

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OCAK 2008 - HAZİRAN 2013 YILLARI ARASINDA
HASTANEMİZDE ÇOĞUL GEBELİK SONUCU DOĞAN
BEBEKLERİN MORBİDİTESİ, PERİNATAL/NEONATAL/
İNFAANT MORTALİTESİ ve ETKİ EDEN FAKTÖRLER

EMİNE GENÇ
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. ŞÜKRÜ KÜÇÜKÖDÜK

BİRİCİK KIZIM BERRİNE;

TEŞEKKÜR

Tez çalışması sırasında benden desteğini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Şükrü Küçüködük'e, tezime ışık tutan sayın hocam Prof. Dr. Canan Aygün'e, buradaki eğitimim süresince benimle değerli bilgilerini ve zamanını paylaşan hocalarıma, tüm çalışma arkadaşlarıma, bana her zaman kapısının açık olmasından güven duyduğum Uzm. Dr. Psikolog Tülay Keskin Çalık'a, her türlü desteğini benden esirgemeyen canım kız kardeşim ve tüm aileme, asistanlık hayatımın kızımı etkilememesi için en az benim kadar çabalayan Melahat Aslankaya ve ailesine, varlığından mutluluk duyduğum ve varlığımın sebebini anlamamı sağlayan biricik kızıma, her durumda bana katlanan ve değer veren sevgili eşime, tezimi hazırlama aşamasında bana lojistik destek sağlayan hocam Doç. Dr. Şükrü Paksu'ya, kayıtlara ulaşmadaki yardımlarından dolayı hastanemiz istatistik birimi çalışanlarına, Arzu ve Yasemin Hanım'lar başta olmak üzere yardımcı olan tüm sekreterlerimize, düzenli yazdıkları klinik seyirlerle işimi kolaylaştıran tüm kadın-doğum ve pediatri asistanlarına teşekkür ederim.

ÖZET

Çoğul gebelikler artan yardımcı üreme tekniği (YÜT) kullanımı ile beraber tüm dünyanın ilgisini çekmeye başlamıştır, çünkü YÜT sonucu oluşan gebeliklerin %50 kadarı çoğul gebeliklerdir. Çoğul ya da spontan gebelik sonucu olsun fetus sayısı arttıkça da fetal ve maternal komplikasyonlar artmaktadır. Ayrıca fetus sayısından bağımsız olarak YÜT'ün tek başına morbidite ve mortalitede artışa neden olduğunu savunanlar da vardır. Biz de çalışmamızda çoğul gebeliklerde morbidite ve mortaliteyi saptamaya ayrıca bunlara etki eden faktörleri bulmaya çalıştık.

Çalışmamız Ocak 2008 ile Haziran 2013 yılları arasında merkezimizde çoğul gebelik sonucu ölü ya da canlı doğan ve abortus olan tüm bebekleri kapsamaktadır. Hastalarımızın ve annelerinin verileri retrospektif olarak toplandı ve ulaşabildiğimiz hastalarımıza Denver 2 gelişimsel tarama testi uygulandı. Mevcut veriler özellikle doğum haftası, doğum ağırlığı, üreme tekniği, fetus sayısı, cinsiyet yönünden karşılaştırılarak morbidite üzerine bu faktörlerin etkisi bulunmaya çalışıldı. Çalışmamızda multivariate analiz, tanımlayıcı istatistikler ve Ki-Kare karşılaştırma testi kullanıldı.

Mevcut 488 olgunun verileri toplandı ve bunlardan 151 (%30,09) ine Denver uygulandı. Erkek/Kız oranının 0,99 olduğu çalışmamızda YÜT sonucu doğanların oranı %49,6 bulundu. Hastaların %60,9'u 32-37 gestasyonel yaş aralığında ve %53,9'u 1500-2500 g doğum ağırlığında idi. Yardımcı üreme tekniği sonucu doğanlarda prematürite ve şiddeti artmakta idi(p=0,00). Denver uygulanan hastaların %44,4'ünde en az bir gelişim basamağında gecikme vardı.

Sonuç olarak YÜT sonucu doğanlarda RDS, NEK, IKK riski artarken, BPD ve ROP riskinin azaldığı bulundu. Üreme tekniği, fetus sayısı ve cinsiyetin gelişimsel değerlendirme sonuçlarına etkisi bulunamadı. Yıllara göre sayıları azalmakla beraber çoğul gebelik sonucu doğum halen prematürite ve DDA oranlarını artırarak önemli bir morbidite sebebidir.

Anahtar kelimeler: Çoğul gebelik, ikiz, üçüz, yardımcı üreme tekniği, Denver

ABSTRACT

Births from multiple gestations started to draw attention since Assisted Reproductive Technologies (ART) started to be used all around the world, because 50% of pregnancies after ART are multiple pregnancies. Regardless of ART, plurality is responsible for increased fetal and maternal morbidities. Also some researches have shown that using ART is responsible for increasing morbidity and mortality regardless of plurality. In our study we tried to evaluate morbidity and mortality rates of plurals and to find the affecting factors.

In our study we examined the babies born or miscarried from multiple pregnancies between January 2008- June 2013. The data of patients and their mothers were collected retrospectively. The patients whose family accepted were tested out with Denver. The data about gestational age, birth weight, ART, plurality, gender was evaluated about morbidity and mortality. We used multivariate analysis, definitive statistics and Chi-Square test.

We examined totally 488 babies and 30,09% of patients were tested out with Denver. Number of girls and boys were nearly equal (Boys/Girls ratio was 0,99) and 49,6% of patients had ART story. Most of the patients (53,9%) were under 2500 g birth weight but over 1500 g. and 60,9% of patients were born at 32-37 gestational week. ART was responsible for early prematurity ($p=0,00$). 44,4% of patients showed developmental delay at least one stage.

In conclusion using ART increased the risk of RDS, NEC, ICH on the other side it decreased the risk of BPD and ROP. Using ART, plurality, gender didn't seem that it was affecting the developmental results. Even if the number of plurals decreased in time, prematurity and LBW was still an important result.

Key words: Multiple pregnancy, twin, triplet, assisted reproductive technology, Denver

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Çoğul Gebelikler.....	2
2.1.1 ROP(Retinopathy of Prematurity).....	5
2.1.1 BPD(Bronkopulmoner Displazi):.....	6
2.1.2 CP(Cerebral Palsi):.....	6
2.1.3 TTTS(Twin to Twin Transfusion Syndrome)	7
2.1.4 Prematürite ve EMR (Erken Membran Rüptürü).....	8
2.1.5 RDS(Respiratuar Distress Sendromu).....	9
2.1.6 Diskordans.....	10
2.1.7 IUGR (Intrauterine Growth Restriction)	10
2.1.8 İKK(İntrakranial Kanama)	11
2.1.10 PVL (Periventriküler Lökomalazi).....	13
2.1.11 TRAP Sendromu(Twin Reverse Arterial Perfusion)	14
2.1.12 NEK(Nekrotizan Enterokolit)	14
2.1.13 YGT(Yenidoğanın Geçici Takipnesi)	15
2.1.14 YÜT (Yardımcı Üreme Teknolojileri)	16
2.1.15 İkiz Eşinin Ölümü	16
2.2 Denver 2	17
3. HASTALAR ve YÖNTEM	19
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇ	80
KAYNAKLAR.....	82
EKLER	94

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.0: Embriyonun kaçınıcı günde ayrıldığına göre koryoniste ve amnionistenin belirlenmesi	4
Tablo 1.1: Bronkopulmoner Displazi Tanı ve Klinik Sınıflaması (NIH 2001)	6
Tablo 1.2: İntrakranyal kanama çeşitleri, sıklığı.....	12
Tablo 1.3: İntraventriküler kanamaların evrelemesi	13
Tablo 1.4: NEK Evrelemesi	15
Tablo 2.0: Töllner Skorlaması.....	23
Tablo 3.0: İkiz/üçüz/dördüz sayıları.....	25
Tablo 3.1: Hastaların cinsiyetleri	26
Tablo 3.2: Çoğul gebeliklerde ölü doğum, canlı doğum ve abortus oranları.....	26
Tablo 3.3: Abortus, ölü doğum ve canlı doğumların yıllara göre dağılımı.....	27
Tablo 3.4: Ölü doğan ve abortuslarda üreme tekniği	28
Tablo 3.5: Canlı doğan hastaların yattığı servisler.....	28
Tablo 3.6: Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım servisine yatan hastaların seyirleri	29
Tablo 3.7: Canlı doğduktan sonra exitus olan hastalar	29
Tablo 3.8: Fetus sayısına göre abortus ve ölü doğum sıklığı.....	30
Tablo 3.9: Yıllara göre mortaliteler.....	31
Tablo 3.10: Fetus sayısına göre mortaliteler	31
Tablo 3.11: Hastaların üreme tekniğine göre dağılımı.....	33
Tablo 3.12: Üreme tekniğine göre anne yaşları	34
Tablo 3.13: Yardımcı Üreme tekniği/Spontan – Denver ilişkisi.....	35
Tablo 3.14: Maternal yaşı 26-35 yaş aralığında olanların üreme tekniğine göre Denver sonuçları	36
Tablo 3.15: Koryoniste ve amnioniste	37
Tablo 3.16: Hastaların doğum haftasına göre dağılımı	38
Tablo 3.17: Yardımcı Üreme Tekniği- Gestasyonel yaş.....	39
Tablo 3.18: Üreme tekniği – matürite ilişkisi	40
Tablo 3.19: Üreme tekniği – prematüritenin şiddeti ilişkisi.....	41
Tablo 3.20: Spontan/Yardımcı Üreme Tekniği odds ratio.....	42
Tablo 3.21: Gestasyonel yaş – Denver sonucu ilişkisi.....	44
Tablo 3.22: Ventilator ihtiyacı olan hastaların taburculuk oranları	47
Tablo 3.23: Ventilator ihtiyacı Denver sonucu ilişkisi	47

Tablo 3.24: Hastalarda tespit edilen ürolojik malformasyonlar ve oranları.....	49
Tablo 3.25: Surfaktan Denver sonucu ilişkisi	50
Tablo 3.26: Respiratuar Distress Sendromu-Denver sonucu ilişkisi.....	51
Tablo 3.27: İntrakranyal kanama – Denver sonucu ilişkisi.....	52
Tablo 3.28: İkizden ikize transfüzyon sendromu – Denver ilişkisi.....	52
Tablo 3.29: Denver sonuçları	55
Tablo 3.30: Apgar skoru - hastanede yatış ilişkisi	57
Tablo 3.31: Apgar skoru Denver sonucu ilişkisi.....	58
Tablo 3.32: Fetus sayısının Denver sonucuna etkisi.....	59
Tablo 3.33: Doğum sırası – Denver sonucu ilişkisi	59
Tablo 3.34: Yıllara göre ikiz/üçüz/dördüz bebeklerin dağılımı	61
Tablo 3.35: Hastaların doğum ağırlığına göre dağılımı	62
Tablo 3.36: Fetus sayısına göre gestasyonel yaş.....	64
Tablo 3.37: Doğum ağırlığına göre üreme tekniği	64
Tablo 3.38: Doğum ağırlığı Denver sonucu ilişkisi	66
Tablo 3.39: Anormal Denver sonucu ve normal Denver sonucu olanların morbiditelerinin lojistik regresyon ile analizi	67

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.0 :Gestasyon yaşına göre tekil ve çoğulların dağılımı (NCHS 2000).....	2
Şekil 1.1: Tekil ve çoğul doğan bebeklerin doğum ağırlıklarının gebelik yaşlarına göre dağılımı.....	3
Şekil 2.0: İkiz, üçüz, dördüz hasta sayıları.....	25
Şekil 2.1: Hastaların canlı doğum, ölü doğum ve abortus sayıları.....	26
Şekil 2.2: Yıllara göre mortaliteler.....	30
Şekil 2.3: Fetus sayısına göre ölüm hızları	31
Şekil 2.4: Üreme tekniğine göre hasta dağılımı	33
Şekil 2.5: Anne yaşı gruplarına göre üreme tekniği	34
Şekil 2.6: Hastaların doğum haftasına göre dağılımı	38
Şekil 2.7: Üreme tekniğine göre gestasyonel yaş.....	39
Şekil 2.8: Üreme tekniği ROP ilişkisi	42
Şekil 2.9: Doğum haftasına göre ROP sıklığı	43
Şekil 2.10: Gestasyonel yaş grubu Denver sonucu	45
Şekil 2.11: Denver uygulanan hastaların yaş aralığı	53
Şekil 2.12: Yaş gruplarına göre Denver sonucu.....	54
Şekil 2.13: Gecikme saptanan gelişim basamakları	56
Şekil 2.14: Yıllara göre ikiz, üçüz, dördüz sayıları	61
Şekil 2.15: Yıllara göre üreme tekniğinde değişme	62
Şekil 2.16: Fetus sayısına göre doğum ağırlığı	63
Şekil 2.17: Doğum ağırlığı grupları- üreme tekniği.....	65

KISALTMALAR

- AGA: Appropriate for gestational age (Gebelik haftasına uygun doğum ağırlıklı bebek)
- ASD: Atrial septal defekt
- BPD: Bronkopulmoner displazi
- CMV: Sitomegalovirüs
- ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlıklı bebek
- DIC: Dissemine intravascular coagulation
- DDA: Düşük doğum ağırlıklı bebek
- EMR: Erken membran rüptürü
- IUGR: Intrauterine growth restriction (Intrauterin büyüme kısıtlılığı)
- İKK: İntrakranial kanama
- İVK: İntraventriküler kanama
- LGA: Large for gestational age (Gebelik haftasına göre fazla doğum ağırlıklı bebek)
- NEK: Nekrotizan enterokolit
- NSVY: Normal spontan vajinal yol
- PDA: Patent ductus arteriosus
- PFO: Patent foramen ovale
- PPROM: Preterm prematur rupture of membrans
- PROM: Prematur rupture of membrans
- PS: Pulmoner stenoz
- PVK: Periventriküler kanama
- PVL: Periventriküler lökomalazi
- ROP: prematüre retinopatisi
- SAT: Son adet tarihi
- SGA: Small for gestational age (Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı bebek)
- TPN: Total parenteral nutrition
- TRAPs: Twin reverse arterial perfusion syndrome
- TTTS: Twin to twin transfusion syndrome (İkizden ikize transfüzyon sendromu)
- USG: Ultrasonography (Ultrasonografi)
- ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlığı
- VSD: Ventriküler septal defekt
- YGT: Yenidoğanın geçici takipnesi
- YÜT: Yardımcı üreme teknikleri

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çoğul gebelik sonucu doğan bebeklerin büyük bir kısmı yenidoğan yoğun bakım hizmeti almaktadır. Tekil bebeklerle karşılaştırıldıklarında morbidite ve mortalite oranlarına artış saptanmaktadır(1,2). Çoğul gebelikte intrauterin fetus sayısı yükseldikçe mortalite de artmaktadır. Çoğul gebelik sonucu doğan bebekler tüm perinatal mortalitenin %10-12'sini oluşturmaktadır. Çoğul gebelik sonucu doğumlar ise tüm doğumların %3-4,5'i kadardır(3). Çoğul gebeliklerin %80-97,3'ünü ikiz gebelikler oluşturmaktadır(4).

Taylor ve ekibinin yaptığı bir çalışmada ikiz gebeliklerde perinatal ölüm hızı %037 ve üçüz gebeliklerde %052 olarak rapor edilmiştir(5). Türkiye'de ise 2011'de yayınlanan bir çalışmada ikizlerde perinatal ölüm hızı %062-172 olarak hesaplanmıştır(4). Mortalite artışı yanında çoğul gebelikler sonucu doğan bebeklerin morbiditeleri de aile ve sağlık çalışanlarını zorlamaktadır. Bu gözlemler sağlık problemlerini tanımlama ve çözüm amaçlı çalışmalara doğru yöneltmiştir. Çoğul gebelik sonucu doğan bebeklerde özellikle fetustan biri intrauterin kaybedildi ise, CP riskinde artışa yol açmaktadır(2).

Yardımcı üreme tekniklerindeki artış nedeni ile çoğul gebelik sıklığı ve buna bağlı olarak da çoğul gebeliğe bağlı komplikasyonların sıklığında artış olmaktadır(4,6,7).Doğal çoğul gebeliklerde monozigotik gebelik tüm dünyada aynı oranda görülür. Dizigotik ikizlikte ise annenin ailesel yatkınlığı, ırkı, beslenmesi, yaşı, koitus sayısı, graviditesi gibi faktörlerden etkilenir ve bölgesel, toplumsal farklılık gösterir(4). Ancak artık tüm dünyada bütün toplumlarda kullanılan YÜT nedeni ile çoğul doğum sıklığında artış vardır; bu da çoğul gebelik sonucu doğan bebeklerin sorunları, bakımlarının iyileştirilmesi, uzun dönem izlemleri gibi konularda araştırmalar yapılmasına zemin hazırlamıştır. Yardımcı üreme tekniği hem monozigotik hem de dizigotik çoğul gebelik sıklığını artırmaktadır(4). Bazı ülkeler bu çalışmaların sonuçları ve karşılaştıkları sorunlara dayanarak YÜT ile transfer edilen embriyo sayısında kısıtlamalar yapılması ile ilgili yasal düzenlemeler de yapmıştır(8).

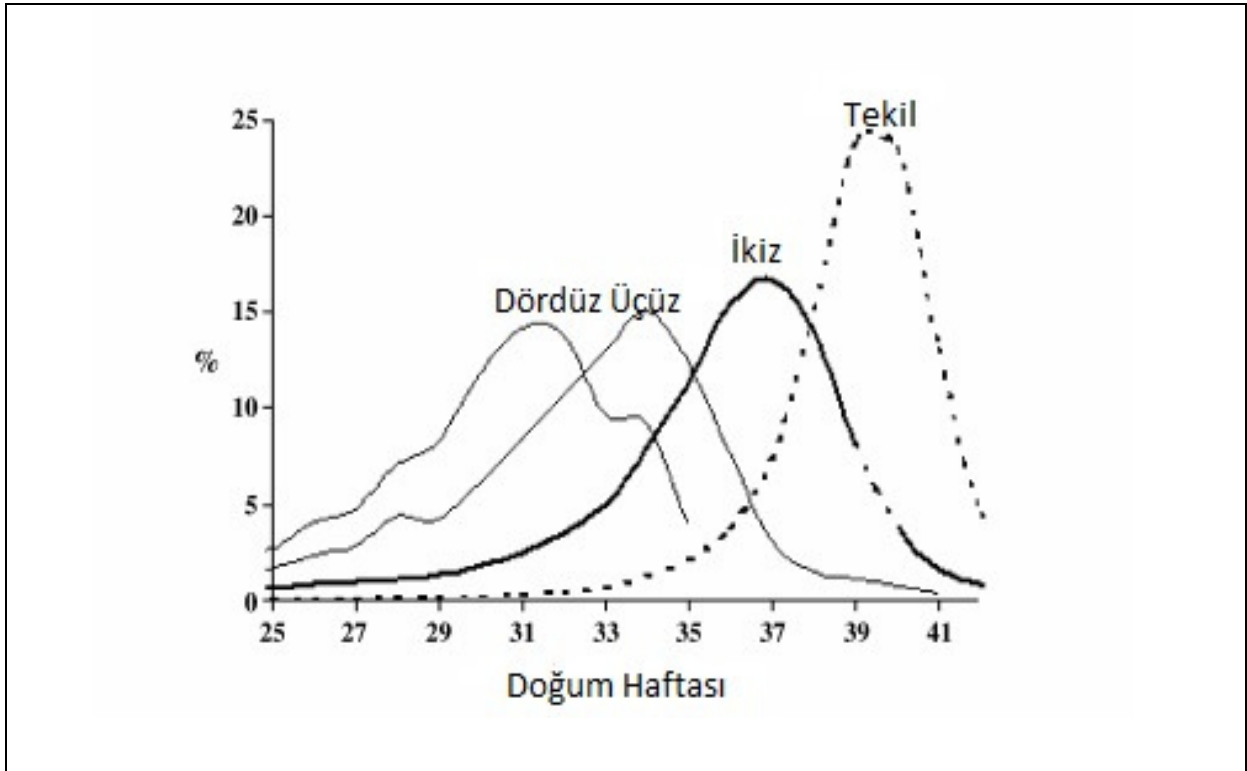
Biz de bu çalışmamızda; hastanemizde 01.01.2008- 30.06.2013 arasında çoğul gebelik sonucu doğan bebeklerde antenatal ve perinatal dönemde ortaya çıkan sorunlar, mortalite hızları, uzun dönem izlemlerinde karşılaştıkları problemler ve bu problemlere etki eden faktörleri tespit etmeye çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Çoğul Gebelikler

Çoğul gebelik uterus içerisinde birden fazla fetus bulunması durumunu ifade eder ve çoğul doğumlar, tüm doğumların %3-4,5'ini oluşturur(1,4,9,10). Çoğul gebelik sonucu doğan bebekler tüm doğumların %1,9'unu oluşturur. İkiz bebekler tüm doğanların %1,7'sini oluşturur, ikiz doğumlar ise tüm çoğul gebeliklerin %80-97,3'ünü oluşturur(4). Çoğul gebelik insidansında yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı ile beraber artış olmuştur ki(4,7,11); bu da çoğul gebeliğe bağlı komplikasyonların da sıklığını artırmıştır(7).

Fetus sayısı arttıkça perinatal ve maternal morbidite-mortalite artmaktadır. Ayrıca aynı sayıda fetus olsa bile YÜT sonucu oluşan gebeliklerde morbidite ve mortalite artışı olduğunu gösteren çalışmalar da vardı(8,12,13,14,15,16). Yardımcı üreme teknikleri sonucu oluşan gebeliklerin %48'i çoğul gebeliklerdir(6,17).

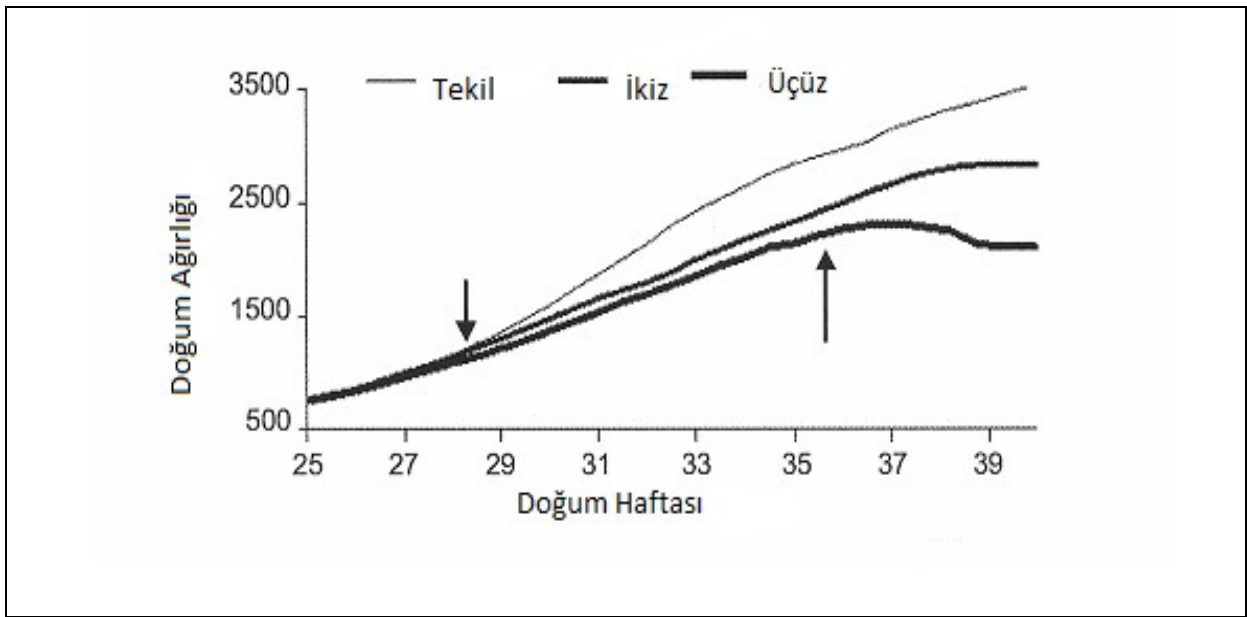


Şekil 1.0 :Gestasyon yaşına göre tekil ve çoğulların dağılımı (NCHS 2000)

Prematürite ve düşük doğum ağırlığı (DDA) çoğul gebeliklerde morbidite ve mortaliteyi artıran en önemli nedenlerdir, ayrıca prematür ve düşük doğum ağırlıklı doğan bebeklerin çoğu çoğul gebelik sonucu doğmaktadır(3,18).

Çoğul gebeliklerde fetus sayısı arttıkça mortalite artmaktadır(1). Çoğul gebelik sonucu doğan bebeklerde prematürite riski fetus sayısı ile orantılıdır(1). Prematürite arttıkça buna bağlı olarak RDS riski, hastanede kalış süresi ve nörolojik sekel riski artmaktadır(1,19,20). Prematüre tekiz bebekler ile karşılaştırıldığında çoğul gebelik sonucu doğan prematüre bebeklerde mortalite 3-8 kat artmaktadır (1,11,18,21).

2500 gr altında doğan bebeklerin oranı tüm canlı doğan bebeklerin %22'si iken, çoğul gebelik sonucu doğan bebeklerde bu oran %64'e çıkmaktadır. Aynı şekilde 1500 gr altında doğan bebekler tüm canlı doğan bebeklerin %4'ü iken çoğul gebelik sonucu doğanlarda bu oran %10'a çıkmaktadır(4,22).



Şekil 1.1: Tekil ve çoğul doğan bebeklerin doğum ağırlıklarının gebelik yaşlarına göre dağılımı

Morbidite ve mortaliteye amnionisite ve koryonisite kadar zigositenin de etkili olduğu bilinmektedir. Zigosite özellikle doğum ağırlığı üzerinde etkilidir(23). Çoğul bir gebelik monozigotik ya da dizigotik olabilir(24).

Zigosite; fertilize olan ovum sayısına göre belirlenir. Tek ovumun fertilize olduktan sonra bölünmesiyle oluşan çoğul gebelikler monozigotiktir ve bölünmenin zamanı koryonisiteyi belirler. Eğer birden fazla ovum aynı ya da farklı zamanlardaki koituslarda fertilize oldularsa dizigotik ya da multizigotik gebelik oluşur. Doğal monozigotik ikiz gebelik sıklığı; çevre, ırk, fertilitte ve fiziksel özelliklerden etkilenmez ve 1000 gebelikte 3,5 oranında meydana gelir(25).

Koryoniste plasentanın doğum sırasında ya da patolojik olarak incelenmesiyle belirlenebilir. Dikoryonik ve ya monokoryonik olabilir. Monozigotik ikizlerde koryoniste fertilize olan ovumun kaçınıcı günde ayrıldığına göre değişir:

Tablo 1.0: Embriyonun kaçınıcı günde ayrıldığına göre koryoniste ve amnionisitenin belirlenmesi

0-3 gün	Dikoryonik Diamniotik (DCDA)
4-8 gün	Monokoryonik Diamniotik (MC DA)
9-12 gün	Monokoryonik Monoamniotik (MCMA)
13 gün ve sonrası	Yapışık İkiz

Bütün dizigotik ikizler dikoryonik diamniotiktir. Bütün monokoryonik ikizler monozigotiktir. Monokoryoniste serebral palsy (CP) riskini artıran bir faktördür(1,4,22,26). TTTS, prematürite, IUGR daha sık görüldüğü için monokoryoniste perinatal morbidite ve mortalitede artışa neden olur(4,22).

Amnioniste; yolk kesesinin tek ya da çift olmasına göre monoamniotik ya da diamniotik olarak değişir. USG ile monokoryonik olduğı belirlenen bir ikiz gebelikte aynı USG incelemesi sırasında amnioniste belirlenebilir. Tek yolk kesesi varsa monoamniotik, iki yolk kesesi varsa diamniotiktir(27).

Monoamniotik ikizlerde mortalite daha yüksektir ve monozigotik ikizlerin %1-2'sini oluştururlar(24). Konjenital anomaliler de monoamniotikler de daha sıktır ve %26 oranında görülür(28). Kordon dolanmasının da daha sık görüldüğü monoamniotiklerde kordon dolanmasına bağı fetal kayıpları önlemek için erken doğum planlanabilir yani monoamniotik gebeliklerde antenatal yakın izlem gerekir(24).

Çoğul gebelik sonucu doğan bebeklerde; prematürite, erken membran rüptürü(EMR) öyküsü, DDA, SGA, diskordans, RDS, TTTS, CP, IVK, IKK, NEK, BPD, hastanede kalış sürelerinde uzama, mortalitede artış, uzun dönemde büyüme ve gelişmede gecikme, bozulmuş kognitif fonksiyonlar, dil-sosyal gelişimde bozulma, davranış bozukluğu gibi problemlerle karşılaşmaktadır(1,3,4,26).

Buna karşın çoğul gebelik sonucu doğan bebeklerde ROP ve BPD riskinde azalma olduğundan bahseden çalışmalar da vardır(13,19,29).

2.1.1 ROP(Retinopathy of Prematurity): Normal bir gebelikte retinal vaskülarizasyon gebeliğin 16'ncı haftalarında optik sinirden başlayıp sentrifugal olarak ilerler ve 38-40 haftalarda tamamlanır. Prematür doğan bebeklerde vaskülarizasyon tamamlanmadan doğum gerçekleşir(30). Extrauterin faktörlerle vaskülarizasyonun normal progresyonu engellenir ve anormal damar proliferasyonu olur(30). Vaskülarizasyonu etkileyen extrauterin faktörler; prematürite, hiperoksi ve retinal iskemidir. Prematürite ve retinal immatürite bunların içinde en önemli faktörlerdir.

İmmatür bir retina ile doğan prematüre bebeklerde retinal gelişim sırasında O₂ gereksinimi artar; bu da başka bir faktör olmasa bile fizyolojik bir düzeyde hipoksi demektir. Hipoksi ise anormal vaskülarizasyondan sorumlu vasküler endotelial growth faktör(VEGF) salınımına neden olur. Prematürlerin akciğer kapasiteleri yeterli olmadığı için de ayrıca hipoksi ile sık karşılaşılır. Apne, bradikardi, kalp hastalığı, anemi, asidoz gibi oksijenizasyonu bozan durumlar da hipoksiyi artırarak anormal vaskülarizasyona katkıda bulunurlar. Bir diğer mekanizma olan hiperoksijenizasyon ise serbest radikal oluşumuna neden olarak ROP gelişimine katkıda bulunur(31).

Prematüre retinopatisi sıklığı ve ciddiyeti, prematürite ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır(30,32). Gestasyonel yaşı büyük olan prematürelere çok daha az görülür ve miad bebeklerde nerdeyse hiç görülmez. Gestasyonel yaşı çok küçük olan bebeklerin yaşatılabilmesiyle ROP açısından yüksek riskli bir popülasyon ortaya çıkmıştır. Çoğul gebeliğe bağlı ROP riskinde artış olduğunu gösteren çalışmalar(33) olduğu gibi azalma olduğunu gösteren çalışmalar da vardır(1,19,29).

Prematüre retinopatisi lezyonun yerine, yaygınlığına ve ciddiyetine (ağırlığına) göre sınıflandırılır. Retinal incelemede optik diski merkezine alınarak yapılmış iç içe geçmiş halkalardan oluştuğu kabul edilen bir işaretleme yapılır. Zon1, Zon2, Zon3 olarak ayrılan bu bölgelerdeki lezyonlardan en tehlikeli olanlar Zon1'de yer alanlardır. Görme kaybı, skar gelişimi ve retinal ayrılma Zon1'deki lezyonlarda daha siktir. Zon3'teki lezyonlar ise genellikle görme kaybına sebep olmazlar(34).

Arka kutupta vasküler dilatasyon ve damarlarda kıvrımlanma varsa plus (artı) hastalık denir. Plus hastalığın eşlik ettiği Evre3 lezyonlarda skar gelişimi ve retinal ayrılma daha siktir(34).

2.1.1 BPD(Bronkopulmoner Displazi): Postkonsepsiyonel 36'ncı gebelik haftasından sonra O₂ gereksiniminin devam etmesi ve en az 28 gün oksijen desteği ihtiyacı duyulması olarak tanımlanır(35). Bronkopulmoner displazisi olan hastaların %6'sı 1000 gr ve 28 haftanın altındadır(36).Çoğunlukla prematürelde görüldüğü için prematürenin kronik akciğer hastalığı olarak da bilinir(37). Büyük bebeklerde ise BPD barotravma, pnömotoraks ve interstisyel amfizem sonrası gelişebilir. Çoğul gebeliklerde de prematürite ve düşük doğum ağırlığı sıklığı arttığı için BPD sıklığı artması beklenir ancak çoğul gebelik sonucu doğan bebeklerde BPD riskinin azaldığını belirten çalışmalar vardır(1,3,4,26,38,39).

Klinikte solunum sıkıntısı, hipoksi, O₂ bağımlılığı, hiperkapni, ağır vakalarda sağ kalp yetmezliği bulguları ile kendini gösteren BPD patogenezinde alveolar kollaps, akciğerlerde ventilatör ilişkili aşırı havalanma, antioksidan sistemlerin yetersizliğine bağlı serbest radikal hasarı rol oynar. Patent ductus arteriosus, malnütrisyon, koriyoamnionit ve diğer kazanılmış enfeksiyonlar da diğer etkenlerdir. Postmortem incelemelerde BPD'li bebeklerin akciğerlerinde amfizematöz alanlar saptanmış; patolojik değerlendirmesinde ise peribronşial düz kas hipertrofisi, perimukozal fibrozis, bazal membranlarda kalınlaşma, yaygın bronşiyolar metaplazi, alveolar epitelyum hücreleri ile kapiller damarların ayrılması görülmüştür(40). Bronkopulmoner Displazi tanı ve klinik sınıflaması için NIH 2001 kriterleri (35):

Tablo 1.1: Bronkopulmoner Displazi Tanı ve Klinik Sınıflaması (NIH 2001)

28 günden fazla O ₂ ihtiyacı olan infantlar		
	<32 hafta doğanlar	>32 hafta doğanlar
Değerlendirme Zamanı	Postkonsepsiyonel yaş 36. haftada ya da taburculukta (hangisi önce ise)	Postnatal 56. günde ya da taburculukta (hangisi önce ise)
Hafif BPD	Oda havası solumakta	Oda havası solumakta
Orta BPD	Oksijen gereksinimi %30'dan az	Oksijen gereksinimi %30'dan az
Ağır BPD	Oksijen gereksinimi %30'dan fazla ya da NCPAP ihtiyacı	Oksijen gereksinimi %30'dan fazla ya da NCPAP ihtiyacı

2.1.2 CP(Cerebral Palsi): Prepartum, intrapartum ya da postpartum sebeplerden dolayı MSS nin motor ve bilişsel işlevlerinin etkilenmesi sonucu oluşan tablonun adıdır, 1000 canlı doğumda 2,5-3 oranında görülür(1,41). CP'de motor gelişim etkilenirken zeka genellikle

etkilenmez, mental retardasyon nadiren görülür. Etyolojide maternal enfeksiyon (özellikle koriyoamnionit), travma, doğum komplikasyonları, kanamalar, prematürite ve düşük doğum ağırlığı gibi çeşitli sebepler bulunmaktadır. CP gelişiminde en önemli nedeninin asfiksi olduğu kabul edilirken yapılan çalışmalarda spastik CP si olan zamanında doğmuş bebeklerin ancak %6 sında hipoksi-iskemi tek neden olarak belirlenebilmiştir(42). CP sebeplerinin %80 oranında prenatal başlayan olaylar olduğu düşünülmektedir(43).Çoğul gebeliklerde ise LBW ve prematürite riski arttığı için CP sıklığının da artması beklenir. Bu doğrultuda yapılan çalışmalarda çoğul gebeliklerde CP riskini yüksek bulan çalışmalar vardır(8,44,45,46). Bunun yanında bazı çalışmacılar çoğul gebeliklerde gestasyonel yaş miada yaklaştıkça yeniden CP sıklığının artmasına dikkat çekerek bimodal dağılım tanımını getirmiştir(44,47). İntrauterin fetus sayısı arttıkça CP riski artmaktadır(1); CP insidansı her 1000 doğumda tekiller için 1,6-2,3, ikizler için 7,3-12,6, üçüzler için ise 28-45 bulunmuştur(48). İkizlerde CP riskinin 3-4 kat arttığı bilinmektedir(1,48). Hatta tekiz olup da CP gelişen bebekler için sebep olarak inutero kaybedilmiş ikiz eşi (vanishing-twin) olabileceği düşünülmektedir(49). Ancak bazı çalışmalarda ise VLBW ve erken prematüre ikizlerle; VLBW ve erken prematüre tekil bebekler karşılaştırıldığında CP için benzer riskler bulunmuştur (1,44,45,50,51). Prematürite ve doğum ağırlığından bağımsız olarak monokoryonisite ve ikiz eşinin in-utero kaybedilmesi de CP riskini çoğul gebeliklerde artıran bir faktördür(26,49,52,53). Diskordan ikiz eşlerinde ise daha küçük doğan bebeğin CP açısından daha riskli olduğu görülmüştür(54). İkiz eşi ölmüş bebeklerde CP sıklığının artması da vanishing twin hipotezini doğrular niteliktedir(54).

2.1.3 TTTS(Twin to Twin Transfusion Syndrome): Bütün monokoryonik plasentalar arasında vasküler anastomaz ve dengeli bir transfüzyon vardır; bu anastomozda dengesiz bir transfüzyon olduğunda problem olur ve oluşan klinik tablo TTTS olarak adlandırılır. Akut TTTS yüzeysel artero-arterial ya da venövenöz anastomozlar nedeni ile oluşur ve fetustan birinde hızlıca hipovolemiye sebep olurken diğerinde hipervolemi yapar. Akut TTTS fetal kayıp ile sonuçlanabilir. Kronik TTTS de ise plasentada derin yerleşimli parankimatöz bir vasküler ağ vardır, yüzeysel anastomozlar görülmez. TTTS tanısında ultrasonografik (USG) değerlendirme kullanılır. Çoğul gebeliklerde USG’de fetustan monokoryonik oldukları belirlendikten sonra fetustan aynı cinsiyette olması, umbilikal kordları arasında çap farkı olması, fetustan birinde polihidramnios diğerinde oligohidramnios olması, alıcı ikizde polihidramniosla beraber artmış kardiyak yüke ait değişiklikler ve büyüme farklılığı olması TTTS düşündüren bulgulardır(55). TTTS tedavisinde fetoskopik kord koagülasyonu, fetoskopik laser fotokoagülasyonu, seri amnioredüksiyon, selektif fetosit, maternal

digitalizasyon ve indometasin kullanımı gibi yöntemler kullanılabilir; tedavi edilmediğinde ise fetal kayıp oranı %60-80(22,56)dir. TTTS de her iki fetusta da CP, multistik ensefalomalazi gibi nörolojik komplikasyonlar artmaktadır(57,58). Bu komplikasyonlar tedaviye rağmen de gelişebilir(57,59). TTTS tablosunun ağırlığına göre evre1 den evre 5 e kadar sınıflandırılır, bunun için Quintero's evreleme sistemi kullanılır(60).

2.1.4 Prematürite ve EMR (Erken Membran Ruptürü): Intrauterin fetus sayısı arttıkça gebeliklerin süresi kısalmaktadır(61,62). Erken doğum yani prematürite ise çoğul gebelikte mortalite ve morbiditeyi artıran en önemli faktördür(4,18,21). Prematürite SAT a göre 37 haftadan önce doğmuş olmaktır; NIH (Ulusal Sağlık Enstitüsü) 2005 yılında, 32-34 hafta arasında doğanları orta derece preterm, 34-37 hafta arasında doğanları ise geç preterm olarak tanımlamıştır. Prematürite en sık EMR olmak üzere prematüre eylem, anne veya bebeğe bağlı sorunlar nedeni ile yapılan C/S ye bağlı olabilir. Çoğul gebelikler prematüre eylemlerin %15-20'sinden sorumludur(63,64). Prematür eylemlerde kullanılan tokolitik gebeliğin süresini anlamlı derecede uzatmaz ancak bazı gebelerde doğumu 48 saat geciktirebilmektedir(65). 24-34 haftalarda prematür eylemle başvuran gebelere ise, steroid uygulaması ile RDS, NEC, IVK ve perinatal mortalitenin azaldığına dair veriler vardır. Antenatal steroid uygulamasının etkisini gösterebilmesi için uygulamadan sonra doğuma kadar geçen süre en az 48 saat olmalıdır. Prematür eylemlerle başvuran gebelerde antenatal steroid için vakit kazandırması sebebi ile de tokolitikler kullanılır. EMR (erken membran rüptürü=premature rupture of membran [PROM]) , fetal zarların doğum eylemi başlamadan en az 1 saat öncesinden yırtılması ve amnion mayii gelmesidir. EMR de fetal bariyer bütünlüğü bozulur ve fetus enfeksiyonlara açık hale gelir. Preterm premature rupture of membran (PPROM) ise 37 haftanın altında EMR meydana gelmesidir. Term gebelerde membran rüptürünü takiben 24 saat içinde %90 oranında doğum eylemi başlar; 34 haftanın altındaki gebelerde ise %80-90'ında ilk 1 haftada, %50'sinde ilk 24 saatte eylem başlar. 24-26 hafta altında ise membran rüptürünü takiben %50'sinde ilk 1 haftada doğum eylemi başlar(66,67). EMR fetal ve maternal enfeksiyon riskini artırır. Özellikle 24 saati aşan sürelerde ve oligohidramniosis varsa enfeksiyon riski daha da artar. EMR de tedavi gestasyonel yaşa göre planlanır:

1. 37 hafta ve üzerinde EMR süresi 18 saati geçerse GBS profilaksisi önerilir (Türkiye'de GBS profilaksisi uygulanmamaktadır). Spontan eylem 24 saati aşarsa doğum indüksiyonu önerilir.
2. 34-37 hafta arasındakiler için GBS profilaksisi verilir. Bu haftalarda akciğer matürasyonu tamamlandığı için steroid önerilmez, doğum indüksiyonu önerilir.

3. 32-34 hafta arasında fetal akciğer matüritesine göre karar verilir. Akciğer matüritesi kanıtlanırsa indüksiyon önerilirken; kanıtlanamazsa steroid uygulanır ve izlem önerilir.
4. 24-32 hafta arasın da ise akciğer matürasyonu tamamlanmadığından steroid ve antibiyotik uygulaması ile izlem önerilir.

Ancak tüm EMR hastalarında gestasyonel yaşa bakmaksızın koryoamnionit varsa doğum önerilir. 24 haftanın altında EMR gerçekleşti ise aileye kötü prognoz hakkında bilgi verildikten sonra izlem ya da doğum kararı alınabilir(68).

2.1.5 RDS(Respiratuar Distress Sendromu): Sürfaktan üretim ve salınımındaki yetersizlik nedeni ile meydana gelen RDS Hyalen Membran Hastalığı olarak da bilinir. Prematüre bebeklerde surfaktan miktarı az olduğu gibi nitelik olarak da yetersizdir. Sürfaktan alveollerin yüzeyini kaplayarak expiryum sonunda kapanmasını ve atelektaziye önler. Sürfaktan yapımı üçüncü trimesterden sonra yeterli ölçüde yapılmaya başlar ve 34'üncü haftadan sonra matür düzeye ulaştığı kabul edilir. 24-34 hafta arasında prematür eylem riski olan gebelere doğumdan en az 48 saat önce olacak şekilde steroid uygulaması önerilir, çünkü steroid RDS riskini azaltır(69,70). Respiratuar Distress Sendromu tedavi edilmediğinde 2-7'nci günlerde ölüm görülür. Ayrıca tedavi olsa dahi izlemi sırasında pnömotoraks, pulmoner kanama, intraventriküler kanama, pulmoner interstisyel amfizem ve hastanın kaybedilmesi riski her zaman vardır(70). Ayırıcı tanıda her zaman akılda neonatal pnömoni de bulundurulmalıdır ve pnömonide çoğu zaman etken B grubu Streptokoklardır(71). İndüklenmiş doğum, C/S, asfiksi, erkek cinsiyet ve önceki gebelikte kardeşle RDS öyküsü olması RDS riskini artıran faktörler iken; maternal gebelik ya da kronik hipertansiyonu, EMR, antenatal steroid uygulaması RDS riskini azaltan faktörlerdir(70). Bu yüzden antenatal akciğer matürasyonun uyarılması, erken doğumun önüne geçilmesi ve yüksek riskli gebeliklerin yakın takibi RDS nin önlenmesi açısından önemlidir. RDS 28'inci gebelik haftasından önce doğan bebeklerde %60-80 oranında görülürken 37'nci haftada bu oran %1'e düşmektedir(72). Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı azaldıkça ters orantılı olarak RDS riski artmaktadır. Prematüritenin önemli bir sebep olduğu düşünülünce RDS nin çoğul gebelik sonucu doğan bebeklerde de sık olması beklenir, çünkü ikiz gebeliklerin %60'ı, üçüz veya daha fazla fetus taşıyan gebeliklerin hemen hepsi prematür doğarlar(63,64). Çoğul gebeliğin RDS için bir risk faktörü olduğunu savunanlar gibi YÜT ile oluşmuş çoğul gebeliklerinde spontan çoğul gebeliklere göre RDS açısından daha riskli olduğunu savunanlar da vardır(73).Çoğul gebelikteki mortalite ve morbiditede RDS önemli bir yer tutar(74). Ancak bunun yanında tekil ve çoğul bebekler

arasında RDS riski açısından fark bulunmadığını, çünkü akciğer matürasyonunu tekillere göre daha erken tamamladıklarını savunan çalışmalar da vardır(75).

2.1.6 Diskordans: Kesin tanımı tam olarak yapılmamış olmakla beraber diskordans, ikiz eşleri arasında doğum ağırlığının farklı olmasıdır. Bu farkın %10 ve üzerinde olmasını diskordans kabul ederek yapılan çalışmalar olduğu gibi sınırı %15 veya %20 kabul eden çalışmalar da vardır(76,77). İntrauterin gelişim çoğul ya da tekil gebeliklerde ilk 2 trimesterde benzer iken üçüncü trimesterde çoğul gebeliklerde intrauterin gelişim tekillere göre belirgin ölçüde geri kalır(78). İntrauterin büyümedeki duraksamanın üçüzlerde ikizlere göre daha erken haftalarda başlamaktadır(23,79). İkiz gebeliklerde IUGR %25-30 oranında görülür(80), fetuslardan birini ya da ikisini etkileyebilir(81). IUGR tanısı ile takip edilen fetusların çoğu SGA doğarlar. Diskordan ikizlerde de her ikisi birden SGA, her ikisi birden AGA olabileceği gibi en sık olarak biri SGA iken diğeri AGA/LGA doğarlar(81) ve SGA mortalite riskini artırır(81,82). Çoğul gebeliklerde fetuslar arasındaki diskordansın sebebi çoğu zaman tam olarak bilinmez; en sık sebebi ise monokoryonisitedir(83). Monokoryonisite plasentada vasküler anastomozlar sonucu oluşan TTTS için önemli bir risk faktörüdür, monokoryonik gebeliklerde TTTS oranı %5'tir(84). TTTS fetuslardan biri ya da ikisinin kaybına yol açabileceği gibi diskordansa da sebep olabilir(84). Üçüz ve daha çok fetus taşıyan gebeliklerde çoğunlukla ilk doğan en ağır olandır ve son doğan en düşük doğum ağırlığı olandır(85,86). Üçüzler arasındaki diskordans ise sıklıkla en iri doğan ile en küçük doğan arasındaki fark, en ağır olanın ağırlığına bölünerek hesaplanır(87). Diskordansın önemli bir morbidite-mortalite sebebi olduğunu savunanlar olduğu gibi mortalite ve morbidite ile ilişkisi olmadığını savunanlar da vardır(1,23,76,81,88). Gebeliğin erken haftalarında başlayan diskordans daha önemlidir ve küçük olan fetusta malformasyon riskini ve mortalite hızını artırır(89,90). Diskordans %30'un üzerine çıktığında perinatal kayıp oranı artar(90). Diskordan ikizlerde RDS, İntraventricüler kanama, nöbet, periventricüler lökomalazi, sepsis, nekrotizan enterokolit sıklığı artmaktadır. Ancak bu durumların tek başına diskordansla ilgili olmadığını diskordan bebeklerin gestasyonel yaşı ve doğum ağırlığı da göz önünde bulundurulması gerektiğini savunan çalışmacılar da vardır(76,81).

2.1.7 IUGR (Intrauterine Growth Restriction): İntrauterin büyüme çoğul gebelikler ve tekil gebelikler için birinci ve ikinci trimesterde benzerdir, üçüncü trimesterdeki büyüme hızı konusunda ise farklı görüşler vardır. İkiz gebeliklerde büyümede yavaşlamanın 30'uncu haftada başladığını gösteren çalışmalar vardır(78,91). Üçüzlerde ise büyümede yavaşlamanın

daha erken (26-30 hafta) başladığını savunan çalışmacılar da vardır(92,93). İntrauterin büyüme doku ve organların büyümesi, farklılaşması ve matürasyonu aşamalarından geçer; fetusun kalıtsal potansiyeli, maternal çevre ve plasental koşullardan etkilenir(94,95). Beklenen intrauterin büyüme potansiyelini yakalayamamış fetuslar için IUGR (Intrauterin Growth Restriction) terimi kullanılır. IUGR ile SGA (Small for Gestational Age) terimleri birbirleri ilişkili ancak eş anlamlı değildir; yani IUGR olan bir bebek SGA olmayabilir. Tam tersi de geçerlidir; SGA olan tüm bebekler IUGR değildir. IUGR olup da SGA olmayan bebeklerde fetal distress ve hipoglisemi riski artar. Hem prematüre hem de IUGR olanlarda perinatal mortalite ve morbidite riski artmıştır(84).

Çoğul gebeliklerde fetal büyüme fetus sayısı, plasentasyon tipi (monokorionisite, dikorionisite), TTTS, maternal yetersiz beslenme gibi faktörlerden etkilenerek sıklıkla düşük doğum ağırlığı ile sonuçlanmaktadır(84). İkizlerde IUGR oranı %25-35'tir(80). SGA simetrik ya da asimetrik olabilir. Simetrik SGA'da hem vücut ağırlığı hem de baş çevresinde gerileme vardır, fetusun erken gebelik haftalarından itibaren büyümesinin geri kaldığını gösterir ve sebepleri arasında intrauterin enfeksiyonlar, kromozomal anomaliler ve erken gebelik haftasında yetersiz beslenme vardır(96). Asimetrik SGA'da ise boy ve baş çevresi vücut ağırlığına göre normaldir. İkinci ve üçüncü trimesterde büyüme geriliğinin başladığına işaret eder. SGA bebeklerde neonatal mortalite, NEC, RDS, BPD sıklığı artmış bulunduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra (82,97,98), IVK ve kistik periventriküler lökomalazi ile SGA arasında ilişki bulamadıklarını bildirenler de vardır(98). Doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan ikiz ve üçüz bebeklerle uzun dönem prognozu incelemek amaçlı yapılan bir çalışmada, 3-6 yaşında AGA olanlarla SGA olan ikiz eşleri karşılaştırıldığında SGA olanların halen daha küçük olduğu, 6-17 yaşları arasında farkın azaldığı, gelişimi desteklense de SGA doğanların davranış, konuşma ve görsel alanlarda sorunlar yaşadığı tespit edilmiştir(89). VLBW infantlarla yapılmış bir çalışmada çoğul gebelik sonucu doğanlarda perinatal mortalite ve morbidite tekillere göre daha yüksek bulunmuştur(99); dolayısı ile çoğul gebeliğin düşük doğum ağırlığı riskini artırdığı gibi bu hastalarda doğum ağırlığından bağımsız olarak da fetus sayısı mortalite ve morbiditeyi etkiliyor olabilir.

2.1.8 İKK(İntrakranial Kanama): İntrakranial kanamalar insan ömrü boyunca en sık olarak yenidoğan döneminde görülür. Asemptomatik olabileceği gibi ciddi sekillere de neden olabilir(100).Prematürite, vajinal doğum, forceps kullanımı İKK riskini artıran durumlardan bazılarıdır. Prematürelere gestasyon haftası ne kadar küçükse kanama riski o kadar artar(101). İntrakranial kanama için diğer risk faktörleri; hipotansiyon, hipoksemi, hiperkapni,

pnömotoraks, RDS, PDA, sepsis, koriyoamnionit, doğum travması, K vitamini eksikliği, izoimmün trombositopeni, koagülasyon bozuklukları, arterio-venöz malformasyonlar... vb sayılabilir(102).

Tablo 1.2: İntrakranyal kanama çeşitleri, sıklığı

Kanamamanın tipi	Sıklık	Matürite	Klinik
Subdural	Sık değil	Termde sık	Ciddi
Subaraknoidal	Sık	Pretermde sık	İyi
İntraserebellar	Sık değil	Pretermde sık	Ciddi
Periventriküler-intraventricüler	Sık	Pretermde sık	Ciddi
İntraparankimal	Sık değil	Pretermde sık	Değişken
Yenidoğanda görülen intrakranyal kanama tipleri (Volpe 2000)			

Yenidoğan döneminde en sık görülen kanama tipi periventriküler-intraventricüler (PV-İVK) kanamalarıdır. İntraventricüler kanamaların yarısı ilk gün oluşur ve 48 saat içinde kanama artabilir(103,104). İntraventricüler kanamaların %25'i ise ikinci gün ve %15'i üçüncü gün oluşur; bir haftadan sonra pek görülmez. Birinci haftanın sonunda gestasyonel yaştan bağımsız olarak İVK'ların %90'ı tespit edilebilir(103,104).Term bebeklerde %4-5 oranında görülürken prematürlerde %5-10 oranında VLBW bebeklerde %20-40 oranında görülür(103,105). PV-İVK preterm bebeklerde germinal matrikste daha sık oluşurken term bebeklerde koroid pleksusta oluşur. Çünkü prematürelere germinal matriks ince kapillerden zengin bir bölge halindedir(103). Gestasyonel yaş küçüldükçe germinal matriks kanaması riski artar çünkü 36'ncı gebelik haftasından sonra germinal matriks gerilemeye başlar. İntraventricüler kanamalar USG bulgularına göre 4 evreye ayrılır(106):

Tablo 1.3: İnviventriküler kanamaların evrelemesi

Evre 1	Kanama germinal matriksle sınırlıdır.
Evre 2	Germinal matriks kanamasının yanında ventriküllerin %50sinden azında da kanama vardır.
Evre 3	Kanama ventrikülleri doldurup genişletiyordur.
Evre 4	Ventrikül çevresindeki parankimdede kanama vardır.
İnviventriküler Kanama USG bulgularına göre evreleme (Volpe 1998)	

Evre 1-3 kanaması olan hastalarda evre 4 kanamaya ilerleme oranı %15'tir. Evre 1-2 kanamalar genellikle iyi seyirlidir; evre 3 ve 4 kanamalarda ise daha çok alt ekstremiteyi etkileyen CP görülür. Evre 4 İVK posthemorajik infarkt olarak da bilinir. İVK'sı olan bebeklerin %25-33'ünün hidrosefalisi gelişir ve bunların da üçte birinin şant ihtiyacı olur ki; şanti olan bebeklerde prognoz iyi değildir(90). Post hemorajik hidrocephali (PHH) ve periventriküler lökomalazi (PVL) , İVK nin en önemli komplikasyonlarıdır; morbiditenin büyük kısmından İVK'ya eşlik eden beyaz cevher hasarı sorumlu tutulmaktadır(103, 107).

Prematürite ve VLBW İKK riskini artırdığına göre çoğul gebelik sonucu doğan bebeklerde de İKK'nın daha çok görülmesi beklenir(3,108).

2.1.10 PVL (Periventriküler Lökmalazi): Periventriküler lökomalazi (PVL) ventriküller etrafındaki beyaz cevherin nekrozu ile giden özellikle de prematürelde görülen, motor gerilik ya da nörogelişimsel gerilik, cerebral palsi, epilepsi gibi klinik problemlere sebep olan bir durumdur(109). Özellikle prematürel risk altındadır. Çok düşük doğum ağırlıklı doğumlar, CMV enfeksiyonu, prematürite (özellikle 33 hafta altı) en sık nedenlerindedir(109,110). Ancak term bebeklerde de konjenital kalp hastalığı varlığında PVL sıklığı artmaktadır bu yüzden PVL nin prematürelere özgü bir durum olmadığını savunanlar da vardır(111). Glial hücre hasarı, beyne ulaşan kan ve O₂ miktarındaki değişkenlikler PVL oluşumundan sorumlu en önemli 2 mekanizma olarak düşünülmektedir. Enfeksiyonlar, immatürite, perinatal hipoksi/asfiksi, hipotansiyon gibi durumlarda kan-beyin bariyeri bozulur, serbest radikaller ve inflamatuvar sitokinler beyne çok daha kolay ve fazla ulaşır(112,113). Sezeryan da fetal distresste olduğu gibi hipotansiyon olduğu ve buna bağlı beyne giden kan ve O₂ miktarının azaldığına inanılmaktadır. Periventriküler lökomalazide tutulan beyaz cevher alanının genişliği ile klinik tablonun ağırlığı ilişkilidir. Periventriküler beyaz cevher daha çok motor fonksiyonları ilgilendirdiği için motor defisit PVL'de en sık görülen tablodur; görme defekti, apne, bradikardi, nöbet ise diğer karşılaşılan durumlardır.

Periventriküler lökomalazi erken dönemde bulgu vermeyebilir bu yüzden riskli bebekler yakın ve dikkatli takip edilmelidir(114). Prematürite ve VLBW en önemli risk faktörü olmakla beraber prematüre ikiz ya da üçüzlerin prematüre tekiz bebeklerden daha fazla PVL riski taşıdığını gösteren çalışmalar da vardır(115).

2.1.11 TRAP Sendromu(Twin Reverse Arterial Perfusion): Monozigotik çoğul gebeliklerin %1'inde görülen TRAPs , 1/35.000 gebelikte görülür(116,117). İkiz bir gebelikte aradaki vasküler anastomozlar sayesinde diğer ikizden gelen kan akımı ile beslenen akardiyak parazit bir fetus varlığı durumudur(117). Akardiyak fetus her zaman kaybedilir, ikiz eşi için ise mortalite %50- 75'tir(118). İkizden ikize transfüzyon sendromunun (TTTS) bir formu olduğu düşünülür. Donör fetus, akardiyak olan ikiz eşinin de dolaşımını sürdürdüğü için kardiyovasküler sistemi aşırı çalışmak zorunda kalır(119). Donör fetusun yaşatılabilmesi için erken tespit, intrauterin müdahale ve yakın takip gerekir(119,120).

2.1.12 NEK(Nekrotizan Enterokolit): Nekrotizan Enterokolit (NEK) yenidoğanda özellikle prematürelde görülen önemli bir morbidite mortalite sebebidir(121,122). Prematürite, mama ile beslenme, perinatal asfiksi, intestinal iskemi, immatür intestinal sistem, bakteriyel translokasyon ve sepsis NEK etiolojisinde yer alır(122,123). Prematürite NEK için temel risk faktörüdür, term bebeklerde nadiren görülür(124). Prematüritenin çoğul gebeliklerde sık olması nedeni ile NEK sıklığının da fazla olması beklenir. Klinik tablo gastrointestinal ve sistemik bulgularla karışıktır. İlerlemiş olgularda hasta kaybedilebilir(125). Sınıflandırmada modifiye BELL evrelemesi kullanılır.

Tablo 1.4: NEK Evrelemesi

Evre	Sistemik bulgular	GIS bulguları	Radyolojik bulgular
1A	Hipotermi, apne, bradikardi, letarji	Batın distansiyonu, dışkıda gizli kan pozitifliği	Normal ya da ileus bulguları
1B	1A ile aynı sistemik bulgular	Dışkıda makroskopik/gross kan	1A ile benzer radyolojik bulgular
2A	1A ile aynı sistemik bulgular	Batın distansiyonu	Pnömatozis intestinalis
2B	Metabolik asidoz, trombositopeni	İleus	1A ile benzer radyolojik bulgular
3A	Hipotansiyon, ağır apne, miksed asidoz, DIC, nötropeni	Peritonit	1A ile benzer radyolojik bulgular
3B	3A ile aynı sistemik bulgular	3A ile aynı GIS bulguları	Pnömoperitoneum

2.1.13 YGT(Yenidoğanın Geçici Takipnesi): Fetal dönemde sıvı ile dolu akciğerlerden doğumdan sonraki 2-6 saatte bu sıvının tamamı atılmış olur. Akciğer sıvısının atılımı doğumdan önce başlar; doğum eylemi başlamadan önce yaklaşık 2/3'ü atılmış olur. Doğum eylemi sırasında salınan katekolaminler fetal akciğer sıvısının yapımını azalttığı gibi emilimini de artırır; bu yüzden doğum eylemi başlamadan yapılan elektif sezaryenlerde bu sıvının atılımı bozulur. Fetal akciğer sıvısının atılımı bozulursa akciğerlerde ventilasyon bozulur ve bebek solunum sıkıntısı çeker. Yenidoğanda bu klinik tablo yenidoğanın geçici takipnesi (YGT) olarak adlandırılır(126). Çoğul gebeliklerde sezaryen sıklığı tekillere göre daha fazladır bu yüzden çoğul gebelik sonucu doğan bebeklerde de YGT'nin daha sık görülmesi beklenir. Yenidoğanın geçici takipnesinin önemli bir sebebi de asfiksidir. Asfiksi kapiller permeabilitenin artışına ve intravasküler alandan fetal akciğer sıvısına proteinlerin sızmasına neden olur; bu durum akciğerlerdeki sıvının emilimini bozar ve bebekte YGT görülebilir(126). Yenidoğanın geçici takipnesi olgularının çoğu ilk 48 saatte düzelir, nadiren 1 haftaya kadar uzar; akciğer morbiditesine sebep olmaz(127).

2.1.14 YÜT (Yardımcı Üreme Teknolojileri): Fertilizasyonun laboratuvar ortamında sperm ve ovumun birleştirilmesi sonucu olmasıdır. Dünyada ilk YÜT bebeği 1981’de İngiltere’de doğmuştur. Türkiye’de ise YÜT sonucu doğum ilk kez 1989’da gerçekleşmiştir. Artık günümüzde tüm gebeliklerin %1-4’ünü YÜT sonucu oluşan gebelikler oluşturmaktadır(128). IVF (In Vitro Fertilization), ICSI (IntraCytoplazmik Sperm Injection), PGT (Preimplantasyon Genetik Tanı), taze donmuş embriyo transferi ve donör oositi ile yapılan IVF günümüzde yardımcı üreme teknolojileridir. Günümüzde YÜT sonucu doğan bebekler için artmış morbidite ve mortaliteden bahsedilmektedir(11,12). Çünkü YÜT sonucu çoğul gebelik sıklığı fazladır; bu yüzden de morbidite ve mortalitenin önemli bir kısmından sorumlu olan prematürite ve düşük doğum ağırlığı riski YÜT bebeklerinde daha fazladır(11). Yardımcı üreme tekniği sonucu oluşan gebeliklerin %50’si çoğul gebeliktir, ikiz ve üçüz gebelik riski spontan gebeliklere oranla arttığı gibi; monozigotik ikiz gebelik riski de 4-10 kat artar(11,128). Artmış monozigosite de artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir(11,129). Yardımcı üreme tekniği tipinin de morbidite üzerinde etkili olduğu sanılmaktadır. İn vitro fertilizasyon (İVF) tekil gebeliklerde prematürite riski artmış iken ICSI sonrası ikizlerde de ölüm doğum ve IUGR riski daha fazla bulunmuştur(130).

2.1.15 İkiz Eşinin Ölümü: Çoğul gebeliklerde fetustan birinin kaybedilmesi sıkça karşılaşılan diğer fetustan mortalite ve morbiditesini artıran ve en sık birinci trimesterde görülen bir durumdur. İlk trimesterde oluşan kayıplar genellikle bulgu vermez ve bu durum vanishing twin olarak adlandırılır(122). En sık kayıp birinci trimesterde olmakla birlikte bu dönemdeki kayıplar sağ kalanın seyrini etkilemez. Daha ileri gebelik haftalarındaki kayıplar ise sağ kalan fetusta da mortalite ve morbiditeyi artırır. Özellikle gebelik monokoryonik ise ikiz eşinin ölümü sağ kalan fetus için morbidite ve mortaliteyi artırır. Sağ kalan fetusta en sık etkilenen santral sinir sistemidir(131). Daha önceden fark edilmeden ilk trimesterde olan fetal kayıplar artık USG’nin yaygınlaşmasıyla tespit edilebilir olmuştur(26). Erken dönemde olan kayıpların sağ kalan fetusta prognozu etkilemediği düşünülmeyle beraber ikiz eşi 20 haftanın altında iken ölenlerle 20’nci haftadan sonra ölenleri karşılaştıran bir çalışmada her iki grup için de CP riski artmış olarak bulunmuştur(26). Özellikle monokoryonik gebeliklerde ikiz eşlerinden birinin kaybedilmesi sık görülür(22). İkiz eşlerinden birinin intrauterin ölümü ölen fetustan dolaşıma salına tromboplastin nedeni ile maternal DIC riski yaratır(26). Bu durumda annenin fibrin yıkım ürünleri ve fibrinojen düzeyi de yakın takip edilmelidir(26).

2.2 Denver 2

Gelişimsel tarama testleri, normalden sapmaların tespiti ve gelişimin izlenmesi için kullanılır. Denver 2 gelişimsel tarama testi de bu amaçla eskiden beri kullanılan Denver Gelişimsel Tarama Testi (DGTT)'nin ayrıntılı biçimidir. Çocuklarda rutin fizik muayene kontrollerinde gelişimi doğru değerlendirme ve sapmaları tespit etmek güçtür. İlk kez 1967'de Frankenburg ve Dodds tarafından yayınlanan DGTT, 1990'da aynı kişiler tarafından gözden geçirilmiş ve Denver 2 oluşturulmuştur. Türkiye'de ilk kez 1982'de Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bölümü'nde Kalbiye Yalaz ve Shirley Epir tarafından standardize edilmiştir. 1996'da Kalbiye Yalaz ve Banu Anlar, 2009'da ise Kalbiye Yalaz, Banu Anlar ve Birgül Bayoğlu tarafından Türkiye standardizasyonu yeniden yapılmış ve Denver 2 adıyla tüm ülkede kullanıma sunulmuştur.

Ek 1: Denver 2 Gelişimsel Tarama Testi uygulayıcı eğitim kitapçığı

Denver 2, 0-6 yaş arasındaki çocuklara uygulanabilmektedir. Belirti göstermeyen gelişimsel sorunların tespiti, kuşkulu durumların nesnel değerlendirilebilmesi ve gelişimsel açıında risk taşıyan çocukların izleminde kullanılabilir. Çocuğun yaşına uygun becerilerini değerlendiren bu test zeka testi değildir ve tanı testi olarak kullanılamaz. Ayrıca gelecekteki uyumsal ya da zihinsel yeteneği tahmin etmek için uygulanamaz. Çocuğun yaşıtı ile karşılaştırılmasında kullanılmalıdır, daha sonraki gelişimini tahmin etmede kullanılmamalıdır. Denver 2 gelişimsel tarama testinde çocuk gelişimi aşağıdaki 4 alanda değerlendirilir:

1. Kişisel-Sosyal: Kişilerle iletişim kurma, bireysel ihtiyaçlarını karşılayabilme.
2. İnce Motor-Uyumsal: El-göz koordinasyonu, cisimleri kullanabilme, sorun çözme.
3. Dil: İşitme, anlama, dili kullanma.
4. Kaba motor: Oturma, yürüme, zıplama ve genel olarak hareket yeteneği.

Ek 2: Denver 2 uygulama formu

American Pediatri Akademisi tüm pediatristlere sağlam çocuk izleminde 9, 18, 24, ve 30'uncu aylarda gelişimsel değerlendirme testi uygulanmasını önermektedir(132). Çünkü çocuklar arasında gelişimsel gerilik oranı %16-18 iken bu çocukların sadece %20-30'u erken tanı alabilmektedir(133). Büyük bir kısmı okula başladıktan sonra öğretmenleri tarafından yönlendirilir. Oysa gelişimsel tarama testleri ile gelişimsel gerilik açısından riskli çocukların

tespiti, ileri tetkik ihtiyacının ya da gelişimsel destek programlarına ihtiyacı erken yaşta tespit edilirse kısa ve uzun dönemde daha etkili olduğu bilinmektedir(132,134). Prematürelerle yapılmış çalışmalarda sadece 2 yaş altında değil, 2'nci ve 4'üncü yaşlarda da yaşlarına göre gelişim becerilerinde geriliğin devam ettiği bildirilmektedir(135). Preterm bebeklerde yenidoğan döneminde hiçbir komplikasyon görülmesi bile 2 yaş nörogelişimsel değerlendirmesinde gerilik riskinin arttığını belirten çalışmalar da vardır(136). Çoğul gebeliklerde de preterm doğumların sıklığı arttığı için nörogelişimsel gerilik riskinin de artmış olduğu düşünülür ancak preterm ikizlerle preterm tekizlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada da haftadan bağımsız olarak ikiz olmanın kötü nörogelişim için risk faktörü olduğu görülmüştür(44, 137).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi Kadın Doğum Departmanında 01.01.2008 – 30.06.2013 tarihleri arasında çoğul gebelik sonucu ölü ya da canlı doğan bebekler toplandı. Çoğul gebelik sonucu ölü/canlı doğan ya da abortus olmuş toplam 488 hasta belirlendi. Bu bebeklerin antenatal izlem bilgileri, doğum bilgileri, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı olup olmadığı, aldıkları tedaviler ve sebepleri, taburculuk sonrası izlemlerinde ortaya çıkan durumlar retrospektif olarak belirlendi. Çocuğunu hastanemizde dünyaya getirmiş bu ailelere ulaşılarak hayatta olanların şu anki mevcut sağlık durumları ile ilgili sözel bilgiler alındı. Bu hastaların şu anki nörogelişimlerini değerlendirmede Denver 2 gelişim testi yapılması planlandı. Gelişimsel değerlendirme için test seçilirken çalışmaya aldığımız hasta grubunun hepsine uygulanabilmesi, izlemlerde kullanılacak bir test olması, hastanemizde uygulanabilmesinden dolayı, Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalından Uzman Dr. Psikolog Tülay Keskin Çalık'ın bilgi ve önerilerine başvurularak Denver 2 testi ile değerlendirme yapılmasına karar verildi. Testin tarafımızdan objektif yapılabilmesi için Gelişimsel Çocuk Nörolojisi Derneği tarafından düzenlenen Uygulayıcı Eğitim Kurslarından eğitim alındı.

Kurs sonrası testi uygulamak için ailelerle görüşerek randevu tarihleri belirlendi. Ailelere Denver 2 gelişimsel tarama testinin ne olduğu, nasıl ve neden yapılacağı, çoğul gebelik sonucu doğan bebeklerin neden böyle bir teste tabii tutulmak istendiği anlatıldı. Çocuğuna bu testi yaptırmak istediğini ifade eden ailelerle kendilerine uygun tarihler belirlenerek test randevuları verildi. Çocukların randevuları planlanırken rutin kontrol ya da herhangi bir sağlık problemi nedeni ile olan takipleri eş zamanlı tarihler ayarlandı. Hastaların Denver 2 testi yapıldı, sonuç hakkında bilgi ve öneriler anlatıldı. Komplike ya da şüphede kalınan vakalarda Uzm. Dr. Psikolog Tülay Keskin Çalık'a hastalar refere edildi. Test sonucu patolojik olan hastalar Çocuk Nöroloji ve Çocuk Psikiyatri bölümlerine yönlendirildi. Özel eğitim ihtiyacı olduğu düşünülen vakalar da olduğu görüldü ve bu hastalara özel eğitim raporu çıkarılmasıyla ilgili bilgilendirme yapıldı.

Veri toplanması aşamasında hastanemizde Ocak 2008 ve Haziran 2013 yılları arasındaki tüm canlı ve ölü doğumlar İstatistik Departmanının yardımı ile toparlandı ve bunların içinden çoğul gebelik sonucu doğan ya da ölenler seçildi. Ayrıca bu bebeklerin annelerinin de isim ve hasta numaraları kaydedildi. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nin kayıtlarından da hastanemizde yatan ve çoğul gebelik sonucu doğmuş bebeklerin listesi alındı. Bu hastalardan dış merkezde doğduktan sonra hastanemize sevk edilmiş olanlar çıkarıldı. Hastaların hastane

bilgisayar sistemindeki ve dosyasındaki veriler toparlandı; ayrıca hastaların her birinin maternal bilgilerine de Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından tutulan izlem ve doğum notlarından ulaşıldı. Hastaların ve annelerinin verileri toplandıktan sonra SPSS 15.0 for Windows programında analiz edildi.

Çalışmamızın istatistiği için tanımlayıcı analizler ve sayımla belirtilen verilen karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Ortalamalarda normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Normal dağılıma uyan ortalamaları karşılaştırmak için student t-testi, normal dağılıma uymayan ortalamaları karşılaştırmak için Mann Whitney U testi kullanıldı. Üçlü grupların karşılaştırmasında normal dağılıma uyanlar için tek yönlü varyans analizi, normal dağılıma uymayanlar için Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. Bu iki test ile üçlü gruplar arasında fark tespit edildi ise Bonferoni düzeltmeli Mann Whitney U testi ile aradaki farkın hangi gruptan kaynaklandığı bulunmaya çalışıldı. Anormal Denver sonuçlarını karşılaştırmalarda anlamlı olarak artırdığı tespit edilen değişkenler lojistik regresyon ile analiz edildi.

Çalışmaya dahil edilecek hastalar belirlenirken hastanemizde doğduktan sonra yoğun bakım ihtiyacı olmuş ya da olmamış tüm bebeklerin dahil edilmesi, dış merkezlerde doğup hastanemize sevk edilen çoğul gebelik sonucu doğmuş bebeklerin ise çalışma dışında bırakılması kararlaştırıldı. Hastanemizde doğduktan sonra Yenidoğan Yoğun Bakım ihtiyacı olmuş ancak hastanemiz ünitesinde yer olmadığı için sevk edilmek zorunda kalmış hastaların sadece maternal verileri ve daha sonraki sağlık durumu ile ilgili aileden alınan bilgiler toparlandı. İkiz eşi dış merkeze sevk edilse de kendisi hastanemizde kalan bebekler ya da intrauterin ikiz eşi ölen ya da abortus olan bebekler de çalışmaya dahil edildi. Daha sonra hastanemize takiplerine gelmemiş olan aileler ile Denver 2 testi hakkında bilgi verilmesi için görüşüldüğünde bebeklerin hastanemizden taburcu olduktan sonraki gelişimi, sağlık problemleri, yaşı geldiyse kreş ya da okula başlayıp başlamadığı ve okul başarıları ile ilgili görüşüldü. Veri toplama aşamasında en büyük sıkıntı 2008 ve 2009 yılları başta olmak üzere düzenli yazılmamış klinik seyir, ameliyat notları, doğum bilgileri sebebi ile yaşanmıştır. Geçmişten günümüze yaklaştıkça bilgisayar kayıtlarının daha düzenli ve eksiksiz tutulduğu görülmüştür. Yine daha sık eski yıllarda olmak üzere hasta dosyalarının arşivde bulunamaması da çalışmayı zorlaştıran unsurlardandır.

Gebelik haftası (gestasyonel yaş) SAT biliniyorsa SAT'a göre; bilinmiyorsa Kadın Doğum Departmanı'nca yapılan USG değerlendirmesine göre belirlenmiştir. Gebelik takiplerinden annenin graviditesi, paritesi, doğumdaki anne yaşı, kullanılmışsa yardımcı üreme tekniği (YÜT) çeşidi, annenin kronik ya da gebelikteki sağlık problemleri, kan grubu, steroid ve

tokolitik ihtiyacı olup olmadığı, doğum şekli, doğum notundaki Apgar skoru gibi verilere ulaşıldı. Apgar skoru bebeğin kendi dosyası ya da elektronik sistem verilerinden elde edildi. Eğer bebeklerin notları arasında yoksa annelerinin bilgilerine bakılarak doğum notundaki Apgar skoru kaydedildi. Bebeğin notları ile annenin doğum bilgileri arasında Apgar skoru konusunda uygunsuzluk varsa bebeğin dosyasında yazan değerler gerçek kabul edildi. Annenin kan grubu Rh(-) iken baba Rh(+) ise Rh uygunsuzluğu açısından bebeğin kan grubu ve D. Coombs sonuçlarına göre anneye Rhogam yapılması ve bebeğin Rh uygunsuzluğu tanısına karar verildi. Bebeklerin kord kan gazı değerleri, yoğun bakım ihtiyacı duyup duymadığı, yoğun bakıma yatış tanıları, yatışındaki hemoglobin (Hb) ve hematokrit (Htc), kalsiyum değerleri, yatışı boyunca bakılan en yüksek total bilirubin değeri, neonatal sepsis ya da nazokomiyal sepsis varlığı ve etkeni, izleminde karşılaşılan sorunlar, TPN ihtiyacı ve süresi, eritrosit transfüzyonu gerekip gerekmediği ve sayısı, hastaların yatışı sırasında surfaktan ihtiyacı olduysa sayısı kaydedildi. İntrakranyal kanama, BPD, ROP gelişip gelişmediği ve evreleri not edildi. Eğer ölüm gerçekleşti ise sebebi kaydedildi ve perinatal, neonatal ayırımı yapıldı. Tabuculuktan önce işitme testi yapılıp yapılmadığı ve sonucu, neonatal TSH değeri, taburculuk sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. ay kontrollerindeki durumları belirlendi. Hastanede ya da taburculuk sonrası tespit edilmiş anomalileri olup olmadığı araştırıldı. Telefon görüşmelerinde ailelerin verdiği bilgiler son durum bilgileri olarak not edildi. Denver 2 testi için geldiler ise testin uygulandığı tarihteki yaşı ve test sonucu kaydedildi.

Doğum ağırlıkları arasında %15'ten fazla fark olması diskordans olarak kabul edildi. Üçüz ya da daha fazla gebeliklerde ise en ağır ile en küçük bebeğin kilosu arasındaki farka bakıldı.

Doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşa göre Lubchenco eğrisinden yararlanarak hastalar SGA(Small for Gestational Age), AGA(Appropriate for Gestational Age), LGA(Large for Gestational Age) olarak ayrıldı. Doğum ağırlığı

1. 1000 gramın altında: Aşırı düşük doğum ağırlığı (VLBW)
2. 1000-1500 gram arasında: Çok düşük doğum ağırlığı
3. 1501-2500 gram arasında: Düşük doğum ağırlığı olarak adlandırıldı

Gestasyonel yaşı 37 haftanın altında olanlar prematüre olarak kabul edilirken 32 haftanın altındakiler ileri derece preterm olarak kabul edildi.

Yatışı sırasında ya da yatışı boyunca 40'ın altında ölçülmüş glikoz değerleri hipoglisemi olarak kaydedildi.

Hemoglobin değerinin gestasyonel yaşa göre ortalama değerinin 2 standart sapma altında olması anemi olarak tanımlandı. Polisitemi ise hematokrit değerinin %65'in üzerinde

olması olarak belirlendi. Hastaların anemi, polisitemi, sepsis gibi sebeplerle yapılan transfüzyon sayıları, exchange ihtiyacı olup olmadığı ve sayısı kaydedildi.

TTTS antenatal USG ile tanı konulur.

Koriyoamnionit annede ateşe ek olarak

1. Uterin hassasiyet
2. Pürülan amniyon mayii gelişi
3. Fetal ya da maternal taşikardi durumlarından 2 tanesi varsa tanı alır

Erken membran rüptürü, doğum eyleminden en az 1 saat öncesinde amnion zarının yırtılması olarak tanımlanır ve hastalar EMR tanısını bu tanımlamaya göre alırlar. EMR, TTTS, koriyoamnionit gibi maternal durumlar Kadın Doğum departmanınca tanı koyulmaktadır. Doğum sırasında ya da sonrasındaki bulgularla pediatristler de bu tanıları destekleyici bilgiler sunabilirler.

Antenatal USG takibinde gebelik haftasına göre beklenen büyüme potansiyelini yakalayamamış bebekler IUGR olarak adlandırılır. İntrauterin büyüme geriliği tanısı da yine Kadın Doğum departmanınca koyulmaktadır ancak bebeklerin doğum ağırlıkları bu tanıyı desteklemelidir.

Polihidramnios, oligohidramnios, maternal üriner enfeksiyon tanıları da Kadın Doğum departmanınca konulmaktadır.

Polihidramniosis antenatal USG izlemlerinde amniotik sıvı miktarının 2 lt'den ya da amniotik indeksin 25 cm'den fazla olması olarak kabul edilir. Antenatal USG izlemlerinde amniotik sıvı miktarı 400 ml'den ya da amniotik indeks 5 cm'den az ise oligohidramniosis olarak kabul edilir.

Maternal üriner enfeksiyon için altın standard idrar kültürüdür. Rutin izlemde tüm gebelere 12-16'ncı haftada idrar kültürü yapılır.

Çalışmamızda maternal anemi tanısı için annelerin doğumdan önce bakılan en son Hb değerleri baz alınmıştır. Hemoglobün 11g/dl altında olması anemi olarak kabul edilmiştir.

Sepsis tanısı Töllner skorlamasına göre konuldu(144).

Tablo 2.0: Töllner Skorlaması

Puan	0	1	2	3
Deri renginde değişiklik	Yok		Orta	Belirgin*
Periferik dolaşım boz.	Yok		Bozuk	Belirgin
Hipotoni	Yok	Orta	Belirgin	
Bradikardi	Yok	Var		
Apne	Yok	Var		
Respiratuvar distres	Yok	Var		
Hepatomegali	Yok	> 4 cm		
GİS bulgusu	Yok	Var		
Lökosit sayısı	Normal	Lökositoz		Lökopeni
Sola kayma	Yok		Orta	Belirgin
Trombositopeni	Yok		Var	
Metabolik asidoz (pH)	Normal	> 7.2	< 7.2	
* 4 puan verilir.				
Toplam puan				
5-10 Sepsis olasılığı				
> 10 Sepsis				

Sepsis tanısı sırasında alınan kültürlerinde üreme varsa kültür pozitif sepsis, üreme yoksa klinik sepsis olarak adlandırıldı.

Respiratuvar distress (RDS) tanısı kliniğimizde solunum sıkıntısı olan bebeklerde akciğer grafisi bulguları ve kan gazı beraber değerlendirilerek konulmakta ve ortalama alveolar basıncı (MAP) 7'nin üzerinde olanlara surfaktan uygulanmaktadır.

Yenidoğanın geçici takipnesi (YGT) tanısı da yine klinik ve radyolojik bulgulara birlikte bakılarak konulmaktadır.

Postnatal 28 günden fazla oksijen desteği ihtiyacı olanlara BPD tanısı konulmuştur(35).

Prematüre apnesi bir dışlama tanısıdır yani apnesi olan bir prematürede diğer sebepler dışlandıktan sonra prematüre apnesi tanısı konulur. Yirmi saniyeden uzun süreli yada 20 saniyeden kısa ancak siyanoz/bradikardinin eşlik ettiği solunum durması apne olarak kabul edilmiştir

Kliniğimizde ROP taraması için Amerikan Pediatri Akademisinin kriterleri kullanılmaktadır(139).

32 haftanın ya da 1500 gramın altında doğan yenidoğanlara intrakranyal kanama açısından TFUSG yapılmaktadır. En sık görülen İKK tipi İVK (intraventriküler kanama)dır. İVK USG bulgularına göre evrelendirilir(Tablo 1.3).

NEC tanısı ve evrelemesi için Bell sınıflaması kullanılmaktadır(Tablo 1.4).

Perinatal ölüm (ICD-10): 500 g ve üzerinde doğan, doğum ağırlığı bilinmiyorsa tamamlanmış 22 hafta ve üzerindeki, her ikisi de bilinmiyorsa baş-topuk ölçümü 25 cm ve üzerindeki bebekler ile doğumdan sonraki ilk 7 gün içinde ölen bebekleri kapsar olarak kabul edildi(140).Doğumdan sonraki ilk 7 gün erken neonatal dönem, 28 gün ise neonatal dönem olarak tanımlandı(140).

Bebek ölümü için ilk 1 yaşta olan ölümler kabul edilmiştir.

Ölüm hızları hesaplanırken aşağıdaki formüller kullanıldı (WHO):

Toplam Doğum Sayısı: (Canlı doğum sayısı)+(Ölü doğum sayısı)

Ölü Doğum Hızı: [(Ölü doğum sayısı)x1000]/(Toplam doğum sayısı)

Erken Neonatal Mortalite Hızı: [(Erken Neonatal Ölüm Sayısı)x1000] / (Canlı Doğum Sayısı)

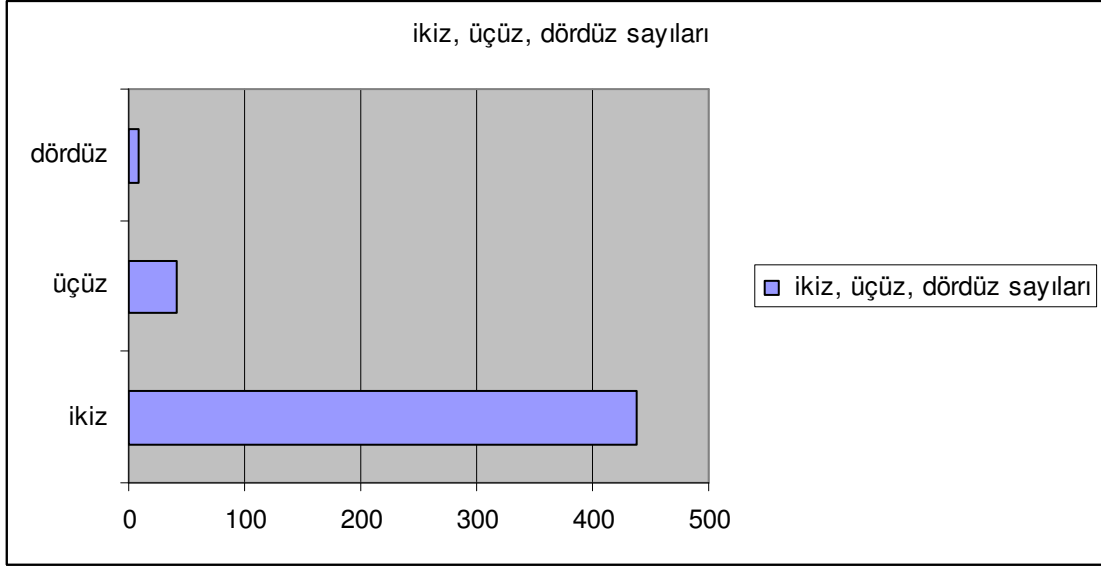
Perinatal Mortalite Hızı: [(Ölü Doğum Sayısı)+(Erken Neonatal Ölüm Sayısı) x 1000] / (Toplam Doğum Sayısı) (140)

Fetal ölüm (ICD-10), doğumda solunum, kalp atımı ve hareket gibi hiçbir canlılık belirtisinin bulunmadığı durumlar için kullanıldı(140).

Denver 2 testi 6 yıl 6 aya kadar uygulanan bir test olduğu için 2008’de doğan bebeklerin test sırasında 6,5 yaşı geçme ihtimaline karşı doğum tarihi daha eski olan hastalara test tarihi belirlenirken öncelik tanınmıştır ve hastalara 6 yıl 6 ay dolmadan önce test uygulanmıştır. Sadece testi uygulatmak istemeyen ailelerin çocuklarına ya da başka bir yere taşınmak gibi gerekçelerle gelemeyeceklerini ifade edenlerin çocuklarına test uygulanamadı. Toplamda 151 (%30,94) hastaya Denver 2 testi uygulandı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 488 hastanın ve annelerinin verilerini topladık, Dördüz olan 8 (%1,6) bebek, üçüz olan 42 bebek (%8,6) mevcuttu, 438 bebek (%89,8) ise ikiz gebelik sonucu doğmuştu.



Şekil 2.0: İkiz, üçüz, dördüz hasta sayıları

Tablo 3.0: İkiz/üçüz/dördüz sayıları

Fetus sayısı	Sayı	Yüzde (%)
İkiz	438	89,8
Üçüz	42	8,6
Dördüz	8	1,6
Toplam	488	100.0

Hastalardan 151'ine (%30,9) Denver 2 gelişimsel tarama testini uyguladık. Testi uygulama sırasında en küçük hasta yaşı 14 ay, en büyük hasta yaşı 78 ay idi. Test uyguladığımız hastaların ortalama yaşı $52,16 \pm 17,54$ ay, ortanca yaş 51 ay idi.

Hastalardan 479'unun (%98,1) cinsiyeti ile ilgili verileri mevcuttu, 239'u (%49,3) erkek(E), 240'ı (%49,2) kız (K) cinsiyette idi. Erkek/Kız oranı 0,99 idi. Cinsiyeti bilinmeyen 9 bebek (%1,8) vardı, bu hastalardan 3'ü (%0,6) abortus olmuştu, 3'ü (%0,6) ölü doğan hastalardı ve 3'ü (%0,6) de canlı doğmuş ancak dosyasında cinsiyeti ile ilgili veri olmayan hastalardı. Çalışmamızda ortalama gestasyonel yaş $33,4 \pm 3,5$ (23-40) hafta bulundu. Ortalama

doğum ağırlığı 2021±649 (520-4040) g bulundu. Normal spontan vajinal yol ile doğan hasta sayısı 52 (%10,6) iken, sezeryan ile doğan hasta sayısı 436 (%89,4) bulundu. Spontan gebelik sonucu doğan hasta sayısı 246 (%50,4) iken, YÜT sonucu doğan hasta sayısı 242 (%49,6) idi.

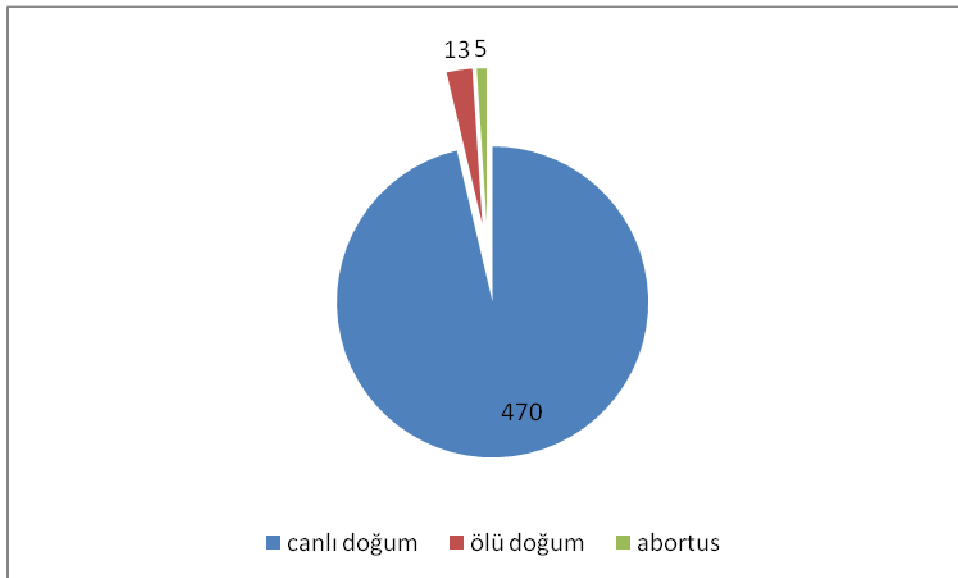
Tablo 3.1: Hastaların cinsiyetleri

Cinsiyet	Sayı	Yüzde (%)
Erkek	239	49,0
Kız	240	49,2
Cinsiyeti bilinmeyen	9	1,8
Toplam	488	100

Hastalardan 13'ü (%2,7) ölü doğmuş 5'i (%1) abortus olmuş 470'i (%96,3) canlı doğmuştu. Canlı doğum oranımız %96,3 idi. Toplam doğum sayısı 483 idi. Ölü doğum hızı %037 olarak bulundu.

Tablo 3.2: Çoğul gebeliklerde ölü doğum, canlı doğum ve abortus oranları

	Sayı	Yüzde (%)
Abortus	5	1,0
Canlı doğum	470	96,3
Ölü doğum	13	2,7
Toplam	488	100



Şekil 2.1: Hastaların canlı doğum, ölü doğum ve abortus sayıları

Yıllara göre ölü doğum ve abortus sayılarına bakıldığında, toplamda abortus olan 5 hastamızın 3'ü 2008'de ikisi ise 2011'de idi. Ölü doğan 13 hasta vardı, bunların dördü 2008'de, ikisi 2009'da, ikisi 2010'da, dördü 2011'de, biri 2013'te idi. 2012'de çoğul gebelik sonucu ölü doğan yoktu. Ölü doğum ve abortus açısından yıllara göre dağılımda istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Yıllara göre toplam çoğul gebelik sonucu doğumların dağılımına bakıldığında 2010'dan sonraki azalma dikkat çekici idi.

Tablo 3.3: Abortus, ölü doğum ve canlı doğumların yıllara göre dağılımı

Yıllar	Doğum			Toplam
	Abortus	Canlı doğum	Ölü doğum	
2013	0	37	1	38
2012	0	74	0	74
2011	2	69	4	75
2010	0	107	2	109
2009	0	86	2	88
2008	3	97	4	104
Toplam	5	470	13	488

Ölü doğum ve abortuslarda üreme tekniği oranlarına bakıldığında ölü doğmuş ya da abortus ile sonuçlanmış 18 hastamız vardı, bunların %50'si YÜT sonrası gebelik ürünü iken %50'si spontan gebelik ürünü idi. Abortus olanların 3'ü (%60) YÜT kullanılarak, ölü doğanların da 6'sı (46,2) YÜT kullanılarak oluşmuş gebeliklerdi. YÜT ya da spontan yolla doğanlar arasında abortus ve ölü doğum oranları yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,59$). Hastanemizde YÜT sonucu doğanlarda artmış fetal mortalite tespit edilmese de bu hastalar da hastanede yatış süresinde uzama, prematürite ve şiddetinde artış, düşük doğum ağırlığı oranlarında artış görülmekteydi.

Tablo 3.4: Ölü doğan ve abortuslarda üreme tekniği

Üreme tekniği	Abortus	Ölü doğum	Toplam
Spontan	2 %40,0	7 %60,0	9 %100,0
YÜT	3 %53,8	6 %46,2	9 %100,0
Toplam	5 %50,0	13 %50,0	18 %100,0

(Pearson Ki-Kare p=0,59)

Canlı doğanların 410'unun (%87,2) hastanemiz yenidoğan yoğun bakım servisine yatırışı yapılmıştı. Canlı doğan hastalardan biri (%0,2) 24 hafta 550 gram doğan bir bebek idi ve doğum odasında exitus olmuştu. Canlı doğanlardan 56 bebek (%11,9) anne yanında izlenmiş ve anne yanından taburcu olmuştu. Canlı doğanlardan 3 bebek (%0,6) yenidoğan yoğun bakım ihtiyaçları olup hastanemiz yenidoğan servisinde yer olmadığı için başka bir merkeze sevk edilmişti, 410 bebek (%87,3) ise hastanemiz yenidoğan yoğun bakım servisine yatırılmışlardı.

Tablo 3.5: Canlı doğan hastaların yattığı servisler

Canlı doğan hastalar	İzlendikleri servisler	Yüzde (%)
Hastanemizin yenidoğan yoğun bakım servisine yatan	410	87,3
Doğum odasında exitus olan	1	0,2
Anne yanında izlenen	56	11,9
Başka merkezin yenidoğan yoğun bakımına sevk edilen	3	0,6
Toplam	470	100,0

Yenidoğan servisine yatan 410 hastadan 3'ü (%0,7) hastane içinde başka bir servise devredilmiş, 5'i (%1,2) teknik yetersizliklerden dolayı ileri tetkik ve tedavi için başka bir merkeze sevk edilmişti. Bir hasta (%0,2) ise aile isteği ile başka bir merkeze sevk edilmişti. Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım servisinde takip ve tedavileri devam ettirilen 401 hasta (%97,9) olmuş, bunların 30'u (%7,3) yatırışı sırasında exitus olmuştu. Yoğun bakıma yatanlardan 371 bebek (%90,3) taburcu olmuştu. Taburcu olan hastalardan sadece biri (%0,2) taburculuk sonrası evde ölmüş, birinin (%0,2) ise 9 aylıkken (düzeltilmiş yaş) gastrostomiden

kaçak sonrası sepsis nedeni ile çocuk yoğun bakıma yatış ihtiyacı gelişmişti ve bu hasta kaybedilmişti. Yenidoğan yoğun bakımdan taburcu olan hastalardan geriye kalan 369 hastanın (%99,6) 178'i (%48) hiç takibe gelmemişti.

Tablo 3.6: Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım servisine yatan hastaların seyirleri

Sonuç	Sayı	Yüzde (%)
Ailenin isteği ile bir başka merkeze sevk	1	0,2
İleri tetkik ve tedavi için bir başka merkeze sevk	5	1,2
Hastane içinde başka bir servise devir	3	0,7
Exitus	30	7,3
Taburcu	371	90,3
Toplam	410	100,0

Yenidoğan servisinde izlenirken exitus olan 30 hasta vardı. Bunların 28'i (%93,4) ilk 1 haftada, biri (%3,3) 10'uncu günde ve biri (%3,3) de 43'üncü günde exitus olmuştu. Canlı doğanlar içinde yenidoğan yoğun bakıma çıkamadan doğumhane exitus olan 1 bebek (%0,2) vardı. Yenidoğandan taburcu olanlardan 2 bebek (%0,5) ilk 1 yılda ölmüştü. Toplamda canlı doğduktan sonra ölen 33 hasta (%0,7) vardı.

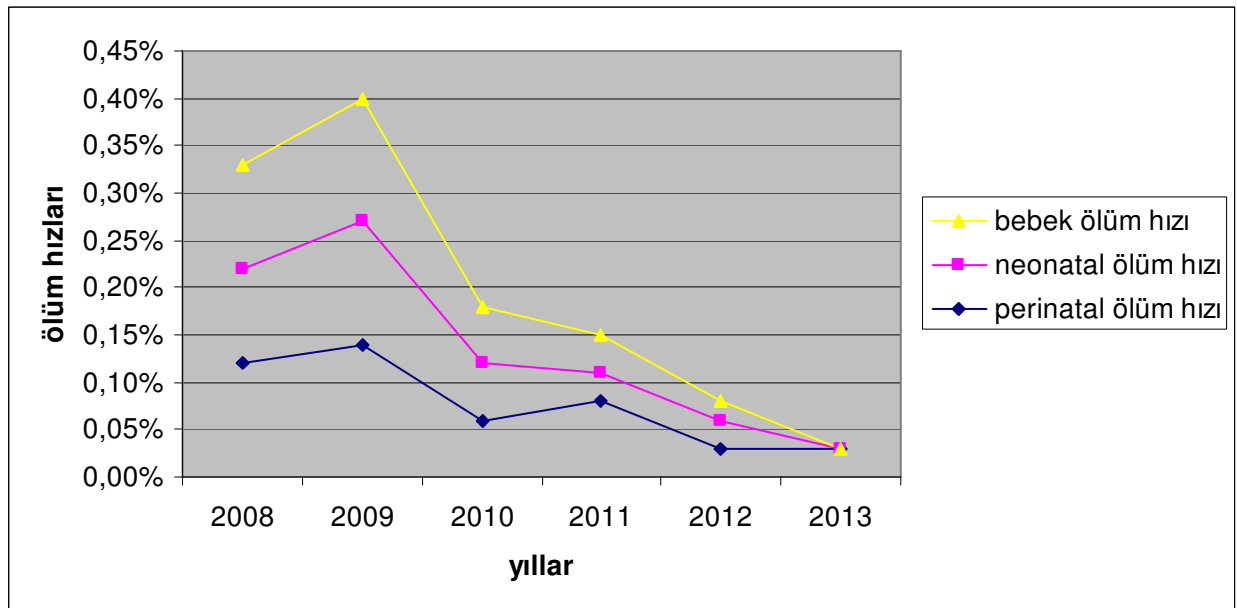
Tablo 3.7: Canlı doğduktan sonra exitus olan hastalar

	Sayı	Oran (%)
Doğum odasında ex olan	1	3
İlk 1 haftada ex olan	28	85
Yenidoğan servisinde >1 haftada ex olan	2	6
Yenidoğandan taburcu olduktan sonra ilk 1 yılda ex olan	2	6
Toplam	33	100

Hastaların öldükleri günler belirlenerek neonatal, perinatal ve bebek ölüm hızları hesaplandı. Abortus olan hastalardan hepsi 20 hafta altında olduğu için perinatal mortalite hesaplanırken dikkate alınmadı. Ölü doğan 13 hasta (%2,6) ve ilk 1 haftada exitus olan 28 hasta (%5,7) perinatal mortaliteyi oluşturuyordu. Perinatal ölüm hızı %0,84 bulundu. Yenidoğan servisinde ilk 1 hafta dışında kaybedilen 2 hastanın (%0,4) biri neonatal dönemde ölmüştü, toplamda neonatal dönemde ölen 29 hasta (%5,9) vardı. Neonatal ölüm hızı %0,61 bulundu. Canlı doğduktan sonra ilk 1 yılda kaybedilen hasta toplamı 33 (%6,7) idi ve çoğul gebelik sonucu canlı doğan 470 hasta (%96,3) için bebek ölüm hızı %0,70 bulundu.

Tablo 3.8: Fetus sayısına göre abortus ve ölü doğum sıklığı

Fetus sayısı	Abortus	Ölü doğum	Toplam
İkiz	5 %33,3	10 %66,6	15 %100,0
Üçüz	0 %0,00	1 %100,0	1 %100,0
Dördüz	0 %100,0	2 %100,0	2 %100,0
Toplam	5 %27,8	13 %72,2	18 %100,0



Şekil 2.2: Yıllara göre mortaliteler

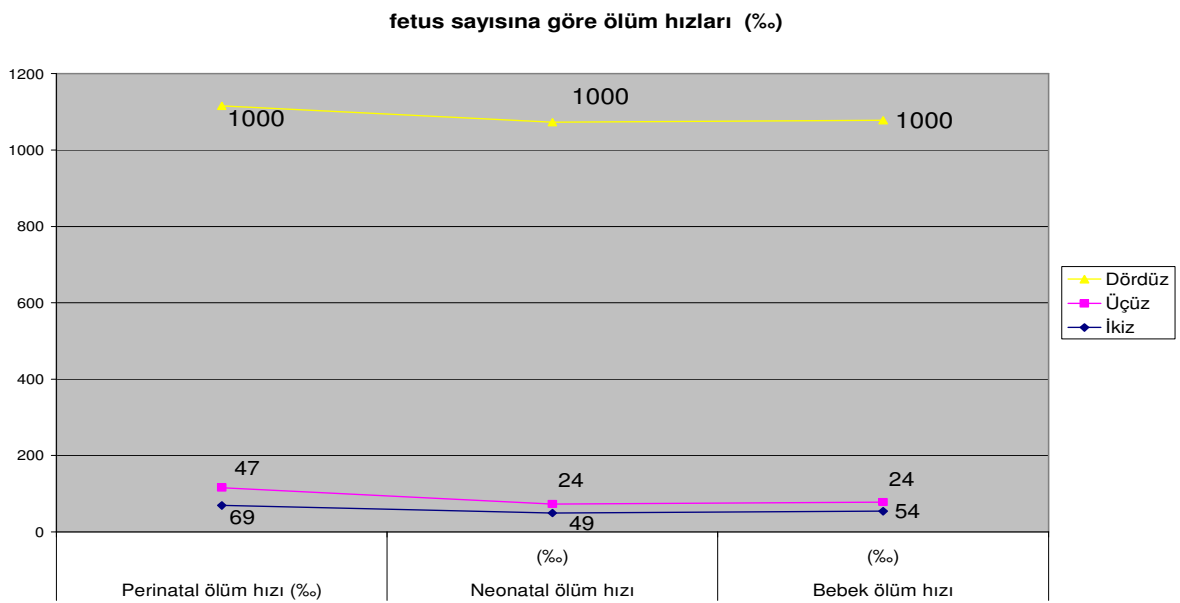
Perinatal dönem, neonatal dönem ve ilk 1 yılda ölen hastalar için ölüm hızları yıllar içinde azalmakta idi.

Tablo 3.9: Yıllara göre mortaliteler

Yıllar	Mortaliteler		
	Perinatal ölüm hızı (‰)	Neonatal ölüm hızı (‰)	Bebek ölüm hızı (‰)
2013 (ilk 6 ay)	27	0	0
2012	27	27	27
2011	82	29	43
2010	64	46	56
2009	147	127	127
2008	128	103	113

Tablo 3.10: Fetus sayısına göre mortaliteler

Fetus sayısı	Perinatal ölüm hızı (‰)	Neonatal ölüm hızı (‰)	Bebek ölüm hızı (‰)
İkiz	69	49	54
Üçüz	47	24	24
Dördüz	1000	1000	1000



Şekil 2.3: Fetus sayısına göre ölüm hızları

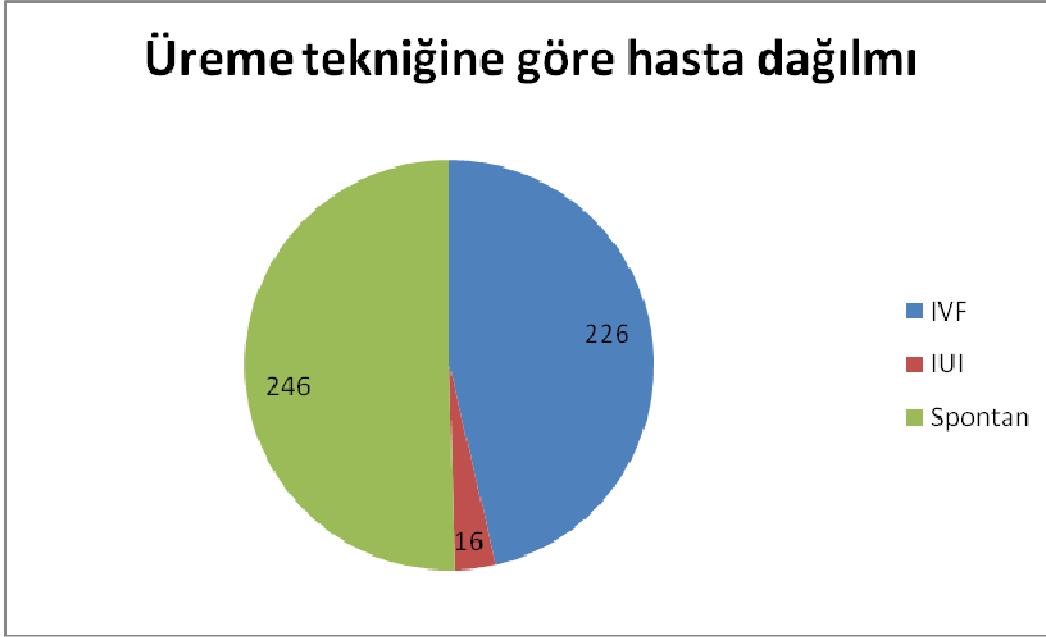
Yenidoğan yoğun bakımda yatanların içinde ailesinin isteği ile başka bir merkeze sevk olan 1 hasta (%0,2) vardı. Bu hasta 36 hafta 2540 gram C/S ile doğmuş, yenidoğan yoğun bakım ve ventilatör ihtiyacı olmuş, servisimizde 5 gün izlendikten sonra sevk edilmiş bir hasta idi. Bu hasta daha sonra hastanemize herhangi bir sebeple gelmemişti. Bu hastanın ikiz eşi 1900 gram doğmuş, yenidoğan yoğun bakıma yatmış ancak ventilatör ihtiyacı olmamıştı. İkiz eşi 8 gün yenidoğan servisinde izlendikten sonra taburcu olmuştu, ikiz eşi de hasta gibi taburculuk sonrası herhangi bir sebeple hastanemize başvurmamıştı. Bu iki hasta da Denver 2 testi uygulaması için geldiler, test sırasında 78 aylık idiler ve tüm gelişim basamaklarında yaşlıları ile uyumlu bulundular.

Yenidoğan servisine yatanların içinde başka servise nakledilen hastalardan 1'i (%0,2) omfalosel nedeni ile çocuk cerrahisi servisine nakledilmişti. Bu hasta 32 hafta 4 günlük 1750 gram spontan ikiz gebelik sonucu doğmuştu ve 68 gün yenidoğan servisinde yattıktan sonra çocuk cerrahisine operasyon için devredilmişti. Daha sonra hasta 1 yaşına kadar çocuk cerrahisine kontrollerine gelmişti ancak 1 yaşından sonra izlemlerine gelmemişti. Bu hastanın ve ikiz eşinin Denver 2 testi aile gelemeyeceğini ifade ettiği için yapılamadı. Yenidoğan servisinde yattıktan sonra hastane içinde başka bir merkeze sevk edilen diğer 2 hastadan (%0,4) 1'i beyin cerrahisi servisine devredilen bir hasta idi. Bu hasta 25 hafta ve 950 gram doğmuş, ikiz eşi ile beraber yenidoğan yoğun bakım servisine yatırılmış ve ikiz eşi 8'inci günde exitus olmuştu. Hastaya RDS nedeni ile surfaktan uygulanmış ve ventilatörde izlenmişti, izleminde TFUSG de IVK tespit edilmiş, baş çevresinde artış olması nedeni ile yapılan beyin cerrahisi değerlendirmesinde V/P şant takılması kararlaştırılıp beyin cerrahi servisine devredilmişti. Hasta daha sonra hastanemiz nöroloji polikliniğinde ve FTR polikliniğinde CP tanısı ile izlemlerine devam etmiştir. Yenidoğanda izlenirken başka bir servise devredilen diğer hasta ise 38 hafta 2550 gram spontan ikiz gebelik sonucu doğmuş, antenatal tanısı olmayan hasta takipne yaptığı için yenidoğan servisine yatırıldığında fark edilen izole özefagus atrezisi nedeni ile çocuk cerrahisi servisine devredilmişti. Bu hasta daha sonra 9 aylıkken gastrostomiden kaçak sonrası sepsis nedeni ile yoğun bakımda izlenirken exitus olmuştu. Hastanın ikiz eşinde tespit edilmiş bir anomali yoktu, yenidoğanın geçici takipnesi tanısı ile 3 gün yenidoğan servisinde izlendikten sonra taburcu edilmişti.

Hastalar üreme tekniğine göre değerlendirildiğine 226 hasta (%46,3) IVF, 16 hasta (%3,3) IUI sonucu doğmuşlardı. Kalan hastalardan 246'sı (%50,4) spontan gebelik sonucu doğmuştu.

Tablo 3.11: Hastaların üreme tekniğine göre dağılımı

Üreme tekniği	Sayı	Yüzde (%)
IVF	226	46,3
IUI	16	3,3
Spontan	246	50,4
Toplam	488	100,0



Şekil 2.4: Üreme tekniğine göre hasta dağılımı

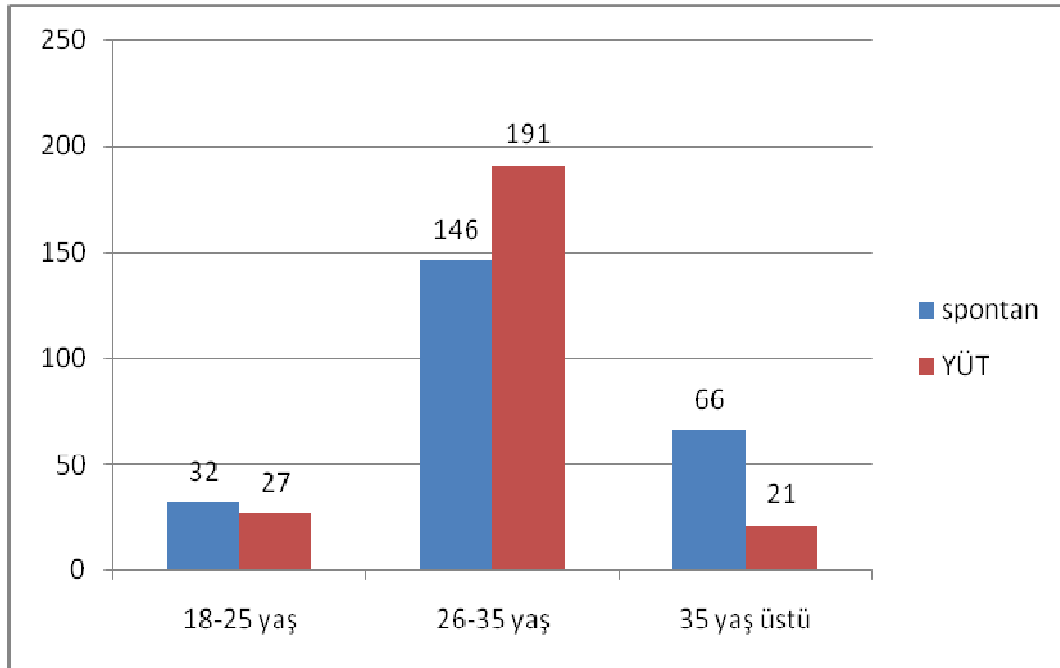
Hastanemizde çoğul gebelik sonucu doğan hastaların %50,4 ü spontan gebelik sonucu doğmuştur.

Hastaların ortalama anne yaşı $29,55 \pm 4,97$ (18-46) yıl bulundu. Anne yaşlarına göre gruplara ayrılarak bu gruplar arasında üreme tekniğine bakıldığında YÜT oranı en çok 25– 35 yaş aralığında idi. Grup 1 için 18-25 yaş, grup 2 için 26-35, grup 3 için 35 yaş üstü sınır kabul edilerek yapılan değerlendirmede spontan yollarla çoğul gebelik sonrası doğumlar 18-25 yaş ve 35 yaş üstü aralığında daha fazla idi. Özellikle 35 yaş üstündeki çoğul gebelik sonucu doğan bebeklerin %75,9'u spontan gebelik ürünü idi.

Tablo 3.12: Üreme tekniğine göre anne yaşları

Üreme tekniği	Anne yaşı			Toplam
	18-25	26-35	>35	
Spontan	32 %13,0	148 %60,2	66 %26,8	246 %100,0
YÜT	27 %11,2	193 %80,1	21 %8,7	241 %100,0
Toplam	59 %12,1	341 %70,0	87 %17,9	487 %100,0

Spontan gebelik sonucu doğanlarda ortalama maternal yaş $28,61 \pm 5,51$ (18-42) bulunurken, YÜT sonucu doğan grupta ortalama maternal yaş $30,5 \pm 4,11$ (21-46) bulundu. YÜT sonucu doğanlardaki artmış maternal yaş istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0,000$).



Şekil 2.5: Anne yaşı gruplarına göre üreme tekniği

Hastaların Denver sonuçlarının anne yaşlarına göre değerlendirilmesi için, hastalar annelerinin yaşlarına göre 3 gruba ayrıldı. Grup 1 için 18-24 yaşlar, grup 2 için 25-35 yaşlar, grup 3 için 35-45 yaşlar sınır kabul edildi. Tüm gelişim basamakları yaşlıları ile uyumlu yani Denver sonucu normal olan hastaların sayısı 84 (%55,6) idi ve bunların %69,0 u grup 2'de idi. Anne yaşı arttıkça herhangi bir gelişim basamağında gerilik ile karşılaşma oranında artış

yoktu. Denver sonucu normal olanlarda ortalama maternal yaş 31,09±4,56 (22-38) yıl bulunurken, Denver sonucu anormal olanlarda ortalama maternal yaş 30,07±5,36 (19-46) yıl bulundu. Denver sonucuna göre ayrılan gruplar arasında ortalama maternal yaş yönünden anlamlı bulunmadı (p=0,074).

Anne yaş gruplarına göre üreme tekniği sıklığının değişmesi nedeni ile yaş grupları arasında Denver sonuçlarındaki oran farkının YÜT ya da spontan gebelik ürünü olmakla ilişkisini inceledik. Denver uygulanan 151 hastanın 66'sı (%43,7) IVF sonrası gebelik ürünü idi ve bu hastaların 34'ünde (%51,5) tüm gelişim basamakları yaşı ile uyumlu idi. Denver uygulanan hastalarda IUI sonucu doğanların sayısı 7 (%4,6) idi ve bunların da 5'i (%71,4) tüm gelişim basamaklarında yaşlıları ile uyumlu idi. Spontan gebelik sonucu doğanlardan 78'ine (%31,7) Denver testi uygulanabilmişti ve bunların da 45'inin (%57,7) test sonucu normaldi. IVF ve IUI sonucu olanlara YÜT adı altında toplanarak spontan gebelik sonucu doğanlarla Denver sonucu yönünden karşılaştırıldı. YÜT sonucu doğanlarda anormal Denver oranı %46,5 iken, spontan gebelik sonucu doğanlarda anormal Denver oranı %43,4 idi ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi(p=0,59). Spontan gebelik sonucu doğanlarda daha iyi nörogelişimsel sonuçlar bulamadık.

Tablo 3.13: Yardımcı Üreme tekniği/Spontan – Denver ilişkisi

Üreme tekniği	Denver anormal	Denver normal	Toplam
YÜT	34 %46,5	39 %53,5	73 %100,0
Spontan	33 %43,4	45 %56,6	78 %100,0
Toplam	67 %44,9	84 %55,1	151 %100,0

(Pearson Ki-Kare p=0,59)

Yardımcı üreme tekniği kullanımının anne yaşından bağımsız olarak gelişim üzerine etkisi olabileceği düşünülerek anne yaşı 26-35 yaş arasında olan hastalarda üreme tekniği ile Denver sonuçları karşılaştırıldı. Bu yaş grubunda spontan gebelik sonucu doğan bebeklerde normal bir gelişimsel değerlendirme oranı %64,0 iken YÜT sonucu doğanlarda %53,1 bulundu. Toplamda hastaların %70'inin maternal yaşı 26-35 yaş aralığında olduğu gibi Denver uygulanan hastaların da %65,5'i bu yaş aralığında idi. Maternal yaşı 26-35 aralığında olan tüm hastalarda YÜT oranı %56,6 iken, Denver uygulananlarda YÜT sonucu doğum

oranı %48,3 bulundu. Maternal yaşı 26-35 aralığında olanlardan 99 hastaya (%29) Denver uygulanmıştı ve bunların 57'si (%57,5) YÜT sonucu doğmuştu. YÜT sonucu doğanlarda anormal Denver oranını daha yüksek bulduk ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,269$).

Tablo 3.14: Maternal yaşı 26-35 yaş aralığında olanların üreme tekniğine göre Denver sonuçları

Üreme tekniği	Denver anormal	Denver normal	Toplam
YÜT	23 %46,9	26 %53,1	49 %100,0
Spontan	18 %36,0	32 %64,0	50 %100,0
Toplam	41 %41,4	58 %58,6	99 %100,0

(Pearson Ki-Kare $p=0,269$)

Aynı değerlendirme anne yaşı 18-25 yaş arasında olan ve 35 yaş üzerinde olan gruplar için de yapıldı. Maternal yaşı 35'in üstünde olan hastalardan 21'ine (%24,1) Denver uygulandı. Bunlardan 13'ü (%61,9) spontan gebelik sonucu, 8'i (%38,1) YÜT sonrası gebelik sonucu doğmuştu. YÜT sonucu doğan bu 8 hastanın 7'si (%87,5) yaşlıları ile uyumlu gelişimsel becerileri kazanmışlardı. Yine bu maternal yaş aralığında spontan gebelik sonucu doğan ve Denver uygulanan 13 hastanın 7'sinin (%53,8) test sonucu normaldi. Maternal yaşı 35 yaş üstü olan hastalarda üreme tekniklerine göre yapılan bu gruplamada Denver sonucu yönünden gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,112$).

Maternal yaşı 18-25 yaş aralığında olan hastalardan 31'ine (%52,5) Denver uygulandı. Bu 31 hastanın 15'i (%48,4) spontan, 16'sı (%51,6) YÜT sonrası gebelik sonucu doğmuştu. Spontan gebelik sonucu doğan bu 15 hastanın 6'sının (%40,0) Denver sonucu normal iken, 9'unun (%60,0) en az bir gelişimsel basamakta gecikmesi vardı. YÜT sonucu doğan ve Denver uygulanan 16 hastanın 6'sının (%37,5) Denver sonucu normal iken 10'unun (%62,5) Denver sonucu normal değildi. Bu maternal yaş aralığında spontan gebelik sonucu doğanlarda normal Denver sonucu oranı daha fazla olmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,886$).

Hastaların 436'sı (%89,3) C/S ile doğmuş, 52'si (%10,7) NSVY ile doğmuştu ve 2 hastada (%0,4) doğum travması öyküsü vardı. Doğum travması olan hastalar C/S ile

doğmuşlardı. Doğduğunda kordon dolanması tespit edilen hasta sayısı 7 (%1,4) idi, bunların 5'inde (%71,4) 1 kez kordon dolanması varken, 2'sinde (%28,6) 2 kez kordon dolanması vardı. Kordon dolanması olan hastalardan sadece 1'inin (%14,2) koryonisite ve amnionisite ile ilgili verisi mevcuttu, bu hasta 1 kez kord dolanması olan dikoryonik diamiyotik gebelik sonucu doğmuş ve ikiz eşinde kord dolanması olmayan bir hasta idi.

Tablo 3.15: Koryonisite ve amnionisite

Amnionisite	Koryonisite		Toplam
	Monokoryonik	Dikoryonik	
Monoamniotik	4 %100,0	0 %0,00	4 %100,0
Diamniotik	10 %22,7	34 %77,3	44 %100,0
Toplam	14 %29,2	34 %70,8	48 %100,0

Koryonisite ve amnionisite ile ilgili verilerine ulaşılabilen hasta sayısı 48 (%9,8) idi. Diamniotik olduğu bilinen 10 hasta (%0,2) daha vardı ancak koryonisite ile ilgili bilgi verilmediği için Tablo 3.15 'de yer alamadılar.

En erken doğan hasta 23 haftalık iken en geç doğan 40 haftalıktı, ortalama gestasyonel yaş $33,4 \pm 3,5$ hafta bulundu. Hastalardan sadece 1'inin (%0,02) abortus tarihi ile bilgiye ulaşamadı diğer 487 (%98,8) hasta gestasyonel yaşına göre gruplandırıldı. Gestasyonel yaşı 37 hafta ve üzerinde olanlar Grup 1'e, 32 hafta ve üzerinde ancak 37 hafta altında olanlar Grup 2'ye, 32 hafta altında olanlar Grup 3'e dahil edildi.

Miad doğan hasta sayısı sadece 71 (%14,5) iken, hastaların %60,9'u 32 hafta ve üzerinde ancak 37 hafta altında olan grupta idi. Toplamda prematüre doğan hasta sayısı 416 (%85,3) idi ve bunların 119'u (%24,4) 32 haftanın altında olan prematürelerdi.

Tablo 3.16: Hastaların doğum haftasına göre dağılımı

Gestasyonel yaş grubu	Sayı	Yüzde (%)
37 hafta ve üzeri	71	14,5
32–37 hafta arası	297	60,9
32 hafta altı	119	24,4
Bilinmeyen	1	0,2
Toplam	488	100



Şekil 2.6: Hastaların doğum haftasına göre dağılımı

Miadında doğan 71 hastanın 35'inde (%49,2) yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı gelişmişti. Miad doğan hastaların arasında hastaneye yatanların %68,5'inde (24 hasta) yatış tanılarında en az biri SGA idi. Miad doğup sadece SGA tanısı ile Yenidoğan Yoğun Bakım'a yatırılan 20 hasta (%57,1) vardı. Miad doğanlarda ikinci en sık yatış nedeni YGT idi. Miad doğan hastaların 7'si (%9,8) YGT tanısı ile Yenidoğan Yoğun Bakım'a yatırılmıştı, bu hastalar miad doğup yoğun bakımda izlenenlerin %20'si idi.

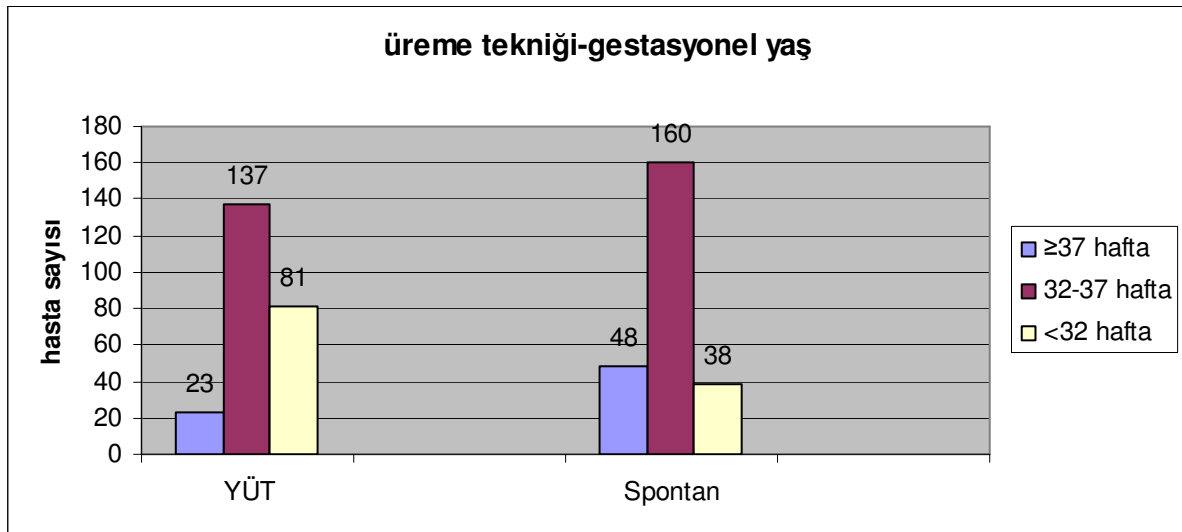
Prematüre doğum üzerine üreme tekniğinin etkisi olabileceği düşünülerek yapılan karşılaştırma 483 hasta (%98,9) üzerinden yapıldı çünkü 4 hastanın (%0,8) üreme tekniği ile ilgili, 1 hastanın (%0,3) ise abortus olduğu için gestasyonel yaş ile ilgili veri yoktu. Prematürite oranı IVF için %90,3 ve IUI için %87,5 bulunurken, spontan gebelik sonucu doğanlarda bu oran %80,5 bulundu. Miad yani 37 hafta ve üzerinde doğan 71 hastanın 48'i (%67) spontan gebelik sonucu dünyaya gelmişti. Spontan gebelik sonucu doğan bebeklerin

%80,5'i 37 hafta altında idi. YÜT sonucu doğan bebeklerin %9,6'sı miad doğmuştu ve %90,4'ü 37 hafta altında doğmuştu. Üreme tekniğini IVF ile IUI olarak ayırmadan YÜT ve spontan olarak gestasyonel yaş yönünden yapılan karşılaştırmada YÜT grubunda ortalama gestasyonel yaş $32,59 \pm 3,57$ (23-38) hafta, spontan grupta $34,17 \pm 3,36$ (23-40) hafta bulundu. Spontan gebelik ile YÜT arasındaki ortalama gestasyonel yaş farkı anlamlı idi ($p=0,00$).

Tablo 3.17: Yardımcı Üreme Tekniği- Gestasyonel yaş

Üreme tekniği	Gestasyonel yaş			Toplam
	≥ 37 hafta	32-37 hafta	< 32 hafta	
YÜT	23 (%9,6)	137 (%57,4)	81 (%33,0)	239 (%100,0)
Spontan	48 (%19,6)	160 (%64,7)	38 (%15,5)	244 (%100,0)
Toplam	71 (%14,6)	297 (%61,0)	119 (%24,2)	487 (%100,0)

Ortalama gestasyonel yaş IUI sonucu doğanlarda ise $32,23 \pm 3,22$ (28-37) hafta bulundu. Yardımcı üreme tekniği kullanılanlar IVF ve IUI olarak ayrıldığında IUI ile IVF arasında ortalama gestasyonel yaş yönünden yapılan karşılaştırmada ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,539$). Spontan gebelik sonucu doğanlarla IUI sonucu doğanlar arasındaki gestasyonel yaş farkı da istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0,011$).



Şekil 2.7: Üreme tekniğine göre gestasyonel yaş

Tablo 3.18: Üreme tekniği – matürite ilişkisi

Üreme tekniği	Prematüre (<37hafta)	Miad (≥37hafta)	Toplam
YÜT	218 %90,5	23 %9,5	246 %100
Spontan	198 %80,5	48 %19,5	241 %100
Toplam	416 %85,4	71 %14,6	487 %100

(Pearson Ki-Kare p=0,002)

Spontan gebelik sonucu doğanlarda ortalama gestasyonel yaş daha yüksek bulunduğu gibi miad doğum oranları da spontanlarda %19,5 iken, YÜT sonucu doğanlarda %9,5 bulundu. Yardımcı üreme tekniği kullanılan grupta artan prematürite oranları istatistiksel açıdan anlamlı idi (p=0,002).

Prematüritenin şiddeti üzerine üreme tekniğinin etkisini değerlendirmek için prematüreler 32 hafta ve üstü olanlar grup 1, 32 hafta altı olanlar grup 2 olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Spontan gebelik sonucu doğan prematüre bebeklerde 32 hafta ve üzerinde olanların oranı %80,6 iken, IVF sonucu doğanlarda %64,9 ve IUI sonucu doğanlarda %42,9 bulundu. Spontan gebelik sonucu doğan prematürelerin %80,6'sı (160 hasta) 32 hafta ve üzerinde iken IVF sonucu doğanların %64,9'u 32 hafta ve üzerinde idi. Spontan ve IVF grubu arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p=0,00). Prematürelerden IUI sonucu doğan grupta ise 32 hafta ve üzerinde olanların oranı %42,9 idi. Spontan gebelik sonucu doğmuş prematürlerle IUI sonucu doğmuş prematürler karşılaştırıldığında IUI grubundaki prematüritenin şiddetindeki artış da istatistiksel açıdan anlamlı idi (p=0,004).

Tablo 3.19: Üreme tekniği – prematüritenin şiddeti ilişkisi

Üreme tekniği	Prematüre (<37 hafta) doğanlar		Toplam
	≥32 hafta	<32 hafta	
IUI	6 %42,9	8 %57,1	14 (%100)
IVF	131 %64,9	73 %35,1	204 (%100)
Spontan	160 %80,6	38 %19,4	198 (%100)
Toplam	297 %71,6	119 %28,4	416 (%100)

*(IVF-Spontan) p=0,000

*(IUI-Spontan) p=0,004

*(IVF-IUI) p=0,110

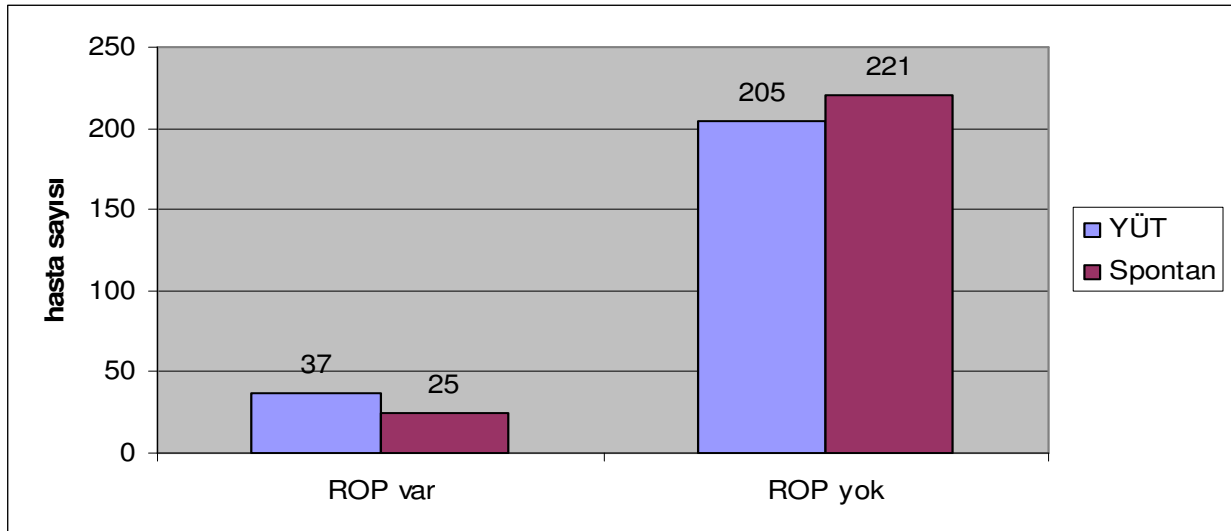
Yardımcı üreme tekniği kullanılanlar kendi içinde prematüritenin şiddeti açısından karşılaştırıldığında IUI grubunda 32 hafta altı doğanların oranı %57,1 bulunurken, IVF grubunda %35,1 bulunmuştu; aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p= 0,110).

IVF ve IUI birlikte YÜT olarak değerlendirildiğinde spontan gebelik sonucu doğan bebeklerde 32 hafta altında prematürite oranı %19,4 bulunurken, YÜT sonucu doğanlarda bu oran %37,1 bulundu. Spontan gebelik sonucu doğanlarla YÜT sonucu doğanlar arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı idi (p=0.00). Bu da YÜT sonucu doğanlarda prematüritenin şiddetinde de artış olduğunu göstermekte idi.

Tablo 3.20: Spontan/Yardımcı Üreme Tekniği odds ratio

Klinik özellikler ve eşlik eden morbiditeler	Üreme tekniği		Odds ratio (YÜT/Spontan)	95 CI
	YÜT	Spontan		
Prematüre doğum(%)	90,5	80,5	2,298*	1,348-3,915
DDA(%)	76,9	73,4	1,208	0,799-1,828
BPD(%)	3,3	1,2	0,361	0,095-1,378
RDS(%)	%11,6	9,8	0,826	0,464-1,471
ROP(%)	15,3	10,2	0,627	0,365-1,708
Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı(%)	86,4	82,9	0,767	0,467-1,258
Anormal Denver(%)	%46,6	42,3	0,841	0,442-1,600
TTTS(%)	1,7	4,1	0,397	0,123-1,282
EMR(%)	19,5	20,7	0,926	0,595-1,443
Ventilatör ihtiyacı(%)	38,0	30,1	0,701	0,481-1,022
IKK(%)	5,8	3,7	0,618	0,263-1,457
Erken prematürite(<32 hafta)(%)	37,2	19,2	2,489*	1,591-3,896

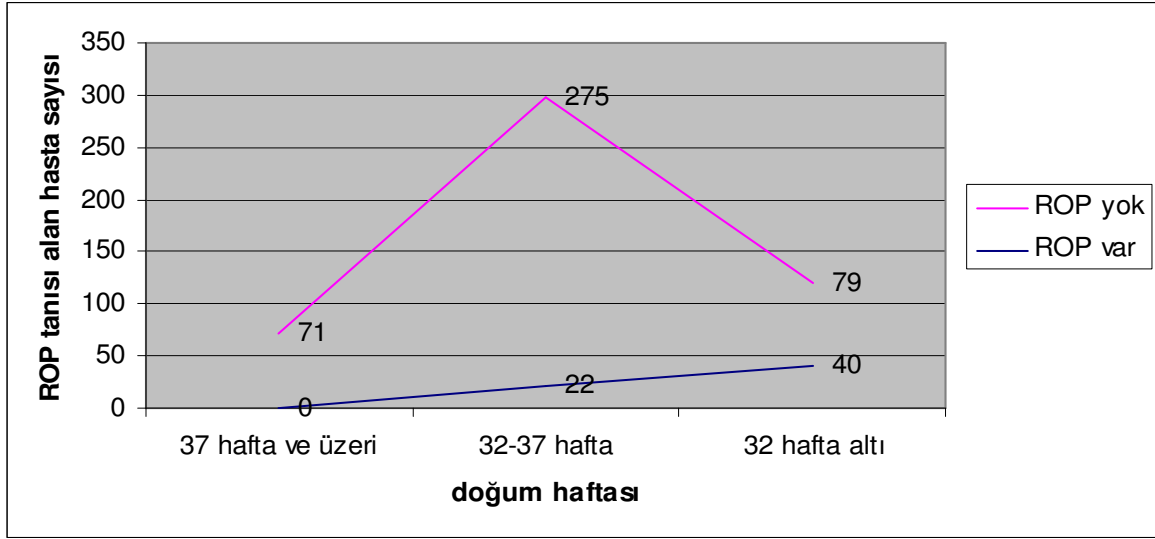
(* : p<0,05)



Şekil 2.8: Üreme tekniği ROP ilişkisi

*(p>0,05)

YÜT sonucu doğan hastaların ROP oranı (%15,3), spontan gruptaki ROP oranından (%10,2) daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,889$).



Şekil 2.9: Doğum haftasına göre ROP sıklığı

Miadında doğan hastaların hiçbirinde ROP yoktu. Prematüre doğan hastalarda ise ROP oranı %14,9 bulundu. Miad doğanlar ile prematürelere ROP sıklığı yönünden karşılaştırıldığında prematürlerdeki ROP sıklığı artışı istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0,00$). ROP olan grupta ortalama gestasyonel yaş $30,31\pm 2,56$ (26-36) hafta iken, ROP olmayanlarda ortalama gestasyonel yaş $33,84\pm 3,47$ (23-40) hafta bulundu. ROP olanlar ile olmayanlar arasındaki ortalama gestasyonel yaş yönünden yapılan karşılaştırmada da istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı($p=0,000$)

Prematürünün gelişimsel değerlendirme sonucunu etkileyebileceği düşünülerek gestasyonel yaşlara göre ayrılan grupların Denver sonuçları karşılaştırıldı. Hastalar 37 hafta ve üzeri doğanlar, 37 hafta altı ancak 32 hafta ve üzerinde doğanlar, 32 hafta altında doğanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Denver 2 gelişimsel tarama testinde tüm gelişim basamakları yaşları ile uyumlu olanlar Denver sonucu normal olarak kabul edildi, en az bir alanda geriliği olanlar ise Denver sonucu anormal olarak değerlendirildi.

Tablo 3.21: Gestasyonel yaş – Denver sonucu ilişkisi

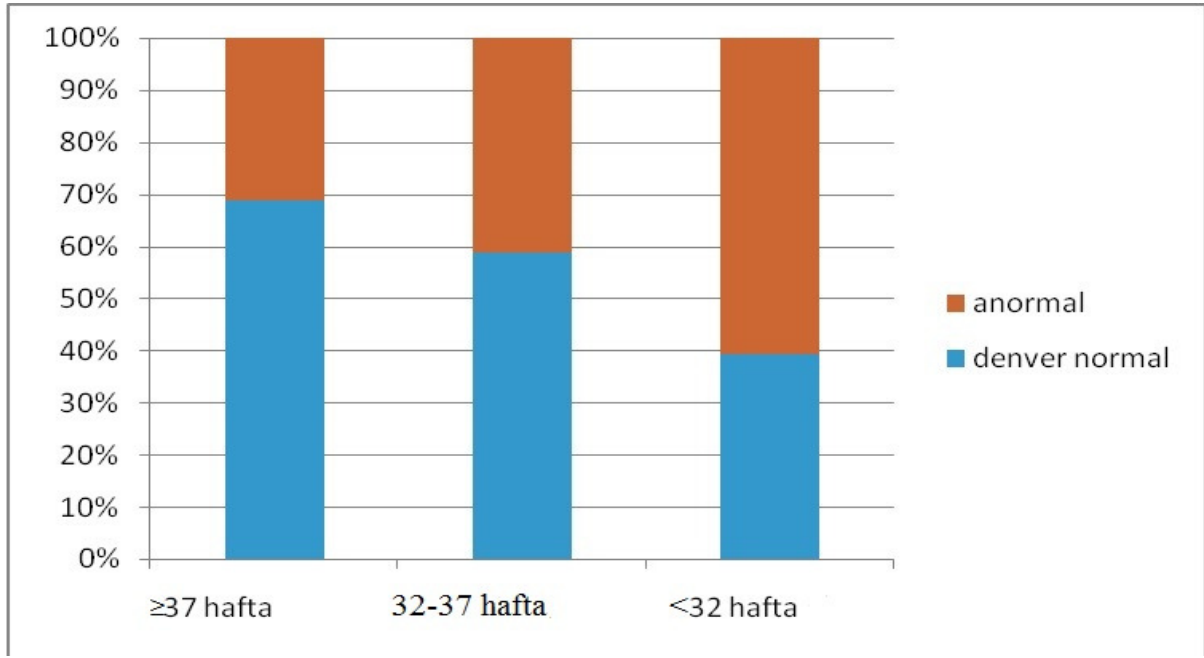
Gestasyonel yaş	Denver sonucu		Toplam
	Anormal	Normal	
≥37 hafta (Grup 1)	5 %31,2	11 %68,8	16 %100,0
32-37 hafta (Grup 2)	42 %41,2	60 %58,8	102 %100,0
<32 hafta (Grup 3)	20 %60,6	13 %39,4	33 %100,0
Toplam	67 %44,4	84 %55,6	151 %100,0

*(1-2) p=0,451

*(2-3) P=0,052

*(1-3) P=0,054

Denver uygulanan hastaların %55,6'sı yaşlıları ile uyumlu gelişimsel becerileri kazanmıştı. Hastaların %44,4'ünde ise en az bir gelişimsel basamakta gerilik vardı. Denver uygulanan hastaların 16'sı (%10,5) miad doğmuştu ve miad doğan bu hastalarda anormal Denver oranı %31,2 bulundu. 37 hafta altında ancak 32 hafta ve üzerinde doğan hastalar Denver uygulananların %67,6'sını oluşturuyordu, bu grupta ise anormal Denver oranı %41,2 bulundu. Hastalardan 32 hafta altında doğmuş olanlardan 33'üne (%21,9) Denver uygulanmıştı ve bu grupta anormal Denver oranı %60,6 idi. Denver sonucu normal olanlarda miad doğum oranı %13,1 iken anormal Denver sonucu olan grupta miad doğum oranı %7,4 bulundu. Denver sonucuna göre ayrılan gruplarda Denver normal olanlarda miad doğum oranındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi(p=0,264).



Şekil 2.10: Gestasyonel yaş grubu Denver sonucu

Denver normal olan grupta ortalama gestasyonel yaş $33,95 \pm 2,66$ (27-38) hafta, Denver anormal olan grupta ortalama gestasyonel yaş $32,82 \pm 3,36$ (26-40) hafta bulundu. Denver anormal olan grupta ortalama gestasyonel yaştaki azalma istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0,011$). Prematürelere 32 hafta altındaki grupta normal Denver oranı %39,4 iken, 32 hafta üzerinde olanlarda normal Denver oranı %58,8 bulundu. Normal Denver oranında 32 hafta altında azalma olması istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0,05$). Denver normal ve anormal olanlarda ortalama istatistiksel açıdan anlamlı yaş farkı varken ve Denver uygulanan prematürelere 32 hafta altında olanlarda normal Denver oranlarında anlamlı azalma var iken miad doğanlarla prematürler arasında Denver sonucu yönünden anlamlı fark bulunamaması miad gruptaki hasta sayısının az olmasına bağlandı.

Annelerin kan gruplarına bakıldığında en sık A Rh(+) kan grubu ile karşılaşılmaktaydı, 10 hastanın maternal kan grubu ile ilgili bilgiye ulaşılamazken %42,4'ü A Rh(+) idi. 0 Rh(+) %26,2'lik oranla ikinci en sık maternal kan grubu idi. Maternal anemi yönünden değerlendirmek için annelerin Hb düzeylerine bakıldı ve ortalama Hb değeri ise $11,5 \pm 1,53$ (6,4-15,8) g/dl bulundu. Ortalama maternal platelet düzeyi $209,000 \pm 71,926$ (61.000-616,000) idi. Hastaların 10'unda (%2) maternal diabet, 26'sında (%5,3) ise gestasyonel diabet öyküsü vardı. Hipertansiyon açısından hastaların maternal öykülerine bakıldığında 16 hastanın (%5,3) annesinde kronik hipertansiyon varken, 86'sının (%17,6) annesinde gebelik hipertansiyonu gelişmişti. Ancak hastaların preeklampşik ya da eklampşik anne öyküsü hipertansiyondan daha fazla idi. Hastaların 105'inin (%21,5) annesinde preeklampsi öyküsü varken 2'sinin

(%0.4) de annesinde eklampsi gelişmişti. Toplam 488 hastanın %85'inde (415 hasta) maternal üriner enfeksiyon yokken geri kalan 73 (%15) hastanın annesi üriner enfeksiyon geçirmişti. Hastaların %20,1'inde (98 hasta) annesinin EMR öyküsü vardı ve ortalama EMR süresi $32\pm 4,06$ (2-360) saat bulundu. Altı hastanın (%1,2) da annesinde HBV enfeksiyonu öyküsü vardı.

Hastaların 123'ünün (%25,2) annesinin gebelikte tokolitik ihtiyacı olmuştu. Preterm eylem öyküsü sıklığı bebekler arasında %59,8 iken prematüre doğum oranı %85,4 idi. Antenatal izlemlerinde polihidramnios nedeni ile izlenen 6 hasta (%1,2) varken oligohidramnios nedeni ile izlenen 25 hasta (%5,1), anhidramni tanısı alan 4 hasta (%0,87) vardı. Hastaların 182'si (%37,3) antenatal izlemlerinde IUGR tanısı almıştı. Fetal distress nedeni ile izlenen hasta sayısı 15 (%3,1) idi. Sadece 1 hastaya (%0,2) selektif fetosit uygulanmıştı. Bu hastanın doğumu hastanemizde yapılmış ancak selektif fetosit uygulaması başka bir merkezde yapılmıştı. Bu hastaya fetosit önerilmesinin sebebi TTTS tanısı alması idi ve toplamda 14 hasta (%2,9) TTTS tanısı almıştı. Hastaların TTTS tanısı ile izlenenlerinden biri selektif fetosit uygulandığı için ölü doğmuş, 13'ü ise canlı doğmuştu. Canlı doğan 13 hastanın hepsi yenidoğan servisine yatmıştı ve biri serviste yatışı sırasında exitus olmuştu. TTTS tanısı alan hastalardan 7'si (%50) Denver yapılanlar arasında idi ve bunların 3'ünde (%42,9) tüm gelişim basamakları yaşlıları ile uyumlu tespit edilirken 4'ünde (%57,1) Denver 2 testi anormal olarak değerlendirildi.

Postpartum yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olan 413 hasta (%84) vardı, bu hastalardan 3'ü (%0,6) başka bir merkezin yenidoğan yoğun bakım servisine sevk edilmişlerdi ve 410'u (%84) hastanemiz yenidoğan yoğun bakım servisine yatırılmıştı. Ventilatör ihtiyacı olan 162 hasta bütün hastaların %33,2'sini oluşturmaktaydı. Ventilatör ihtiyacı olan bu hastalardan 2'si (%1,2) doğduktan sonra dış merkeze sevk edilen ve servisimize yatmayan hastalardan idi, gittikleri merkezde yenidoğan yoğun bakımda ventilatör ihtiyaçları olmuştu. Hastanemizin yenidoğan servisine yattıktan sonra ventilatör ihtiyacı olan 160 hasta (%32,7) vardı. Ventilatör ihtiyacı olan 160 (%32,8) hastanın 30'u (%18,75) ölmüş, 122'si (%76,25) taburcu olmuş, 2'si (%1,25) ileriki dönemlerde başka servislere devredilmiş, biri (%0,625) aile isteği ile başka bir merkeze sevk edilmiş, 5'i (%3,125) ise teknik yetersizlikler nedeni ile başka bir merkeze sevk edilmişti.

Tablo 3.22: Ventilatör ihtiyacı olan hastaların taburculuk oranları

Sonuç	Sıklık	Yüzde (%)
Taburcu	122	75,9
Exitus	30	18,5
Başka servise nakil	2	1,2
Dış merkeze yatış	2	0,6
Dış merkeze nakil	5	3,1
Aile isteği ile dış merkeze sevk	1	0,6
Toplam	162	100,0

Ventilatör ihtiyacı olanlarda anormal Denver oranı ventilatör ihtiyacı olmayanlara göre daha fazla idi. Denver 2 uygulanan 151 (%30,9) hastanın 103'ünde (%68,2) ventilatör ihtiyacı olmamıştı. Ventilatör ihtiyacı öyküsü olup Denver uygulanmış 48 hasta (%31,8) vardı ve bunların %64,6'sının Denver sonucu anormaldi, diğer %35,4'lük kısmının tüm gelişim basamakları doğaldı. Ventilatör ihtiyacı olmayanlarda normal Denver oranı %65,0 idi. Ventilatör ihtiyacı olanlarla olmayanlar arasındaki anormal Denver oranları farkı istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0,001$).

Tablo 3.23: Ventilatör ihtiyacı Denver sonucu ilişkisi

Ventilatör ihtiyacı	Denver sonucu		Toplam
	Anormal	Normal	
Var	31 %64,6	17 %35,4	48 %100,0
Yok	36 %35,0	67 %65,0	103 %100,0
Toplam	67 %44,4	84 %55,6	151 %100,0

(Pearson Ki-Kare $p=0,001$)

Yoğun bakıma en sık yatış nedeni prematürite idi. Yoğun bakıma yatan 152 hasta (%32,4) sadece prematürite nedeni ile yenidoğan yoğun bakıma yatırılırken 215 hasta (%43,8) prematürite yanında başka bir tanı ile yoğun bakım hizmeti almıştı. Toplam 373 hastanın

(%76,2) yatış tanılarında birini prematürite oluşturmaktaydı ve bu sayı yoğun bakıma yatan tüm hastaların %90'ını kapsamaktaydı.

Yoğun bakımda en kısa yatış süresi 1 gün, en uzun süre ise 85 gün idi, hastaların ortalama yoğun bakım yatış süreleri $11.7 \pm 14,8$ gün bulundu. Ayrıca hastaların TPN alma süreleri en az 1 gün en çok 58 gün idi ve bu da hastaların ortalama $9,2 \pm 11,05$ gün TPN aldıklarını gösteriyordu. TPN alanlarla almayanlar arasında anormal Denver oranları yönünden istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p=0,54$).

Hastaların 122'sine (%25) yatışında sepsis tanısı konulmuştu; bunların sadece 4'ünün (%0,8) kültürlerinde üreme olmuştu.

Nazokomiyal sepsis tanısı alan hastalar hastaneye yatanların %22,3'ünü oluşturuyordu. Nazokomiyal sepsis gelişenlerin ortalama yatış süresi $29.64 \pm 18,85$ (5-85) gün idi. Nazokomiyal sepsis gelişenlerin 41'inde (%44,6) sepsis etkeni üretilebilmiş ancak diğer 51 hastada (%55,4) etken üretilememişti. Hastanemizde en sık üretilen etken staph. epidermidis olmuştur (%34).

Yoğun bakımda yatışı sırasında kardiyolojik bir patoloji tespit edilen 58 hasta tüm bebeklerin %11,9'unu hastaneye yatanların ise %35'ini oluşturmaktaydı. En sık kardiyak patoloji olan PFO 13 hastada (%2,7) tespit edilmişti.

Tüm bebeklerin içinde ürolojik bir malformasyon tespit edilme oranı %2,2 (11 hasta) bulundu, ürolojik anomaliler kardiyak anomalilerden sonra en sık ikinci anomali idi. En sık ürolojik malformasyonu sol renal ektazi (%45,5) oluşturmaktaydı. Ürolojik malformasyonu nedeni ile yenidoğan döneminde opere edilen sadece 1 (%0,2) hasta vardı, bu hastaya extrofiya vezika onarımı yapılmıştı.

Herhangi bir ekstremitte anomalisi tespit edilen hasta yoktu. Bir hastada (%0,2) izole özefagus atrezisi, bir hastada (%0,2) da omfalosel vardı. Kromozom anomalisi tespit edilen 3 hastanın (%0,6) 2'si ikiz eşi ve Down Sendromu idi. Neonatal trombositopeni nedeni ile yapılan değerlendirmelerinde WAS (Wiskott Aldrich) genetik mutasyonu pozitif olan 1 hasta (%0,2) vardı.

Tablo 3.24: Hastalarda tespit edilen ürolojik malformasyonlar ve oranları

Tespit edilen ürolojik malformasyon	Sıklık	Yüzde (%)
Bilateral grade4 renal ektazi, extrofia vezika	1	0,2
Bilateral renal ektazi	1	0,2
Sol renal ektazi	5	1,0
Mesane içine kanama	1	0,2
Sol renal ektazi, sol renal taş	1	0,2
Sağ renal ektazi	2	0,4
Toplam	11	2,2

Surfaktan uygulamasının İKK ile ilişkisine bakıldığında surfaktan uygulama sayısı arttıkça İKK oranının da arttığı görüldü. Toplamda 23 hastada (%4,7) İKK tespit edildi. Bu hastalardan 6'sının (%26,1) surfaktan uygulanma öyküsü yokken 17'sinin (%73,9) en az bir kez surfaktan uygulanma öyküsü vardı. Bir kez surfaktan uygulanan 59 (%12,1) hastanın %23,7'sinde İKK varken 2 kez surfaktan uygulanan 8 (%1,6) hastanın % 37,5'inde İKK vardı. Üç kez surfaktan uygulanan 1 hasta (%0,2) vardı ve bu hastada İKK tespit edilememişti çünkü bu hasta TFUSG yapılamadan exitus olmuştu. Dört kez surfaktan uygulanan 1 hasta (%0,2) vardı ve bu hastada da TFUSG yapılmış İKK tespit edilememişti ancak bu hasta da pulmoner hemoraji nedeni ile kaybedilmişti. Surfaktan uygulananlar ile surfaktan uygulanmayanlar arasında İKK sıklığı karşılaştırıldı. Surfaktan uygulanmayan 419 (%85,9) hastanın 6'sında (%1,4) İKK tespit edilmişti. Surfaktan uygulanan 69 (%14,1) hastanın 17'sinde (%24,6) İKK tespit edilmişti. Surfaktan uygulananlar ile uygulanmayanlar arasında İKK oranı yönünden yapılan karşılaştırmada surfaktan kullanılanlarda İKK oranındaki artış istatistiksel açıdan anlamlı idi(p=0,00). Surfaktan uygulananlar da kendi içinde surfaktan uygulanma sayısına göre ayrıldığında 1 kez surfaktan uygulananların %23,7'sinde İKK tespit edilirken, 2 kez surfaktan uygulananların %37,5'inde İKK tespit edilmişti. Surfaktan uygulama sayısındaki bu artışla beraber İKK oranındaki artış istatistiksel açıdan anlamlı değildi(p=0,41). Üç ve dört kez surfaktan alan 2 hasta (%0,4) öldüğü için bunlarda İKK tespit edilememiş olması dikkate alınmadı ve bu hastalar karşılaştırmaya katılmadı.

Tablo 3.25: Surfaktan Denver sonucu ilişkisi

Surfaktan uygulama	Denver anormal	Denver normal	Toplam
Var*	12 %70,6	5 %29,4	17 %100,0
Yok	55 %41,0	79 %59,0	134 %100,0
Toplam	67 %44,4	84 %55,6	151 %100,0

(Pearson Ki-Kare p=0,021)

* Surfaktan uygulanma öyküsü olan hastaların hepsi bir kez surfaktan almıştı.

Surfaktan uygulanan bebeklerde artan İKK oranları nedeni ile gelişimsel değerlendirmede de daha kötü sonuçlarla karşılaşılabileceği düşünüldü. Bu amaçla surfaktan uygulaması ile Denver sonuçları karşılaştırıldı. Denver yapılan 151 (%30,9) hastanın 134'ünün surfaktan uygulanma öyküsü yoktu ve bu 134 hasta arasında herhangi bir gelişim basamağında geriliği olanların sayısı 55 (%41,0) idi. Denver yapılan 151 (%30,9) hastanın 17'sinde (%11,25) en az bir kez surfaktan uygulanma öyküsü vardı. Bir kez surfaktan uygulananlarda anormal Denver oranı %70,6 idi. Denver sonucu açısından surfaktan alıp almadıklarına göre yapılan karşılaştırmada bulunan surfaktan uygulanması ile artan anormal Denver oranları istatistiksel açıdan anlamlı idi (p=0,021). Denver uyguladığımız hastalar arasında 2 kez surfaktan alan hasta yoktu. Surfaktan uygulaması 3 ve 4 kez yapılan birer hasta ise yenidoğan yoğun bakımda ölmüştü.

Surfaktan uygulanan bebeklerin RDS olması sebebi ile yapılan RDS - Denver sonucu karşılaştırmasında ise herhangi bir ilişki bulunamadı. Denver uygulanan hastalardan 27'sinin (%17,9) RDS öyküsü vardı ve bu hastalarda anormal Denver sonucu oranı %51,9 (14 hasta) idi. Respiratuar distress öyküsü olmayan 124 hastanın (%82,1) ise 54'ü (%43,5) gelişimsel değerlendirmesinde gerilik gösterdi. Hastaların RDS olanlarında bulunan artmış anormal Denver oranları istatistiksel açıdan anlamlı bulunamadı (p=0,663).

Tablo 3.26: Respiratuar Distress Sendromu-Denver sonucu ilişkisi

RDS	Denver sonuç		Toplam
	Anormal	Normal	
Var	13 %48,1	14 %51,9	27 %100,0
Yok	54 %43,5	70 %56,5	124 %100,0
Toplam	67 %44,4	84 %55,6	151 %100,0

(Pearson Ki-Kare P=0,663)

Surfaktan alan 69 (%14,1) bebeğin 67'sinin (%97,1) ventilatör ihtiyacı olmuştu, 2 hastaya (%2,9) ise INSURE yapılmıştı. Ventilatör ihtiyacı olanlar ile olmayanlar arasında anormal Denver sonuçları yönünden karşılaştırma yapıldı.

Denver testinde en az bir alanda geriliği olan hastalara bakıldığında bunların 31'inin (%46,2) ventilatör ihtiyacı olmuştu, 36'sının (%53,8) ise ventilatör öyküsü yoktu. Ventilatör ihtiyacı olanlardan Denver yapılan hastalar tüm Denver yapılanların %31,8'ini oluşturuyordu ve bunların da 31'inin (%64,6) Denver testi sonucu anormaldi. Ventilatör öyküsü olmayan hastalarda ise anormal gelişimsel değerlendirme oranı %35,0 idi. Ventilatör ihtiyacı olanlarla olmayanların anormal Denver sonucu açısından yapılan karşılaştırmada ventilatör ihtiyacı olmayanlarda daha iyi nörogelişimsel değerlendirme oranları vardı ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı idi (p=0,001). Surfaktan uygulanıp INSURE yapılan ve ventilatör ihtiyacı olmayan 2 hasta (%0,4) vardı ve bu iki hastanın Denver testi normal olarak değerlendirilmişti.

İntrakranyal herhangi bir kanaması olanlardan 7 hastaya (%1,4) Denver değerlendirmesi yapılmıştı ve bu hastaların hepsinin en az bir gelişimsel alanda gecikmesi mevcuttu. Denver uygulanan diğer 144 (%95,3) hastanın İKK öyküsü yoktu ve bu hastaların %58,3'ü (84 hasta) yaşlıları ile uyumlu gelişimsel beceriler kazanmışlardı. İKK olanlarda istatistiksel açıdan da anlamlı olan anormal gelişimsel değerlendirme oranlarında artış mevcuttu (p=0,002).

Tablo 3.27: İntrakranyal kanama – Denver sonucu ilişkisi

IKK	Denver sonucu		Toplam
	Anormal	Normal	
Var	7 %100,00	0 %0,00	7 %100,0
Yok	60 %41,7	84 %58,3	144 %100,0
Toplam	67 %44,4	84 %55,6	151 %100

(Pearson Ki-Kare=0.002)

Denver yapılanlar arasında kardeşi ölü doğan 1 (%0,66) hasta ve kardeşi abortus olmuş 1 (%0,66) hasta vardı. Denver yapılan 3 hastanın (%0,2) ise kardeşi doğduktan sonra ölmüştü. Kardeşi abortus olan hastanın sadece ince motor alanda geriliği mevcuttu. Kardeşi ölü doğan hastanın ikiz eşine 20'nci haftada TTTS nedeni ile selektif fetosit uygulanmıştı, canlı doğan bebekte ise yaygın gelişimsel gerilik mevcuttu ve hasta test için geldiğinde otizm tanısı ile özel eğitim almaktaydı. Antenatal TTTS tanısı ile izlenen 14 hastadan (%2,8) 4'üne (%28,5) Denver uygulanabildi ve bu hastalardan 3'ünde (%75) en az bir alanda gerilik mevcuttu. TTTS öyküsü olmayanlarda gelişimsel gecikme oranı (%43,5) daha az idi ancak aradaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,211).

Tablo 3.28: İkizden ikize transfüzyon sendromu – Denver ilişkisi

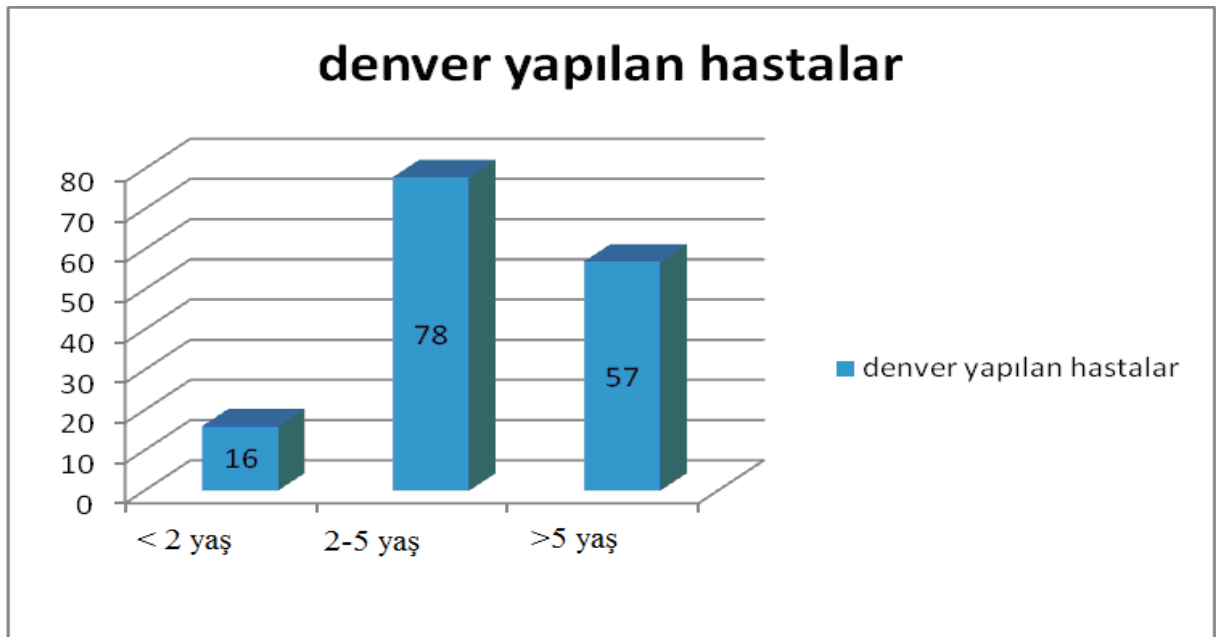
TTTS	Denver sonucu		Toplam
	Anormal	Normal	
Var	3 %75,0	1 %25,0	4 %100,0
Yok	64 %43,5	83 %56,5	147 %100,0
Toplam	67 %44,4	84 %55,6	151 %100,0

(Pearson Ki-Kare P=0,211)

Denver uygulananlar arasında kardeşi doğduktan sonra ölen 3 hasta (%0,6) vardı ve bunların birinin (%0,2) kardeşi 9 aylıkken sepsis nedeni ile yoğun bakımda yatışı sırasında

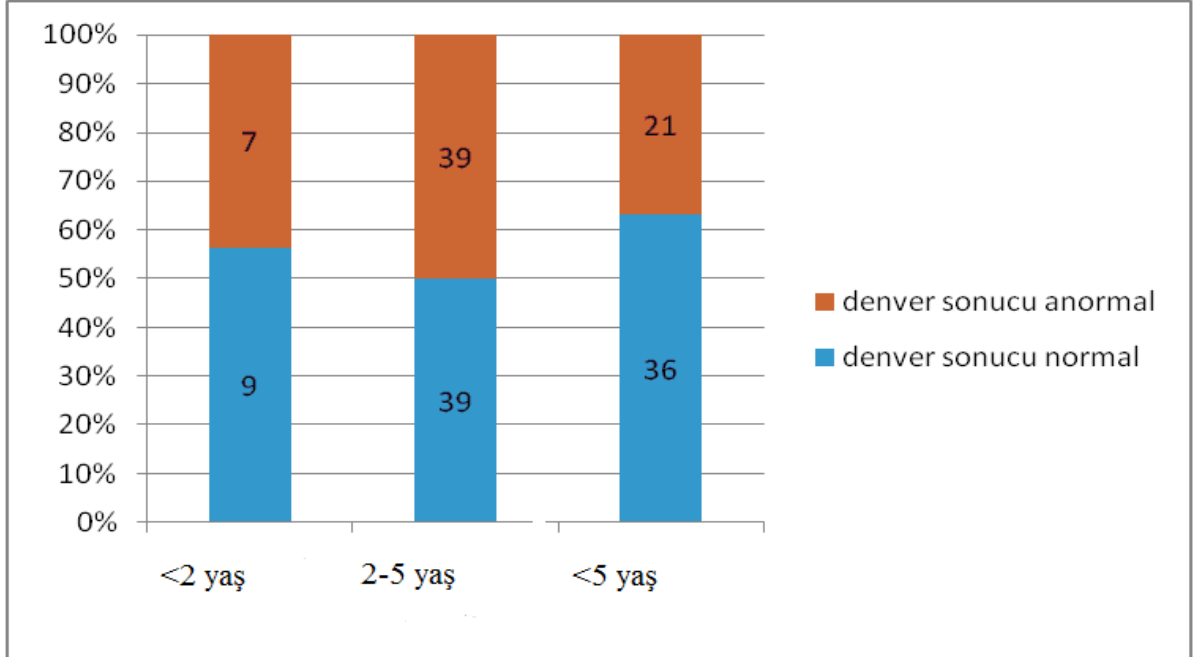
exitus olmuş izole özefagus atrezili bir hastaydı. Diğer 2 hastanın (%0,4) ise ikiz eşleri yenidoğan yoğun bakımda yatışı sırasında kaybedilmişti. İkiz eşi yenidoğan yoğun bakımda yatarken kaybedilen hastalardan 1'inin yaygın gelişimsel geriliği mevcuttu aile özel eğitim için yönlendirildi. İkiz eşi yenidoğan yoğun bakımda iken ölen diğer hasta tüm alanlarda doğaldı. İkiz eşi yenidoğandan taburcu olan ancak 9 aylıkken sepsis nedeni ile kaybedilen hastanın da yaygın gelişimsel geriliği mevcuttu ve hastada otizm spektrum bozukluğu olabileceği düşünüldü aile çocuk psikiyatrisine ve özel eğitim raporu için yönlendirildi.

Denver yapılan hastaların 16'sı (%10,6) 2 yaş ve altı, 78'i (%51,6) 2 yaş ile 5 yaş arası (60 ay dahil), 57'si (%37,8) 5 yaş üstü idi. Toplamda 151 hastaya (%30,9) Denver uygulandı.



Şekil 2.11: Denver uygulanan hastaların yaş aralığı

Yaş gruplarına ayrıldığında anormal Denver oranı 5 yaş üstünde (%36,8) idi ve bu yaş aralığının da 57 hastaya (%11,7) Denver uygulanabilmişti. 5 yaş üstünde Denver yapılanların % 63,2'si normaldi. 2 yaş ve altında normal Denver oranı %56,3 iken, 2 yaş-5 yaş arasında %50,0 oranında normal Denver sonucu ile karşılaşıldı. Denver normal olan grupta ortalama Denver uygulama yaşı $54,2 \pm 18,7$ (14-78) ay iken, anormal Denver grubunda ortalama Denver yaşı $49,37 \pm 16,19$ (14-73) ay bulundu. Gruplar arasındaki ortalama Denver yaşlarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,053$).

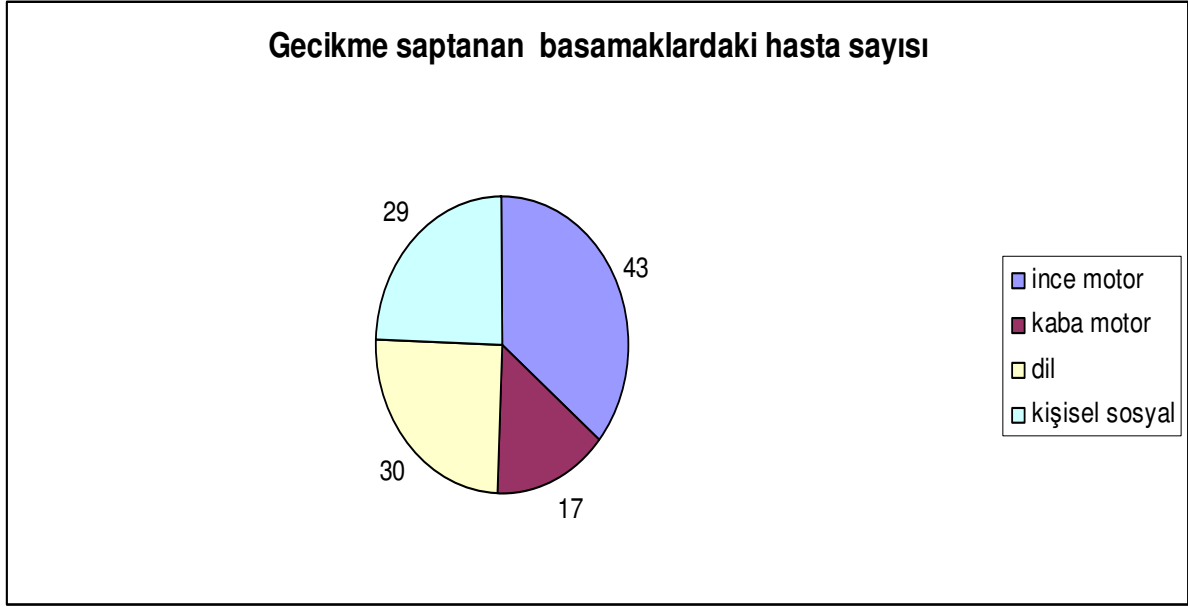


Şekil 2.12: Yaş gruplarına göre Denver sonucu

Denver yapılan hastalardan 4'ü (%2,6) CP'li (serebral palsi) hasta idi ve bunların 3'ünde (%1,9) tüm alanlarda gerilik varken birinin (%0,6) sadece kaba motor alanda geriliği mevcuttu. Denver testinde en sık gerilik tespit edilen alan ince motor alan idi ve toplam 43 hastada (%28,5) ince motor alanda gerilik tespit edildi. Bu 43 hastanın 22'sinde (%51,2) sadece ince motor alanda gerilik tespit edildi, 21'inde (%48,8) ise ince motor alan dışında en az bir alanda daha gerilik mevcuttu. Dil alanında gerilik tespit edilen 30 hasta (%19,8), kişisel sosyal alanda gerilik tespit edilen 17 (%11,25) hasta ve kaba motor alanda gerilik tespit edilen 16 (%10,6) hasta vardı. Tüm alanlarda yaşıtları ile uyumlu becerileri kazanabilmiş 84 hasta (%55,6) vardı, bu sayı tüm hastaların %17'si iken Denver yapılanların %55,6'sını oluşturmaktaydı.

Tablo 3.29: Denver sonuçları

Denver sonucu	Sıklık	Yüzde (%)
Tüm alanlarda doğal	84	55,6
İnce motor alanda gecikme	22	15,4
Kaba motor alanda gecikme	1	0,7
Kişisel-sosyal alanda gecikme	11	7,7
Dil alanında gecikme	6	4,2
İnce motor ve kaba motor alanda gecikme	1	0,7
İnce motor ve dil alanında gecikme	5	3,5
İnce motor ve kişisel-sosyal alanda gecikme	1	0,7
Kaba motor ve dil alanında gecikme	1	0,7
Kaba motor alanda gecikme, CP	1	0,7
Dil alanında ve kişisel-sosyal alanda gecikme	4	2,8
Tüm alanlarda gecikme	7	4,9
Tüm alanlarda gecikme, CP	3	2,1
Tüm alanlarda gecikme, Down	2	1,4
İnce motor, kaba motor ve dil alanında gecikme	1	0,7
İnce motor, kişisel-sosyal ve dil alanında gecikme	1	0,7
Toplam	151	100,0



Şekil 2.13: Gecikme saptanan gelişim basamakları

488 hastanın 468'inin (%95,) 5'inci dakika Apgar skoru ile ilgili bilgilere ulaşılabildi. Beşinci dakika Apgar skorunu bilinen 468 hastanın 157'sinin (%33,5) Apgar skoru sekizden altında, 311'inin (%66,5) Apgar skoru sekizden üstünde puan almıştı. Yoğun bakım ihtiyacı olanlarda 8 ve altında Apgar skoru alan 156 hasta (%38) varken, yoğun bakım ihtiyacı olmayanlarda 1 hasta (%1,7) vardı. Beşinci dakika Apgar skoru 8'in altında olup yoğun bakıma yatmayan hasta doğumhanede ex olduğu için servise yatırılmamıştı. Yoğun bakım ihtiyacı olanlarda beşinci dakikada 8'in altında Apgar skoru oranlarındaki artış istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0,00$).

Apgar skoru 8'in altında olanlar için ortalama yoğun bakımda yatış süresi $18,29 \pm 18,96$ (1-85) gün, Apgar skoru 8'in üstünde olanlar için ortalama yoğun bakımda yatış süresi $7,75 \pm 8,89$ (1-76) gün bulundu. Apgar skoruna göre ayrılan bu gruplar arasındaki ortalama yoğun bakım yatış sürelerindeki fark da istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0,000$).

Tablo 3.30: Apgar skoru - hastanede yatış ilişkisi

Yoğun bakım ihtiyacı	Apgar sınıflama		Toplam
	<8	≥8	
Var	156 %38,0	254 %62,0	410 %100,0
Yok	1 %1,7	57 %98,3	58 %100,0
Toplam	157 %33,5	311 %66,5	468 %100,0

(Pearson Ki-Kare p=0,00)

Apgar ile Denver sonuçları arasındaki ilişkiye bakıldı. Denver uygulanan 151 hastanın 149'unun (%98,7) beşinci dakika Apgar skoru ile ilgili bilgiye ulaşılabildi. 2 hastanın (%1,3) ise Apgar skoru ile ilgili bilgi yoktu. Beşinci dakika Apgarı 8'in altında olan 45 hastaya (%9,2) Denver uygulandı ve bunların 17'si (%37,8) normaldi. Beşinci dakika Apgarı 8 ve üzerinde olan 104 hastaya (%21,3) Denver uygulandı ve bunların 66'sı (%63,5) normal sonuçlandı. Apgar skoru beşinci dakikada 8'in altında olanlarda artan anormal Denver oranı istatistiksel açıdan anlamlı idi(p=0.004). Denver sonucu normal olanlarda ortalama beşinci dakika Apgar skoru $7,91 \pm 0,99$ (5-10) bulunurken, Denver sonucu anormal olanlarda ortalama beşinci dakika Apgar skoru $7,33 \pm 1,19$ (4-9) bulundu. Denver sonucu normal olanlar ile anormal olanlar arasındaki ortalama beşinci dakika Apgar skoru farkı istatistiksel açıdan anlamlı idi(p=0,002)

Tablo 3.31: Apgar skoru Denver sonucu ilişkisi

Apgar skoru	Denver sonucu		Toplam
	Anormal	Normal	
<8	28 %62,2	17 %37,8	45 %100,0
≥8	38 %36,5	66 %63,5	104 %100,0
Toplam	66 %44,3	83 %55,7	149 %100,0

(Pearson Ki-Kare p=0,004)

Denver yapılan hastalardan 130'u (%86) yoğun bakımda yatmıştı ve bunlardan 70'inin (%53,8) Denver değerlendirmesi normaldi. Yoğun bakımda yatış öyküsü olmayanlarda normal Denver sonucu oranı %63,6 bulundu. Yoğun bakımda yatanlar ile yatmayanlar arasında normal Denver sonucu oranlarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,48). Denver normal olanlarda ortalama yoğun bakımda yatış süresi 9,85±11,6 (1-46) gün, Denver anormal olanlarda ortalama yoğun bakımda yatış süresi 18,97±19,6 (2-80) gün bulundu. Denver sonucuna göre ayrılan grupların ortalama yatış süresindeki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi (p=0,001); bu yüzden yoğun bakımda yatışın değil yatış süresinin Denver sonucunu etkilediği düşünüldü.

Apgar'ın düşük olmasının hem hastanede yatış süresini hem de Denver sonucunu yani uzun dönem gelişimsel değerlendirmeyi etkilediği düşünüldü. Zaten hastaneye yatış süresi de Denver sonuçlarını etkilemekte idi.

Hastalar ikiz, üçüz, dördüz olarak ayrıldığında Denver uygulanan 151 hastanın 14'ü (%9,2) üçüz gebelik, 137'si (%90,8) ikiz gebelik idi. İkiz gebelik sonucu doğanlarda normal Denver oranları daha fazla (%57,7) idi ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. (p=0,115). Üçüz doğanlarda %64,9 oranında kötü gelişimsel değerlendirme oranı tespit edilirken istatistiksel açıdan fetus sayısındaki artış gelişimsel değerlendirme sonuçlarını etkilememişti.

Tablo 3.32: Fetus sayısının Denver sonucuna etkisi

Fetus sayısı	Denver sonucu		Toplam
	Anormal	Normal	
İkiz	58 %42,3	79 %57,7	137 %100,0
Üçüz	9 %64,3	5 %35,7	14 %100,0
Toplam	67 %44,4	84 %55,6	151 %100,0

(Pearson Ki-Kare p=0,115)

Doğum sırasının uzun dönem gelişim üzerindeki etkisi merak edilerek doğum sırası ile Denver sonuçları arasında karşılaştırma yapıldı. Gelişimsel değerlendirme yapılabilen 151 hastanın 71 tanesi birinci sırada doğan, 75 tanesi ikinci sırada doğan ve 5 tanesi üçüncü sırada doğan bebeklerdi. Dördüz bebeklerden hiç yaşayan hastamız olmadığı için Denver yapılanlar arasında da dördüncü sırada doğan yoktu.

Tablo 3.33: Doğum sırası – Denver sonucu ilişkisi

Doğum sırası	Denver sonucu		Toplam
	Anormal	Normal	
1	31 %43,7	40 %56,3	71 %100,0
2	33 %44,0	42 %56,0	75 %100,0
3	3 %60,0	2 %40,0	5 %100,0
Toplam	67 %44,4	84 %55,6	151 %100,0

* (1-2) p=0,851

* (2-3) p=0,503

* (1-3) p=0,461

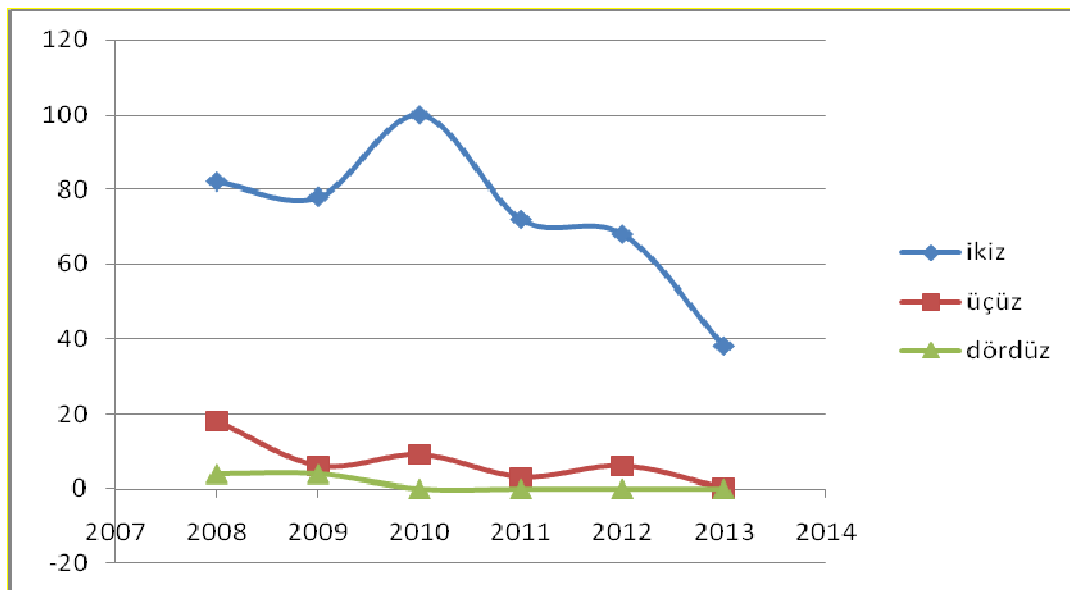
Denver uygulanan 151 hastanın (%309) 84'ü (%55,6) tüm gelişimsel alanlarda normal iken 67'sinin (%44,4) en az bir gelişimsel alanda geriliği mevcut idi. Tüm alanlarda normal olarak değerlendirilen 84 hastanın 40'ı (%47,6) birinci sırada doğmuştu. Denver testi anormal olarak değerlendirilen 67 hastanın ise 31'i (%46,2) birinci sırada doğmuştu. Birinci sırada doğan bebeklerde anormal Denver sonucu oranı %43,7 iken, ikinci sırada doğanlarda bu oran %44,0 ve üçüncü sırada doğanlarda ise anormal Denver oranı %60,0 bulundu. Bu değerlendirmede normal Denver birinci sırada doğan bebeklerde en yüksek (%56,3) iken, anormal Denver oranı üçüncü sırada doğanlarda (%60,0) en yüksekti. Birinci sırada doğanlar ile ikinci sırada doğanların anormal Denver sonucu yönünden değerlendirmesinde aralarında anlamlı fark yoktu($p=0,851$). İkinci sırada doğanlarla üçüncü sırada doğanların karşılaştırmasında da anlamlı fark bulunamadı($p=0,503$). Doğum sırasına göre ayrılan bu grupların arasında daha geç doğanda anormal Denver oranlarında artış istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Hastaların ikiz, üçüz, dördüz sayılarının yardımcı üreme tekniklerinin gelişimine bağlı olarak yıllara göre değişiklik gösterebileceği düşünüldü. Toplamda 488 hasta vardı ve bunların 8'i (%1,6) dördüz gebelik, 42'si (%8,6) üçüz gebelik ve 438'i (%89,9) ikiz gebelik ürünü idi. Çoğul gebeliklerin yıllara göre dağılımına bakıldı. Çoğul gebelik sonucu doğan bebek sayısı en çok (109 bebek) 2010 yılında idi. En az çoğul gebelik sonucu doğum (38 bebek) 2013 te idi, çünkü 2013 yılının Temmuz ayına kadar doğan bebekler çalışmaya dahil edildi.

Tablo 3.34: Yıllara göre ikiz/üçüz/dördüz bebeklerin dağılımı

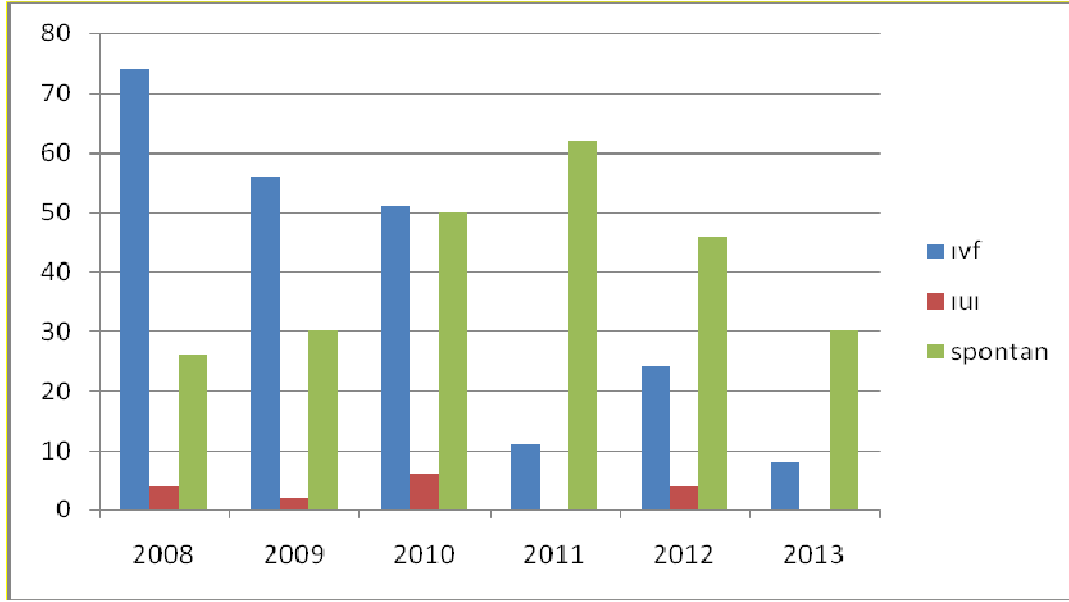
Yıllar	Fetus sayısı			Toplam
	İkiz	Üçüz	Dördüz	
2013	38 %100,0	0 %0,00	0 %0,00	38 %100,0
2012	68 %91,9	6 %8,1	0 %0,00	74 %100,0
2011	72 %96,0	3 %4,0	0 %0,00	75 %100,0
2010	100 %91,7	9 %8,3	0 %0,00	109 %100,0
2009	78 %88,6	6 %6,8	4 %4,5	88 %100,0
2008	82 %78,8	18 %17,3	4 %3,8	104 %100,0
Toplam	438 %89,8	42 %8,6	8 %1,6	488 %100,0

Son 3 yılda çoğul gebelik sonucu doğumların sayısında azalma dikkat çekiyordu. Grafiksel olarak sunulduğunda bu fark daha anlaşılır idi.



Şekil 2.14: Yıllara göre ikiz, üçüz, dördüz sayıları

Yıllara göre YÜT kullanımına bakıldığında, yıllara göre çoğul doğum grafiğine benzer bir şekilde son 3 yılda IVF sonucu doğumların sayısındaki azalma dikkat çekici idi.



Şekil 2.15: Yıllara göre üreme tekniğinde değişme

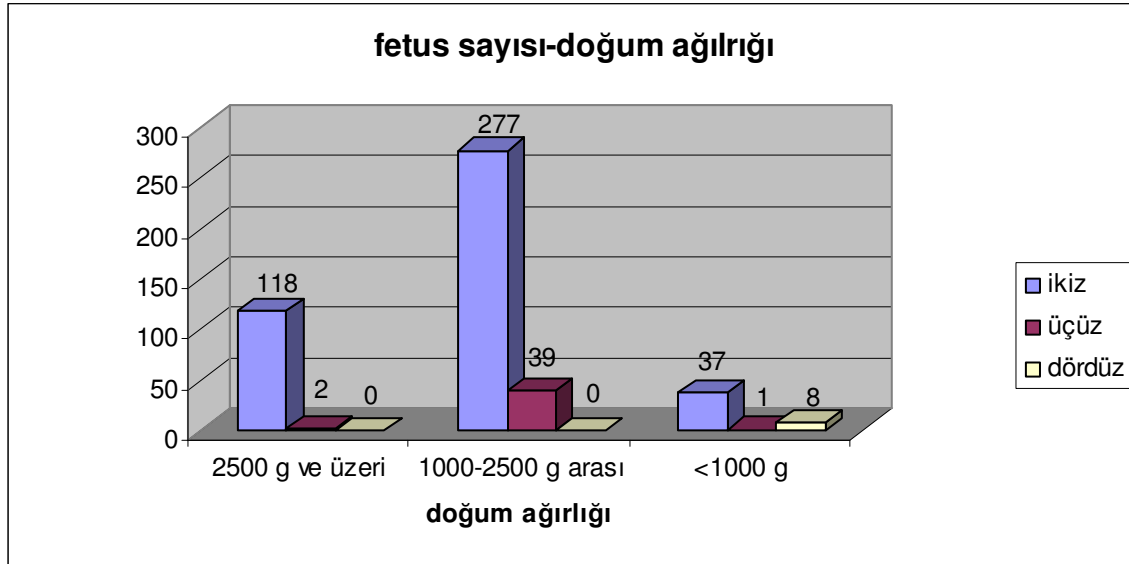
Cinsiyetin gelişim üzerine etkisi olabileceği düşünülerek kız ve erkeklerin Denver sonuçları karşılaştırıldı. Denver uyguladığımız 151 hastanın 74'ü (%49) erkek ve 76'sı (%51) kız idi. Kız hastalar arasında normal Denver sonucu oranı %56,6 iken erkekler arasında bu oran %54,1 idi. Kız ve erkekler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı(p=0,63).

Hastalar doğum ağırlığına göre gruplandırıldığında 2500 gram ve üzerinde doğanlar Grup 1, 1000-2500 gram arasında doğanlar Grup 2, 1000 gram altında doğanlar Grup 3 olarak sınıflandırıldı. Hastaların 6'sının (%1,2) doğum ağırlığı verisine ulaşamadı. 2500 gram ve üzerinde doğan 120 hasta (%24,6), 2500 gram altında doğan (Grup 2) 316 (%53,9) hasta, 1000 gram altında doğan 46 (%9,4) hasta vardı.

Tablo 3.35: Hastaların doğum ağırlığına göre dağılımı

Doğum ağırlığı	Sıklık	Yüzde (%)
2500 g ve üzeri	120	24,6
1000-2500 g arası	316	66,0
1000 g altı	46	9,4
Toplam	482	98,8

Çoğul gebeliklerde fetus sayısı arttıkça doğum ağırlığı azalır. Çalışmamızda bu bilgiyi doğrular sonuçlara ulaşıldı. Dördüz olan 8 (%1,6) hastanın hepsi 1000 g altında idi. 2500 gram ve üzerinde doğan 120 (%24,6) hastanın 118'i (%98,3) ikiz gebelik sonucu doğmuştu, sadece 2'si (%0,7) üçüz gebelik sonucu doğmuştu. Dördüzleri dahil etmeden ikizler ve üçüzler ortalama doğum ağırlığı yönünden karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi (p=0,01). Üçüzler için ortalama doğum ağırlığı 1787±354 (1060-2800) gram, ikizler için ortalama doğum ağırlığı ise 2067±649 (520-4040) gram bulundu. Dördüzler için ortalama doğum ağırlığı 748±82 (620-840) gram bulundu. Üçüzler ile dördüzler doğum ağırlığı yönünden karşılaştırıldığında dördüzlerdeki bu azalma da istatistiksel açıdan anlamlı idi (p=0,000).



Şekil 2.16: Fetus sayısına göre doğum ağırlığı

Fetus sayısı arttıkça doğum ağırlığındaki azalmaya benzer şekilde fetus sayısı arttıkça doğum haftası da azalmakta idi. Dördüz hastaların tamamı 32 hafta altında iken üçüz bebeklerden sadece 3'ü (%7,1) miadında doğmuştu ve ikiz gebeliklerin ise 68'i (%15,6) 37 hafta ve üzerinde doğmuştu. İkizlerin ortalama gestasyonel yaşı 33,6±3,49 (23-40) hafta, üçüzlerin ortalama gestasyonel yaşı 32,68±2,56 (26,2-37) hafta bulundu. İkizlerle üçüzler arasında gestasyonel yaş yönünden yapılan karşılaştırmada aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,17). Dördüzler için ortalama gestasyonel yaş 25,5±0,53 (25-26) hafta bulundu. Üçüzlerle dördüzler arasındaki gestasyonel yaş farkı yönünden yapılan karşılaştırma ise istatistiksel açıdan anlamlı idi (p=0,01).

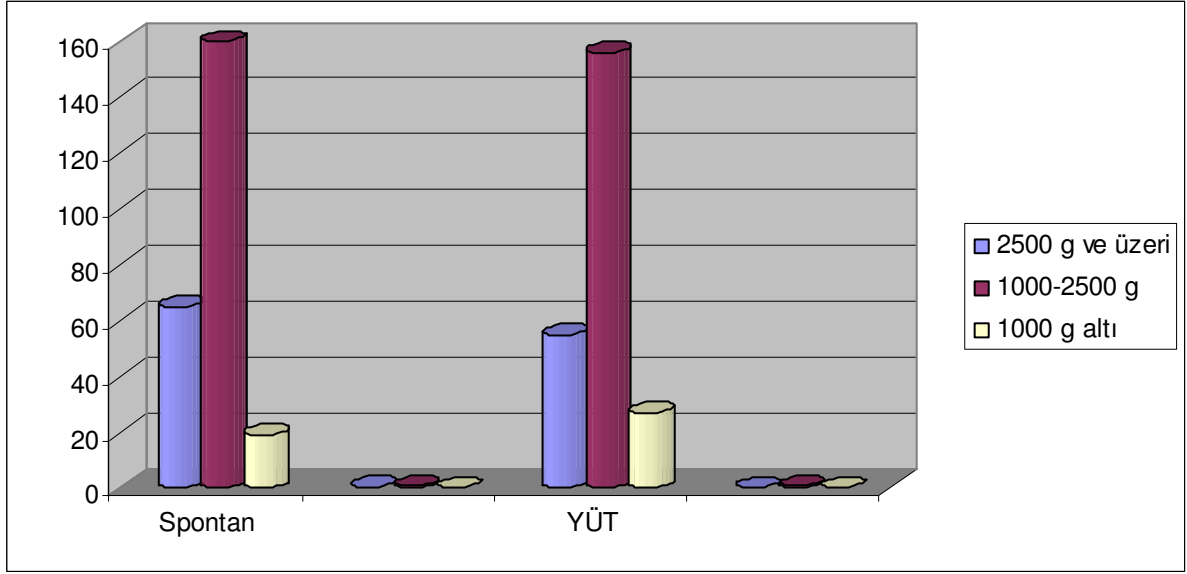
Tablo 3.36: Fetus sayısına göre gestasyonel yaş

Fetus sayısı	Gestasyonel yaş			Toplam
	37 hafta ve üzeri	32-37 hafta arası	32 hafta altı	
İkiz	68 %15,6	270 %61,8	99 %22,7	437 %100,0
Üçüz	3 %7,1	27 %64,3	12 %28,6	42 %100,0
Dördüz	0 %0,00	0 %0,00	8 %100,0	8 %100,0
Toplam	71 %14,6	297 %61,0	119 %24,4	487 %100,0

Tablo 3.37: Doğum ağırlığına göre üreme tekniği

Üreme tekniği	2500 g ve üzeri	1000-2500 g	1000 g altı	Toplam
Spontan	65 %26,6	160 %65,6	19 %7,8	244 %100,0
YÜT	55 %23,1	156 %65,6	27 %11,3	238 %100,0
Toplam	120 %24,9	316 %65,6	46 %9,5	482 %100,0

Spontan gebelik sonucu doğan 244 (%50,4) hastanın 65'i (%26,6) 2500 gram ve üzerinde doğmuş iken YÜT sonucu doğan 238 (%49,6) hastanın 55'i (%23,1) 2500 gram ve üzerinde doğan grupta idi. 2500 gram altında doğanlara baktığımızda spontan gebeliklerin %65,6'sı 1000-2500 g arasında iken YÜT sonucu doğan bebeklerden de %65,6'sı bu aralıktaydı. YÜT sonucu 1000 g altı doğan hasta sayısı 27 (%11,3) iken, spontan gebelik sonucu doğanlarda 1000 g altı doğan hasta sayısı 19 (%7,8) idi. Spontan gebelik sonucu doğanlarda ortalama doğum ağırlığı 2088 ± 621 (520-3040) gram iken, YÜT sonucu doğanlarda ortalama doğum ağırlığı 1953 ± 672 (550-3000) gram bulundu. Üreme tekniğine göre ayrılan grupların ortalama doğum ağırlıkları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0,011$).



Şekil 2.17: Doğum ağırlığı grupları- üreme tekniği

Doğum ağırlığına göre ayrılan gruplar Denver sonucu yönünden karşılaştırıldı. Denver uygulananlar içinde Grup 1'deki hastaların sayısı 36 (%23,8) idi ve bunların 24'ü (%66,7) tüm gelişim basamaklarında normal olarak değerlendirilmiş bebeklerdi. Grup 2'de yaşitları ile uyumlu becerileri kazanabilmiş hasta sayısı 107 (%53,2), Grup 3'de bu sayı 3 (%37,5) idi. Oranlara bakıldığında doğum ağırlığı azaldıkça anormal Denver oranı artıyordu. Denver sonucu normal olanlarda ortalama doğum ağırlığı 2174 ± 607 (780-3040) gram ve Denver sonucu anormal olanlarda ortalama doğum ağırlığı 1898 ± 597 (800-3010) gram bulundu. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0,006$).

Tablo 3.38: Doğum ağırlığı Denver sonucu ilişkisi

Doğum ağırlığı sınıflama	Denver sonucu		Toplam
	Anormal	Normal	
Grup 1	12 %33,3	24 %66,7	36 %100,0
Grup 2	50 %46,8	57 %53,2	107 %100,0
Grup 3	5 %62,5	3 %37,5	8 %100,0
Toplam	67 %44,4	84 %55,6	151 %100,0

*(1-2) p=0,161

*(2-3) p=0,203

*(1-3) p=0,059

Anormal Denver sonucunu artıran ve özellikle de bu artış Ki-kare ile anlamlı bulunan değişkenler lojistik regresyon ile analiz edildiğinde doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, hastanede yatış süresi, Apgar skoru, İKK, ventilatör ihtiyacı, surfaktan ihtiyacı gibi değişkenlerin anormal Denver sonucu ile ilişkisi bulunamadı(p>0,05). Ancak değişkenler tek tek analiz edildiğinde anlamlılık değerleri yüksekti. Bu durumda değişkenlerin birbirleri ile olan ilişkilerinin ileri derecede anlamlı olması lazımdı, yani değişkenlerin birbirleri ile olan ilişkileri Denver sonucu ile olan ilişkilerini lojistik regresyonda ortadan kaldırıyor. Apgar skorunun <8 olması ile ventilatör ihtiyacı artıyordu(p=0,000), aynı şekilde bu hastalarda >7 gün hastanede yatış oranları da artıyordu(p=0,000). Surfaktan kullanılanlarda İKK oranlarında artış vardı(p=0,000) ve 32 hafta altında doğanlarda surfaktan uygulanımı artmakta idi(p=0,000). Otuz iki hafta altında doğanlarda apgar skorunun 8'in altında olma durumu artmakta idi(p=0,000). Değişkenlerin kendi aralarında anlamlı ilişkiler olması nedeni ile lojistik regresyon analizi tek tek yapıldığında bulunan odds ratio ve 'p' değerleri dikkate alındı.

Tablo 3.39: Anormal Denver sonucu ve normal Denver sonucu olanların morbiditelerinin lojistik regresyon ile analizi

Klinik özellikler	Anormal Denver	Normal Denver	Odds ratio	95 CI	p
1500 g altı doğum(%)	98,5	98,8	1,258	0,077- 20,487	0,872
32 hafta altı doğum(%)	62,7	15,5	2,198	0,986- 4,901	0,054
Apgar < 8 olması(%)	42,5	20,5	2,861	1,389- 5,894	0,004
Yoğun bakım ≥ 7 gün ihtiyacı(%)	49,2	23,8	1,130	1,281- 9,601	0,015
Mekanik ventilatör ihtiyacı(%)	46,2	20,3	3,394	1,657- 6,951	0,001
İKK(%)	10,4	1,2	9,683	1,161- 80,790	0,036
Surfaktan gereksinimi*(%)	17,9	6,0	3,447	1,149- 10,342	0,027
RDS(%)	13,4	11,9	1,148	0,438- 3,011	0,779
BPD(%)	6,0	2,3	2,603	0,462- 14,667	0,278
ROP(%)	31,3	6,0	7,213	2,547- 20,424	0,000
YÜT kullanımı(%)	50,7	46,4	1,189	0,625- 2,261	0,598

*Surfaktan gereksinimi olanların hepsi 1 kez surfaktan gereksinimi olanlardır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 488 hastanın ve bu hastaların annelerinin verileri toplandı. Olguların %89,8'i (438 hasta) ikiz gebelik sonucu doğdu. Sezer ve çalışma arkadaşlarının 2001-2009 yılları arasında doğan ikizlerle yaptığı çalışmada da ikiz gebelik sonucu doğan bebeklerin çoğul gebelik sonucu doğan bebeklerin %80-97,3'ünü oluşturduğu rapor edilmişti(4). Çalışmamızda da yakın oranlar bulundu. Toplam 488 hastanın sadece 8'i (%1,6) dördüz gebelik sonucu doğmuştu, 42 bebek (%8,6) üçüz, 438 bebek (%89,8) ise ikiz gebelik ürünü idi. Sezer bu çalışmada ikiz bebeklerin ortalama doğum haftasını 34,2 hafta olarak bildirilmişti. Çalışmamızda olguların ortalama doğum haftası 33,4 hafta olarak bulundu. Üçüz ve dördüzlerde gebelik yaşlarının azalması nedeniyle, çalışmamızda ortalama gestasyonel yaşta bulunan bu küçük farklılık çalışmaya üçüz ve dördüzlerin de dahil edilmesinden ileri gelebilir.

Birçok ülke YÜT sonucu çoğul doğumların sayısında ve buna bağlı komplikasyonlarda artışa dikkat çekmekte, hatta bu konuda sınırlayıcı yasal düzenlemeler yapmaktadırlar(4,11,19). Sezer çalışmasında YÜT sonucu doğan ikiz hastaların tüm hastaların %25,3'ünü oluşturduğunu rapor etmişken, çalışmamızda YÜT oranının %49,6 bulundu. Ülkemizde de tüm dünyada olduğu gibi son yıllarda YÜT kullanımı artmakta olduğu için artmış YÜT oranı bulunduğu düşünüldü. Ancak çalışmamızda 2010 ve sonrasında hem çoğul gebelik sonucu doğumlarda hem de YÜT'e bağlı çoğul gebelik sonucu doğumlarda azalma dikkat çekici idi. Toplam 488 bebeğin yıllara göre dağılımına bakıldığında 109 bebek (%22,3) 2010 yılında doğmuştu. 2008'de 104 bebek (%21,4), 2009'da 88 bebek (%18), 2011'de 75 bebek (%15,4), 2012'de 74 bebek (%15,1) ve 2013'te ilk 6 ayda 38 bebek (%7,8) doğmuştu. Wunder ve ekibinin 1995-2006 yılları arasında ikiz ya da üçüz olarak ayırmadan çoğul gebelik sonucu İsviçre'de doğan bebeklerle yaptıkları çalışmada YÜT sonucu doğum oranı %27,2 olarak bildirilmişti(8). Bu değerler de çalışmamızda bulduğumuz YÜT oranının yine altında idi. Ayrıca İsviçre'de yapılan bu çalışmada YÜT sonucu doğumları IVF ve ovarian stimülasyon uygulananlar olarak da ayırmışlardı. IVF oranı %16 iken OS (ovarian stimülasyon) sonrası çoğul gebelik %11,2 bulunmuştu. Çalışmamızda YÜT kullanımı IVF ve IUI olarak 2 grupta incelendi. Hasta dosyalarında OS uygulaması ile ilgili bilgi yoktu, ancak IUI uygulanan bu hastalara önce OS uygulanmış da olabileceğini biliyoruz. Dorothea yaptığı bu çalışmada hem IVF hem de OS uygulamasının morbidite ve mortaliteyi artırdığını savunmuştu, hatta OS kullanılmış olanlarda IVF kullanılanlara göre ortalama gestasyonel yaşı daha küçük; preterm eylem, IUGR, koryoamnionit, hastanede yatış süresi, CS oranlarını daha

yüksek bulmuştu. Çalışmamızda ovarian stimülasyon kullanımının sonuçları hakkında bilgi elde edilemedi.

Aynı şekilde yıllara göre YÜT sonucu doğan bebeklerde de azalma vardı. Çalışmamızda dördüz doğum ile sonuçlanan 2 gebelik vardı ve bunların biri 2008’de biri de 2009’da idi. Her iki dördüz gebelik YÜT sonrası gebelik idi. Yani son yıllarda YÜT sonucu çoğul gebeliklerde azalma olduğu gibi YÜT sırasında transfer edilen embriyo sayılarının da daha az tutulmaya çalışıldığını düşündürüyordu. Aynı şekilde üçüz gebelik oranının en yüksek olduğu (%17,3) yıl yine 2008 idi. Son yıllarda çoğul gebelik sonucu doğum sayısında azalma vardı ve yine aynı şekilde çoğul gebelik sonucu doğanlarda YÜT oranında da giderek azalma vardı. Buna rağmen çalışmamızda bulduğumuz %49’luk YÜT oranı halen hem Sezer’in 2009’da hem de Wunder’ın 2006’da yaptığı çalışmada bulunduğu oranların üstünde idi. Son yıllarda çoğul doğum sayıları azalsa da çoğul gebelik sonucu abortus ya da ölü doğum oranlarında yıllar içinde anlamlı bir değişiklik yoktu. Bu gözlemimiz çoğul gebelikte izlemlerin yeterli ve düzenli olup olmadığının gözden geçirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Vasario IVF sonrası ikizler ile spontan ikizleri mortalite açısından karşılaştırmış ve anlamlı bir fark bulamamıştır(13). Yine Çin’de 2010-2013 yılları arasında dikoryonik ikiz bebekleri spontan ve YÜT sonucu doğanlar olarak ayırdıkları bir çalışmada spontan ikiz bebeklerde RDS, neonatal pnömoni riskini daha düşük bulurken diskordans riski ve ROP riski daha yüksek bulunmuştur(12). Sun’ın yaptığı bu çalışmada, çalışmamızda olduğu gibi YÜT kullanımı IVF ve IUI olarak 2 grupta incelenmişti, ancak fetal mortalite açısından spontan ikizlerle YÜT sonucu ikizler arasında anlamlı fark bulunamamıştı (sırası ile %2,1-%1,2). Yardımcı üreme tekniği sonucu doğumun ve fetus sayısından bağımsız olarak YÜT sonucu doğumun tek başına morbidite ve mortalitede artışa neden olduğunu savunan Wunder’ın çalışmasına benzer başka çalışmalar da vardır (8,14,15,16). Çalışmamızda YÜT ya da spontan gebelik sonucu doğum; gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, ölü doğum ve abortus oranları, Denver sonuçları, maternal yaş yönünden karşılaştırıldı. Bu çalışmada YÜT sonucu doğan bebeklerde hem prematürite hem de prematüritenin şiddeti artmakta idi ve bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı idi($p = 0,00$). Spontan gebelik sonucu doğanlarda miad doğum, 2500 g ve üzeri doğum, eğer prematüre doğmuşsa 32 hafta üzeri prematüre olma durumları daha sıklıkla, fakat 2500 g ve üzeri doğum oranındaki artış anlamlı değildi. Bunun yanında BPD, RDS, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, mekanik ventilatör ihtiyacı ve İKK riski de YÜT sonucu doğanlarda artmakta idi, ancak istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Çin’de yapılan çalışmaya benzer şekilde YÜT sonucu doğanlarda artmış RDS oranları vardı, ancak

istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Sun RDS riskini artmış olarak bulduğu bu çalışmasında ROP sıklığı ve riski ile ilgili bilgi vermemiştir(12).

Çalışmamızda gestasyonel yaş küçüldükçe ROP sıklığı artmakta idi. YÜT sonucu doğan bebeklerde prematürite ve şiddeti arttığına göre bu bebeklerde ROP sıklığının da artması beklenirken bunu doğrulayacak veriler elde edilemedi. YÜT sonucu doğanlarda ROP sıklığı %15,3 iken spontan gebelik sonucu doğanlarda ROP sıklığı %10,2 idi ve spontan gebelik sonucu doğanlarda ROP riski 1,59 kat artmakta idi. Ancak YÜT ve spontan gebelik sonucu doğanlar arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi($p=0,889$). Yani prematür doğumların önüne geçildiğinde YÜT kullanımı ROP ve diğer morbidite sonuçlarını etkilemiyordu. Bu gözlem YÜT sonucu hamile kalan annelerin ve bebeklerinin antenatal yakın takibi ile prematürite ve IUGR'ın engellenmesinin çok önemli olduğunu desteklemektedir.

Doğum haftası bilinen 487 hastanın (%99,8) üreme tekniği ile doğum haftası karşılaştırılırken IUI ve IVF sonucu doğumlar YÜT olarak tek bir grupta toplandı. Bu karşılaştırmada miad (>37 hafta) doğum oranı spontan gebelik sonucu doğanlarda daha fazla idi. Hem spontan hem de YÜT sonrası gebelik sonucu doğanlarda 37-32 hafta arası doğum oranı daha fazla idi. Yardımcı üreme tekniği sonucu doğanlarda miad doğum oranı %9,5 iken, spontan gebelik sonucu doğanlarda miad doğum oranı %19,5 idi ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı idi($p=0,002$). Yardımcı üreme tekniği kullanımının prematürite riskini artırdığını savunan başka çalışmalar da vardır(3,6). Wunder'ın yaptığı çalışmada spontan yolla çoğul gebelik sonucu doğanlar için ortalama gestasyonel yaş 33,59 hafta bulunurken, IVF sonrası doğanlarda ortalama gestasyonel yaş 33,04 hafta bulunmuştu(8). Bu çalışmada bulunan ortalama gestasyonel yaşlara benzer şekilde; Sun da spontan ikizlerde ortalama gestasyonel yaşı 35,3 hafta, YÜT sonucu doğanlarda ise 35,1 hafta bulmuştu(12). Çin'de yapılan bu çalışmada spontan çoğul gebelik sonucu doğanlarda prematürite oranını (%28,7), YÜT sonucu doğan ikizlerdeki prematürite oranından (%27,2) daha fazla bulmuştu ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamsızdı($p=0,59$). Oysa çalışmamızda spontan çoğul gebelik sonucu doğanlarda bulduğumuz daha düşük prematürite yüzdesi ($p=0,002$) ve daha düşük erken prematürite oranları istatistiksel açıdan anlamlı idi($p=0,00$).

Prematüre doğan hastalar 32 hafta ve üzerinde doğanlar ile 32 hafta altı doğanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldığında spontan gebelik sonucu doğma durumu 32 hafta ve üzerinde olan grupta daha fazla idi. Spontan çoğul gebelik sonucu dünyaya gelen 198 (%40,5) prematüre hastanın %80,6'sı 32 hafta ve üzerinde iken IVF sonrası doğanların %64,9'u, IUI sonrası doğanların da %42,9'u 32 hafta ve üzerinde idi. Çalışmamızda IVF ve IUI sonucu doğanlar

YÜT adı altında spontan gebelik sonucu doğanlarla prematüritenin şiddeti açısından karşılaştırıldığında YÜT sonucu doğan prematürelerde artan <32 hafta doğumlar istatistiksel açıdan anlamlı idi($p=0,00$). Yani YÜT kullanımı prematüritenin şiddetini artırıyor, bu sonuç Adamson ve Baker'ın YÜT sonucu çoğul gebelikleri kapsayan çalışmasında bulunduğu sonuçlarla da uyumlu idi(11). Baker bu çalışmada YÜT sonucu çoğul gebeliklerde fetus sayısından bağımsız olarak prematürite ve düşük doğum ağırlığı oranlarında artış bulmuştu ve fetus sayısı arttıkça mortalitenin arttığını savunuyordu(11).

Üreme tekniği ile doğum ağırlığı karşılaştırmasında YÜT sonucu doğanlarda doğum ağırlığı da daha düşük idi. Wunder'ın çalışmasında IVF sonucu doğanlarda ortalama doğum ağırlığı 1780 g, OS sonrası çoğul gebelik sonucu doğanlarda 1540 g, spontan çoğul gebelik sonucu doğanlarda ise 1890 g bulunmuştur(8). Bu çalışmada IVF sonucu doğanların ortalama doğum ağırlığında (odds ratio=0,98) anlamlı bir azalma yok iken OS sonrası doğanlarda ortalama doğum ağırlığının (1540 g) azaldığını (odds ratio=0,93) savunmuşlardı(8). Fox'un 313 ikiz bebekle ikizlerde artmış IUGR riskine neden olan etkenleri saptamak için yaptığı çalışmada, IUGR'a etkisi olan bir faktör tespit edilememişti(80). İkiz gebelik sonucu doğanlarda IUGR oranının yüksek olduğu ancak buna anne yaşı, YÜT kullanımı, maternal kilo, maternal diabet ve hipertansiyon gibi faktörlerin etki etmediği bulunmuştu. Bu yüzden ikiz gebeliklerde maternal risk faktörleri ile IUGR risk tahmininin yapılamayacağı savunulmuştu. Pediatricste 2011'de yayınlanan Lamb'ın üçüzlerin doğum ağırlığına etki eden faktörleri araştırmak için yaptığı çalışmada, YÜT'ün doğum ağırlığına etkisi tespit edilememiştir(23). Çalışmamızda ise hastalardan doğum ağırlığı bilinen 482'si (%98,8) ile yapılan değerlendirmede 362'si (%85,4) 2500 gram altında idi, yani üreme tekniğine bakılmaksızın çoğul gebelikte DDA doğum oranı yüksekti. 2500 gram ve üzeri doğan hasta sayısı 120 (%24,6) olmakla beraber bunların 65'i (%54,2) spontan gebelik sonucu dünyaya gelmiş bebeklerdi. Bu karşılaştırmada üreme tekniğine göre ayrılan bebeklerde DDA doğum oranı YÜT sonucu doğanlarda daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi($p>0,05$). Çalışmamızda YÜT sonucu doğanlarda artan DDA oranı anlamlı bulunamasa da bu bebeklerde ortalama doğum ağırlığı (1953 ± 672 g) spontan gebelik sonucu doğanların ortalama doğum ağırlığından (2088 ± 621 g) daha az idi ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı idi. Bulunan bu sonuç YÜT sonucu doğanlarda DDA oranı artmasa da ortalama doğum ağırlığının azaldığını desteklemekte idi. Wunder ise çalışmasında IVF sonucu doğanların ortalama doğum ağırlığında anlamlı bir azalma bulamamıştı. Fox da çalışmasında ikiz bebeklerde IUGR riskinin arttığını ancak YÜT kullanımının buna etkisi olmadığını savunmuştu. Literatürde YÜT kullanımının mortalite ve morbiditeyi artırdığını

savunan çalışmalarda(11) yardımcı üreme tekniği kullanımının doğum ağırlığını azalttığı savunulmuştur.

Ölü doğmuş ya da abortus ile sonuçlanmış 18 olgu vardı, abortus ve ölü doğanlar arasında üreme tekniği yönünden istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu($p=0,59$). Sun'ın çalışmasında da IVF ve spontan ikizler arasında fetal ölüm hızları açısından fark bulunmamıştı(sırası ile %12-%21)(12). Sezer'in çalışmasında ise fetal ölüm hızı üreme tekniğine göre ayrılmadan %12 olarak bildirilmiştir(4). Corchia erken prematürlerde spontan ve YÜT sonucu doğanları karşılaştıran çalışmasında YÜT sonrası çoğul gebelik sonucu doğanlarda, İKK, PVL riskini daha fazla bulmuştu ancak YÜT sonrası gebeliklerde abortus ve ölü doğum oranlarını vermemişti(39). Aynı çalışmada YÜT sonrası çoğul gebelik sonucu doğanlarda taburculuk öncesi exitus riski daha düşük bulunmuştur(odds ratio=0,70). Çalışmamızda ise fetal ölüm hızı (erken ve geç ölü doğumlar) %37 bulunmuştur.

Çalışmamızda maternal yaş incelendiğinde 25 yaş altı ve 35 yaş üstü annelerde spontan gebelik sonrası çoğul doğum oranı daha yüksek bulundu. Corchia'nın çalışmasında(39) anne yaşı arttıkça YÜT kullanımı artmakta idi, bu çalışmada 35 yaş üstünde anne oranı YÜT sonucu doğanlarda %45,4 iken spontan gebeliklerde bu oran %31,9 idi ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı idi($p<0,01$). Çalışmamızda hastaların %50,4'ü spontan gebelik ürünü idi ve hastaların %60,2'sin maternal yaşı 26-35 yaş aralığında idi. Ancak spontan gebelik sonucu doğum oranı maternal yaşı 35 yaş üstü olanlarda %75 ve 18-25 yaş aralığında %54 iken maternal yaşı 26-35 yaş aralığında olanlarda spontan gebelik öyküsü %43 idi. Çalışmamızda anne yaşı çok küçük ya da ileri ise spontan çoğul gebelik oranı artıyordu. Bunun yanında YÜT sonucu doğanlarda ortalama maternal yaş $30,5\pm 4,11$ (21-46) iken spontan gebelik sonucu doğanlarda ortalama maternal yaş $28,61\pm 5,51$ (18-42) bulunmuştu ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi($p=0,000$).

Çalışmamızda anne yaşı ile gelişimsel değerlendirme sonuçları karşılaştırıldığında anne yaşı ile anormal Denver sonucu oranları arasında ilişki yoktu. Denver sonucu normal olan grupta ortalama maternal yaş $31,09\pm 4,56$ (22-38) bulunurken Denver sonucu anormal olanlarda ortalama maternal yaş $30,7\pm 5,36$ (19-46) bulundu. Denver sonucu normal olanlar ile anormal olanlar arasında ortalama maternal yaş yönünden anlamlı fark bulunamadı($p=0,074$). Ancak maternal yaşı 35 yaş üstü olanlarda hem spontan çoğul gebelik sonucu doğanların oranı hem de normal Denver oranı daha fazla iken spontan çoğul gebelik sonucu doğanlarda daha iyi nörogelişimsel sonuçlar bulunamadı($p=0,52$). Corchia yaptığı çalışmada YÜT sonrası çoğul gebeliklerde İVK (oddsratio=1,08) ve PVL (oddsratio=1,09) riskini spontan çoğul gebelik sonrası doğanlara göre artmış olarak bulmuştu ancak uzun dönem nöromotor,

nörogelişimsel değerlendirmeleri ile ilgili sonuçları yoktu(39). Çalışmamızda Denver sonuçlarına yani hastaların gelişimsel değerlendirme sonuçlarına üreme tekniğinin etkisi de incelendi, YÜT kullanımının gelişimsel değerlendirme sonuçlarına etkisi yoktu. Denver uygulanan 151 (%30,9) hastanın 66'sı (%43,7) IVF sonrası gebelik ürünü idi ve bu hastaların 34'ünde (%51,5) tüm gelişim basamakları yaşı ile uyumlu idi. Denver uygulanan hastalarda IUI sonucu doğanların sayısı 7 (%4,6) idi ve bunların da 5'i (%71,4) tüm gelişim basamaklarında yaşlıları ile uyumlu idi. Spontan gebelik sonucu doğan 78 (%51,7) hastaya Denver testi uygulanabilmişti ve bunların da %57,7'sinin (45 hasta) test sonucu normaldi. Spontan gebelik sonucu doğanlarla YÜT sonrası doğanların normal Denver oranları arasında anlamlı fark yoktu, yani spontan gebelik sonucu doğanlarda daha iyi nörogelişimsel sonuçlar bulunamadı(p=0,71). Yardımcı üreme tekniği kullanımının anne yaşından bağımsız olarak Denver sonuçlarına etkisini değerlendirmek için, anne yaşı 26-35 yaş arasında olan hastalarda üreme tekniği ile Denver sonucu karşılaştırıldı. 26-35 maternal yaş grubunda spontan gebelik sonucu doğan bebeklerde normal bir gelişimsel değerlendirme oranı %64,0 iken YÜT sonucu doğanlarda %53,1 idi. Toplamda hastaların %60,2'sinin maternal yaşı 26-35 yaş aralığında olduğu gibi Denver uygulanan hastaların %65,6'sının da (99 hasta) maternal yaşı bu aralıkta idi. Maternal yaşı 26-35 yaş aralığında olan tüm hastalarda ve Denver uygulananlarda YÜT sonucu doğum oranı daha yüksekti. Maternal yaşı 26-35 yaş aralığında olan 99 (%65,6) hastaya Denver uygulanmıştı ve bu hastaların 57'si (%57,5) YÜT sonucu doğmuştu. Yardımcı üreme tekniği sonucu doğanlarda anormal Denver oranını daha yüksek bulundu ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi(p=0,269). Bu veri çalışmamızda anne yaşından bağımsız olarak da üreme tekniğinin daha kötü nörogelişimden sorumlu bulunmadığını işaret etmektedir. Corchia, Sun ve Adamson yaptıkları çalışmalarda YÜT sonucu doğanlarda artmış morbiditeden bahsetseler de uzun dönem prognuz hakkında verileri bulunmamaktadır. Çalışmamızda anormal Denver grubunda artışı anlamlı bulunan değişkenler lojistik regresyon ile değerlendirildiğinde, anormal Denver sonucu için anlamlı risk faktörü bulunamadı.

Üreme tekniğinden bağımsız olarak çoğul gebelik sonucu doğanlarda nörolojik ve bilişsel değerlendirme ile ilgili çalışmalarda(141) genellikle IQ skorları üzerinden sonuçlara varılmıştı. Ancak IQ kullanılarak yapılan çalışmalarda testin uygulanabilmesi için hasta yaşları çalışmamıza göre daha ileri yaşlarda idi. Huen, 11-15 yaşında ikiz ve tekil öğrencileri karşılaştırdığı çalışmasında ikizlerde daha düşük IQ skorları elde etmiştir(141). Çalışmamızdaki hasta popülasyonu zeka testi uygulanacak yaş grubunda değildi ve Denver testi hastaların entelektüel performansları hakkında bilgi veren bir test değildir. Postuma,

aradaki genetik farkları ortadan kaldırmak için ikizleri kendi tekil kardeşleri ile IQ yönünden karşılaştırmış ve fark bulamamıştır(142). Postuma'nın çalışması da yine genç erişkin dönemde yapılmış bir çalışma idi(142). Çalışmamız okul çağı öncesi gelişimle ilgili bilgiler vermesi yönünden önemli idi.

Çoğul gebelik sonucu doğumlarda, prematürite hem morbidite ve mortalitenin büyük kısmından sorumludur hem de fetus sayısı ile doğru orantılı olarak prematüritenin şiddeti artmaktadır. Fetus sayısı arttıkça prematürite ve dolayısı ile morbidite ve mortalite artmaktadır[3]. Hastanemizde dördüz gebelik sonucu doğan 8 (%1,6) hastadan 2'si (%25) ölü doğmuştu, diğer 6'sı (%75) ise doğduktan sonra yenidoğan yoğun bakım servisinde ölmüşlerdi. Abortus ile sonuçlanan 5 (%1) hastanın tamamı ikiz gebelik ürünü iken, ölü doğan 13 (%2,6) hastanın da 10'u (%77) ikiz gebelik ürünü idi. Ölü doğumlardan sadece biri (%7,6) üçüz gebelik ürünü idi. Çalışmamızda fetus sayısı arttıkça abortus ve ölü doğumda artış olduğunu gösteren istatistiksel açıdan anlamlı bir veri bulunamadı, bu durum üçüz ve dördüz hastaların sayısının az olmasına bağlandı. Ancak literatürde de çoğul gebeliklerde fetal kayıplar ile ilgili veri yeterli değildir. Bunun nedeni kaydedilmeyen ikiz eşi ölümü, missed abortuslara bağlı olabileceği ile açıklanmaktadır.

Her ne kadar 8 (%1,6) dördüz bebekten 2'si (%25) ölü doğmuş olsa da, diğer 6 (%75) bebek de yenidoğan servisinde kaybedildiği için dördüz hastaların neonatal, perinatal ve bebek ölüm hızı %1000 idi. Üçüz hastalardan ise biri (%7,7) ölü doğmuş biri (%7,7) ise yenidoğan yoğun bakım servisinde izlenirken doğduğu gün ölmüştü, yani üçüz doğanlarda perinatal ölüm hızı %47, neonatal ölüm hızı %24 ve bebek ölüm hızı %24 bulundu. İkiz hastalardaki neonatal ölüm hızı %49, perinatal ölüm hızı %69, bebek ölüm hızı ise %54 olarak bulundu. Çalışmamızda literatür ile uyumsuz olarak üçüz bebeklerde ölüm hızları daha düşük idi, bu durum hasta sayılarının eşit olmamasına bağlandı. Hastalar fetus sayısına göre ayırmadan çoğul gebelik sonucu doğan bebeklerin perinatal ölüm hızı %84, neonatal ölüm hızı %61 ve bebek ölüm hızı %70 olarak bulundu. Üçüzleri ve dördüzleri ikizlerle karşılaştıran Luke'un 2008'deki çalışmasında infant ölüm riskinin üçüzlerde ikizlere göre 3,02 kat, dördüzlerde ise ikizlere göre 4,07 kat artmakta olduğu rapor edilmişti(6). Bu çalışma 778 dördüz bebek, 12.193 üçüz bebek ve 316.696 ikiz bebek sayısı ile önemli sayıda hastayı kapsamaktadır. Bu çalışmada fetus sayısı arttıkça mortalitedeki artışa dikkat çekilmiş ve YÜT kullanılanlarda transfer edilecek embriyo sayısının az tutulması önerilmişti. Shinwell ise üçüzlerde mortalite riskinin tekizlere göre 1,5 kat arttığı sonucunu bulmuştur(1).

Yıllara göre mortalitedeki azalmaların yoğun bakım şartlarının giderek iyileşmesi, prematüre ve ÇDDA'larla ilgili deneyimimizin artması ve YÜT kullanımı sırasında transfer

edilen embriyo sayısının yüksek tutulması eğiliminden giderek uzaklaşılmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Çünkü ülkemizde 2010'dan sonra YÜT uygulamasında transfer edilen embriyo sayısına yeni sınırlamalar getirilmişti.

Fetus sayısı arttıkça daha kötü nörogelişimsel süreç görüldüğünü bildiren çalışmalar vardır(143). Çalışmamızda da üçüz hastalarda anormal Denver oranı daha yüksek bulundu(%64,4), ikiz hastalarda ise anormal Denver oranı %32 idi, ancak ikiz ve üçüzler arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi($p=0,117$). Üçüz hastalardan 14'üne (%9,3) Denver uygulanabildi, Denver uygulanan diğer 137 (%90,7) hasta ikiz idi. İstatistiksel açıdan anlamlı sonuç elde edememizi hasta sayılarındaki bu farka bağlandı. B.Resch ikizleri üçüzlerle PVL riski yönünden karşılaştırdığı çalışmada ikizler için PVL RR (rölatif risk) ini 2,18 olarak, üçüzler için ise PVL RR'ini 6,79 olarak hesaplamıştı($p=0,017$), yani üçüzlerde PVL riski 2,60 kat artmakta idi(odds ratio=2,608)(144). Blickstein çoğul gebeliklerde İVK gelişimine etki eden faktörleri araştırdığı çalışmada antenatal steroid uygulandığında tekil, ikiz ve üçüzler arasında İVK riski açısından fark bulunmamıştı(143). Literatürde ikizleri tekillerle nörobilişsel açıdan karşılaştıran çalışmalar olmasına rağmen(44,81), üçüzlerle ikizleri karşılaştıran çalışmalar bulunmamaktadır. Ancak YÜT kullanımının yaygınlaşmasına bağlı olarak artan sayıları nedeni ile tüm dünya ikiz ve üçüzleri ilgilendiren konularla ilgilenmektedir. Çalışmamız üçüzleri de kapsamı nedeni ile önemlidir. İkizlerle üçüzler arasında Denver sonucu açısından fark bulunamadı ancak üçüz hasta sayısı (14-%9,3) ikizlere (137-%90,7) göre çok daha azdı. Denver yapılan hastalar birinci doğan, ikinci doğan ve üçüncü doğan olmak üzere ayrılarak yapılan karşılaştırmada da birinci sırada doğanlar ile ikinci sırada doğanlar arasında fark olmadığı gibi ($p=0,851$), ikinci sırada doğanlar ile üçüncü sırada doğanlar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,503$). Doğum sırasının Denver sonucunu etkilediğini destekleyen sonuçlar bulunamadı.

Fetus sayısı arttıkça prematürite oranı ve şiddeti artar(1,19). Shinwell çoğul gebeliğin hem prematürite sıklığını hem de şiddetini artırdığını savunmuştu(1). Shinwell 1995-1999 yılları arasında İsrail'de doğan tüm bebekleri kapsayan çalışmasında çoğul doğumlarda prematüriteyi artmış olarak bulmuştu(1). Çalışmamızda da bu bilgiyi doğrulayacak veriler mevcuttu. 37 hafta ve üzerinde doğan 71 (%14,5) bebeğin 68'i (%95,8) ikiz gebelik ürünü idi. Üçüz gebeliklerden sadece biri (%8,3) miadında sonlanmış ve 3 (% 0,6) bebek üçüz gebelik sonucu miad doğmuştu. Dördüzlerde miad doğan hasta yoktu. Ortalama gestasyonel yaş ikizler için $33,6\pm 3,49$ (23-40) hafta, üçüzler için $32,68\pm 2,56$ (26-37) hafta, dördüzler için ise $25,5\pm 0,53$ (25-26) hafta bulundu. İkizler ile üçüzler arasında ortalama gestasyonel yaş yönünden anlamlı fark yok iken ($p=0,17$), üçüzler ve dördüzler arasında ortalama gestasyonel

yaş arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı ($p=0,01$) idi ($p<0,0167$ için anlamlı). Shinwell aynı çalışmada prematürite şiddeti arttıkça RDS riski, hastanede kalış süresi ve nörolojik sekel oranında artış olduğunu savunmuştu(1,19,20). Blickstein ise ÇDDA ikiz ve üçüzlerde antenatal steroidler protokolüne uygun bir şekilde verildiğinde İVK açısından tekizlerden farklı sonuçlar bulamamıştı(143). Çalışmamızda hem gestasyonel yaş hem de fetus sayısının morbiditeye etkisi görülmek istendi. Sonuçlara bakıldığında RDS olan hastaların ortalama gestasyone yaşı RDS olamaya hastalara göre daha küçüktü($p<0,05$). Çalışmamızda YÜT sonucu doğanlarda prematürite ve premetüritenin şiddeti artmış olarak bulunduğu halde YÜT sonucu doğanlarda RDS oranlarındaki artış istatistiksel açıdan anlamlı değildi($p> 0,05$). Shinwell de çalışmasında değişkenler ortadan kaldırıldığında çoğul gebelik sonucu doğanlarla tekiller arasında RDS açısından fark olmadığını savunmuştur(1). Bunun yanında çoğul gebelik sonucu doğan bebeklerde ROP riskinde azalma olduğundan bahsetmiştir(oddsratio=0,5). Çalışmamızda hastalardaki BPD, NEK, PVL ve ROP sıklığına bakıldı. Bronkopulmoner Displazi tanısı alan 11 hasta (%2,3), ROP tanısı alan 62 hasta (%12,7), NEK tanısı olan 10 hasta (%2,0), PVL tanısı alan 4 hasta (%0,8), prematüre apnesi tanısı alan 13 hasta (%2,7) vardı. RDS sıklığı %10,7 olarak hesaplandı. Gestasyonel yaş azaldıkça ROP sıklığı artmakta idi. Miadında doğan hastaların hiçbirinde ROP yoktu, 32-37 hafta arasında ROP sıklığı %7,4 iken 32 hafta altında ROP sıklığı %33,6'ya yükselmekte idi ve 32 hafta altında olan prematüreler ile 32 hafta ve üstünde olan prematüreler arasında ROP sıklığı yönünden yapılan karşılaştırma istatistiksel açıdan anlamlı idi($p=0,00$). Corchia çalışmasında çoğul gebelik sonucu doğanlarda YÜT sonrası doğanlar için ROP insidansı %2,1 bulurken spontan gebelik sonucu doğanlar için %3,7 bilmişti(39). Çalışmamızda ise ROP sıklığı %12,7 bulundu. Üreme tekniğine göre ROP oranları karşılaştırıldığında YÜT grubunda ROP sıklığı %15,3 iken spontan grupta ROP sıklığı %10,2 bulundu. Çalışmamızda daha yüksek ROP oranları bulmakla beraber üreme tekniğinin ROP sıklığına etkisi yoktu($p=0,889$). Corchia'nın aynı çalışmasında üreme tekniğinden bağımsız olarak tekizlerde ROP riskini çoğul gebelik sonucu doğanlara göre daha fazla bulmuştu(sırası ile odds ratio=0,57-0,36).

Bronkopulmoner Displazi sıklığının çoğul gebeliklerde daha az ya da tekillere benzer olduğunu savunan çalışmalar vardır(19,29). Qiu-X RDS dışında BPD, ROP, NEK sıklığında 32 hafta altında çoğul gebeliklerde tekillere göre artış olmadığını savunduğu çalışmasında(19) verilen BPD oranları %0,7 iken, çalışmamızda daha BPD oranları (%2,7) bulundu. Çalışmamızda BPD tanısı alan 11 (%0,2) olgunun tamamı 32 hafta altı idi. Üreme tekniğine göre ayrıldığında ise YÜT sonucu doğan 8 bebek (%3,3) BPD olmuş, spontan gebelik sonucu

doğanlardan ise 3 bebek (%1,2) BPD olmuştu. Ancak YÜT ve spontan gebelik sonucu doğan bebeklerin BPD oranları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi($p=0,121$). Yardımcı üreme tekniği kullanımı ROP için söz konusu olduğu gibi BPD sıklığını da artıran bir durum değildi. Aynı şekilde alışmamızda YÜT sonucu doğanlarda NEK, İKK, anormal Denver sonucu oranlarında da anlamlı artış bulunamadı($p>0,05$).

Prematürite kadar doğum ağırlığı da morbidite ve mortaliteyi etkileyen önemli faktörlerdendir(1). Livinec erken prematüre (22-32 hafta arası) 2773 hasta ile yaptığı ve hastaların %28,1'ini ikizlerin oluşturduğu çalışmada, doğum ağırlığı yönünden ikizlerde ortalama ağırlığı 777 g, tekillerde ise 1993 g bulmuştur ancak aradaki farkı anlamlı bulamamıştır($p=0,76$)(44). Sezer 87 ikiz gebelik sonucu doğan hastaları inceldiği çalışmada ise 2500 g altında doğanların oranını %67,8 bulurken, 1500 g altında doğanların oranını ise %18,9 bulmuştur(4). Sezer çalışmasında sonuçları tekillere karşılaştırmamış ancak Türkiye'de yapılan diğer çalışmaların sonuçları ile kendi sonuçlarını benzer bulmuştur. Çalışmamızda ise 2500 g altı doğum oranı %74,2 iken, 1500 g altı doğum oranı ise %21,3 bulundu. 2500 g ve üzerinde doğan hasta sayısı 120 (%24,6) idi. Çalışmamızda fetus sayısı arttıkça ortalama doğum ağırlığı azalmakta idi, ikizler ile üçüzler arasındaki ortalama doğum ağırlığı farkı anlamlı olduğu gibi($p=0,01$), üçüzler ve dördüzler arasındaki ortalama doğum ağırlığı farkı da anlamlı idi($p=0,000$).

Hastalar dizigotik ve monozigotik olarak ayrılamadı çünkü hastaların zigosite ile ilgili verileri mevcut değildi. Zigositenin doğum ağırlığı üzerindeki etkisine bakılamadı. Aynı şekilde veri kayıtları eksik olduğu için koryonite ve amnionitenin de doğum ağırlığına etkisine bakılamadı. Riyami 2013'te Umman'dan bildirdiği çalışmada doğum ağırlığının ikizlerde tekillerden daha küçük olduğunu, monokoryonik ikizlerde ise dikoryonik ikizlerden daha düşük olduğunu rapor etmişti(22). Riyami 51 ikiz gebelikle yaptığı çalışmada 15 gebelikten doğan 30 ikizin monokoryonik olduğunu, monokoryoniklerin ortalama doğum ağırlığının 1799 g ve dikoryoniklerin ortalama doğum ağırlığının 2055 g olduğunu bildirmişti ancak aradaki farkı istatistiksel açıdan anlamlı bulamamıştı($p=0,18$). Konjenital anomaliler de monoamniotiklerde daha sıktır ve %26 oranında görülür(28). Riyami'nin bu çalışmasında sadece bir monoamniotik gebelik vardı ve monoamniotik ikiz eşlerinden biri 32'nci haftada anne karnında ölmüştü, diğer ikiz eşi de acil sezaryanla doğurtulmuştu. Canlı doğan ikiz eşinde herhangi bir anomali ya da hipoksik spell olmadığını bildirmişlerdi. Anne karnında ölen hastanın ise kordon dolanması nedeni ile kaybedildiğini bildirmişlerdi. Kordon dolanmasının da daha sık görüldüğu monoamniotiklerde kordon dolanmasına bağlı fetal kayıpları önlemek için erken doğum planlanabilir yani monoamniotik gebeliklerde antenatal

yakın izlem gerekir(24). Çalışmamızda kordon dolanması olan 7 (%1,4) hasta vardı, bunlardan da koryonisite ya da amnionisite ile ilgili verilerine ulaşılabilen 1 (%14) hasta vardı ve bu hasta da dikoryonik diamniotik idi. Dolayısıyla monoamniotiklerde kordon dolanması ve anomali sıklığının arttığını doğrulayacak veriler elde edilemedi. Bu durum da hastaların amnionisite ve koryonisite bilgilerinin daha düzenli tutulması gerektiğini göstermektedir. Koryonisite ve amnionisite ile ilgili verilerine ulaşılan hasta sayıları amnionisite için 58 (%11,8), koryonisite için 50 (%10,2) idi. 4 (%0,8) hasta monoamniotik monokoryonik, 10 (%2) hasta diamniotik monokoryonik, 34 (%6,9) hasta da diamniotik dikoryonik idi. Hastalardan 10'unun (%2) ise diamniotik olduğu belirtilmişti, ancak koryonisite ile ilgili veri mevcut değildi. Ürolojik malformasyonlar çalışmamızda ikinci en sık karşılaşılan malformasyondur. Ürolojik malformasyonu olanlar koryonisite ve amnionisite açısından ayrıldığında biri (%9) monokoryonik monoamniotik biri (%9) de dikoryonik diamniotik idi. Bu 2 (%18) hastanın da sağ renal ektazisi vardı. Toplamda monoamniotik olduğunu bilinen 4 (%0,8) hasta vardı ve bunların hepsi canlı doğmuş ancak 2'si (%50) neonatal dönemde ölmüştü. Monoamniotik hastalarda mortaliteyi bu 4 (%0,8) hastadan hesaplırsak monoamniotikler için perinatal ve neonatal ölüm hızı %500 idi. Riyami çalışmasında mortaliteyi koryonisiteye göre ayırmıştı(22). Monokoryoniklerde fetal mortaliteyi (%47), dikoryoniklere (%17) göre artmış bulunmuştu ancak monoamniotiklerde fetal mortalite hakkında bilgi vermemişti. Çalışmamızda koryonisitenin mortalite üzerine etkisine bakılırsa monokoryoniklerde ölü doğum hızı %63 iken dikoryoniklerde %26 bulundu. Dikoryonikler arasında doğduktan sonra yenidoğan döneminde kaybedilen hasta yoktu, ancak monokoryoniklerden 2 (%14,2) hasta neonatal dönemde ölmüştü. Bu durumda monokoryoniklerde neonatal ölüm hızı %133, perinatal ölüm hızı %187 idi. Monokoryonikler için bulunan mortalite değerleri Riyami'nin çalışmasındaki değerlerden daha yüksekti ancak bu değerlendirme hastalardan sadece 50'sine (%10,2) göre yapıldığı için verinin güvenilirliği azdı.

Sonuç olarak çalışmamız göstermektedir ki; her ne kadar son yıllarda sayıları azalmış olarak bulunsa da çoğul gebelik sonucu doğumlar, yüksek prematürite ve DDA oranları nedeni ile halen önemli bir morbidite nedenidir. Yardımcı üreme tekniği sonrası ya da spontan gebelik sonucu olsun çoğul gebeliklerde prematüritenin önlenmesi RDS, İKK gibi ciddi morbiditeleri azaltacak gibi görülmektedir. Yardımcı üreme tekniğinin tek başına artmış morbidite ile ilişkisi gösterilemese de fetus sayısı arttıkça PM, DDA ve buna bağlı komplikasyonlarda artış olması nedeni ile YÜT uygulaması sırasında transfer edilecek embriyo sayısında dikkatli olunması doğru bir yaklaşımdır. Çalışmamızda Denver sonucuna

fetus sayısı ve üreme tekniğinin etkisi bulunamamış olsa da ikizler dışındaki gruplarda olgu sayısının az olması nedeni ile gelişimsel açıdan ikizleri üçüz ve dördüzlerle karşılaştırabilecek daha geniş çalışmalar gerekmektedir. Ayrıca YÜT'ün gelişimsel değerlendirme sonuçlarına etkisininin olmadığı saptansa da kognitif değerlendirme konusunda bilgi verilemedi.

6. SONUÇ

488 hastanın incelendiği, 470 (%96,3) canlı doğanın ve 410 (%84) hastanemiz yenidoğan yoğun bakım servisine yatışın tespit edildiği bu çalışmada görüldü ki; yenidoğan yoğun bakıma yatışın en sık iki sebebi prematürite ve düşük doğum ağırlığıdır. Yardımcı üreme tekniği kullanımının prematüriteyi ve prematürite şiddetini artırdığı bu hastalarda morbiditenin ve uzun dönem izlemlerindeki problemlerin de büyük kısmından prematürite sorumludur.

Çalışmamızda daha önceki çalışmalarla uyumlu veriler olduğu kadar daha önce bilinenlerin aksine farklı sonuçlar da vardır. Hasta sayısının çok olması, uzun dönem izleme ilgili sonuçlar vermesi çalışmamızın güçlü yanını oluştururken, ikiz, üçüz, dördüz sayılarının çok farklı oranlarda olması, çok eski yıllara ait verilere ulaşmadaki güçlükler ve bazılarının da kayıp olmuş olması, izlem ve yeniden değerlendirme için hastaların hepsine ulaşamamış olması çalışmamızın zayıf yanını oluşturmaktadır.

Çalışmamızın sonucunda bulunanlar özetle:

1. Hastanemizde çoğul gebelik sonucu dünyaya gelen bebeklerin %89,8'ini ikiz gebelikler oluşturmakta idi.
2. Çoğul gebelik sonucu doğumlar ve YÜT sonrası çoğul gebelik sonucu doğumlar hastanemizde yıllara göre artma eğiliminde değildi.
3. Hastanemizde çoğul gebelik sonucu doğan bebeklerin %50,4'ü spontan gebelik ürünü idi.
4. Çoğul gebelik sonucu doğumlar azalsa da çoğul gebeliklerde abortus ve ölü doğum oranlarında yıllar içinde azalma yoktu.
5. Çoğul gebelik sonucu doğan hastaların neonatal ve bebek ölüm hızlarında yıllara göre azalma vardı.
6. Çoğul gebelik sonucu doğanların %65,6'sı 1500-2499 g aralığında ve %61'i 32-37 hafta aralığında doğmakta idi.
7. Erkek/kız oranı 0,99 bulundu.
8. Yardımcı üreme tekniği sonucu doğanlarda hem prematürite oranı hem de prematüritenin şiddeti artmakta idi.
9. Yardımcı üreme tekniği sonucu doğanlarda ortalama doğum ağırlığı azalmakta idi.
10. Yardımcı üreme tekniği sonucu doğanlarda abortus ya da ölüm doğum oranları spontan gebelik sonucu doğanlardan daha fazla değildi.

11. Çalışmamızda perinatal ölüm hızı % 84, neonatal ölüm hızı % 61, bebek ölüm hızı % 70 ve ölü doğum hızı % 37 bulundu.
12. Fetus sayısı arttıkça doğum ağırlığı azalmakta ve gestasyonel yaş küçülmekte idi.
13. Fetus sayısının artması nörogelişimsel sonuçları etkilemiyordu.
14. Doğum sırası Denver sonuçlarını etkilemiyordu.
15. Doğum ağırlığı azaldıkça ve prematürite arttıkça daha kötü nörogelişimsel oranlar bulunsa da prematürite ve DDA anormal Denver sonucu için risk faktörü oluşturmuyordu.
16. Cinsiyetin Denver sonuçları üzerine etkisi yoktu.
17. Anormal Denver sonucu olanlarda Surfaktan ihtiyacı, İKK öyküsü, prematürite, DDA, mekanik ventilatöre bağlanma öyküsü, düşük Apgar skoru, hastanede uzun yatış süresi oranları daha fazla idi ancak bu anormal Denver riskini anlamlı artıranlar Apgar skorunun 8'in altında olması, ventilatör ihtiyacı, >7 gün yoğun bakım ihtiyacı, surfaktan ihtiyacı, İKK öyküsü, ROP öyküsü idi.
18. Respiratuar distress sendromu, TTTS, cinsiyet, fetus sayısı, TPN alma öyküsü, BPD öyküsü, doğum sırası, yardımcı üreme tekniği kullanımı, 32 hafta altı doğum, 1500 g altı doğum Denver sonucunu etkilemiyordu.
19. Hastanemizde perinatal, neonatal ve infant mortalitesi çalışmamızın kapsadığı sürede (5,5 yıl) giderek azalmakta idi.
20. Yardımcı üreme tekniği prematürite ve düşük doğum ağırlığı oranlarını artırsa da ROP ve BPD riskinde artışa neden olmuyordu.

KAYNAKLAR

1. Shinwell ES, Haklai T, Eventov-Friedman S. Outcomes of multiplets. *Neonatology* 2009;95:6-14
2. Ingram Cooke RW. Does neonatal and infant neurodevelopmental morbidity of multiples and singletons differ? *Semin Fetal Neonat Med* 2010;10:362-366
3. Vachharajani AJ, Vachharajani NA, Dawson JG. Comparison of short-term outcomes of late preterm singletons and multiple births: an institutional experience. *Clin Pediatr* 2009; 48:922-925
4. Sezer SD, Küçük M, Yuksel H, Odabaşı AR, Türkmen M, Çakmak BÇ&Döger FK. Perinatal and neonatal outcomes in twin pregnancies in Turkey. *Twin Research and Human Genetics* 2011;2:201-212
5. Taylor MJ. The Management of multiple pregnancy. *Early Hum Develop* 2006;82: 365-370
6. Corciha et al. Mortality and major morbidities in very preterm infants born from assisted conception or naturally conceived: results of the area-based ACTION. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014;14:307-315
7. Adamson D, Baker V. Multiple births from assisted reproductive technology, a challenge that must be met, *Fertil Steril* 2004;81:517-522
8. Wunder D, Neurohr EM, Faouzi M, Birkhauser MH. Origin and outcome of multiple pregnancies in Bern, Switzerland, 1995-2006 and the current proposal of the Swiss parliament to revise the Swiss law of reproductive medicine: Switzerland quo vadis? *Swiss Med Wkly.* 2013;143:w13864
9. Martin JA, Kung HC, Mathew TJ, Hoyert DL, Strobino DM, Guyer B, Sutton SR; Annual summary of vital statistics: 2006. *Pediatrics* 2008; 121:788-801
10. Haklai T; Personal Communication. Department of Health Information, Ministry of Health, Israel, 2008
11. Blondel B, Kaminski M. The increase in multiple births and its consequences on perinatal health. *Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2002;31:725-740
12. Fan C, Sun Y, Yang J, Ye J, Wang S. Maternal and neonatal outcomes in dichorionic twin pregnancies following IVF treatment: a hospital-based comparative study. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6:2199-2207
13. Vasario E, Borgarello V, Bossotti C, Libanori E, Biolcati M, Arduino S, Spinelli R, Dele Piane L, Revelli A, Todros T. IVF twins have similar obstetric and neonatal

- outcome as spontaneously conceived twins: a prospective follow-up study, *Reprod Biomed Online* 2010;2:422-8
14. Messerschmidt A, Olischar M, Birnbacher R, Weber M, Pollak A, Leitich H. Perinatal outcome of preterm infants <1500 g after IVF pregnancies compared with natural conception. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95: F225-229
 15. Kallen B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. Selected neonatal outcomes in dizygotic twins after IVF versus non-IVF pregnancies. *BJOG* 2010; 117:676-682
 16. Glinianaia SV, Obeyesekere MA, Sturgiss S, Bell R. Stillbirth and neonatal mortality in monochorionic and dichorionic twins: a population-based study. *HUM Reprod* 2011;26:2549-2557
 17. Lüke B, Brown MB. Maternal morbidity and infant death in twin vs triplet and quadruplet pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:401.e1-401.e10.
 18. Ibrahim I, Oyeyemi A, Obilahi A. Twin pregnancy the Niger Delta of Nigeria. *Int J Women Health* 2012;4:245 -249
 19. Qiu X, Lee SK, Tan K, Piedboeuf B, Canning R. Comparison of singleton and multiple-birth outcomes of infants born at or before 32 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2008;111:365-371
 20. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Gren C, Higgings RD: Intensive care for extreme prematurity-moving beyond gestational age. *N Engl J Med* 2008;358:1672-1681
 21. Nkyekyer K. Multiple Pregnancy. In: Kwawukwume EY, Emuveyan EE (ed) *Comprehensive Obstetrics in the Tropics*. 1th ed. Hittscher Printing Ltd, Ghana, 2002, pp: 423-430
 22. Al-Riyami N, Al-Rusheidi A, Al-Khabori M. Perinatal outcome of monochorionic in comparison to dichorionic twin pregnancies. *Oman Medical Journal* 2013; 3:173-177
 23. Lamb DJ, Middeldorff CM, Van Beijsterveldt CEM, Vink JM, Haak MC and Boomsma D. Birth weight in a large series of triplets. *BMC Pediatrics* 2011;11:24-35
 24. Ombelet W, Cadron I, Gerris J, et al. Obstetric and perinatal outcome of 1655 ICSI and 3974 IVF singleton and 1102 ICSI and 2901 IVF twin births: a comparative analysis. *Reprod Biomed Online* 2005; 11: 76-85

25. Slotnick RN, Ortega JE. Monoamniotic twinning and zona manipulation: a survey of U.S. IVF centers correlating zona manipulation procedures and high-risk twinning frequency. *J Assist Reprod Genet* 1996;13:381-385
26. Taylor CL, de Groot J, Blair EM, et al. The risk of cerebral palsy in survivors of multiple pregnancies with co-fetal loss or death. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:41-47
27. Deren Ö, Turğal M. Çoğul Gebelikler. In: Yurdakök M, Deren Ö, Yiğit Ş, Özyüncü Ö, Korkmaz A (eds) *Prenatal Pediatri*(15th ed). Güneş Kitabevi, Ankara 2012. S.213-219
28. Blickstein I, Shinwell ES. Obstetric management of multiple gestation and birth. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of Fetus and Infant* (9th ed) Louis; Elsevier Mosby, 2011, 343-350
29. Friling R, Axer-Siegel R, Herscovici Z, Weinberger D, Sirota L, Snir. M. Retinopathy of Prematurity in Assisted versus Natural Conception and Singleton versus Multiple Births. *Ophthalmology* 2007;114: 321-324
30. Palmer EA, Hsu-Dresden I. Prematür Retinopatisi, In: Rudolph CD, Rudolph AM, Lister GE, First L, Gershon AE (ed). *Rudolph Pediatrics* 2011. 22nd ed. MC Graw Hill, Newyork, pp: 2313-2316
31. Olitsky ES, Hug D, Smith LP. Disorders of the retina and vitreous. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics* (18th ed). Philadelphia: Saunders, 2007: 2598-2605
32. Wong ZH, Li YY, Liu ZM. Birth weight and gestational age on retinopathy of prematurity in discordant twins in China. *Int J Ophthalmol*. 2014; 7:663-667
33. Motta MMS, Filho JBF, Coblenz J, Fiorot CA. Multiple pregnancies and its relationship with the development of retinopathy of prematurity (ROP). *Clin Ophthalmol* 2011;5: 1783-1787
34. Ward RM, Beachy JC. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG* 2003; 110: 8-16
35. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1723-1729
36. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007; 357: 1946-1955

37. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 357: 147.e1-8
38. Benacerraf BB. Using the number of yolk sacs to determine amniocity in the early trimester monochorionic twins. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 415-419
39. John M, Lorenz MD. Neurodevelopmental outcomes of twins. *Semin Perinatol* 2012; 36:201-212
40. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:73–81
41. Girard S, Kadhim H, Roy M, et al. Role of perinatal inflammation in cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2009;40:168-174
42. Kuban KCK, Leviton A. Cerebral palsy. *N Engl J Med* 1994;330:188-195
43. Pharoah PO: Risk of cerebral palsy in multiple pregnancies. *Clin Perinatol* 2006;33:301-313
44. Corchia C, De Fre M, Di Lallo D, Gagliardia L, Macagno F, Carnielli V, Miniaci S, and Cuttini M. Mortality and major morbidities in very preterm infants born from assisted conception or naturally conceived: results of the area-based ACTION study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; 14:307-315
45. Petterson B, Nelson KB, Watson L, et al. Twins, triplets, and cerebral palsy in births in Western Australia in the 1980s. *BMJ* 1993;307:1239-1243
46. Bardis N, Maruthini D, Balen AHB. Modes of conception and multiple pregnancies: a national survey of babies born during one week in 2003 in the United Kingdom. *Fertil Steril*. 2005;84:1727-1732
47. Alberman ED. Cerebral palsy in twins. *Guy's Hospital Report* 1964;133:285-295
48. Blickstein I. Cerebral palsy in multifetal pregnancies. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:352-355
49. Blondel B, Kogan MD, Alexander GR, et al. The impact of the increasing number of multiple births on the rates of preterm birth and low birthweight: an international study. *Am J Public Health* 2002;92:1323-1330
50. Bonellie SR, Currie D, Chalmers J. Comparison of risk factors for cerebral palsy in twins and singletons. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:587-91
51. Larroque B, Ancel PY, Marret S, et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2008;371:813-20

52. Luu TM, Vohr B. Twinning on the Brain: the effect on neurodevelopmental outcomes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2009;151:142-147
53. Pharoah PO. Twins and cerebral palsy. *Acta Paediatr Suppl* 2001;90:6-10
54. Pharoah PO, Price TS, Plomin R. Cerebral palsy in twins: a national study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87: F112-114
55. Deprest J, Jani J, Lewi L, Ochsenein-Kölble N, et al. Fetoscopic surgery: encouraged by clinical experience and boosted by instrument innovation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:398-412
56. Dickinson J E, Evans SF. Obstetric and perinatal outcomes from the Australian and New Zealand twin-twin transfusion Syndrome registry. *American J Obstet and Gynecol* 2000; 182:706-712
57. Scher AI, Petterson B, Blair E, Ellenberg JH, Grether JK, Haan E, Reddihough DS, Yeargin-Allsop M, Nelson KB: The risk of mortality or cerebral palsy in twins: a collaborative population-based study. *Pediatr Res* 2002;52:671-681
58. Cincotta R B, Gray P H, Phythian G, Rogers Y M, Chan F Y 2000 Long term outcome of twin-twin transfusion syndrome. *Archives of Disease in Childhood*.83:F171-F176
59. Habli M, Lim FY, Crombleholme T. Twit-to-twin transfusion syndrome: a comprehensive update *Clin Perinatol* 2009;36:391-416
60. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M: Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19: 550-555
61. Mari G, Roberts A, Detti L, et al. Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: results of the INternational Amnioreduction Registry. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:708-715
62. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2009;57:1-102
63. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84
64. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet* 2008;371:164-175
65. ACOG Practice Bulletin No. 120: Use of prophylactic antibiotics in labor and delivery. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol* 2011;117:1472-1483

66. Scott JR, Disaina J, Hammond CB, Spellacy WN. Danforth's Obstetrics and Gynecology, 7th ed, Lippincott, Philadelphia 1994, pp: 305-316
67. Kişnişçi, Gökşin, Durukan. Erken membran rüptürü. İçinde: Üstay, Ayhan, Gürkan, Önderoğlu(ed). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Güneş Kitabevi, Ankara 1996, pp: 1481-1489
68. ACOG Practice Bulletin No. 80: Premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetricians-gynecologists. ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Obstet Gynecol 2007; 109: 1007-1019
69. Rodriguez RJ, Martin RJ, Fanaroff AA. Respiratory distress syndrome and its management. In: Fanaroff AA, Martin RJ(eds). Neonatal Perinatal Medicine. St Louis: Mosby 2002:1025-1048
70. Dudell GG, Stoll BJ. Respiratory tract disorders. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF(eds). Nelson Textbook of Pediatrics (18th ed). Saunders, Philadelphia 2007, pp:728-749
71. Yigit Ş, Respiratuar distres sendromu. İçinde: Yurdakök M, Erdem G(ed). Neonatoloji. Ankara: Türk Neonatoloji Derneği, 2004:439-443
72. Wang ZH, Li YY and Liu ZM. Birth weight and gestational age on retinopathy of prematurity in discordant twins in China. Int J Ophthalmol. 2014; 7(4): 663-667
73. Geisler ME, O'Mahony A, Meaney S, Waterstone JJ, O'Donoghue K. Obstetric and perinatal outcomes of twin pregnancies conceived following IVF/ICSI treatment compared with spontaneously conceived twin pregnancies. Europe J Obstet and Gynecol and Rep Tech 2014; 181:78-83
74. Gezer A, Rashidova M, Güralp O and Öçer F. Perinatal mortality and morbidity in twin pregnancies: the relation between chorionicity and gestational age at birth. Arch Gynecol and Obstet, 2011;10:404-415
75. Tsuda H, Kotani T, Sumigama S, Kawabata I, Takahashi Y, Iwagaki S, Kigoshi K and Kikkawa F. Validity of Lamellar Body Count as a Fetal Lung Maturity Assessment in Twin Pregnancy. Twin Research and Hum Genet 2012;15:547-549
76. Kılıç M, Aygün C, Tunçel EK, Küçüködük Ş. İkiz eşlerinin doğum ağırlıklarındaki diskordans, morbidite ve mortalite açısından risk oluşturur mu? Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 275-282
77. N. Mottet, M. Guillaume, A. Martin, R. Ramanah, D. Reithmuller. Gynecologie Obstetrique and Fertilité 2014; 42: 572-578

78. Alexander GR, Kogan M, Martin J, Papiernik E. What are the fetal growth patterns of singletons, twins and triplets in the United States? *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:114-125
79. Imaizumi Y: A Comparative study of zygotic twinning and triplet rates in eight countries, 1972-1999. *J Biosoc Sc* 2003;35:287-302
80. Fox NS, Rebarber A, Klauser CK, Roman AS, Saltzman DH: Intrauterine growth restriction in twin pregnancies: incidence and associated risk factors. *Am J Perinatol* 2011; 28:267-272
81. Puccio G, Giuffre M, Piccione M, Piro E, Malerba V and Corsello G. Intrauterine growth pattern and birthweight discordance in twin pregnancies: a retrospective study. *Italian J Pediatr* 2014;1: 40-43
82. Blickstein I, Keith LG: Neonatal mortality rates among growth-discordant twins. Classified according to the birth weight of the smaller twin. *Am J Perinatol* 2011;28:267-272
83. Fick AL, Feldstein VA, Norton ME, Wassel Fyr C, Caughey AB, Machin GA: Unequal placental sharing and birth weight discordance in monochorionic diamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:178-183
84. Onay ÖS, Korkmaz A. Yurdakök M, Deren Ö, Yiğit Ş, Özyüncü Ö, Korkmaz A(ed). *Perinatal Pediatri*, 15th ed. Güneş Kitabevi, Ankara 2012.15:219-226
85. Yokoyama Y, Sugimoto M, Ooki S: Analysis of factors affecting birthweight, birth length and head circumference: Study of Japanese triplets. *Twin Res Hum Genet* 2005;8:657-663
86. Orlebeke JF, Boomsma DI, Ericsson AW. Epidemiologic and Birth-Weight Characteristics of Triplets- A Study from the Dutch Twin Register. *Eur J Obstet Genecol Reprod Biol* 1993;50:87-93
87. Bagchi s, Salihu HM: Birth weight discordance in multiple gestations: occurrence and outcomes. *J Obstet Gynecol* 2006;26:291-296
88. Feldman R, Eidelman Al: Does a triplet birth pose a special risk for infant development? Assessing cognitive development in relation to intrauterin growth and mother-infant interaction across the first 2 years. *Pediatrics* 2005; 115: 443-452
89. Mi de Bethman MCO, Relier JP. Log term outcome of small versus appropriate size for gestational age co-twins/triplets. *Arch Dis Child FNE* 2004;89:310-314
90. Branum AM, Schendorf KC. The effect of birth weight discordance on twin neonatal mortality. *Obstet Gynecol* 2003;101:570-574

91. Grumbach K, Coleman BG, Arger PH, Mintz MC, Gabbe SV, Mennuti MT. Twin and singleton growth patterns compared using US. *Radiology* 1986;158:237-241
92. Blickstein I, Jacques DL, Keith LG: Total and individual triplet birth weights as a function of gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1372-1375
93. Min SJ, Luke B, Min L, Misiunas R, Nugent C, Van de Ven C, Martin D, Gonzalez-Quintero VH, Eardley S, Witter FR, et al. Birth weight references for triplets. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 809-814
94. Bryan SM, Hindmarsh PC. Normal and abnormal fetal growth. *Horm Res* 2006; 65: 19-27
95. Buffat C, Mondon F, Rigourd V, et al. A hierarchical analysis of transcriptome alterations in intrauterine growth restriction (IUGR) reveals common pathophysiological pathways in mammals. *J Pathol* 2007; 213: 337-346
96. Anderson MS, Hay WW. Intrauterine growth restriction and the small-for-gestational-age infant. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). *Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn* (5th ed). Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia 1999;411-444
97. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 198-206
98. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr* 2010; 157: 733-739
99. Lee KH, Hwang SJ, Kim SH, Lee SH, Yu DK, Hwang JH, et al. Comparison of mortality and morbidity in multiple versus singleton very low birth weight infants in neonatal intensive care unit. *J Kore Med Science* 2003; 18: 779-782
100. Looney CB, Smith JK, Merck LH, et al. Intracranial hemorrhage in asymptomatic neonates: prevalence on MR images and relationship to obstetrics and neonatal risk factors. *Radiology* 2007;242:535-541
101. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage of the premature infant. In: Vikas Chaudhary (ed) *Neurology of the Newborn* (5th ed), WB Saunders Co, Philadelphia 2008, pp:481-588
102. McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol* 2008;35:777-792

103. E. Çalışıcı, Z. Eras, M. Y. Oncel, Ş. S. Oğuz, İ. K. Gökçe, U. Dilmen. Neurodevelopmental outcomes of premature infants with severe intraventricular hemorrhage. *J Neonatal Med* 2014. Doi: 10. 3019/14767058. 2014. 979783
104. Miller SP, Ferriero DM, Leonard C, Picuch R, Glidden DV, Partridge JC, et al. Early brain injury in premature newborns detected with magnetic resonance imaging is associated with adverse early neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2005;147:609-616
105. Sheth RD: Trends in incidence and severity of intraventricular hemorrhage. *J Child Neurol* 1998; 13: 261-264
106. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant: overview of clinical aspects, neuropathology, and pathogenesis. *Semin Pediatr Neurol* 1998;5:135-151
107. Whitelaw A, Evans D, Carter M, Thoresen M, Wroplewska J, Mander M, et al. Randomized clinical trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in preterm infants: brain-washing versus tapping fluid. *Pediatrics* 2007;119:1071-1078
108. Garite TJ, Clark RH, Elliott JP, Thorp JA. Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:700-707
109. Aksu M. Nekrotizan enterokolit. In: Tunçer M, Özek E (eds) *Neonatolojinin Temel İlkeleri ve Acilleri*. Güneş Tıp Kitapevi, Ankara 2007, S: 287-294
110. Rezaie P, Dean A. Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system. *J Japan Neuropath* 2002;22:106-133
111. Klatt, Kumar. In: Edward C, Klatt K, Robins V (ed) *Review of Pathology* (2nd ed.) Saunders, Philadelphia 2004, pp: 116-121.
112. Miller SP, McQuillen PS, Hamric S, Xu D, Glidden DV, Charlton N, Karl T, Azakie A, Ferriero DM, Barkovich AJ, Vigneron DB. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *J New England Med* 2007; 357:1928-38
113. Resch B, Resch E, Freidl T, Maurer U, Haas J, Mülle W. Preterm twin and triplet pregnancies are at increased risk for the development of cystic periventricular leukomalacia. *Europ J Pediatr Neurol* 2003; 17:148-152
114. Resch B, Neubauer K, Hofer N, Resch E, Maurer U, Haas J, Müller W. Episodes of hypocarbia and early-onset sepsis are risk factors for cystic periventricular leukomalacia in the preterm infant. *Early Hum Develop* 2012; 88: 27-31

115. Tsukimori K, Komatsu H, Yoshimura T, Hikino S, Hara T, Wake N, Nakano H. Increased inflammatory markers are associated with early periventricular leukomalacia. *Develop Med and Child Neurol* 2007;49:587–90
116. Hartge DR, Weichert J. Prenatal diagnosis and outcome of multiple pregnancies with reversed arterial perfusion (TRAP-sequence). *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286:81–88
117. Mikovic Z, Karadzov-Orlic N, Marinkovic M, Egic A, Pazin V. Multifoetal pregnancies complicated by reversed arterial perfusion: report of four cases. *Srp Arch Celok Lek* 2011; 139: 233-238
118. Wu CJ, Ding DC, Ren SS, Chang CC, Weng JT, Hwang KS. Prenatal diagnosis and management of twin reversed arterial perfusion (TRAP) syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008; 47:126-128
119. Malinowski W, Wierzba W. Twin reversed arterial perfusion syndrome. *Acta genet Med Gemellol (Roma)* 1998; 47:75-87
120. Nathalie LM, Slaughter JC and Aschner JL. Early prediction of cerebral palsy after neonatal intensive care using motor development trajectories in infancy. *Early Hum Dev.* 2013; 89:781–786
121. Beeby PJ, Jeffery H: Risk factors for necrotizing enterocolitis: The influence of gestational age. *Arch Dis Child* 1992; 67: 432-435
122. Kleigman RM, Fanaroff AA: Necrotizing enterocolitis. *N Eng J Med* 1984; 310: 1093-1112
123. Caplan MS, MacKendrick W: Inflammatory mediators and intestinal injury. *Clin Perinatol* 1994; 235-246
124. Şey NG: Necrotizing enterocolitis in the full term neonate. *J Pediatr Child Health* 2001;37:1-4
125. Van Klink JMM, Koopman HM, Van Zwet EW, Oepkes D, Walther FJ, Lopriore E. Cerebral injury and neurodevelopmental impairment after amnioreduction versus laser surgery in twin-twin transfusion syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33: 81-89
126. Ovalı F. Yenidoğanın geçici taşipnesi. In: Dağlıoğlu T, Ovalı F, Samancı N(eds) *Neonatoloji*. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul 2000, S. 297-298
127. Greenough A, Robertson NRC. Acute respiratory disorders in the newborn. In: Rennie JM, Robertson NRC(ed). *Textbook of Neonatology*. 3rd ed. Churchill-Livingstone, Edinburgh 1999, pp:481-607

128. Basatemur E, Sutcliffe A. Follow up of children born after ART. *Placenta* 2008; 29: 135-140
129. Pinborg A. IVF/ICSI twin pregnancies: risks and prevention. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 575-593
130. Alikani M, Cekleniak NA, Walters E, Cohen J. Monozygotic twinning following assisted conception: an analyses of 81 consecutive cases. *Hum Reprod* 2003; 18: 1937-1943
131. Jennifer LB, Elizabeth RU, Paul JN, Roger BN. Risk of late-preterm stillbirth and neonatal morbidity for monochorionic and dichoronic twins. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210: 578-587
132. Czichos E, Krekora M, Kaluzynski A, Kulig A, Wilczynski J. Acardiac fetus morphological and clinical aspects. *Pol Merkur Lekarski* 2005; 18:82-84
133. Rydz D, Srour M, Oskoui M, et al. Screening for developmental delay in setting of a community pediatric clinic: A prospective assessment of Parent–Report Questionnaires. *Pediatrics* 2006; 118:1178-1186
134. Council on Children With Disabilities; Section on Developmental Behavioral Pediatrics; Bright Futures Steering Committee; Medical Home Initiatives for Children With Special Needs Project Advisory Committee. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: An algorithm for developmental surveillance and screening. *Pediatrics* 2006; 118:405-420
135. Shahshahani S, Sajedi F, Azari N, Vameghi R, Kazemnejad A, Tonekaboni SH. Evaluating the Validity and Reliability of PDQ-II and Comparison with DDST-II for Two Step Developmental Screening. *Iran J Pediatr* 2011; 213:43-349
136. Katherine JL, Peter JA and Lex WD, Alicia JS, Megan MSS, Jeanie LYC, Abbey LE. General Movements in Very Preterm Children and Neurodevelopment at 2 and 4 Years. *Pediatrics* 2013;132:452-458
137. Li X, Morokuma S, Fukushima K, Otera Y, Yumoto Y, Tsukimori K, Ochiai M, Hara T, Wake N. Prognosis and long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated twin-to-twin transfusion syndrome. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2011;11:32-39
138. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. Clinical studies and sepsis score. *Eur J Pediatr* 1982; 138: 331-337.
139. Policy Statement. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics* 2013;131:189-195

140. Yurdakök M, Perinatal ve neonatal sağlık göstergeleri ve hizmetlerin örgütlenmesi. İçinde: Yurdakök M, Deren Ö, Yiğit Ş, Özyüncü Ö, Korkmaz A (ed). Prenatal Pediatri(15th ed) Güneş Tıp Kitapevi, Ankara 2012, pp: 1-12
141. Husen T. Intra-pair similarities in the school achievements of twins. Scan J Psychol 1963; 4: 108-114
142. Postuma D, De Geus EJ, Bleichrodt N, Boomsma DI. Twin-singleton differences in intelligence? Twin Res 2000; 3: 83-87
143. Blickstein I, Reichman B, Lusky A, Shinwell E, Israil Neonatal Network. Plurality- dependent risk of severe intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants and antepartum corticosteroid treatment. Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 1329-1333
144. Resch B, Resch E, Freidl T, Maurer U, Haas J, Muller W. Preterm twin and triplet pregnancies are at increased risk for the development of cystic periventricular leukomalacia. Europ J Pediatr Neurol 2013; 17:148 -152
145. Bodeau-Livinec F, Zeitlin J, Blondel B, et al. Do very preterm twins and singletons differ in their neurodevelopment at 5 years of age? Arch Dis Child FNE 2013;98:F480-F487

EKLER

Ek 1: Denver 2 Gelişimsel Tarama Testi uygulayıcı eğitim kitapçığı

