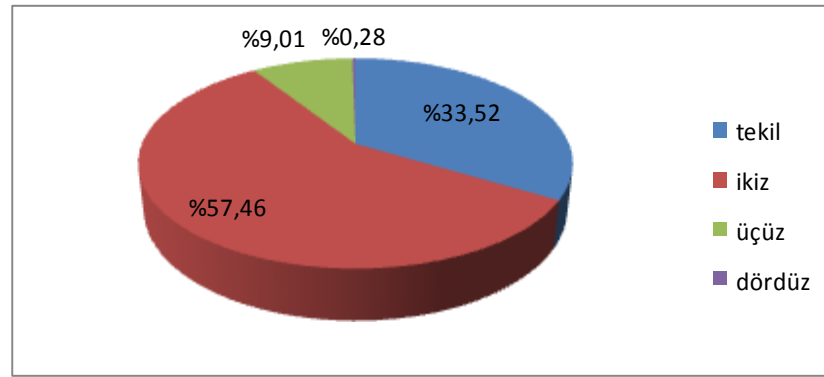
**Şekil 1 : Yardımcı üreme tekniği ve spontan gebelikteki temel özellikler**

Yardımcı üreme tekniği grubunda ortalama anne yaşı 31,13 bulunurken spontan grupta ortalama anne yaşı 29,76 bulunmuştur ( $p=0,004$ ).

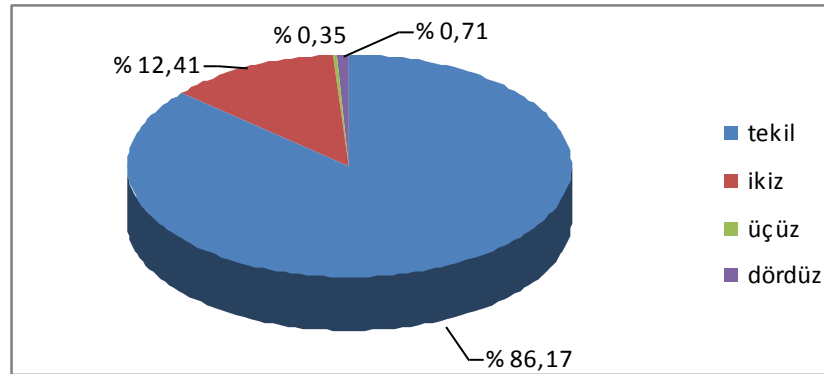
Yardımcı üreme tekniği gebeliklerinde önceki gebeliklerinde yardımcı üreme tekniği ile gebe kalma durumu değerlendirilmiştir, %49’unda önceden YÜT gebeliği oluştumuştan %51’inde gebelik oluştumadığı görölmüştür.

Yardımcı üreme tekniği gebeliklerinde infertilite değerlendirilmiş ve %96,6'sında infertilite tanısı olduğu saptanmıştır.

Bu infertilitenin %49,66 oranında tanımlanmamış nedenlerden, %6,80 oranında tubal faktörden, %2,72 oranında ovulasyon yetmezliğinden %34,35 oranında ise babadan kaynaklandığı bilgisine ulaşılmıştır.



**Şekil 2 : Yardımcı üreme tekniği gebeliklerindeki tekil ve çoğul gebelikler**



**Şekil 3 : Spontan gebeliklerdeki tekil ve çoğul gebelikler**

Spontan gebe kalanların %12,32'sinde akraba evliliği görülürken, yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %6,15'inde akraba evliliği görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %3,35'inin ailesinde anormal bebek hikayesi bulunduğu görülürken spontan gebe kalanlarda anormal bebek hikayesi olmadığı görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Spontan ve YÜT ile sağlanan gebeliklerden doğan bebeklerin antenatal özellikleri tablo 9'da özetlenmiştir.

Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %14,97'sinde intrauterin dönemde ölüm olduğu görülürken spontan gebe kalanların %2,49'unda intrauterin dönemde ölüm olduğu görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Intrauterin redüksiyon YÜT ile gebe kalanların %63,73'ünde olduğu görülürken spontan gebe kalanlarda görülmemektedir ( $p<0,05$ ).

Gebe kalma yöntemleri ile kronik hipertansiyon olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağımlılık bulunmaktadır ( $p<0,05$ ). Spontan gebe kalanların %11,83'ünde kronik hipertansiyon olduğu görülürken, yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %23,39'unun kronik hipertansiyonu olduğu görülmektedir.

Spontan gebe kalanların %10,75'inde preeklampsi olduğu görülürken, yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %17,36'sında preeklampsi olduğu görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %27,87'sinin gestasyonel DM'si olduğu görülürken, spontan gebe kalanların %10,39'unun gestasyonel DM'si olduğu görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Gebe kalma yöntemleri ile uteroplasental yetmezlik olması durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağımlılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %12,60'ının endometriomasi olduğu görülürken spontan gebe kalanların sadece %2,87' sinde endometriomasi olduğu görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %29,03'unda hipotiroidi olduğu görülürken, spontan gebe kalanların %5,76'sında hipotiroidi olduğu görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Gebe kalma yöntemleri ile antenatal kanama olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağımlılık bulunmaktadır ( $p<0,05$ ). Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %17,14'ünde antenatal kanama olduğu görülürken, spontan gebe kalanların %6,33'ünde antenatal kanama olduğu görülmektedir.

Gebe kalma yöntemleri ile serkilaj olması durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağımlılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %48,60'ında erken doğum tehdidi görülürken, spontan gebe kalanların %19,22' sinde erken doğum tehdidi görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %38,42'sinde tokoliz görülürken, spontan gebe kalanların %16,37'sinde tokoliz görülmektedir ( $p<0,05$ ).

**Tablo 9 : Spontan ve YÜT ile sağlanan gebeliklerden doğan bebeklerin antenatal özellikleri**

| Antenatal Özellikler          | YÜT %  | Spontan % | p      |
|-------------------------------|--------|-----------|--------|
| Anne Yaşı ortalama            | 31,13  | 29,76     | 0,004  |
| Baba Yaşı ortalama            | 34,62  | 33,63     | 0,008  |
| Ailede Anomalili Bebek        | 3,35   | 0         | 0,002  |
| Anomalili Kardeş              | 0      | 0         |        |
| Akraba Evliliği               | 6,15   | 12,32     | 0,009  |
| İntrauterin Ölüm              | 14,97  | 2,49      | 0,000  |
| Annede ilaç kullanma hikayesi | 10,09  | 8,70      | 0,695  |
| Preeklampsi                   | 17,36  | 10,75     | 0,098  |
| Annede HT                     | 23,39  | 11,83     | 0,001  |
| Gestasyonel DM                | 27,87  | 10,39     | 0,000  |
| Hipotiroidi                   | 29,03  | 5,76      | 0,000  |
| Abruptio plasenta             | 2,48   | 0,36      | 0,002  |
| Plasenta Previa               | 1,65   | 0,36      |        |
| Plasental Yetmezlik           | 5,74   | 2,88      | 0,250  |
| Endometrioma                  | 12,60  | 2,87      | 0,000  |
| Korioamnionit                 | 1,05   | 0         |        |
| Anemi                         | 1,05   | 0         |        |
| Antenatal Kanama              | 17,14  | 6,33      | 0,000  |
| Servikal Ligasyon             | 7,91   | 13,17     | 0,112  |
| Düzenli İzlem                 | 100,00 | 99,65     |        |
| Erken Doğum Tehdidi           | 48,60  | 19,22     | 0,000  |
| Erken membran Ruptürü         | 18,75  | 17,14     | 0,662  |
| Hastaneye Yatırılarak izlem   | 35,67  | 17,20     | 0,000  |
| Tokoliz                       | 38,42  | 16,37     | 0,000  |
| Antenatal Steroid             | 18,60  | 14,64     | 0,266  |
| Fetal Anomaliler              | 7,19   | 13, 13    | 0, 105 |

Gebe kalma yöntemleri ile erken membran rüptürü durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağımlılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Gebe kalma yöntemleri ile hastaneye yatırılarak izlem durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağımlılık bulunmaktadır ( $p<0,05$ ). Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %35,67'sinde hastaneye yatırılarak izlem görülürken, spontan gebe kalanların %17,20'sinde hastaneye yatırılarak izlem görülmektedir.

Gebe kalma yöntemleri ile antenatal steroid durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağımlılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Gebe kalma yöntemleri ile gebelik sırasında USG yapılma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağımlılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %10,51'inde gebelik sırasında EKO yapıldığı görülürken, spontan gebe kalanların %26,95'inde gebelik sırasında EKO yapıldığı görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %1,40'ında amniosentez görülürken, spontan gebe kalanların %6,03'ünde amniosentez görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Gebe kalma yöntemleri ile fetal anomaliler olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağımlılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Tablo 10'da spontan ve YÜT sonucu doğan bebeklerin neonatal özellikleri karşılaştırılmıştır.

Gebe kalma yöntemleri ile doğum şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağımlılık bulunmaktadır ( $p<0,05$ ). Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %90,11'inin C/S doğum olduğu görülürken, spontan gebe kalanların ise %76,76'sının C/S doğum olduğu görülmektedir.

Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %53,69'unda acil doğum olduğu görülürken, spontan gebe kalanların ise %36,40'ında acil doğum olduğu görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %32,26'sının spinal anestezi aldığı görülürken, spontan gebe kalanların ise %59,21'inin sipinal anestezi aldığı görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Gebe kalma yöntemleri arasında 1. dk apgar skoru açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Her iki grupta da 1. dk apgar skoru ortalama 8,08 bulunmuştur.

Gebe kalma yöntemleri arasında 5. dk apgar skoru açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Yardımcı üreme tekniği gebelik grubunda 5. dak apgar skoru 9,39 bulunurken spontan gebe grubunda 9,50 bulunmuştur.

Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %47,39'unda resusitasyon ihtiyacı olduğu görülürken, spontan gebe kalanların ise %24,55'inin resusitasyon ihtiyacı olduğu görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Gebe kalma yöntemleri ile aspirasyona ihtiyaç duyma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağımlılık bulunmaktadır ( $p<0,05$ ). Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %83,78'inde aspirasyona gerek görülürken, spontan gebe kalanların ise %25'inde aspirasyona gerek görülmüştür.

Doğum esnasındaki müdahaleler değerlendirildiğinde yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %84'ünde taktıl uyarı görülürken, spontan gebe kalanların ise %23,19'unda taktıl uyarı görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %41,41'inde O2 verilirken spontan gebe kalanların ise %32,98'inde O2 verilmiştir ( $p<0,05$ ).

Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %44,64'ünde PPV görülürken, spontan gebe kalanların ise %16,67'sinde PPV görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Gebe kalma yöntemleri ile entübasyon olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağımlılık bulunmaktadır ( $p<0,05$ ). Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %28,57'sinde entübasyon görülürken, spontan gebe kalanların ise %13,67'sinde entübasyon görülmektedir.

Yardımcı üretim tekniği ile gebe kalanlarda bebek baş çevresi ortalama 31,88 cm. olduğu görülürken, spontan gebe kalanlarda ise bebek baş çevresi ortalama 33,34 cm. olduğu görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Gebe kalma yöntemleri arasında bebek boyu açısından anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p<0,05$ ). Yardımcı üretim tekniği ile gebe kalanlarda bebek boyu ortalama 44,85 cm. olduğu görülürken, spontan gebe kalanlarda ise bebek boyu ortalama 46,81 cm. olduğu görülmektedir.

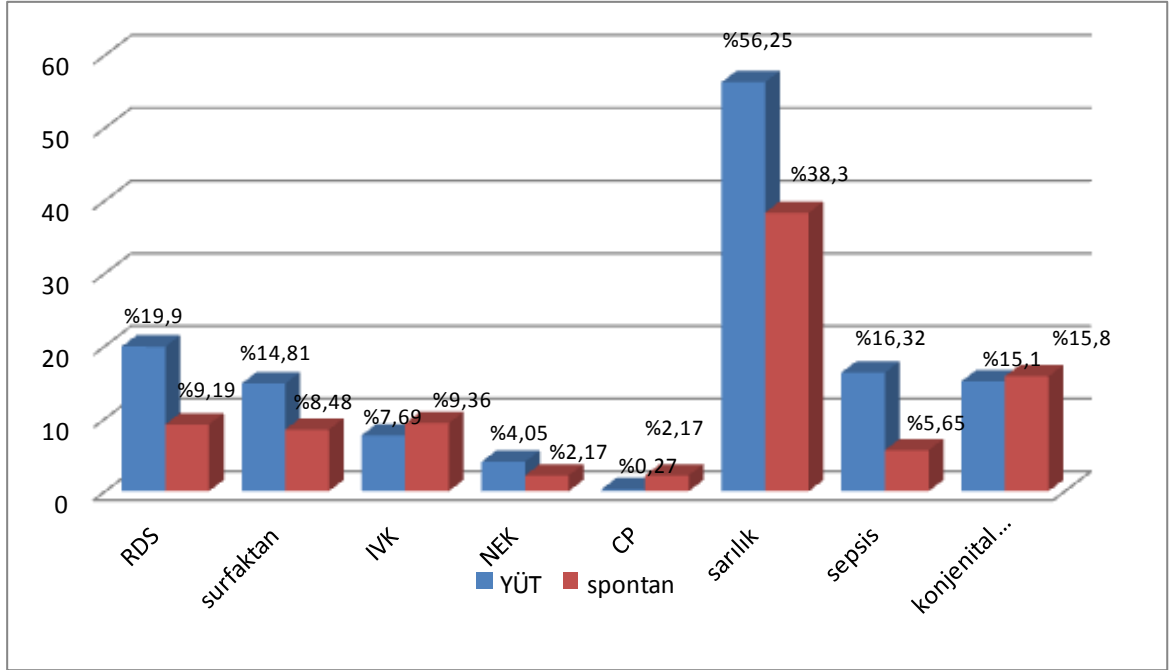
Gebe kalma yöntemleri ile disformik özellik görülme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağımlılık bulunmaktadır ( $p<0,05$ ). Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %11,79'unda disformik özellik görülürken, spontan gebe kalanların ise %18,64'ünde disformik özellik görülmektedir.

Gebe kalma yöntemleri ile RDS olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağımlılık bulunmaktadır ( $p<0,05$ ). Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %19,90'ında RDS görülürken, spontan gebe kalanların ise %9,19'unda RDS görülmektedir.

Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %22,92'sinin ventilatör tedavisi aldığı görülürken, spontan gebe kalanların ise %10,99'unun ventilatör tedavisi aldığı görülmektedir ( $p<0,05$ ).

**Tablo 10 : Spontan ve YÜT sonucu doğan bebeklerin neonatal özelliklerinin karşılaştırılması**

|                                       | YÜT           | Spontan       | p      |
|---------------------------------------|---------------|---------------|--------|
| Çoğul Gebelik %                       | 66,48         | 13,83         | 0,000  |
| Prematür doğum (< 37 hafta) %         | 56,1          | 25,3          | 0,000  |
| Doğum ağırlığı ortalama (gr)          | 2312          | 2737          | 0,000  |
| DDA (<2500 gr) %                      | 45,2          | 34,5          | 0,03   |
| ÇDDA (<1500 gr) %                     | 9,7           | 9,1           | 0,40   |
| Doğum haftası ortalama (hafta)        | 34,69         | 36,24         | 0,045  |
| Sezaryen Doğum %                      | 90,11         | 76,76         | 0,00   |
| Bebeğin Cinsiyeti E/K %               | 51,12 / 48,88 | 52,65 / 47,35 | 0,75   |
| Yenidoğan Geçici Takipnesi %          | 20,51         | 17,75         | 0,696  |
| O2 alma ihtiyacı %                    | 41,41         | 32,98         | 0, 000 |
| Resusitasyon %                        | 47,39         | 24,55         | 0, 000 |
| Aspirasyon ihtiyacı %                 | 83,78         | 25,00         | 0,000  |
| RDS %                                 | 19,90         | 9,19          | 0,001  |
| Surfaktan Uygulaması %                | 14,81         | 8,48          | 0,045  |
| Pnömoni %                             | 10,53         | 15,94         | 0,319  |
| Entübasyon %                          | 28,57         | 13,67         | 0,001  |
| Ventilatör İhtiyacı %                 | 22,92         | 10,99         | 0,000  |
| IVK %                                 | 7,69          | 9,36          | 0,722  |
| NEK %                                 | 4,05          | 2,17          | 0,406  |
| Kalp masajı %                         | 13,76         | 10,14         | 0,404  |
| PDA %                                 | 13,90         | 12,01         | 0,646  |
| Perinatal asfiksi %                   | 11, 24        | 11,18         | 1,000  |
| CP %                                  | 0,27          | 2,17          | 0,007  |
| Sarılık %                             | 56,25         | 38,30         | 0,000  |
| Fototerapi %                          | 57,00         | 37,37         | 0,000  |
| Sepsis %                              | 16,32         | 5,65          | 0,000  |
| Hastanede yatış süresi ortalama (gün) | 13,64         | 9,14          | 0,003  |
| Dismorfik Özellik %                   | 11,79         | 18,64         | 0,045  |
| Konjenital Anomali %                  | 15,1          | 15,8          | 0,654  |
| Mortalite %                           | 1,02          | 3,60          | 0,000  |



**Şekil 4 : Spontan ve YÜT gebeliklerinde neonatal morbiditenin karşılaştırılması**

Gebe kalma yöntemleri ile surfaktan alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağımlılık bulunmaktadır ( $p < 0,05$ ). Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %14,81'inin surfaktan aldığı görülürken, spontan gebe kalanların ise %8,48'inin surfaktan tedavisi aldığı görülmektedir.

Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %10,53'ünde pnömoni görülürken spontan gebe kalanların %15,94'ünde pnömoni görülmüştür. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Gebe kalma yöntemleri ile neonatal sepsis olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağımlılık bulunmaktadır ( $p < 0,05$ ). Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %16,32'sinin neonatal sepsis olduğu görülürken, spontan gebe kalanların ise %5,65'inin neonatal sepsis olduğu görülmektedir.

Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %7,69'u intraventriküler kanama geçirirken spontan gebe kalanların %9,36'sı intraventriküler kanama geçirmiştir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %13,9'unda hemodinamik anlamlı PDA görülürken spontan gebe kalanların %12,01'inde hemodinamik anlamlı PDA görülmüştür. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %11,24'ünde perinatal asfiksi görülürken spontan gebe kalanların %11,18'inde perinatal asfiksi görülmüştür. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Gebe kalma yöntemleri ile sarılık olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağımlılık bulunmaktadır ( $p<0,05$ ). Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %56,25'inin sarılık olduğu görülürken, spontan gebe kalanların ise %38,30'unun sarılık olduğu görülmektedir.

Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %57'sinin fototerapi alacak derecede sarılığı olduğu görülürken, spontan gebe kalanların ise %37'sinin fototerapi alacak derecede sarılığı olduğu görülmektedir ( $p<0,05$ ). .

Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %20,51'inde yenidoğan geçici takipnesi (YDGT) görülürken spontan gebe kalanların %17,75'inde YDGT görülmektedir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %4,05'inde NEK görülürken spontan gebe kalanların %2,17'sinde NEK görülmektedir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanların %0,27'inde CP görülürken spontan gebe kalanların %2,17'sinde CP görülmektedir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Gebe kalma yöntemleri arasında hastanede yatış süresi açısından anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p<0,05$ ). Yardımcı üreme tekniği ile gebe kalanlarda hastanede yatış süresi ortalama 13,64 gün olduğu görülürken, spontan gebe kalanlarda ise hastanede yatış süresi ortalama 9,14 gün olduğu görülmektedir.

Her iki gruptaki çoğul gebeliklerin toplamı bir grup, her iki gruptaki tekil gebeliklerin toplamı da bir grup olarak hesaplanıp çoğul ve tekil gebeliklerdeki bulgular birbiriyle karşılaştırılmıştır.

Tekil gebe kalanlarda bebek doğum ağırlığı ortalama 2790gr. Olduğu görülürken, çoğul gebe kalanlarda ise bebek doğum ağırlığı ortalama 2132gr. olduğu görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Çoğul gebe kalanların %63,74'ünün prematüre doğum yaptığı görülürken, tekil gebe kalanların ise %26,30'unun prematüre doğum yaptığı görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Çoğul gebe kalanların %40,40'ında hastaneye yatırılarak izlem görülürken, tekil gebe kalanların ise %16,27'sinde hastaneye yatırılarak izlem görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Çoğul gebe kalanların %71,30'unda aspirasyon görülürken, Tekil gebe kalanlarda ise %29,26'sında aspirasyon görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Çoğul gebe kalanların %71,05'inde taktıl uyarı görülürken, tekil gebe kalanlarda ise %27,51'inde taktıl uyarı görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Çoğul gebe kalanların %65,22'sinde O<sub>2</sub> verilirken tekil gebe kalanlarda ise %27,78'inde O<sub>2</sub> verilmiştir ( $p<0,05$ ).

Çoğul gebe kalanların %48,09'unda resusitasyon ihtiyacı olduğu görülürken, tekil gebe kalanların ise %26,07'sinde resusitasyon ihtiyacı olduğu görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Çoğul gebe kalanların %42,74'ünde PPV görülürken, spontan gebe kalanların ise %17,10'unda PPV görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Çoğul gebe kalanların %27,35'inde entübasyon görülürken, tekil gebe kalanların ise %14,02'inde entübasyon görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Çoğul gebe kalanların %21,30'unda RDS görülürken, tekil gebe kalanların ise %9,21'inde RDS görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Çoğul gebe kalanların %17,26'sında surfaktan tedavisi görülürken, tekil gebe kalanların ise %7,59'unda surfaktan tedavisi görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Çoğul gebe kalanların %17,26'sında neonatal sepsis olduğu görülürken, tekil gebe kalanların ise %5,92'sinde neonatal sepsis görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Çoğul gebe kalanların %54,95'inde sarılık olduğu görülürken, tekil gebe kalanların ise %40,72'sinde sarılık olduğu görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Çoğul gebe kalanların %55,93'ünün fototerapi alacak derecede sarılığı olduğu görülürken, tekil gebe kalanların ise %39,60'ının fototerapi alacak derecede sarılığı olduğu görülmektedir ( $p<0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Yardımcı üreme tekniklerinin kullanım sıklığı ve bu gebeliklerden doğan bebek sayısının artmasına paralel olarak bu yöntemlerin prenatal, neonatal ve uzun dönem mortalite ve morbidite ile ilgili etkileri hakkında daha çok çalışma yapılmaktadır. Yapılan çalışmaların hemen hepsinde ortak olan en önemli nokta YÜT ile olan gebeliklerde çoğul gebelik oranlarının yüksek olması ve çoğul gebeliklerin mortalite ve morbiditeyi artıran en önemli faktör olmasıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde canlı doğumlarda 1980'li yıllarda çoğul gebelik oranı %1,9 iken şimdi %3,3 e ulaşmıştır (87). Bu artışta YÜT gebeliklerinin payı çok büyüktür. Öte yandan sadece YÜT gebeliklerini içeren çalışmalara bakıldığında da ABD'de 2006 yılında YÜT ile 41,343 canlı doğum gerçekleşmiş ve 54,656 bebek dünyaya gelmiştir (88).Ve bunların %48'i çoğul gebeliktir. Bu çoğul gebeliklerden ikiz olanların %65'i, üçüzlerin %97'si ve tekil gebeliklerin ise %14' ü preterm doğumla sonuçlanmıştır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda spontan gebeliklerde çoğul gebelik oranı %1,93 olarak bildirilmiştir (89).Ancak YÜT gebeliklerinde çoğul gebelik oranı ise %61,8'e kadar çıkmaktadır (90). Bizim çalışmamız da da YÜT grubunda %66,48 oranında çoğul gebelik ve %33,52 oranında tekil gebelik görülmüştür.

Tablo 11 çalışmamızdaki tekil ve çoğul gebelik oranlarını özetlemektedir. Çalışmamızda YÜT grubunda çoğul gebeliklerin %86'sını ikiz gebeliklerin %13,6'sını üçüz gebeliklerin %0,4'ünü dördüz gebeliklerin oluşturduğu görülmüştür. Spontan grupta ise %13, 83 oranında çoğul gebelik görülmüştür. Bunların %92'si ikiz %2,6'sı üçüz %5,2'si dördüz gebeliklerdir.

Spontan grupta daha fazla olmak üzere çoğul gebelik oranlarımızın literatüre göre daha yüksek olduğu fark edilmiştir.

Çoğul gebeliklerde preterm doğum (<37 hafta) riskinin 10 kat daha fazla olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Preterm doğum riskiyle birlikte düşük doğum ağırlığı (2500 gr) doğru orantılı bir şekilde artmaktadır. Çoğul gebeliklerde preeklampsi, erken membran rüptürü, hiperemesis gravidarum, vasa previa, ince zarımsı göbek kordonu, anormal prezentasyonlar (makat), İUBG, ikizden-ikize transfüzyon, konjenital anomali (özellikle monozigot ikizlerde) riskleri de yüksektir. Bizim çalışmamızda YÜT grubunda 237 spontan grupta 38 olmak üzere toplam 275 bebek çoğul gebelik sonrası dünyaya gelmiştir (%86,1'i YÜT gebeliği).

Bu bebeklerin neonatal bulguları tekil gebeliklerden olan bebeklerle karşılaştırılmıştır. Tekil gebeliklerde prematurite oranı %26,30 iken çoğul gebeliklerde %63,74'dür. Prematuriteyle doğru orantılı olarak doğum ağırlığı tekil gebeliklerde ortalama 2790 gr iken çoğul gebeliklerde 2132 gr'dır. Çoğul gebeliklerde ağırlık ortalamasının DDA sınırının altında kaldığı görülmektedir.

Tekil gebeliklerde hastaneye yatış oranları %16,27 iken çoğul gebeliklerde %40,40 oranında bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bu fark prenatal problemlerin çoğul gebelerde çok daha fazla görüldüğünün kanıtı olarak kabul edilmiştir.

Tekil bebekler %29,26 oranında aspirasyona ihtiyaç duyarken çoğul gebeliklerden olma bebekler %71,30'unda aspirasyona ihtiyaç duymuştur

( $p<0,05$ ). Tekil bebeklerin %27,78'ine çoğul bebeklerin %65,22'sine O<sub>2</sub> verilmiştir.

**Tablo 11 : Spontan gebelik ve YÜT uygulaması sonrası tekil ve çoğul gebelikler**

|               | YÜT |        | Spontan |        | Toplam |        |
|---------------|-----|--------|---------|--------|--------|--------|
|               | n   | %      | n       | %      | n      | %      |
| Tekil Gebelik | 119 | 33,52  | 243     | 86,17  | 362    | 56,83  |
| Çoğul gebelik | 236 | 66,48  | 39      | 13,83  | 275    | 43,17  |
| İkiz          | 204 | 57,46  | 35      | 12,41  | 239    | 37,52  |
| Üçüz          | 32  | 9,01   | 1       | 0,35   | 33     | 5,18   |
| Dördüz        | 1   | 0,28   | 2       | 0,71   | 3      | 0,47   |
| Toplam        | 355 | 100,00 | 282     | 100,00 | 637    | 100 00 |

Tekil bebeklerin %14,02'si entübe edilirken çoğul gebeliklerde %27,35 entübasyona ihtiyaç duyulmuştur. Tekil gebeliklerde RDS sıklığı %9,21 iken çoğul gebeliklerde %21,30, ventilatör ihtiyacı tekillerde %10,60 iken çoğullarda %25,15 surfaktan ihtiyacı tekillerde %7,59 iken çoğullarda %17,26 olarak görülmüştür. Bu farklar istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bu bulgular çoğul bebeklerde daha çok solunum problemi olduğunun göstergesidir.

Solunum sistemi problemlerinin yanısıra neonatal sepsis (%5,92'ye karşılık %17,26), yenidoğan sarılığı (%40,72'ye karşılık %54,95), fototerapi gereksinimi (%39,60'a karşılık %55,93), resusitasyon ihtiyacı (%26,07'ye karşılık %48,09) çoğul gebeliklerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Yardımcı üreme tekniği gebeliklerinden sonra artan morbiditeden çoğul gebeliklerin dışında başka faktörler de sorumlu tutulmaktadır. Over stimülasyonu ile folikül ve over yapısında ortaya çıkan değişiklikler, spermin hazırlanması sırasında doğal fonksiyonlarında değişikliklere yol açacak yabancı maddelere maruziyet, ovum toplanması sırasında oositlerin mekanik manipülasyonu ve subfertil erkek spermlerinin kullanımı önemli etkenlerdir (88). İntrasitoplazmik Sperm enjeksiyonu işleminde tüm doğal sperm engelleri aşılarak metafaz 2 oositinin içine tek bir sperm enjekte edilmektedir. Doğal yolla fertilizasyonu sağlayamayacak spermle döllenme sağlanmış olması önemli bir dezavantajdır. Ayrıca YÜT gebeliklerinin bir kısmında görülen ileri anne baba yaşının sperm ve oosit üzerindeki olumsuz etkisi de önemlidir.

Çalışmamızda YÜT gebelikleriyle spontan gebeliklerin antenatal özellikleri de karşılaştırılmıştır. Tablo 9’da bu bulgular özetlenmiştir. Spontan gebelikler ile YÜT gebeliklerinin anne baba yaşları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ancak YÜT gebeliklerinin büyük bir çoğunluğunun ilk bebeklerine kavuşma yaşları (anne 31 baba 34)’nın ülkemizdeki çocuk sahibi olma yaş ortalamasına göre daha ileri bir yaş olduğu görülmüştür.

Ailede anomalili çocuk hikayesi oranı YÜT gebeliklerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır (%3,35’e karşılık %0,  $p=0,002$ ). Ancak anomalili kardeş ve fetal anomaliler açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır. İntrauterin ölüm oranlarının YÜT grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek çıktığı (%14,97’ye karşılık %2,49,  $p=0,000$ ) görülmüştür.

Bu bulgu YÜT grubunda konjenital anomalilerin daha çok olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Akraba evliliğine YÜT grubunda daha az karşılaşılmıştır (%6,12'ye karşılık %12,32,  $p=0,009$ ). Bu bulgu ülkemizde yapılan başka çalışmalardan farklı çıkmıştır. Annede HT, preeklampsi, gestasyonel DM, hipotiroidi, abruptio plasenta, plasental yetmezlik, endometrioma, antenatal kanama, erken doğum tehdidi, tokoliz anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Tüm bu problemlerin fazla olması nedeniyle de spontan gebelikler %17,20 oranında hastaneye yatırılarak takip edilirken, YÜT gebelikleri %35,67 oranında hastaneye yatırılmak zorunda kalmıştır ( $p=0,000$ ). Korioamnionit, anemi, servikal ligasyon, düzenli izlem, erken membran rüptürü, antenatal steroid kullanımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Anne babanın öğrenim seviyesi arasında gruplar arasında fark görülmemiştir.

Yardımcı üreme teknikleri sonucu doğan bebeklerle spontan gebelikler sonucu doğan bebeklerin neonatal özellikleri karşılaştırıldığında spontan gebelik grubunda prematür doğum %25,3 oranında görülürken YÜT grubunda %56,1 gibi yüksek oranda bulunmuştur. Arada iki kattan daha fazla bir fark izlenmiştir.

Literatürde YÜT'e bağlı çoğul gebeliklerde %62 oranında prematür doğum oranları bildirilmektedir (91). Bununla ilişkili olarak DDA (YÜT %45, 2 spontan %34,5) oranları da YÜT grubunda anlamlı olarak yüksektir. Çalışmamızda ÇDDA oranında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Prematür doğumun fazla olmasına bağlı olarak YÜT grubunda

ortalama doğum ağırlığı (2312 gr) ve doğum haftası (34, 69 hf) spontan gebelik grubuna göre (2737gr, 36, 24 hf) anlamlı derecede düşük çıkmıştır.

Doğum şekilleri incelendiğinde YÜT grubunda sezaryen doğumun (%90,11) spontan gebelik grubuna göre (%76,76) daha çok kullanıldığı görülmüştür. Yurtdışı çalışmalarda sezaryen oranları normal doğumlarda %29 civarında iken YÜT gebeliklerinde %40 civarında bildirilmektedir (92). Diğer yurtdışı çalışmalarda da sezaryen oranlarının YÜT gebeliklerinde daha fazla olduğu görülmektedir (93). Türkiye’den yapılan bir çalışmada ise spontan gebelikte %72,6, YÜT grubunda %94 oranında sezaryen yapıldığı bildirilmiştir (90). Ülkemizde sezaryen oranları hem spontan gebeliklerde hem de YÜT gebeliklerinde yurt dışı çalışmalara göre daha yüksek görünmektedir. Yardımcı üreme tekniği gebeliklerinde prematür doğumun daha fazla olması, ailelerin sezaryen istemesi, kıymetli bebeklerde cerrahın normal doğumun komplikasyonlarından endişe etmesi gibi nedenlerin YÜT gebeliklerinde sezaryen doğumun daha çok tercih edilmesine yol açtığı düşünülmüştür.

Bebeklerin cinsiyeti arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmayan çok hafif bir farkla her iki grupta erkek bebeklerin daha fazla olduğu görülmüştür. Bu fark spontan grupta biraz daha fazla bulunmuştur.

Yardımcı üreme tekniği sonucu doğan bebeklerde spontan gebelik sonucu doğan bebeklere göre solunum sistemi problemleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Yardımcı üreme tekniği grubunda daha fazla bebek aspirasyona (YÜT %83,78 spontan %25,00) ve O2 desteğine (YÜT %41,41

spontan %32,98) ihtiyaç duymuştur. Respiratuar distres sendromu YÜT grubunda daha fazla görülmüştür (YÜT %19,90 spontan %9,19). Spontan grupta %8,48 oranında surfaktan tedavisi verilirken YÜT grubunda bu oran %14,81 olarak karşımıza çıkmıştır. Entübe edilen (%28,57'e karşılık %13,67) ve ventilatöre bağlanmak zorunda kalınan (%22,92'e karşılık %10, 99) bebek sayısı yine YÜT grubunda daha yüksek bulunmuştur. Literatürde de solunum sistemi problemleri YÜT grubunda daha yüksek bulunmuştur. Geniş serili bir çalışmada spontan grupta solunum problemleri %2,99 bulunurken YÜT grubunda %8,5 oranında bulunmuştur (93). Ancak yabancı literatürde son yıllarda çoğul gebeliklerin azalmasına (%5'lere kadar düşmesi) paralel olarak solunum sistemi problemlerinin de oldukça azaldığı bildirilmektedir (94).

Intraventriküler kanama sıklığı YÜT grubunda (%7,69) spontan gruba (%9,36) göre az farkla düşük bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,722$ ). Literatürde çalışmalarda IVK sıklığı YÜT grubunda daha fazla bildirilmiştir (93).

Yenidoğanlarda IVK ile ilgili yapılan çalışmalarda düşük doğum ağırlığı en büyük risk faktörü olarak bildirilmiş, YÜT gebelikleri de DDA'ya yol açan en önemli durumlardan olması nedeniyle YÜT önemli bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (95).

Bizim çalışmamızda spontan grupta IVK sıklığının fazla olmasını spontan grupta normal doğumun daha fazla olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Nekrotizan enterokolit sıklığı spontan gebelik grubunda %2,17 oranında iken YÜT grubunda %4,05 oranında bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel

olarak anlamlı çıkmamıştır ( $p=0,406$ ).Ancak NEK için en büyük risk faktörünün prematürite olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla YÜT grubunda NEK sıklığının fazla olması prematüritenin YÜT grubunda fazla olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Patent duktus arteriozus (PDA) insidansı iki grup arasında farklı çıkmamıştır (YÜT %13,90 spontan %12,01  $p=0,646$ ). Yapılan çalışmalarda PDA minör konjenital anomaliler arasında değerlendirilmiş ve preterm doğum sıklığıyla ilişkili olarak YÜT ikizlerinde YÜT tekizlerine göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (96).

Serebral palsy sıklığı YÜT grubunda (%0,27) spontan gebelik grubuna göre (%2,17) anlamlı bir şekilde daha düşük bulunmuştur. Bu bulgu literatürdeki bulgularla uyuşmamaktadır. Literatürde yapılan geniş serili (5860 IVF bebek) ve kontrol gruplu (11360 normal doğum) bir çalışmada CP sıklığı YÜT grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (97).

Altgrup analizlerinde ise bu yüksekliğin daha çok çoğul gebeliklere bağlı olduğu görülmüş, her iki grubun tekil gebelikleri karşılaştırıldığında ise YÜT grubunda CP sıklığı hafif derecede yüksek bulunmuş ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir.

Sarılık sıklığı YÜT grubunda (%56,25) spontan gebelik grubuna (%38,30) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Buna bağlı olarak fototerapi alma sıklığı da YÜT grubunda yüksektir. Literatürde IVF sonrası olan doğumlarda toplamda sarılık sıklığı spontan gebeliklere göre daha yüksek bildirildiği gibi her iki gruptaki dizigotik ikizleri karşılaştıran çalışmalarda da YÜT grubunda sarılık oranları daha yüksek çıkmıştır (98).

Yenidoğan sepsisi açısından iki grup karşılaştırıldığında spontan gebelik grubunda %5,65 oranında görülen bu tablo YÜT gebelik grubunda %16,32 bulunmuştur ( $p=0,000$ ) Arada neredeyse üç kata yakın fark olması dikkati çekmiştir. Literatürde de neonatal sepsis YÜT grubunda (%1,3) spontan gebelik grubuna göre (%0,4) daha yüksek bildirilmektedir (93). Yenidoğan sepsisi neonatal mortaliteyi belirleyen en önemli tablodur.

Çalışmamızda hem prenatal hem de neonatal problemlerin YÜT grubunda daha fazla görülmesi YÜT gebeliklerinden doğan bebeklerde hastanede izlem sürelerinin daha uzun olmasına yol açmıştır. Hastanede yatış süresi spontan gebelik sonucu doğan bebeklerde 9,14 gün iken YÜT gebelikleri sonucu dünyaya gelen bebeklerde 13,64 gün olarak bulunmuştur.

Konjenital anomaliler yardımcı üreme teknikleri sonucu doğan bebeklerde hep tartışma konusu olmuştur. Bu konuda ilk makale 1987 yılında Lancaster tarafından IVF bebeklerinde nöral tüp defekti ve büyük damarların transpozisyonunun görüldüğü bilgisiyle yayınlanmış ve o günden beri de bu konudaki tartışmalar devam etmektedir (99). Bazı yayınlarda konjenital anomali riskinin arttığı (100) bildirilirken bazı yayınlarda artmadığı bildirilmiştir (101).

Bu farklı yayınlar daha sonra yapılan sistematik reviewlerde toparlanmış ve konjenital anomali riskinin arttığını bildiren çalışmaların daha çok sayıda olduğu ve daha geniş serili çalışmalar oldukları görülmüştür (102). Bu reviewlerde YÜT gebeliklerinde konjenital anomali riskinin %30-40 oranında arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu riskin özellikle tekil erkek bebeklerde en fazla

olduğu çoğul kız bebeklerde ise en az olduğu saptanmıştır (103). Konjenital anomali sıklığı ise %8-10 olarak bildirilmektedir (104).

İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu grubunda riskin diğer YÜT yöntemlerine göre daha yüksek olduğunu ve bu grupta en fazla genitoüriner anomalilerin görüldüğünü bildiren yayınlar vardır.

Nöral tüp defektleri, hidrosefali, koanal atrezi, ösofagus atrezisi, gastrointestinal atrezi, omfalosel, kardiyovasküler anomaliler, kas iskelet, orofasiel defektler, hipospadias ve diğer genitoüriner defektler ve kromozomal defektler bildirilmiştir. Bu anomalilerin infertilitenin altında yatan nedenlere mi yoksa YÜT manipulasyonlarına mı bağlı olduğu hala netlik kazanmamıştır.

İsveç’de 2010 yılında yayınlanan ve 25 yıllık YÜT sonuçlarının bildirildiği bir reviewde tek embriyo transferinin (SET) artması sayesinde çoğul gebeliklerin ve buna bağlı problemlerin azaldığı ancak konjenital anomali oranlarında azalma olmadığı bildirilmiştir (105). Avustralya’da 2012 yılında yapılan bir çalışmada ise biraz daha farklı sonuçlar bulunmuştur (106). Çalışmada IVF ve ICSI grubu ayrı ayrı analiz edilmiş ve kontrol grubu olarak spontan gebelik grubu kullanılmıştır. Spontan gebelik grubunda konjenital anomali sıklığı %5,8 IVF grubunda %7,2 ICSI grubunda %9,9 oranında bildirilmiş IVF grubu ile spontan gebelik grubu arasındaki fark anlamlı bulunmazken ICSI grubu ve spontan gebelik grubu arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Ancak EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) tarafından 2010 yılında tüm Avrupa genelinde normal ya da YÜT ayrımı yapılmadan tüm doğumlar incelenmiş, toplam 22 ülkede 1,5 milyon doğum çalışma kapsamına alınmıştır

(107). Bu çalışmada majör konjenital anomali oranı %2,39 (1000'de 23,9) bulunmuştur. Bizim çalışmamızda YÜT grubunda 54 bebekte (%15,1) kontrol grubunda 45 bebekte (%15,8) konjenital anomali saptandı. Ancak bu anomalilerin bir kısmı minör anomalilerdi. İki grup arasında fark saptanmadı. Konjenital anomali sıklığının literatürde YÜT grubunda daha fazla olduğunun bildirilmesine rağmen bizde iki grupta fark olmaması kontrol grubunda oranın literatüre göre yüksek bulunmasına bağlandı.

Tablo 12'de konjenital anomallerin dağılımı incelenmiştir. Konjenital anomalilerin izole anomaliler olarak görülebildikleri gibi birkaç anomalinin birlikte görüldüğü de tablodan anlaşılmaktadır.

**Tablo 12 : Konjenital anomaliler**

|                                        | YÜT |       | Spontan |       |
|----------------------------------------|-----|-------|---------|-------|
|                                        | n   | %     | n       | %     |
| Kraniyal                               | 7   | 1, 95 | 11      | 3, 87 |
| Kraniyal+Kardiyak                      | 2   | 0, 55 | 7       | 2, 46 |
| Kraniyal+Kardiyak+CP                   | 0   | 0, 00 | 1       | 0, 35 |
| Kraniyal+Kardiyak+Ürogenital           | 2   | 0, 55 | 1       | 0, 35 |
| Kraniyal+Kardiyak+Extremite            | 0   | 0, 00 | 1       | 0, 35 |
| Kraniyal+Kardiyak+Extremite+Ürogenital | 0   | 0, 00 | 1       | 0, 35 |
| Kraniyal+Kardiyak+Renal                | 1   | 0, 27 | 0       | 0, 00 |
| Kraniyal +Kardiyak+DKÇ                 | 0   | 0, 00 | 4       | 1, 41 |
| Kraniyal+ Kardiyak+DKÇ+CP              | 0   | 0, 00 | 2       | 3, 03 |
| Kraniyal+DKÇ                           | 0   | 0, 00 | 2       | 3, 03 |
| Kraniyal+Extremite                     | 0   | 0, 00 | 1       | 0, 35 |
| Kardiyak (izole)                       | 18  | 6, 98 | 8       | 5, 28 |
| Kardiyak+ürogenital                    | 4   | 1, 12 | 0       | 0, 00 |
| Ürogenital                             | 8   | 2, 23 | 1       | 0, 35 |
| Ekstremité                             | 3   | 0, 55 | 3       | 1, 05 |
| Extremite +Ürogenital                  | 1   | 0, 27 | 0       | 0, 00 |
| CP                                     | 0   | 0, 00 | 1       | 0, 35 |
| Renal                                  | 0   | 0, 00 | 1       | 0, 35 |
| GIS anomali                            | 6   | 1, 67 | 0       | 0, 00 |
| GIS+extremite                          | 1   | 0, 27 | 0       | 0, 00 |
| Trizomi 21                             | 1   | 0, 27 | 0       | 0, 00 |
| TOPLAM                                 | 54  | 15, 1 | 45      | 15, 8 |

Yardımcı üreme tekniği grubunda 27 olguda (%7,5) kardiyak anomali görülürken spontan gebelik grubunda 25 olguda (%8,8) kardiyak anomali görülmüştür. Bu anomalilerin bir kısmı izole diğer kısmı ise diğer sistem anomalileriyle birlikte görülmüştür. Yardımcı üreme tekniği grubunda 12 olguda

kraniyal (%3,35) anomali görülürken spontan gebelik grubunda 31 olguda (%10,9) kraniyal anomali görülmüştür. Kraniyal anomaliler spontan gebelik grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ürogenital anomaliler YÜT grubunda 15 olguda (%4,1) görülürken Spontan gebelik grubunda 3 olguda (%1,05) görülmüştür YÜT gebeliklerinde ürogenital anomalilerin daha sık görüldüğü saptanmıştır. Tablo 13’de her iki grupta anomalilerin görülme sıklıkları sıralanmıştır.

**Tablo 13 : Her iki grupta anomalilerin görülme sıklığı**

|             | YÜT |      | Spontan Gebelik |       |
|-------------|-----|------|-----------------|-------|
|             | n   | %    | n               | %     |
| Kardiyak    | 27  | 7, 5 | 25              | 8, 8  |
| Ürogenital  | 15  | 4, 1 | 3               | 1, 05 |
| Kraniyal    | 12  | 3, 3 | 31              | 10, 9 |
| GIS anomali | 6   | 1, 6 | 0               | 0     |
| Extremite   | 5   | 1, 4 | 6               | 2, 1  |
| Renal       | 1   | 0, 3 | 1               | 0, 35 |
| Trizomi 21  | 1   | 0, 3 | 0               | 0     |
| DKÇ         | 0   | 0    | 8               | 2, 8  |

**Tablo 14 : Yardımcı üreme tekniği grubundaki kardiyak anomalilerin dağılımı**

| Tanı                           | Sayı      |
|--------------------------------|-----------|
| PFO (izole)                    | 9         |
| VSD                            | 2         |
| VSD+ASD                        | 1         |
| VSD+ASD+TY                     | 1         |
| VSD+PFO                        | 3         |
| VSD+PDA                        | 1         |
| VSD+PDA+ASD                    | 1         |
| VSD+PDA+PFO                    | 1         |
| VSD+PDA+PFO+TY                 | 1         |
| ASD+PDA                        | 1         |
| ASD+PDA+TY                     | 1         |
| PS                             | 1         |
| AS+MS                          | 1         |
| AS+Asimetrik septal hipertrofi | 1         |
| PDA+PFO+TY                     | 1         |
| IVS inlet                      | 1         |
| <b>TOPLAM</b>                  | <b>27</b> |

Gastrointestinal sistem (GIS) anomalisi YÜT grubunda 6 olguda (%1,6) görülürken kontrol grubunda görülmemiştir. Gastrointestinal sistem anomalileri YÜT grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Doğuştan kalça çıkıklığı (DKÇ) spontan gebelik grubunda 8 olguda (%2,8) görülürken YÜT grubunda görülmemiştir.

GIS anomalisinin sadece YÜT grubunda görülürken DKÇ'nin sadece spontan gebelik grubunda görülmesi dikkat çekmiştir.

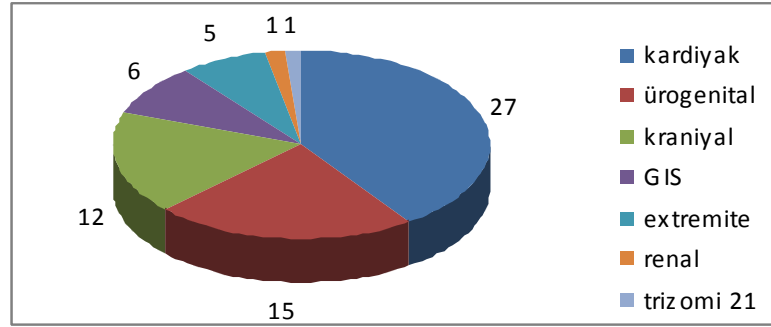
Extremite ve renal anomaliler açısından iki grup arasında fark görülmemiştir.

Kromozomal anomali kontrol grubunda görülmezken YÜT grubunda bir olguda (%0,3) Trizomi 21 (Down Sendromu) görülmüştür.

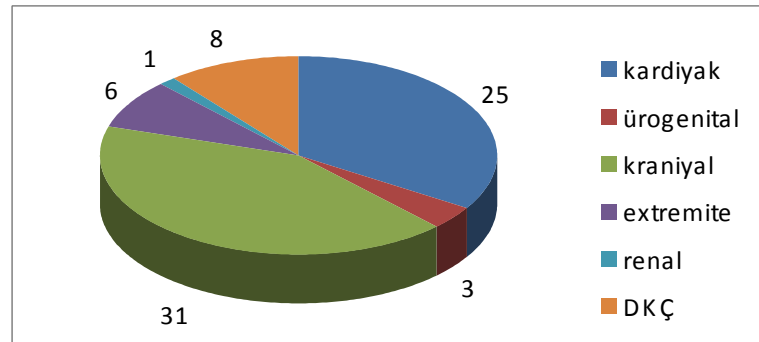
Yardımcı üreme tekniği grubunda sırayla en sık kardiyak, ürogenital, kraniyal, GIS anomaliler görülürken spontan gebelik grubunda sırasıyla en sık kraniyal, kardiyak, DKÇ, extremite anomalileri görülmüştür. Tablo 14’de YÜT grubundaki kardiyak anomalilerin kendi içindeki dağılımı incelenmiştir. Sonuç olarak bizim çalışmamızda YÜT gebeliklerinde konjenital anomali sıklığı spontan gebelik grubuna göre daha yüksek çıkmamakla birlikte alt grup analizlerinde YÜT grubunda ürogenital ve GIS anomalisi kontrol grubuna göre daha yüksek çıkmıştır. Yardımcı üreme tekniği grubunda en sık görülen anomaliler ise kardiyak anomaliler olmuştur. Kardiyak anomaliler içinde en sık VSD ikinci olarak PFO görülmektedir.

Yardımcı üreme teknikleri sonucu oluşan gebeliklerde kromozomal anomaliler de çok sorgulanan bir konu olmuştur. Özellikle infertil erkeklerde vaz deferensin konjenital yokluğu, Y kromozomunda delesyonlar gibi kromozomal anomaliler saptanmıştır. Erkek infertilitesinde çok kullanılan yöntem olan ICSI sonrası doğan bebeklerde birtakım sex kromozom anomalileri olduğu bildirilmiştir(108). Sonraki reviewlerde de bu yayınları destekleyen bulgular ortaya konulmuştur.

Yardımcı üreme tekniği sonucu doğan bebeklerde rastlanan ikinci bir kromozomal problem ise imprinting bozukluklarıdır. İmprinting bozukluklarda genlerde delesyon ya da metilasyon bozuklukları olmaktadır ve YÜT işlemlerinin ne şekilde buna yol açtığı tam olarak bilinmemektedir.



**Şekil 5 : Yardımcı üreme tekniği grubunda konjenital anomalilerin kendi içinde dağılımı**



**Şekil 6 : Spontan grupta konjenital anomalilerin kendi içinde dağılımı**

Beckwith-Widemann sendromu en çok bahsi geçen sendromdur. Bu sendrom 14.500 olguda bir görülmektedir. Prenatal postnatal aşırı büyüme, karın duvar defektleri (exomfalos), neonatal hipoglisemi, makroglossi, hemihiperplazi ve embriyonal tümör riskinde (başlıca Wilms tumor) artma ile karakterizedir (109). Zeka düzeyi normaldir. Mekanizmasında maternal allelede epimutasyon olmaktadır. Mutasyonun 11p15, DMR1 ve DMR2 genlerinde hipometilasyon şeklinde gerçekleştiği bilinmektedir. Yardımcı üreme tekniği bebeklerinde Beckwith-Widemann sendromu riskinin 4,2 kat arttığı bildirilmektedir (109).

Bir diğ er imprinting sendrom Angelman sendromudur. Onbeşbin olguda bir görülen bu sendrom mikrosefali, zeka geriliği, konuşma g   l ğ , ataxi, nöbetlerle karakterizedir. Angelman sendromuyla Y  T ilişkisi Beckwith-Widemann sendromuna göre daha az korele gözükmektedir (110).

Prader Willi sendromu da Y  T ile ilişkilendirilen bir diğ er sendromdur. Bu sendromda 17500 bebekte bir görülmekte olup neonatal hipotoni, obezite, hafif zeka geriliği, hipogonadizm ve dismorfik yüz görünümü mevcuttur. Bizim  alışmamızda bu sendromlara rastlamadık, nadir görülen sendromlar olmaları nedeniyle çok daha geniş çok merkezli çalışmalarda fikir sahibi olunabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda Y  T grubunda bir olguda Trizomi 21 (Down sendromu) tablosuyla karşılaştık. Y  T grubundaki bazı annelerin ileri yaşta olmasının teorik olarak Down sendromu riskini artıracabileceği düşünülebilir ancak literatürde bunu destekleyecek bir yayına rastlamadık.

Mortalite değerlendirmesinde Y  T grubunda mortalite %1,02 (10,2/1000) iken spontan grupta %3,60 (36/1000) bulunmuştur. Spontan gebelik grubunda mortalitenin fazla çıkması literatürle uyurşmamaktadır. Literatürde mortalite her iki grupta aynı ya da Y  T grubunda daha yüksek bildirilmektedir.

## 6. SONUÇ

Bu çalışmada yardımcı üreme teknikleri ile gerçekleşen 358 bebek, kontrol grubu olarak da YÜT kullanılmadan normal olarak gerçekleşen 284 bebek neonatal mortalite ve morbidite açısından karşılaştırılmıştır. Ayrıca çoğul gebelikler ve tekil gebelikler de karşılaştırılmıştır.

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) sonrası ve spontan şekilde gerçekleşen bebeklerin neonatal özellikleri karşılaştırıldığında YÜT grubunda neonatal morbidite daha yüksek bulunmuştur. YÜT grubunda çoğul gebelik ve prematür doğum sıklığının belirgin şekilde yüksek oluşu iki grup arasındaki en büyük farklılığı oluşturmaktadır. Ortalama doğum ağırlığı ve haftası YÜT grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Düşük doğum ağırlığı sıklığı YÜT grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sezaryen doğum sıklığı da YÜT grubunda belirgin şekilde daha sık bulunmuştur. Oksijen alma ihtiyacı, resusitasyon sıklığı, aspirasyon ihtiyacı, RDS sıklığı, surfaktan uygulaması, entübasyon ve ventilatör ihtiyacı YÜT grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Nekrotizan enterokolit sıklığı YÜT grubunda daha yüksek bulunmuştur. Sarılık ve fototerapi sıklığı yine YÜT grubunda daha yüksektir. Neonatal sepsis tablosuna da YÜT grubunda daha sık raslanmıştır. Tüm bunların sonucu olarak YÜT grubunda hastane yatış süreleri daha uzun bulunmuştur. Ancak mortalite YÜT grubunda daha yüksek değil daha düşük bulunmuştur.

Serebral palsi sıklığı, mortalite spontan gebelik grubunda daha yüksek bulunmuştur. Pnömoni de spontan gebelik grubunda daha yüksek çıkmış ancak fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

Çok düşük doğum ağırlığı, bebek cinsiyeti, yenidoğan geçici takipnesi, intraventriküler kanama, kalp masajı, patent duktus arteriozus, perinatal asfiksi, bebek boyu, baş çevresi, bir ve 5. dk apgar skorları açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır.

Konjenital anomali açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır. Ancak konjenital anomalinin dağılımı açısından iki grup arasında farklılık saptanmıştır. Yardımcı üreme tekniği grubunda ürogenital ve gastrointestinal sistem anomalileri daha fazlayken spontan gebelik grubunda kraniyal anomali ve doğuştan kalça çıkıklığı daha fazla görülmüştür. Yardımcı üreme tekniği grubunda en sık kardiyak anomalilere spontan gebelik grubunda ise en sık kraniyal 2. sıklıkta kardiyak anomalilere rastlanmıştır. Kardiyak anomalilerin sıklığı açısından iki grup arasında fark görülmemiştir.

Yardımcı üreme teknikleri sonrası ve spontan şekilde gerçekleşen bebeklerin prenatal özellikleri karşılaştırıldığında YÜT grubunda prenatal morbiditenin de daha yüksek olduğu görülmüştür. Erken doğum tehdidi, tokoliz uygulanması, hipotiroidi, gestasyonel DM, annede HT, preeklampsi, antenatal kanama, intrauterin ölüm, endometrioma, ailede anomalili bebek hikayesi, abruptio plasenta, plasenta previa, plasental yetmezlik YÜT grubunda daha fazla görülmüş ve hastaneye yatırılma sıklığı spontan gebelik grubunun iki katı olduğu saptanmıştır.

Akraba evliliği ise spontan gebelik grubunda daha fazla saptanmıştır.

Anne ve baba yaş ortalamaları, anne babanın üniversite mezunu olma durumları, anomalili kardeş hikayesi, annede ilaç kullanma hikayesi, korioamnionit, anemi, servikal ligasyon, düzenli izlem, erken membran rüptürü, antenatal steroid kullanımı, fetal anomaliler açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda çoğul gebelikler tekil gebeliklerle karşılaştırılmıştır. Daha önce de belirtildiği üzere yardımcı üreme tekniği (YÜT) gebeliklerinde %66,48 oranında çoğul gebelik görülmekte iken spontan gebeliklerde bu oran %13,83 olarak bulunmuştur. Dolayısıyla çoğul gebelikler bir grup olarak düşünüldüğünde bunun büyük çoğunluğunu YÜT gebelikleri oluşturmaktadır. Çoğul gebeliklerde en dikkat çekici bulgu prematür doğum oranının yüksek olmasıdır. Çoğul gebeliklerin %63,74'ünün prematüre doğum yaptığı görülürken, tekil gebe kalanların ise %26,30'unun prematüre doğum yaptığı görülmektedir. Buna paralel olarak çoğul gebeliklerde düşük doğum ağırlığı çok daha fazla görülmüş tekil gebe kalanlarda bebek doğum ağırlığı ortalama 2790 gr. olduğu görülürken, çoğul gebe kalanlarda ise bebek doğum ağırlığı ortalama 2132 gr. olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ). Çoğul gebeliklerde solunum sistemi problemleri (aspirasyon, O<sub>2</sub> ihtiyacı, entübasyon sıklığı, RDS, surfaktan ihtiyacı, resusitasyon) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Neonatal sepsis oranları da çoğul gebeliklerde tekil gebeliklerin üç katına yakın (tekil gebelik %5,92 çoğul gebelik %17,26) bulunmuştur.

Sarılık ve fototerapi oranları da çoğul gebeliklerde anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Prenatal dönemde de çoğul gebeliklerin daha fazla hastaneye yatırılarak izlendikleri görülmüştür.

## 7. ÖZET

Çalışmamızda 2005-2012 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yardımcı üreme tekniği ile gerçekleşen 358 bebek, kontrol grubu olarak da YÜT kullanılmadan spontan olarak gerçekleşen 284 bebek neonatal mortalite ve morbidite açısından karşılaştırılmıştır. Ayrıca çoğul gebelikler ve tekil gebelikler de kendi arasında karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda YÜT kullanılarak meydana gelen bebeklerdeki neonatal morbidite kontrol grubu olan spontan gebelikler sonucu meydana gelen bebeklere göre anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Morbiditenin daha yüksek olduğu alanlar solunum sistemi problemleri, gastrointestinal problemler ve sepsis olarak saptanmıştır. Neonatal mortalite oranı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmamıştır (YÜT grubunda %1,02 spontan grupta %3,60). Toplam konjenital anomali oranı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmamakla birlikte alt grup analizinde ürogenital ve gastrointestinal sistem anomalilerinin YÜT grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunduğu görülmüştür. Çalışmamızda prenatal/antenatal morbidite oranları da YÜT grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak hem prenatal hem de neonatal dönemde YÜT gebelikleri ve bu gebeliklerden olan bebekler biraz daha problemli, daha çok hastaneye yatırılarak izlenmek zorunda kalınan ve hastane yatış süreleri daha uzun olan gebelikler ve bebekler olarak karşımıza çıkmıştır.

Yardımcı üreme tekniği grubundaki morbiditenin daha yüksek oluşu YÜT grubundaki çoğul gebelik oranının (YÜT %66,48 Spontan %13,83) ve buna bağlı olarak prematürite (YÜT %56,1 Spontan %25,3) ve DDA (YÜT %45,2 Spontan

%34,5) oranlarının yüksek oluşuna bağlanmıştır. Literatürde yapılan çalışmaların da büyük çoğunluğunda YÜT gebeliklerinin neonatal mortalite ve morbiditesi spontan gebelik grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu çalışmaların bir kısmında YÜT kullanılarak meydana gelen tekil bebeklerin neonatal mortalite ve morbiditesinin de spontan gebeliklerle göre fazla olduğu bildirilmişse de yayınların daha büyük bir kısmında YÜT gebeliklerinin neonatal mortalite ve morbiditesinin yüksek oluşu çoğul gebeliklerin fazla oluşuna bağlanmıştır. Anne ve babanın ileri yaşı, infertiliteyle paralel kromozomal problemleri, YÜT yöntemleri sırasında yapılan işlemlerinin embriyoya olası zararları, hangi yöntemin daha güvenilir olduğu (ICSI-IVF) konularındaki tartışmalar devam etmekle birlikte tek embriyo transferinin (single embriyo transfer=SET) yaygınlaştığı merkezlerden yapılan son yayınlarda mortalite ve morbidite oranı çok daha düşük bildirilmektedir. Biz de çoğul gebelik sayısında azalma sağlanması durumunda YÜT gebeliklerindeki morbiditenin azalacağını düşünmekteyiz.

Her iki gruptaki tekil gebelikleri karşılaştıran geniş serili çalışmaların sayısının artmasının neonatal mortalite ve morbidite hakkında daha fazla fikir vereceğini düşünmekteyiz.

## 8. SUMMARY

Neonatal morbidity and mortality of 358 infants born by using assisted reproductive technology as study group and 284 naturally conceived infants as control group in Gazi University Faculty Of Medicine Hospital between 2005-2012 were analyzed retrospectively and compared each other. Multiple births and singleton births were also analyzed and compared each other. Neonatal morbidity in infants born by using assisted reproductive technology was found higher compared to control group significantly. Respiratory system problems, Gastrointestinal system problems and neonatal sepsis were found as major causes of morbidity in study group. Surprisingly neonatal mortality was not found higher than control group (study group 1,02% control group 3,60%) No significant difference was found in incidence of total congenital malformations in both group. In subgroup analysis urogenital and gastrointestinal system malformation incidence were found higher in study group. Prenatal morbidity was found higher in study group.

We concluded that pregnancies and newborns conceived by assisted reproductive technology has much more problems than naturally conceived pregnancies in both prenatal and neonatal period.

These pregnancies were also more frequently hospitalized with longer time of hospitalization in prenatal and neonatal period. The main causes of higher morbidity in study group were higher incidence of multiple pregnancies (66,48 % in study group 13,83% in control group), prematurity (56,1% in study group

25,3% in control group) and low birth weight (45,2% in study group 34,5% in control group).

In spite of fewer reports noted that the morbidity of singleton infants born following assisted reproductive technology (ART) treatment were also higher than naturally conceived singletons, most of the authors concluded that major cause of high perinatal morbidity in infants born following assisted reproductive technology (ART) treatment were high frequency of multiple gestation in most of the published clinical trials and reviews. Older age of the parents, underlying chromosomal abnormalities, probable damage due to manipulation of embryo during assisted reproductive technology, and safety of different techniques are all controversial issues. Last clinical trials published by the centers that used single embryo transfer (SET) reported lower incidence of neonatal mortality and morbidity. We concluded that lowering the rate of multiple pregnancies following assisted reproductive technology treatment will decrease the neonatal mortality and morbidity. Larger series of clinical trials comparing the singleton infants of two groups will give us more knowledge about neonatal mortality and morbidity.



|                                                                                                                                                                                        |                          |                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Abortus: <input type="checkbox"/> var: Haftası: a) Tekil gebelik b) Çoğul gebelik: ikiz, üçüz,..... <input type="checkbox"/> yok:                                                      |                          |                                |
| İntrauterin dönemde ölüm: <input type="checkbox"/> var ; haftası: a) Tekil gebelik b) Çoğul gebelik: ikiz, üçüz,..<br><input type="checkbox"/> yok c) Spontan: d) Redüksiyon: e) D&C : |                          |                                |
| Fetal anomaliler: <input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok                                                                                                            |                          |                                |
| Yenidoğan döneminde ölüm: <input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok                                                                                                    |                          |                                |
| <b>SON GEBELİK İLE İLGİLİ BİLGİLER</b>                                                                                                                                                 |                          |                                |
| Yardımcı üreme tekniğinin uygulandığı merkez:                                                                                                                                          |                          |                                |
| Gebelik takibinin yapıldığı merkez:                                                                                                                                                    |                          |                                |
| Başarısız yardımcı üreme tekniği deneme sayısı:                                                                                                                                        |                          |                                |
| Son denemedeki embriyo sayısı:                                                                                                                                                         |                          |                                |
| 1.trimester İntrauterin redüksiyon <input type="checkbox"/> var a) Spontan redüksiyon b) Fetal redüksiyon c) Abortus<br><input type="checkbox"/> yok                                   |                          |                                |
| <b>SAĞLIK SORUNLARI</b>                                                                                                                                                                |                          |                                |
| Annenin kullandığı ilaçlar ve süreleri:                                                                                                                                                |                          |                                |
| 1                                                                                                                                                                                      | 3                        | 5                              |
| 2                                                                                                                                                                                      | 4                        | 6                              |
| Kronik hipertansiyon                                                                                                                                                                   | DM                       | Kalp hastalığı                 |
| Preeklampsi                                                                                                                                                                            | Uteroplasental yetmezlik | Anemi                          |
| Eklampsi                                                                                                                                                                               | Sigara (varsa miktarı)   | Otoimmün hastalık              |
| Abruptiyon plasenta                                                                                                                                                                    | Alkol (varsa miktarı)    | Gebelikte radyasyon maruziyeti |
| Plasenta previa                                                                                                                                                                        | X-ray                    | Gebelikte geçirilen enfeksiyon |
| Gestasyonel DM                                                                                                                                                                         | Korioamnionit            | Diğer                          |
| Antenatal kanama                                                                                                                                                                       | var: zamanı:             | yok                            |
| Düzenli izlem                                                                                                                                                                          | var                      | yok                            |
| Serkilaj                                                                                                                                                                               | var: zamanı:             | yok                            |
| Erken doğum tehdidi                                                                                                                                                                    | var: zamanı:             | yok                            |
| Tokoliz                                                                                                                                                                                | var: kullanılan ajan:    | yok                            |
| Erken membran rüptürü                                                                                                                                                                  | var: zamanı:             | yok                            |

|                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Hospitalizasyon                                                                                           | <input type="checkbox"/> var: süresi:                                                                                                                                                                                                                                                                 | <input type="checkbox"/> yok                                                     |
| Antenatal steroid                                                                                         | <input type="checkbox"/> var: kaç doz....kaçıncı hafta                                                                                                                                                                                                                                                | <input type="checkbox"/> yok                                                     |
| Gebelik sırasında EKO yapıldı mı                                                                          | <input type="checkbox"/> evet                                                                                                                                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/> hayır                                                   |
| Amniosentez                                                                                               | <input type="checkbox"/> var: sonucu:                                                                                                                                                                                                                                                                 | <input type="checkbox"/> yok                                                     |
| üçlü test                                                                                                 | <input type="checkbox"/> var: sonucu:                                                                                                                                                                                                                                                                 | <input type="checkbox"/> yok                                                     |
| Koryonik villüs örnekleme                                                                                 | <input type="checkbox"/> var: sonucu:                                                                                                                                                                                                                                                                 | <input type="checkbox"/> yok                                                     |
| Fetal anomaliler                                                                                          | <input type="checkbox"/> var                                                                                                                                                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> yok                                                     |
| Amniotik sıvı volümü                                                                                      | <input type="checkbox"/> Normal                                                                                                                                                                                                                                                                       | <input type="checkbox"/> Oligohidramnios <input type="checkbox"/> Polihidramnios |
| BEBEĞLE İLGİLİ BİLGİLER                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                  |
| Doğum şekli                                                                                               | NSD C/S                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Doğum şartları Acil Elektif                                                      |
| Anestezi şekli                                                                                            | Genel                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Diğer: Belirtiniz                                                                |
| Gestasyonel yaşı (SAT):                                                                                   | gestasyonel yaşı (USG):                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                  |
| Cinsiyeti                                                                                                 | Kız                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Erkek                                                                            |
| Doğum ağırlığı (gr):                                                                                      | AGA SGA LGA                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Boy (cm): Başçevresi (cm):                                                       |
| Apgar:                                                                                                    | 1.dk                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 5.dk                                                                             |
| Resusitasyon İhtiyacı : 1) Aspirasyon 2)Taktıl uyarı 3) O2 4) PPV 5) Entübasyon<br>6) Kalp masajı 7) İlaç |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                  |
| YYBÜ de izlem                                                                                             | <input type="checkbox"/> evet a ) İzlem nedeni:                                                                                                                                                                                                                                                       | b) İzlem süresi <input type="checkbox"/> hayır                                   |
| Exitus                                                                                                    | <input type="checkbox"/> var                                                                                                                                                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> yok                                                     |
| Dış merkeze transfer                                                                                      | <input type="checkbox"/> var Tansfer nedeni                                                                                                                                                                                                                                                           | <input type="checkbox"/> yok                                                     |
| Dismorfik özellik                                                                                         | <input type="checkbox"/> var: belirtiniz:                                                                                                                                                                                                                                                             | <input type="checkbox"/> yok                                                     |
| Konjenital anomali (varsa belirtiniz):                                                                    | <input type="checkbox"/> Kraniyel <input type="checkbox"/> DKÇ <input type="checkbox"/> Kardiak <input type="checkbox"/> CP<br><input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> Renal <input type="checkbox"/> Ekstremiteler <input type="checkbox"/> ürogenital <input type="checkbox"/> diğer: |                                                                                  |
| RDS <input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok                                             | Ventilatör tdv <input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/><br>yok O2 tedavisi <input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok                                                                                                                                                     | Surfaktan <input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok              |
| İntraventriküler kanama:                                                                                  | <input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> hafif <input type="checkbox"/> ağır                                                                                                                                                                                                             | <input type="checkbox"/> yok                                                     |
| Neonatal sepsis                                                                                           | <input type="checkbox"/> var                                                                                                                                                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> yok                                                     |
| Hemodinamik anlamlı PDA                                                                                   | <input type="checkbox"/> var                                                                                                                                                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> yok                                                     |
| Perinatal asfiksi                                                                                         | <input type="checkbox"/> var                                                                                                                                                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> yok                                                     |
| Sarıklık                                                                                                  | <input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok                                                                                                                                                                                                                                             | Fototerapi <input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok             |

|                                                                                                                                                                                                                 |      |          |                    |              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------|--------------------|--------------|
| Doğum sonrası izlenilen yol:<br>a) YYBU'ne yatış<br>b) Bebek odasında izlemiden sonra 9. kata yatış<br>c) Bebek odasında izlemiden sonra YYBU'ne yatış<br>d) Bebek odasında izlemiden sonra anne yanına verilme |      |          |                    |              |
| Hastanede yatış sonuucu:                                                                                                                                                                                        |      | ↑Eksitus | ↑Morbidite         |              |
| Hastanede yatış endikasyonu:                                                                                                                                                                                    |      | ↑Pnömoni | ↑IVK               | ↑Prematürite |
| ↑NEK                                                                                                                                                                                                            | ↑RDS | ↑YDGT    | ↑CP                | ↑Sepsis      |
|                                                                                                                                                                                                                 |      |          | ↑hiperbilirubinemi | ↑diğer       |

|                                 |                             |                                  |
|---------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Yatış süresi (gün)              | Taburculukta VA (persentil) | Tek başına anne sütü ile taburcu |
| Ağırlıklı anne sütü ile taburcu | Ağırlıklı mama ile taburcu  | Euprotin ile taburcu             |

## 9. KAYNAKLAR

1. Barbieri RL. Female infertility. In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), Reproductive endocrinology. Pennsylvania: Elsevier Inc., 5th ed, 2004, pp 633-668.
2. Tuarnaye H. Gamete source and manipulation. In Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds), current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting. Geneva: WHO, 2002, pp 83-101.
3. Garcia-Velasco JA, Isaza V, Vdal C, et al. Human ovarian steroid secretion in vivo: effects of GnRH agonist versus antagonist (cetorelix). Human Reproduction 2001; 16 (12): 2533-2539.
4. Weinstein M, WoodAj and Chang MC Age patterns in fecundability. In Gray R, Leridon H and Spira A editors. Biomedical and Demographic determinants of reproduction. Clarendon Pres, Oxford, 1993; 209-20
5. AbmaJC, Chandra A, Mosher WD, Peterson LS and Piccinino LJ Fertility, family planning, and womens' health: new data from the 1995 National Survey of Family Growth. Vital Health Stat 1997; 23: 1-114
6. Steptoe PC and Edwards RG (1978) Birth after the reimplantation of a human embriyo. *Lancet* 2: 366
7. Andersen AN *et al.* (2007) Assisted reproductive technology in Europe, 2003. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 22: 1513–1525

8. Wright VC *et al.* (2006) Assisted reproductive technology surveillance — United States, 2003. *MMWR Surveill Summ* 55: 1–22
9. Kalra SK, Barnhart KT. In vitro fertilization and adverse childhood outcomes: what we know, where we are going, and how we will get there. A glimpse into what lies behind and beckons ahead. *Fertil Steril*. 2011 May;95(6):1887-9.
10. Pinborg A (2005) IVF/ICSI twin pregnancies: risks and prevention. *Hum Reprod Update* 11: 575–593
11. Kaufman GE *et al.* (1998) Neonatal morbidity and mortality associated with triplet pregnancy. *Obstet Gynecol* 91: 342–348
12. Klemetti R *et al.* (2005) Children born after assisted fertilization have an increased rate of major congenital anomalies. *Fertil Steril* 84: 1300–1307
13. Reddy UM *et al.* (2007) Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol* 109: 967–977
14. Tuarnaye H. Gamete source and manipulation. In Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds), *Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting*. Geneva: WHO, 2002, pp 83-101.
15. Garcia-Velasco JA, Isaza V, Vdal C, et al. Human ovarian steroid secretion in vivo: effects of GnRH agonist versus antagonist (cetrorelix). *Human Reproduction* 2001; 16 (12): 2533-2539.

16. Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83 (129): 4177-4188.
16. Leon Speroff and Marc A. Fritz. Female infertility. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Seventh Edition, LWW, 2005: 1013-1068
17. Barbieri RL. Female infertility. In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), *Reproductive endocrinology*. Pennsylvania: Elsevier Inc., 5th ed, 2004, pp 633-668
18. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology* 1994; 5 (2): 247-250.
19. Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Human Reproduction Update* 1996, 2 (6): 483-506.
20. George SS, Geage K, Irwin C, et al. Sequential treatment of metformin and clomiphene citrate in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomised, controlled trial. *Human Reproduction* 2003; 182 299-304.
21. Mithwally MFM, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertility and Sterility* 2001; 75 (2): 305-309.
22. Amin M, Abdel-Kareem O, Takekida S, et al. Up-date management of non-responder to clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome. *Kobe J Med. Sci.* 2003; 49 (3): 59-73.

23. Lidor AL, Goldenberg M, Cohen S, et al. Management of women with polycystic ovary syndrome who experienced premature luteinization during clomiphene citrate treatment. *Fertility and Sterility* 2000; 74 (4). 749-752.
24. Mithwally MFM, Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotrophin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. *Human Reproduction* 2003; 18 (8): 1588-1597.
25. Evers JLH, Hoons HW, Lond JA, et al. Treatment independent pregnancy rate in patients with severe reproductive disorders. *Human Reproduction* 1998; 13 (5): 1206-1209.
26. The ASHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Human Reproduction* 2000; 15 (3): 723-732.
27. Cahil DJ. What is the optimal medical management of infertility and minor endometriosis? *Human Reproduction* 2002; 17 (5): 1135-1140
28. Evers JLH, Hoons HW, Lond JA, et al. Treatment independent pregnancy rate in patients with severe reproductive disorders. *Human Reproduction* 1998; 13 (5): 1206-1209.
29. Hillier SG. The Parkes's Lecture Controlled Ovarian Stimulation in Women. *Journal of Reproduction and Fertility* 2000; 120: 201-210.
30. Hugues JN. Ovarian stimulation for assisted reproductive technologies. In Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds), *Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting*. Geneva: WHO, 2002, pp 102-125.

31. Hugues JN, Durnerin IC. Revisiting gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols and management of poor ovarian responses to gonadotrophins. *Human Reproduction Update* 1998; 4 (1): 83-101.
32. Fitzgerald PA. Hypothalamic and pituitary hormones. In Katzung BG (ed), *Basic and clinical pharmacology*. California: McGraw-Hill, 8th ed, 2001, pp 625-643.
33. Barbieri RL, Hornstein MD. In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), *Reproductive endocrinology*. Pennsylvania: Elsevier Inc., 5th ed, 2004, pp 839-873.
34. Out HJ, Coelingh Bennink HJ. Clomiphene citrate or gonadotrophins for induction of ovulation? *Hum Reprod* 1998; 13: 2358-61.
35. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, et al. The use of GnRH antagonists in ovarian hyperstimulation. *Human reproduction Update* 2002; 8 (3): 279-290.
36. Reissmann T, Schally AV, Bouchard P, et al. The LHRH antagonist Cetrorelix: a review. *Human Reproduction Update* 2000; 6 (4): 322-331.
37. Teresa Wiesak Shore Institute for Reproductive Medicine, Brick, NS, USA. Role of LH in controlled ovarian stimulation. *Reproductive Biology* 2002; 2 (3). 215-227.
38. Olivennes F, Belcisch-Allart J, Emperaire JC, et al. Prospective, randomised, controlled study of in-vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) antagonist

(Cetrorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (Triptorelin). *Fertility and Sterility* 2000; 73 (2): 314-320.

39. Schats R, Sutter PD, Bassil S, et al. Ovarian stimulation during assisted reproduction treatment: a comparison of recombinant and highly purified urinary human FSH. *Human Reproduction* 2000; 15 (8): 1691-1697.
40. Frydman R, Howles CM, Truans F. A double-blind, randomised study to compare recombinant human follicle stimulating hormone (FSH, Gonal-F) with highly purified urinary FSH (Metrodin HP) in women undergoing assisted reproductive techniques including intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction* 2000; 15 (3): 520-525.
41. The European Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin Study Group. Induction of final follicular maturation and early luteinization in women undergoing ovulation induction for assisted reproduction treatment-recombinant HCG versus urinary HCG. *Human Reproduction* 2000; 15 (7): 1446-1451.
42. Driscoll GL, Tyler JPP; Hangan JT, et al. A prospective, randomised, controlled, doubleblind, double-dumming comparison of recombinant and urinary HCG for inducing oocytematuration and follicular luteinization in ovarian stimulation. *Human Reproduction* 2000; 15 (6): 1305-1310.
43. Ron-El R, Lazrel A, Schachter M, et al. Induction of ovulation after GnRH antagonists. *Human Reproduction Update* 2000; 6 (4): 318-321.

44. Hskowitz-Eldor J, Kol S, Mannaerts B. Use of a single bolus of GNRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GNRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction, with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: preliminary report. *Human Reproduction* 2000; 15 (9): 1965-1968.
45. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Human Reproduction* 2002; 17 (9): 2287-2299.
46. Liv J, Nagy Z, Jaris H, et al. Analysis of a 76 total fertilization failure cycles out of 2732 intracytoplasmic sperm injection cycles. *Human Reproduction* 1995; 10 (10): 2630-6.
47. Schlegel PN, Girardi SK. In vitro fertilization for male factor infertility. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82 (3): 709-716.
48. Malter HE, Cohen J. Intracytoplasmic sperm injection: technical aspects. In Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds), *Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting*. Geneva: WHO, 2002, pp 126. 133.
49. Nagy ZP, Liu J, Joris H, et al. The result of intracytoplasmic sperm injection is not related to any of the three basic sperm parameters. *Human Reproduction* 1995; 10 (5): 1123-9.

50. De Vos A, Van Steirteghem A. Gamete and embryo manipulation. In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), Reproductive endocrinology. Pennsylvania: Elsevier Inc., 5th ed, 2004, pp 875-898.
51. Van Steirteghem A. Intracytoplasmic sperm injection: micromanipulation in assisted fertilization. In Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds), Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting. Geneva: WHO, 2002, pp 134-141.
52. Montag M, Koll B, Holmes P, Van der Ven H. Significance of the number of embryonic cells and the state of the zona pellucida for hatching of mouse blastocysts in vitro versus in vivo. BiolReprod 2000; 62: 1738-44.
53. Brian Dale and Kale Elder, (1998) In Vitro Fertilization Cambridge University Press 176-179
54. Steven D. Fleming and Robert S. King. (2003) Micromanipulation in Assisted Conception; 153-163 Cambridge University Press, UK.
55. 79. Seif MM, Edi-Osagie EC, Farquhar C, et al. Assisted hatching on assisted conception (IVF & ICSI). Cochrane Database Syst Rev 2005; 1: CD001894. low-quality embryos in poor-prognosis infertile patients. Fertil Steril 1999; 71: 1014-18.
56. Handyside AH, Lesko JG, Tarin JJ, Winston RM, Hughes MR. (1992) Birth of a normal girl after in vitro fertilization and preimplantation diagnostic testing for cystic fibrosis. N Engl J Med, 327 (13): 905-909.

57. Chromosome abnormalities: prevalence, risks and recurrence. In: Broch D, Rodeck C, Ferguson Smith M, editors. Prenatal Diagnosis and Screening. Edinburgh: Churchill Livingstone; 351-392, 1992
58. Pilipp T, Feichtinger W, Allen IV M; Separovic E, Reiner A and Kalousek KD. (2004): Abnormal embryonic development diagnosed embryoscopically in early intrauterine deaths after invitro fertilization: A preliminary report of 23 cases Fertility and sterility, Volume 82, Issue 5, pages 1337-1342, November,
59. Kuliev A, Cieslak J, Ilkevitch Y, Verlinsky Y, (2003): Chromosomal Abnormalities in a series of 6, 773 human oocytes in preimplantation diagnosis for age related aneuploides. Reprod biomed Online, 6 (1): 54-59.
60. Munne S, Morrison L, Fung J, Marquez C, Weier U, Bahce M, Sable D, Grunfeld L, Schoolcraft B, Scott R, Cohen J. (1998). Spontaneous abortions are reduced after preconception diagnosis of translocations. J Assist Reprod Genet, May 15 (5): 290-6.
61. Strom CM, Levin R, Strom S, Masciangelo C, Kuliev A, Verlinsky Y, (2000) Neonatal outcome of preimplantation genetic diagnosis by polar body removal: the first 109 infants. Pediatrics, 106 (4): 650-653
62. Wells D. (2004). Advances in Preimplantation Genetic Diagnosis European journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, 97-101
63. Verlinsky Y, Tur-Kaspa I, Cieslak J, Bernal A, Morris R, Tarantisi M, Kaplan B, Kuliev A (2005) Preimplantation testing for chromosomal disorders

improves reproductive outcome of poor prognosis patients Reproductive Biomedicine online, Vol 2, No 2: 219-225

64. Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP (1999) Preimplantation Genetic Diagnosis for aneuploidies in patients undergoing IVF with poor prognosis: identification of the categories for which it should be proposed. Fertil Steril; 72: 837-44
65. Munne S, Magli C, Adler A. et al. (1998) Treatment Related Chromosomal Abnormalities in human embryos. Hum Reprod 12, 780-784
66. Porcu E. (2001). Semin Reprod Med; 19 (3): 221-230.
67. Heuchel V, Schwartz D, Czyglik F. (1983) Between and within subject correlations and variances for certain semen characteristics in fertile men . Andrologia, 15 (2): 171-6.
68. Mahadevan MM, Trounson AO, Leeton JF. (1983) Successful use of human semen cryobanking for in vitro fertilization. Fertil Steril, 40 (3): 340-3.
69. Brian Dale and Kay Elder (1997). Eds. In Vitro Fertilization, Cryopreservation; Embryo freezing and thawing. pp. 132
70. Alexander GR, Kogan MD, Himes JH, et al: Racial differences in birthweight for gestational age and infant mortality in extremely low. risk US populations. Paediatr Perinat Epidemiol 1999; 13: 205.
71. Hoyert DL, Freedman MA, Strobino DM, Guyer B: Annual summary of vital statistics: 2000. Pediatrics 2001; 108: 1241.)

72. Demissie K, Rhoads GG, Ananth CV, et al: Trends in preterm birth and neonatal mortality among Blacks and Whites in the United States from 1989 to 1997. *Am. J. Epidemiol* 2001; 154: 307.
73. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al: Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics* 2001; 107:
74. Dechaud H, Picot MC, Hedon B, et al: First-trimester multifetal pregnancy reduction: Evaluation of technical aspects and risk from 2, 756 cases in the literature. *FetalDiagn Ther* 1998; 13: 261.
75. Evans MI, Humer RF, Polak S, et al: The geriatric gravida: multifetal pregnancy reduction, donor eggs, and aggressive infertility treatments. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 875.
76. GHnianaia S, Pharoah POD, Wright C, et al: Fetal or infant death in twin pregnancy: Neurodevelopmental consequence for the survivor. *Arch Dis Child* 2002; 86: F9. 15.
77. Eckstein Grunau R, Whitfield, MF, Davis C: Pattern of learning disabilities in children with extremely low birth weight and broadly average intelligence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 615. 20.
78. Battin MR, Dezoete A. Gunn TR, et al: Neurodevelopmental outcome of infants treated with head cooling and mild hypothermia after perinatal asphyxia. *Pediatrics* 2001; 107: 480.

79. Biagioni E, Mercuri E, Rutherford M, et al: Combined use of electroencephalogram and magnetic resonance imaging in full term neonates with acute encephalopathy. *Pediatrics* 2001; 107: 461.
80. Halliday HL: Postnatal steroids: A dilemma for the neonatologist. *Acta Paediatr* 2001; 90: 116. 8.
81. Ainsworth SB, Beresford MW, Milligan DWA, et al: Pulmactant and poractant alfa for treatment of respiratory distress syndrome in neonates born at 25-29 weeks' gestation: A randomized trial. *Lancet* 2000; 355: 1387.
82. Aly HZ: Nasal prongs continuous positive airway pressure: A simple yet powerful tool. *Pediatrics* 2001; 108: 159.
83. Gregory GA, Gooding CA, Phibbs RH, et al: Meconium aspiration infants: a prospective study. *J Pediatr* 1974; 85: 848.
84. Holman R, Stoll B, Clarke M, et al: The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. *Am J Public Health* 1997; 87: 2026. Kanto Wp, Hunter JE, Stoll BJ: Recognition and medical management of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatal* 1994; 21: 335.
85. Maalouf EF, Fagbemi A, Duggan PJ, et al: Magnetic resonance imaging of intestinal necrosis in preterm infants. *Pediatrics* 2000; 105: 510.
86. Cass DL, Brandt ML, Patel DL, et al: Peritoneal drainage as definitive treatment for neonates with isolated intestinal perforation. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 1531. Chwas WJ, Blakely ML, Cheng A, et al: Surgery.

associated complications in necrotizing enterocolitis: A multiinstitutional study. J Pediatr Surg 2001; 36: 1722. Grosfeld JL, Molinari F, Chaet M, et al: Gastrointestinal perforation and peritonitis in infants and children: Experience with 179 cases over ten years. Surgery 1996; 120: 650.

87. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Mathews TJ, Osterman MJ. Births: final data for 2009. Natl Vital Stat Rep. 2010 Dec 8; 59 (1): 1, 3. 71.
88. Sunderam S, Chang J, Flowers L, Kulkarni A, Sentelle G, Jeng G, Macaluso M; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Assisted reproductive technology surveillance. . United States, 2006 MMWR Surveill Summ. 2009 Jun 12; 58 (5): 1. 25.
89. Yayla M, Baytur Y. Çok Merkezli çoğul gebelik çalışması 1 Epidemiyoloji. Perinatoloji Dergisi 2008; 16: 1. 8
90. Türk Neonatoloji Derneği yardımcı Üreme Teknikleri ve Çoğul Gebelikler Çalışma Grubu Yardımcı Üreme Tekniklerinin neonatal Mortalite ve Morbidite Üzerine etkileri Türk Neonatoloji Derneği Bülteni Sayı 23. 2011
91. Bromer JG, Ata B, Seli M, Lockwood CJ, Seli E. Preterm deliveries that result from multiple pregnancies associated with assisted reproductive technologies in the USA: a cost analysis. Curr Opin Obstet Gynecol. 2011 Jun; 23 (3): 168. 73.

92. Population. based study of cesarean section after in vitro fertilization in Australia. Sullivan EA, Chapman MG, Wang YA, Adamson GD. Birth. 2010 Sep; 37 (3): 184. 91.
93. Källén B, Finnström O, Nygren KG, Olausson PO. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: infant outcome after different IVF fertilization methods. Fertil Steril. 2005 Sep; 84 (3): 611. 7.
94. Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Otterblad Olausson P. Trends in delivery and neonatal outcome after in vitro fertilization in Sweden: data for 25 years. Hum Reprod. 2010 Apr; 25 (4): 1026. 34. Epub 2010 Feb 5.
95. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, Turner P, Karmazyn B, Sirota LRisk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case. control study. Pediatrics. 2003 May; 111 (5 Pt 1): e590. 5
96. Anja Pinborg, Anne Loft, Steen Rasmussen, Lone Schmidt, Jens Langhoff, Neonatal outcome in a Danish national cohort of 3438 IVF/ICSI and 10 362 nonIVF/ICSI twins born between 1995 and 2000Hum Reprod. 2004 Feb; 19 (2): 435. 41
97. Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnström O, Köster M, Stjernqvist KNeurological sequelae in children born after in. vitro fertilisation: a population. based study. Lancet. 2002 Feb 9; 359 (9305): 461. 5

98. Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO  
BJOG. Selected neonatal outcomes in dizygotic twins after IVF versus non-  
IVF pregnancies. 2010 May; 117 (6): 676. 82. Epub 2010 Feb 24.
99. Lancaster PA. Congenital malformations after in. vitro fertilisation. Lancet.  
1987 Dec 12; 2 (8572): 1392. 3
100. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth  
defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. N  
Engl J Med. 2002 Mar 7; 346 (10): 725. 30
101. Petersen K, Hornnes PJ, Ellingsen S, Jensen F, Brocks V, Starup J, Jacobsen  
JR, Andersen AN. Perinatal outcome after in vitro fertilisation. Acta Obstet  
Gynecol Scand. 1995 Feb; 74 (2): 129. 31
102. Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ Assisted  
reproductive technologies and the risk of birth defects. . a systematic  
review. Hum Reprod. 2005 Feb; 20 (2): 328. 38. Epub 2004 Nov  
26Abstract
103. Klemetti R, Gissler M, Sevón T, Koivurova S, Ritvanen A, Hemminki E.  
Children born after assisted fertilization have an increased rate of major  
congenital anomalies. Fertil Steril. 2005 Nov; 84 (5): 1300. 7
104. Kalra SK, Molinaro TAThe association of in vitro fertilization and perinatal  
morbidity. Semin Reprod Med. 2008 Sep; 26 (5): 423. 35.

105. B. Källén, O. Finnström, A. Lindam, E. Nilsson, K. G. Nygren, P. Otterblad Olausson Trends in delivery and neonatal outcome after in vitro fertilization in Sweden: data for 25 years Hum Reprod. 2010 Apr; 25 (4): 1026. 34.
106. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, Scott H, Haan EA, Chan A. N Engl J Med. Reproductive technologies and the risk of birth defects. 2012 May 10; 366 (19): 1803. 13.
107. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. Adv Exp Med Biol. 2010; 686: 349. 64
108. Bonduelle M, Van Assche E, Joris H, Keymolen K, Devroey P, Van Steirteghem A, Liebaers I. Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parametersHum Reprod. 2002 Oct; 17 (10): 2600. 14.
109. Allen C, Reardon W. Assisted reproduction technology and defects of genomic imprinting BJOG. 2005 Dec; 112 (12): 1589. 94.
110. Thompson JR, Williams CJ. Genomic imprinting and assisted reproductive technology: connections and potential risks. Semin Reprod Med. 2005 Aug; 23 (3): 285. 95. Review.