

Yardımcı Üreme Teknikleriyle Oluşan Çoğul Gebeliklerin Değerlendirilmesi ve Postnatal Maliyet Analizi

An Assessment and Postnatal Cost Analysis of Multiple Pregnancies after Assisted Reproductive Techniques

Öz

Amaç: Çalışmamızda yardımcı üreme teknikleriyle oluşan çoğul gebeliklerden dünyaya gelen yenidoğanları değerlendirmeyi ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine enterne edilen bebeklerin postnatal maliyet analizini yapmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Yardımcı üreme teknikleriyle oluşan çoğul gebeliklerden doğan ve hastanemizde takip edilen 123 bebek çalışmamıza dahil edildi.

Bulgular: Bebekler yenidoğan yoğun bakım ünitesine enterne edilenler ve edilmeyenler olarak ayrıldığında ikiz ve üçüz dağılımlarında ve bebek cinsiyeti dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,056$; $p=0,77$). Enterne olanlarda gestasyonel yaş ortalaması, doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,0001$). Enterne olan ve olmayanlar için yapılan infertilite tedavileri arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,036$). Enterne olanların takip ve tedavi maliyeti 114.000,0 (min. 248, maks. 229.375,0) TL olarak hesaplandı.

Tartışma ve Sonuç: Yardımcı üreme teknikleriyle oluşan çoğul gebeliklerde prematürite ve düşük doğum ağırlığı göz ardı edilmeyecek risk faktörleridir ve buna bağlı olarak neonatal mortalite ve morbidite önemli derecede artmaktadır. Bu durumu önlemek için elektif tek embriyo transferi daha doğru bir yaklaşım gibi görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: yardımcı üreme tekniği; yenidoğan; maliyet analizi

Abstract

Aim: In this study, we aimed to assess newborns from multiple pregnancies after assisted reproductive techniques and to perform a postnatal cost analysis for those who were interned in the neonatal intensive care unit (NICU).

Materials and Methods: A total of 123 newborns from multiple pregnancies after assisted reproductive techniques who were followed up in our hospital were included.

Results: There was no statistically significant difference in twin and triplet distributions and infant gender distributions when the newborns were divided into those who were interned in NICU and those who were not ($p=0.056$; $p=0.77$). Mean gestational age, birth weight, height, and head circumference were found statistically significantly lower for those who were interned ($p=0.0001$). There was no significant difference between the infertility treatments performed for the NICU-interned and non-NICU-interned groups ($p=0.036$). The cost of treatment for those who were followed up in NICU was calculated to be 114,000.00 (min. 248, max. 229,375.0) TL.

Discussion and Conclusion: In multiple pregnancies after assisted reproductive techniques, prematurity and low birth weight are risk factors that cannot be neglected, leading to significantly increased neonatal mortality and morbidity. Elective single embryo transfer appears to be a more appropriate approach for preventing these outcomes.

Keywords: assisted reproductive techniques; newborn; cost analysis

Öykü Tosun¹, Elif Yüksel Karatoprak², Hüsnü Fahri Ovalı³

¹ Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

² Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³ Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Neonatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi /Received : 21.02.2018

Kabul Tarihi /Accepted: 27.04.2018

DOI: 10.21673/anadoluklin.397410

Sorumlu Yazar/Corresponding Author
Öykü Tosun

Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Kliniği

E-mail: oykumanus@gmail.com

GİRİŞ

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) yumurta ve sperm insan vücudu dışında döllenesini sağlayan tüm infertilite tedavilerini içerir. Bunlar; intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu, embriyo kültürleri, implantasyon öncesi genetik tarama, taze ya da dondurulmuş embriyo transferi ve donör oositleri ile *in vitro* fertilizasyon (IVF) gibi tekniklerdir. YÜT yaklaşık kırk yıldan beri uygulanmaktadır ve gelişmiş ülkelerde doğumların en az %1'i YÜT ile gerçekleşmektedir (1). Tüm dünyada bir milyondan fazla bebek IVF sonucunda doğmuş, IVF kullanımı ve etkinliği zaman içinde artmıştır. Özellikle dondurulmuş embriyo transferi ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu buna katkıda bulunmaktadır.

YÜT ile oluşan gebeliklerin %30'undan fazlası çoğul gebeliklerdir (2). Bu yenidoğanların yarısından fazlası multigestasyonların ürünüdür ki bu da prematürite ve çoğul gebeliklerin ilişkili olduğu diğer komplikasyonlara neden olur (3).

Çoğul gebeliklerden doğan bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YDYBÜ) yatırılma oranları ve mortaliteleri tekil gebeliklere göre daha yüksektir. Çoğul gebeliklerde anomali sıklığı da tekil gebeliklere göre daha yüksek bildirilir. Monozigot ikiz gebeliklerde konjenital anomali sıklığı dizigotik ikiz gebeliklere ve tekil gebeliklere göre anlamlı derecede artış gösterir. Monozigot ikiz gebeliklerde konjenital anomali sıklığındaki artışa sebep olarak monokoryonik plasentasyon gösterilmektedir; fakat bu henüz tam olarak ispatlanmamıştır. Antenatal tedavi edilebilen bazı problemler dışında yaşamsal olmayan anomaliler tespit edilen çoğul gebeliklerde selektif fetosid girişimi gerek doğum hekimi gerekse ebeveyn için yeni sorunlara yol açmaktadır. Erken embriyonik malformasyonlar, sirenomeli, holoprosensefali ve anensefali gibi malformasyon kompleksleri monozigot ikiz gebeliklerde artar.

Monozigot ikiz gebeliklerde damarsal ilişkilerin sorumlu tutulduğu birçok yapısal defekt tespit edilmiştir. Mikrosefali, poreensefali, hidransefali gibi merkezi sinir sistemi defektleri; intestinal atrezi gibi gastrointestinal sistem defektleri; renal kortikal nekroz, hemifasiyal mikrozomi, aplazi kutis konjenita, distal ekstremitte defektleri yapısal olarak sınıflandırılır. Gebeliğin son dönemlerinde ortaya çıkan ve int-

rauterin duruş pozisyonuyla ilgili sıkışmaya bağlı deformasyonlar ve özellikle alt ekstremitte deformiteleri çoğul gebeliklerde nadir değildir.

İkiz doğumlar tüm doğumların %2'si kadar olmasına rağmen perinatal ölümlerin %9'u çoğul gebelik vakalarında gerçekleşir. Mortalite çoğul gebeliklerde tekil gebeliklere göre 4 kat yüksektir ve perinatal mortalite %15–31'dir. Prematürite, preeklampsi, polihidramniyos, plasenta previa, ablasyo plasenta, kord prolapsusu gibi nedenler mortaliteyi artırır. Çoğul gebeliklerin ortalama süresi tek gebeliklerden yaklaşık 20 gün kısadır ve %20–30'unda preterm doğum görülür. Çoğul gebeliklerin %55'inden fazlasında doğum ağırlığı 2500 gramın altında olup tek gebeliklerdeki %6'lık oranın çok üstündedir (4). Bu yüksek oran perinatal dönemdeki riskleri artırır. Genellikle 2. doğan bebekte mortalite ve morbidite daha yüksektir. Doğum asfiksisi ve respiratuvar distres sendromu çoğul gebeliklerde mortaliteye etki edecek derecede yüksektir. Çoğul gebeliklerde yüksek mortaliteyle ilişkili kabul edilen spesifik sorunlar monokoryonik ikizlerde ortak dolaşım, monoamniyotik ikizlerde kord komplikasyonlarıdır.

Çoğul gebeliklerde tek bir fetüsün kaybı %0,5–6,8 oranında bildirilir. Antepartum ölümlerin sebepleri arasında kordon ile ilgili kazalar, vasküler anastomozlar, kan volümündeki karşılıklı geçişe bağlı farklılıklar ve göbük kordonunun velamentöz yerleşimi sayılabilir. Velamentöz yerleşimli umbilikal kord ikiz gebeliklerde 6–9 kat sık olup, fetal distres ve fetal kanamayı artırır.

Bir fetüsün kaybindan sonra intrauterin devrede yaşayan diğer fetüs için risk artar ve maternal toksemi ve dissemine intravasküler koagülasyon gelişebilecek komplikasyonlardandır. Eğer dikoryonik ikizlerde bir fetüsün ölümü fetüse ait intrensek nedenlerden dolayı ise spontan prematüre doğum riski dışında komplikasyonlar nadirdir. Diamniyotik ikizlerde fetüslerden biri 15. haftadan sonra ölürse fetus papiraseus gelişir. Eğer 15. haftadan önce kaybedilirse sıklıkla fetüs rezorbe olur.

Monokoryonik ikizlerde eğer vasküler ilişkiler varsa bir fetüsün ölümünden sonra yaşayan fetüs için risk artar. Ölü fetüsten salınan tromboplastinden dolayı dissemine intravasküler koagülasyon gelişimi diğer fetüste mortaliteye yol açabilir. Çoğul gebeliklerde mortalite üçüz gebeliklerde %7–23 olarak bildirilmekte olup mortalite oranı gebelik haftasıyla ilişkilidir (5).

Tablo 1. Bebeklere dair veriler

	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
Gestasyonel yaş (hafta)	24	40	33,75	3,76
Doğum ağırlığı (gr)	580	3700	2140	712,76
Boy (cm)	30	51	42,33	4,48
Baş çevresi (cm)	22	37	31,12	2,64

Tablo 2. İkinci ve üçüncü basamak YDYÜ izlem nedenleri

İzlem nedeni	Sayı	%
Prematürite	62	50,4
Endirekt hiperbilirubinemi	41	
Sepsis	18	29
Yenidoğan geçici taşipnesi	11	17,7
Respiratuvar distres sendromu	41	66
Patent duktus arteryozus	2	3,2
Hidrosefali	1	1,6
Konjenital kalp hastalığı	7	11,2

Monokoryonik plasantasyon ile ilişkili komplikasyonlar nedeniyle monozigotik ikizlerde mortalite dizigotik ikizlerdekinden yüksektir. Dikoryonik monozigot ikizlerde de mortalite erkek-erkek ikizlerdedir. Zigositeye bakılmaksızın erkeklerde mortalite kızlardankinden yüksektir.

Çalışmamızda yardımcı üreme teknikleriyle oluşan çoğul gebeliklerden doğan yenidoğanları değerlendirmeyi ve YDYBÜ'ye enterne edilen bebeklerin postnatal maliyet analizini yapmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma hastanemiz yerel etik kurulundan 04/02/2008 tarihinde 4340014/866 numaralı onam alındıktan sonra, prospektif olarak yapıldı. Yardımcı üreme teknikleriyle oluşan çoğul gebeliklerden doğan, anne yanında ve YDYBÜ'de takip ve tedavi edilen 123 bebek, ailelerinden onam alındıktan sonra çalışmamıza dahil edildi. Bebeklerden ikisi ülkemizde yasal olmayan ovum donasyonu tekniğiyle meydana gelen ikiz gebelik sonucu dünyaya geldiği için çalışma dışı bırakıldı.

Bebekler YDYBÜ'ye enterne edilenler ve edilmeyenler olarak iki ana gruba ayrıldı. Bu gruplar ikizler ve üçüzler olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. YDYBÜ'ye enterne edilen ikiz ve üçüzler de ikinci ve üçüncü düzey izlem yapılanlar olarak iki alt gruba ayrıldı.

Anne yaşı, gravidası, paritesi, yaşayan bebek sayısı, akraba evliliği varlığı, annenin gebelikteki takip anamnezi ve kullandığı ilaçlar, antenatal kanama varlığı, antenatal steroid uygulanıp uygulanmadığı, infertilite nedeni ve süresi, infertilite tedavisinde uygulanan teknik, bebeklerin annelerine sorularak ve dosya kayıtlarından öğrenildi.

Bebekler ilk kez doğar doğmaz ameliyathanede ya da doğum salonunda muayene edildi. Bebeklerin doğum şekline, son adet tarihi ve ultrasonografiye göre gestasyon yaşlarına, cinsiyetlerine, doğum ağırlıklarına, boy ve baş çevrelerine, 1. ve 5. dakika Apgar skorlarına, dismorfik özellik ve resüsitasyon ihtiyacı varlığına dair veriler kaydedildi.

YDYBÜ'ye enterne edilen bebeklerin takip ve tedavilerine dair veriler detaylı olarak toplandı. Bu bilgiler; 2. veya 3. düzey izlem varlığı, süresi ve nedeni, sürfaktan uygulaması varlığı ve dozu, ventilatör desteği varlığı ve süresi, fototerapi uygulaması ve süresi, interventriküler kanama (İVK) varlığı ve derecesi, patent duktus arteryozus (PDA) varlığı ve derecesi, nekrotizan enterokolit (NEK) varlığı, hastanede yatış süresi, yatış sonundaki taburculuk hali (şifa/salah/eksitus) ve yenidoğan ünitesindeki tedavi maliyeti idi. Dış merkeze transfer olanların bilgileri transfer olduğu merkezden öğrenilerek kaydedildi. Hasta maliyetleri, hastaların kendi sosyal güvenlik kurumlarına hastane tarafından kesilen faturalar esas alınarak hesaplandı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz NCSS 2007 paket programıyla yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma) ve ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız t-testi, nitel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Elli yedi anneden doğan 123 bebek değerlendirildi. Bebeklerin 54'ü erkek 69'u kız olup 96'sı (%78) ikiz eşi, 27'si (%22) üçüz eşiydi. Yüz on dokuz bebek

(%96,7) Sezaryen doğumla, 4 bebek (%3,3) normal vajinal doğumla dünyaya gelmişti. Bebeklere dair veriler Tablo 1’de özetlenmiştir.

Çalışmaya katılan annelerin ortalama yaşları 29,8 (min. 20, maks. 51) yıl idi. Annelerin 4’ünde gestasyonel diyabet ve kronik hipertansiyon, 2’sinde pre-eklampsi, 1’inde idrar yolu enfeksiyonu, 1’inde derin anemi mevcuttu. Kırk iki vakada antenatal steroid uygulanmıştı.

Doksan altı ikiz eşinden 44’ü, 27 üçüz eşinden 18’i YDYBÜ’ye enterne edildi. YDYBÜ’de ortalama takip süresi 21,92 (min. 1 gün, maks. 62) gün idi. YDYBÜ’ye enterne edilenlerden 62 tanesi (% 50,4) 2. basamak izlem, 25 tanesi (%20,3) 3. basamak izlemde takip ve tedavi edildi. İkinci ve üçüncü basamak YDYBÜ izlem nedenleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

YDYBÜ’ye enterne edilmeyen bebeklerin 18 tanesi gestasyon haftasına göre küçüktü, ancak YDYBÜ’ye ihtiyacı yoktu.

Vakaların 58’i (% 47,2) şifa ile, 54’ü (%43,9) salahlık ile taburcu edilirken 11’i (%8,9) vefat etmiştir.

Vakalar YDYBÜ’ye enterne olanlar ve olmayanlar olarak ayrıldığında ikiz ve üçüz dağılımlarında ve bebek cinsiyeti dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,056$; $p=0,77$).

YDYBÜ’ye enterne olanlarda gestasyonel yaş ortalamaları, doğum ağırlıkları, boy ve baş çevresi ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$). YDYBÜ’ye enterne olan ve olmayan gruplar için yapılan infertilite tedavileri arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,036$).

YDYBÜ’ye enterne olmayan grupta hiç akraba evliliği izlenmemişken, enterne edilen grupta akraba evliliği varlığı 4 (%4,8) vaka ile istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

YDYBÜ’ye enterne olanların takip ve tedavi maliyeti 114.000,00 (min. 248, maks. 229.375,0) TL olarak hesaplanmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

YÜT yaklaşık kırk yıldan beri uygulanmaktadır ve gelişmiş ülkelerde doğumların en az %1’i YÜT ile gerçekleşmektedir (1). YÜT’le oluşan gebeliklerin %50’si çoğul, %30’undan fazlası ikiz gebeliktir (6,7). İlk bakışta bu durum infertil çiftler için olumlu bir sonuç

gibi görünse de çoğul gebeliklerde prematürite ve düşük doğum ağırlığı riski yaklaşık 4 kat artmaktadır (3). De Dhant ve ark., YÜT sonucu oluşan gebeliklerde tek embriyo transferinin neonatal mortalite ve morbiditeyi azaltacağını bildirmişlerdir (8).

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de son yıllarda YÜT’te kaydedilen gelişmeler sonucunda bu yöntemlerle bebek sahibi olan çiftlerin sayısında belirgin bir artış olmuştur. Bizim çalışmamızda ortalama anne yaşı 29,98 yıl idi ve annelerin %99’u nullipar idi. 2007’de Norveç’te yapılan bir çalışmada annelerin yaş ortalaması 27,7 yıl, nulliparite oranı %34,7 olarak bildirilmiştir (9).

Martin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama doğum ağırlıkları üçüz bebekler için bizim çalışmamızdakine benzer bulunmuşken, bizim çalışmamızda ikiz bebek doğum ağırlıkları daha düşük bulunmuştur (10).

De Sutter ve ark. yaptıkları çalışmada YÜT ile oluşan ikiz ve üçüz gebeliklerin ortalama gestasyon yaşlarını 276,2 gün, doğum ağırlıklarını 3204 gr olarak bildirmiştir (11). Bu değerler De Nouberg ve ark.’ın sonuçlarına benzerdir (12). Amerika’da yapılan diğer bir çalışmada ikizler ve üçüzler için ortalama doğum haftaları 35,3 ve 32,6 hafta olarak bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamızdaki sonuçlar bu çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bu verilere ek olarak boy ve baş çevresi de kaydedilmiştir.

Çalışmamızda YDYBÜ’ye yatırılma oranı %50,4 olarak bulunmuştur. Bu oran daha önce yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında (%22,4–27,7) biraz yüksektir (2,9,13,14). Ancak bu farkın bizim vakalarımızın %19,3’ünün takipsiz gebe olması, hastanemizin bir referans merkezi olması ve yapılmış diğer çalışmalara katılan tüm vakaların düzenli takip edilmesi gibi nedenlerden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Bir çalışmada çoğul gebeliklerin %1,8’ü üçüz, %24,3’ü ikiz olarak bildirilmiştir (15). Bizim çalışmamızda vakaların %21,9’ü üçüz, %78,1’i ikiz idi. Bizim çalışmamızdaki bu farkın, doğum için hastanemize gelen gebelerin sosyoekonomik durumlarının düşük olması, çok daha yüksek riskli kabul edilen ikiz ve üçüz gebeliklerin ağırlıklı olarak hastanemize yönlendirilmesi ve YÜT ile oluşan tekil gebeliklerin ise başka kliniklerde de takip edilebileceği için bu doğumların dış merkezlerde gerçekleşmiş olması nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

YDYBÜ'ye yatan ve yatmayan gruplar karşılaştırıldığında ikiz ve üçüz dağılımları arasında fark gözlenmemiştir. Yapılan diğer çalışmalara bakıldığında üçüzlerin YDYBÜ'ye yatırılma oranı daha yüksek görünmektedir (10,16,17). Bu fark takip ettiğimiz hastalarda ikiz ve üçüz oranının diğer çalışmalardaki gibi eşit dağılmamasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca bizim takip ettiğimiz üçüz gebeliklerin tamamı düzenli takip edilmiştir.

YDYBÜ'ye yatırılanların maliyet analizine bakıldığında ortalama maliyetin 11.400 TL olduğu görülmektedir. Collins ve Gravesin, YÜT ile oluşan çoğul gebeliklerde neonatal maliyetin çok yüksek olduğuna dikkat çekmektedir (18). ESHRE Capri Workshop Group, Amerika ve Avrupa'da tüm çocuklar için ayrılan sağlık ödeneklerinin yaklaşık %32'sinin YÜT ile oluşan çoğul gebeliklerden doğan bebekler için kullanıldığına dikkat çekmiştir (19). Ovalı'nın yaptığı bir çalışmada, 1. düzey YDYBÜ'de yatan bebeklerin maliyeti 1466 TL, 2. düzey YDYBÜ'de takip edilen bebeklerin maliyeti 7263 TL, 3. düzeyde ise 6601 TL olarak bulunmuştur (20). İkiz ve üçüz bebeklerin YDYBÜ'de 2. ve 3. düzey izlendikleri düşünülürse bu rakamlar bizim çalışmamızdaki çoğul gebeliklerin YDYBÜ maliyetleri ile uyumludur.

Bizim çalışmamızda şimdiye kadar yapılan çalışmalarla elde edilen verilere benzer olarak YÜT ile oluşan çoğul gebeliklerde prematürite ve düşük doğum ağırlığına bağlı olarak YDYBÜ'ye yatış oranı yüksek bulunmuştur. Bu da YÜT ile oluşan çoğul gebeliklerin postnatal mortalite ve morbiditesinin yüksek olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca yaptığımız maliyet analizi ile bu bebeklerin YDYBÜ takiplerinin mali yüküne de dikkat çekilmiştir.

Sonuç olarak, YÜT ile oluşan çoğul gebeliklerde prematürite ve düşük doğum ağırlığı göz ardı edilmeyecek bir risk faktördür ve buna bağlı olarak neonatal mortalite ve morbidite önemli derecede artmaktadır. Bebekler gerek hastaneye yatırılarak takip edilirken gerekse taburcu olduktan sonra aileye ve hastanelere maddi ve manevi sorumluluk yüklerler. Bu durumu önlemek için elektif tek embriyo transferi daha doğru bir yaklaşım gibi görünmektedir.

Çıkar Çatışması Bildirimi

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını bildirir.

Finansal Destek Bildirimi

Yazarlar bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmadığını bildirir.

KAYNAKLAR

- Ludwig M. Outcome of assisted reproduction. *Lancet*. 2007;370:351-9.
- Chambers GM, Chapman MG, Grayson N ve ark. Babies born after ART treatment cost more than non-ART babies: a cost analysis of inpatient birth-admission costs of singleton and multiple gestation pregnancies. *Hum Reprod*. 2007;22:2108-15.
- Adverse Pregnancy Outcomes. *Obstetric and Gynecology*. 2007;25:442.
- Langer T, Deeg KH, Paulides M, Beck JD, Klinge J. Postnatal respiratory distress in a dichorial twin with congenital thoracic neuroblastoma after ART by intracytoplasmic sperm injection. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:358-60.
- Samancı N. Çoğul gebelikler. *Neonatoloji*. Dağoğlu T, Ovalı F. 2. baskı 2007;5:237-45.
- Wright UC, Chang J, Jen G, Mocaluso M. Assisted reproductive technology surveillance--United States. 2006;55:1-22.
- Blickstein I. Estimation of iatrogenic monozygotic twinning rate following assisted reproductive technology. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;55:1-22.
- Dhant M. Single embryo transfer and multiple pregnancy rate reduction in IVF/ICSI. *Hum Reprod*. 2005;20:2821-9.
- Tanberg A, Tone B, Per E ve ark. Increasing twinning rates in Norway, 1967-2004: the influence of maternal age and assisted reproductive technology. *Acta Obstet Gynecol*. 2007;86:833-81.
- Martin JA, Hamilton BE, Suttan PD ve ark. Births final data for 2003. *Natl Vital Stat Rep*. 2003;54:118-20.
- De Sutter P, Delbare I, Gerris J ve ark. Birthweight of singletons after ART is higher than singleton after double embryo transfer. *Hum Reprod*. 2006;21:2633-7.
- De Noubert D, Gerris j, MangelschotsK ve ark. The obstetrical and neonatal outcome of babies born after IVF/ICSI compares favourably to spontaneously conceived babies. *Hum Reprod*. 2006;21:1041-6.
- Finnstroem O. Outcome of multiple pregnancy following ART: the effect on child. Current practices and controversies in ART. WHO, Geneva, Switzerland PP. 2002;235-42.
- Ozturk O, Templeton. In vitro fertilisation and risk of

- multiple pregnancy. *Lancet*. 2002;19:232–359.
15. Westergoard HB, Johansen AM, ErbK ve ark. Danish National IVF registry 1994 and 1995 controlled study of births, malformations and cytogenetic findings. *Hum Reprod*. 1999;14:1896–902.
 16. Devine PC, Malone FD, Athanassiou A ve ark. Maternal and neonatal outcome of 100 consecutive triplet pregnancies. *Am J Perinatal*. 2001;18:225–35.
 17. Elster N. Less is more: the risk of multiple births. *Fertil Steril*. 2000;74:613–7.
 18. Collins JA, Graves GR. The economic consequences of multiple gestation pregnancy in assisted conception cycles. *Hum Fertil*. 2000;3:275–83.
 19. ESHRE Capri Workshop Group. Multiple pregnancy. *Hum Reprod*. 2000;15:2821–9.
 20. Ovalı F. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde maliyet analizi. Fatih Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü İşletme Yüksek Lisans Bitirme Projesi. İstanbul; 2009.