



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM
ANABİLİM DALI**

IVF GEBELİKLERİN PERİNATAL SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Kübra DURAN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Süleyman Cansun DEMİR**

ADANA-2020



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM
ANABİLİM DALI

IVF GEBELİKLERİN PERİNATAL SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Kübra DURAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Süleyman Cansun DEMİR

ADANA-2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin hazırlanmasındaki tüm aşamalarda ve eğitimim boyunca benden desteğini, ilgisini ve sabrını esirgemeyen çok değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Süleyman Cansun DEMİR'e,

İhtisas eğitimim süresince üreme tıbbı ve endoskopik cerrahiyi bana sevdiren hocalarım sayın Prof. Dr. Mehmet Turan ÇETİN ve sayın Prof. Dr. Yılmaz ATAY'a,

İş disiplini öğrendiğim ve jinekolojik onkolojik cerrahiyi sevdiren hocam sayın Prof. Dr. Mehmet Ali VARDAR'a,

Hekimliğin aslında bir sanat olduğunu bana tekrar öğreten hocam sayın Prof. Dr. İsmail Cüneyt EVRÜKE'ye,

Eğitimimiz boyunca her türlü sorunumuzla ilgilenen ve güleryüzünü hiç esirgemeyen hocam sayın Prof. Dr. İbrahim Ferhat ÜRÜNSAK'a,

Doğum hekimi olmanın ne demek olduğunu, disiplinli ve mükemmelliyetçi çalışmayı bana öğreten hocam sayın Prof. Dr. Selim BÜYÜKKURT'a,

Cerrahliğin bir yaşam biçimi olduğunu ve soğukkanlılığı bana öğreten hocam sayın Prof. Dr. Ahmet Barış GÜZEL'e,

Eğitimim boyunca önce insanla uğraştığımızı unutmamayı tekrar öğreten güler yüzlü hocam sayın Prof. Dr. Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ'e,

Klinikte geçirdiğim süre boyunca eğitimim için her türlü desteğini esirgemeyen hocam sayın Dr. Öğ. Üy. Mete SUCU'ya,

Eğitimim boyunca manevi abim olan, hem tezimin hazırlanmasındaki yardımları için hem de eğitimimin devamı konusunda bana yol göstermesinden ve tüm desteklerinden dolayı sayın Öğ. Gör. Dr. Ghanim KHATİB'e,

Jinekolojik ve endoskopik cerrahi konusunda bana deneyimler kazandıran sayın Öğ. Gör. Dr. Bekir KAHVECİ'ye,

Eğitimim süresince gece gündüz birlikte çalıştığım, tecrübeleri, bana öğrettikleri ve her türlü destekleri için perinatoloji ve onkoloji yan dal araştırma görevlisi uzman doktorlarına,

Ailemden çok birlikte vakit geçirdiğim ve bir aile ortamında çalışmamızı sağlayan asistan arkadaşlarıma, tüm kadın doğum hemşireleri ve personellerine,

Yaşamımın her alanında her konuda bana destek olan ve bu güne gelmemde en büyük emeği olan, başarının asıl sahibi anneme, babama ve kardeşime,
Sonsuz saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kübra DURAN



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	III
TABLolar LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VII
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ.....	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT.....	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi	2
2.1.1. İnfertilite Nedenleri.....	3
2.1.1.1. Ovulatuvar Faktör	3
2.1.1.2. Servikal ve Uterin Faktörler	4
2.1.1.3. Tubal ve Peritoneal Faktörler	5
2.1.1.3.1. Pelvik Adhezyonlar.....	5
2.1.1.3.2. Pelvik İnflamatuvar Hastalık	6
2.1.1.3.3. Pelvik Operasyonlar.....	6
2.1.1.3.4. Ekstragenital Kökenli İnfeksiyonlar	6
2.1.1.3.5. Genital Tüberküloz	7
2.1.1.3.6. Endometriozis	7
2.1.1.3.7. Tubal Nedenler	7
2.1.1.4. Açıklanamayan İnfertilite	8
2.1.1.5. Hipogonadotropik-Hipogonadizm	8
2.1.1.6. Hipergonadotropik Hipogonadizm	8
2.1.1.7. Polikistik Over Sendromu.....	9
2.1.1.8. Erkek Faktörü	9
2.1.2. Kadın Hastanın Değerlendirilmesi.....	10
2.1.2.1. Anamnez ve Fizik Muayene	10
2.1.2.2. Laboratuvar	11
2.1.2.3. Ultrasonografi	11

2.1.2.4. Histerosalpingografi.....	11
2.1.2.5. Laparoskopi	12
2.1.2.6. Histeroskopi	12
2.1.2.7. Sonohisterografi.....	12
2.1.3. Erkek Hastanın Değerlendirilmesi.....	13
2.2.3.1. Anamnez ve Fizik Muayene	13
2.2.3.2. Tanısal Testler.....	13
2.2.3.3. Klasik Semen Analizi	13
2.2.3.4. Endokrin Değerlendirme.....	14
2.2.3.5. Postejekuluar İdrar Analizi	14
2.2.3.6. Ultrasonografi	14
2.2.3.7. Özel Sperm ve Semen Analizi	14
2.2.3.8. Genetik.....	14
2.3. Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT).....	15
2.3.1. İn Vitro Fertilizasyon.....	15
2.3.2. İntrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu.....	16
2.3.3. Taşıyıcı Annelik Gebeliği	17
2.3.4. Oosit Donasyonu.....	17
2.3.5. İntrafallopian Gamet Transferi	18
2.3.6. İntrafallopian Zigot Transferi	18
2.3.7. Oosit Dondurulması.....	18
2.3.8. Embriyo Dondurulması.....	18
2.3.9. İn Vitro Matürasyon.....	19
2.3.10. Pre-implantasyon Genetik Tanı	19
2.3.11. YÜT ve Çoğul Gebelik İlişkisi	19
2.4. YÜT İle Elde Edilen Gebeliklerde Komplikasyonlar ve Konjenital Anomaliler	20
2.4.1. Gelişimsel Konular	21
2.4.2. Konjenital Anomaliler	23
2.4.2.2. Seks Kromozom Anomalileri	27
2.4.2.3. Ürogenital Anomaliler	27
2.4.3. Perinatal Sonuçlar	28
2.4.4. İkiz Gebelik ve Maternal Riskler.....	29

2.4.4.1. Maternal Mortalite	29
2.4.4.2. Antepartum Komplikasyonlar.....	29
2.4.4.3. Postpartum Komplikasyonlar	31
3. MATERYAL ve METOD	32
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	57
7. KAYNAKLAR	59
8. EKLER.....	80
8.1 Etik Kurul Onayı.....	80
9. ÖZGEÇMİŞ	81

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Ovulatuvar disfonksiyonun nedenleri	4
Tablo 2. Dünya sağlık örgütü (WHO) anovulasyon sınıflandırması	9
Tablo 3. Semen analizi için referans değerler (5. persentil ve %95 güvenlik aralıkları).....	13
Tablo 4. BWS de majör ve minör klinik bulgular.....	26
Tablo 5. Gebelerin sistemik hastalıklarının incelenmesi	37
Tablo 6. Gebeliklerin çoğulluk durumuna göre doğum haftası bulgularının incelenmesi	42
Tablo 7. Hastaların çoğulluk durumuna göre doğum kilosu bulgularının incelenmesi	43
Tablo 8. Hastaların yaş, doğum kilosu ve doğum haftası bulgularının incelenmesi	44
Tablo 9. Gebeliklerin çoğulluk durumuna göre AFI bulgularının incelenmesi	45
Tablo 10. Gebeliklerin çoğulluk durumuna göre APGAR skorlarının incelenmesi	45
Tablo 11. Gebeliklerin çoğulluk durumuna göre fetal anomalilerin incelenmesi	45
Tablo 12. Gebeliklerin çoğulluk durumuna göre makrozomilerinin incelenmesi.....	46
Tablo 13. Hastaların ikili test sonuçlarına göre invaziv tanı testi bulgularının incelenmesi.....	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. In vitro fertilizasyon süreci.....	16
Şekil 2. BWS'nin moleküler temelini gösteren şema	25
Şekil 3. Anne yaş grubunun dağılımı	35
Şekil 4. Gebeliğin çoğulluk durumun incelenmesi	36
Şekil 5. Gebelerin parite bulgularının incelenmesi	36
Şekil 6. Annelerin sigara kullanımlarının incelenmesi	37
Şekil 7. Sistemik hastalık bulgularının incelenmesi	38
Şekil 8. Gebelerde DM varlığının incelenmesi.....	39
Şekil 9. Gebelerde HT varlığının incelenmesi.....	39
Şekil 10. Gebelerde preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu	40
Şekil 11. Gebelerde preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu varlığının incelenmesi.....	40
Şekil 12. Gebelerde plasenta previa varlığının incelenmesi	41
Şekil 13. Doğum haftası gruplarının incelenmesi.....	42
Şekil 14. Doğum kilosu bulgularının incelenmesi.....	43
Şekil 15. Doğum şekli bulgularının incelenmesi	44
Şekil 16. İkili test sonuçlarının incelenmesi	46
Şekil 17. Hastaların ikinci üçay tarama testlerinin incelenmesi	47
Şekil 18. Hastaların invaziv tanı testi bulgularının incelenmesi	47

SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

AMH	: Anti Müllerian Hormon
ASA	: Antisperm Antikorları
ASD	: Atrial Septal Defekt
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
BBT	: Bazal Vücut Isısı
BWS	: Beckwith - Wiedemann Sendromu
CRL	: Baş Popo Mesafesi
CVS	: Koryon Villus Örneklemesi
DM	: Diabetes Mellitus
DZ	: Dizigotik
EMR	: Erken Membran Ruptürü
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GİFT	: Gamet İntra Fallopian Transfer
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
gr	: Gram
hCG	: Human Chorionic Gonadotropin
HELLP Sendromu	: Hemolysis Elevated Liver Enzyme Low Platelet Sendromu
HMG	: Human Menopozal Gonadotropin
HSG	: Histerosalpingografi
HT	: Hipertansiyon
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
İCSİ	: İntra Sitoplazmik Sperm İnjesiyonu
İÜİ	: İntra Uterin İnseminasyon
İVM	: İn Vitro Matürasyon
KOH	: Kontrollü Ovaryan Stimülasyon
LH	: Lüteinizan Hormon
MZ	: Monozigotik
NT	: Nukal Translüsensi
OHSS	: Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu
PGD	: Preimplantasyon Genetik Tanı

PID	: Pelvik İnflamatuvar Hastalık
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PPROM	: Premature Preterm Ruptures of Membranes
PRL	: Prolaktin
PROM	: Preterm Ruptures of Membranes
SART	: Society for Assisted Reproductive Technology
SAT	: Son Adet Tarihi
TET	: Tubal Embriyo Transfer
TTTS	: Twin to Twin Transfüzyon Sendromu
TvUSG	: Transvajinal Ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kütle İndeksi
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri
ZİFT	: Zigot İntra Fallopian Transfer

ÖZET

IVF Gebeliklerin Perinatal Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Amaç: IVF gebeliklerde gebelik süresi boyunca oluşabilecek komplikasyonları, bunların hem maternal hem de fetal mortalite ve morbidite üzerine etkisini retrospektif çalışma yöntemiyle incelemek ve bu gebeliklerin yönetiminde en uygun yolları belirleyebilmektir.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı

Yöntem ve Gereçler: Retrospektif olan bu çalışmada 01 Ocak 2015 ve 31 Aralık 2019 tarihleri arasında hastanemizde doğumu gerçekleşmiş olan ve in vitro fertilizasyon (IVF) ile gebe kalmış 241 hastanın dosyaları geriye dönük incelenerek analiz yapılması planlanmıştır. Yapılacak analizlerde hastaların yaşı, paritesi (nullipar - multipar), sigara kullanımı, gestasyonel diyabet gelişmesi, gestasyonel hipertansiyon gelişmesi, preeklampsi ya da eklampsi gelişimi, plasenta previa gelişimi, çoğulluk (tekiz-çoğul gebelik), doğum haftası, doğumun şekli (normal vajinal yolla - sezaryen ile) gibi parametrelerin incelenmesi planlandı. Çalışmada aynı zamanda; bebeğin doğum kilosu, bebeğin 5. Dakika APGAR (aktivite, nabız, yüz buruşturma, görünüm ve solunum) puanı, fetal anomali gelişmesi gibi bebeğe ait sonuçlar da incelenerek IVF gebeliklerde gebelik sonuçlarının da değerlendirilmesi planlanmıştır.

Beklenen Yararlar: Çalışmamızda; IVF gebeliklerin takibinde gelişebilecek komplikasyonlar hakkında önceden bilgi sahibi olmanın, hem gebelik takibini yapacak olan doğum hekiminin farkındalığının artırılarak zamanında müdahale edilmesine hem de gebeye bu durumlar hakkında bilgi vermenin önemine dikkat çekmek istedik. Çalışmamızdan elde edilecek perinatal sonuçlar; gebeliğin takibi, komplikasyonların yönetimi ve doğum şeklini belirleme gibi konularda doğum hekimlerine yol gösterecektir. Aynı zamanda incelenen çoklu parametrelerle, maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin en aza indirilmesi sağlanacak ve optimal yönetim şekli belirlenecektir.

Bulgular: Çalışmaya IVF ile gebe kalan ve hastanemizde doğum yapmış toplamda 241 hasta dâhil edildi ve parametrelere göre tek tek incelendi. Çalışmamızda annelerin yaş ortalamaları 33,3 (Ortanca: 33, min: 19, maks: 58) yıl olduğu gözlenirken, bebeklerin doğum haftaları ortalama 35,54 (Ortanca: 37, min: 23, maks: 41) hafta olduğu, bebeklerin doğum kilosu ortalamaları ise 2480,55 (Ortanca: 2655, min: 200, maks: 4320) kilo oldukları belirlendi. Çalışmada yer alan gebelikler incelendiğinde % 62,7 (n=151)'si tekiz gebelik, % 33,2 (n=80)'si ikiz gebelik % 4,1 (n=10)'inin ise üçüz gebelik olduğu saptandı. Çalışmada yer alan hastaların 207 (% 85,9)'sinde DM(diabetes mellitus) varlığı gözlenmezken, 4 (% 1,7) hastada PGDM (pregestasyonel DM), 30 (% 12,4) hastada ise GDM (gestasyonel DM) varlığı saptandı. HT (hipertansiyon) varlığı bulguları incelendiğinde; 218 (% 90,5) hastada HT (hipertansiyon) bulgusuna rastlanılmazken, 9 (% 3,7) hastada KRHT (kronik HT), 14 (% 5,8) hastada ise GHT (gestasyonel HT) bulgusu tespit edildi. Hastaların doğum şekilleri incelendiğinde; 60

(% 24,9) hasta NVD(normal vajinal doğum) yaparken, 181 (% 75,1) hasta ise C/S (sezaryen) ile doğum yapmıştır.

Sonuçlar: IVF gebeliklerin spontan gebeliklere göre komplikasyon oranları daha yüksek olup yönetimleri de farklılıklar göstermektedir. Kliniğimizin IVF gebelik sonuçlarının yüksek hasta sayılı çalışmaların yapıldığı diğer kliniklerin sonuçlarıyla benzer olduğu görülmüştür. Yapılacak yeni araştırmalar ve gebelik takiplerindeki hassasiyetlerle sağlıklı IVF gebelikleri ve sağlıklı IVF nesilleri elde edilebilecektir.

Anahtar kelimeler: IVF (in vitro fertilizasyon), perinatal, gebelik sonuçları



ABSTRACT

Evaluation of Perinatal Outcomes of IVF Pregnancies

Introduction: We aimed to examine the complications that may occur during the pregnancy period in IVF pregnancies and their effects on maternal and fetal mortality and morbidity with a retrospective study method and to determine the most appropriate ways in the management of these pregnancies.

Clinical Institution: Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Perinatology Unit.

Materials and Methods: In this retrospective study, it was planned to retrospectively examine the files of 241 patients who gave birth in our hospital between January 1, 2015 and December 31, 2019 and who became pregnant with in vitro fertilization (IVF). In the analyzes the age, parity (nulliparous - multiparous) of the patients, smoking, development of gestational diabetes, development of gestational hypertension, development of preeclampsia or eclampsia, development of placenta previa, birth week, type of delivery (normal vaginal birth - cesarean section) was evaluated. At the same time in the study; It was planned to evaluate the pregnancy outcomes in IVF pregnancies by examining the baby's birth weight, the baby's 5th minute APGAR (activity, pulse, grimace, appearance and respiration) score, and fetal anomaly development.

Benefits: In our study; we wanted to draw attention to the importance of having prior knowledge about the complications that may develop in the follow-up of IVF pregnancies, both the timely intervention by increasing the awareness of the obstetrician who will follow the pregnancy and the importance of informing the pregnant about these conditions. Perinatal results to be obtained from our study; it will guide obstetricians in matters such as the follow-up of pregnancy, the management of complications and the method of delivery. At the same time, with the multiple parameters examined, maternal and fetal mortality and morbidity will be minimized and the optimal management method will be determined.

Results: A total of 241 patients who got pregnant with IVF and gave birth in our hospital were included in the study and were examined one by one according to the parameters. In our study, it was observed that the mean age of the mothers was 33,3 (Median: 33, min: 19, max: 58) years, while the mean birth weeks of the babies were 35.54 (median: 37, min: 23, max: 41) weeks, the birth weight of the babies and their average was determined to be 2480.55 (median: 2655, min: 200, max: 4320) kilos. When the pregnancies in the study were examined, it was found that 62.7% (n = 151) were singleton pregnancies, 33.2% (n = 80) were twin pregnancies and 4.1% (n = 10) were triplet pregnancies. While the presence of DM (diabetes mellitus) was not observed in 207 (85.9%) of the patients included in the study, the presence of PGDM (pregestational DM) in 4 (1.7%) patients and GDM (gestational DM) in 30 (12.4%) patients was detected. When the findings of the presence of HT (hypertension) are

examined; While no signs of HT (hypertension) were found in 218 (90.5%) patients, 9 (3.7%) patients had chronic HT (chronic HT) and 14 (5.8%) patients had GHT (gestational HT) findings. When the delivery methods of the patients are examined; While 60 (24.9%) patients performed NVD (normal vaginal delivery), 181 (75.1%) patients delivered by C / S (cesarean section).

Conclusions: The complication rates of IVF pregnancies are higher than spontaneous pregnancies, and their management also varies. It was observed that the IVF pregnancy outcomes of our clinic were similar to the results of other clinics where studies with a high number of patients were conducted. Healthy IVF pregnancies and healthy IVF generations can be achieved with new researches and sensitivities in pregnancy follow-up.

Keywords: IVF (in vitro fertilization), perinatal, pregnancy outcomes



1. GİRİŞ ve AMAÇ

1978 yılında, yardımcı üreme tekniklerinden IVF (in vitro fertilizasyon) ile doğan ilk bebek Louise Brown'dan bu yana normal yollarla çocuk sahibi olamayan çiftler için IVF yöntemi adeta bir umut ışığı olmuştur.¹

İnfertilite; literatür tarandığında çiftlerin % 10-15'ini ilgilendiren bir problemdir. Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ise hem erkek hem de kadın infertilitesini tedavi etmek için amacıyla uygulanan prosedürlerdir. Gerek infertilite oranındaki artış ve gerekse teknolojiye gelişmeler yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesine neden olmaktadır. En sık kullanılan YÜT teknikleri IVF, ICSI, TET, GIFT, ZIFT'dir. IVF'nin başarılı bir yöntem olması ve yaygın olarak kullanılması ile potansiyel obstetrik ve neonatal komplikasyonlar ile ilgili endişeler de yaygınlaşmaktadır. Standart IVF işlemi, laboratuvar koşullarında spermin in vitro olarak ovum ile spontan döllenmesinden oluşmaktadır. Son 30-40 yıllık süreç incelendiğinde, dünya genelinde infertilite oranında artış görülmektedir. Buna sebep olan faktörlerse; bireylerin evlilik yaşının ilerlemesi, doğurganlık yaşının ve partner sayısının artmasıdır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar IVF tedavisinin maternal komplikasyonlar ve doğum sonuçları açısından etkileri üzerinde durmuştur. Bu çalışmalarda IVF gebeliklerin perinatal mortalite, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı için yüksek riskli olduğu bildirilmiştir. Bunlarla birlikte IVF gebeliğin preeklampsi, gestasyonel diyabet, plasenta previa ve yenidoğan yoğun bakıma yatış açısından da yüksek riskli olduğu bildirilmiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda IVF ile gebe kalan kadınların preeklampsi ve gebeliğe bağlı hipertansiyon için yüksek risk taşıdığını bildirmişlerdir ancak bunu tam tersini belirten çalışmalar da mevcuttur. IVF gebeliklerde gelişebilecek bu ciddi komplikasyonlar göz önünde bulundurulduğunda gebeliğin komplike olmuş bir gebelik halini almadan erken dönemde müdahalede bulunulması hayati önem taşımaktadır.

Bu çalışmada amaç; IVF gebeliklerde gebelik süresi boyunca oluşabilecek komplikasyonları, bunların maternal ve fetal mortalite ve morbidite üzerine etkisini retrospektif çalışma yöntemiyle incelemek ve bu gebeliklerin yönetiminde en uygun yolları belirleyebilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

İnfertilite; üretken çağda olan bir çiftin doğum kontrol yöntemi kullanmaksızın en az bir yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edememesi durumudur.² Çiftlerin fertilizasyonu sağlayabilmesi için haftada 2-3 kez ilişkide bulunması gerekmektedir.

İnfertilite, reproduktif çağdaki çiftlerin % 15'ini etkilemektedir.³ Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması'na göre ülkemizde, 15-49 yaş arasındaki kadınlar incelendiğinde infertilite oranı % 12,2 bulunmuştur.⁴ Korunmasız geçen 1 yıllık sürenin sonunda çiftlerin %80'i ilk 6 ay içinde; geri kalanların % 10'u takip eden 6 ay içinde gebelik elde etmektedir.⁵ İnfertilitenin % 30-40'ı erkek faktörü sebebiyle olurken, % 40-50'si kadın faktörü, % 20-25'i ise her ikisine de ait patolojiler sebebiyle görülmektedir. % 15 çiftte ise tüm tanısal tetkiklere rağmen herhangi bir patoloji görülmemektedir (açıklanamayan infertilite).⁶ IVF'in klinik kullanımlarının artmasıyla birlikte embriyo dondurulması işlemi ve daha invaziv bir teknik olan ICSI'nin 1992 yılında geliştirilmesi özellikle erkek infertilitesinde de tedavi sonuçlarının yüz güldürücü olmasını sağlamıştır.⁷

Fertilite oranları yaşa bağlı azalma gösterir. 25-29 yaşta % 4-8 azalırken bu oran 30-34 yaş arasında % 15-19, 35-39 yaş arasında % 26-46, 40-45 yaş arasında % 95'tir.⁸

Gebe kalma süresiyle ilgili yapılan çalışmalarda ilk 1 yıl içinde gebe kalma oranı % 85'tir. Hastalar, bu süreyi beklemeden doktora başvurduğunda, hastalara yararı olmayacak, maliyeti yüksek tanı ve tedavi yöntemleri denenmiş olur ve bu da tam aksine spontan gebelik oranını azaltabilir.⁹

Ancak; doktora başvuran hasta; 35 yaş üstü, oligo-amenoreik, endometriozisi olan bilinen uterin patolojisi ya da abdominal veya pelvik operasyon öyküsü olan kadınlar, kanıtlanmış ya da şüpheli semen patolojisi olan erkekler, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü olan çiftler için önerilen 1 yıllık süre beklenilmemelidir¹⁰ ve hastalardaki ek patolojilerin artması ve buna yönelik yeni yaklaşımlar gerektirmesi nedeniyle infertilite, farklı yönetim şekillerini bireyselleştirerek uygulamayı gerektirmektedir.

2.1.1. İnfertilite Nedenleri

Gebelik; öncelikle sağlıklı sperm ve oosit üretimi, bunların uygun yollaklarda bir araya gelebilmesi ve oluşan embriyonun uterin kaviteye ulaşip endometriumu implantasyonu ile gerçekleşir. İnfertilite sebeplerini ana başlıklar halinde şu şekilde sıralayabiliriz:

- Tubal ya da peritoneal patoloji: % 30- 40
- Erkek faktörü: % 40-50
- Ovulatuvar disfonksiyon: % 10-25
- Servikal ve uterin nedenler: % 2-5
- Açıklanamayan infertilite: % 10

2.1.1.1. Ovulatuvar Faktör

Normal morfoloji ve hareketteki bir sperm, kadın genital sisteminde yaklaşık 3 ila 5 gün arasında kalabilir ve bu süre içinde ovumu fertilize edebilir. Oosit için bu süre 12-24 saattir.¹¹ Fertilizasyon olabilecek zamanı tahmin edebilmek amacıyla yapılan testler aşağıda sıralanmıştır:

1. Menstruel öykü: Her ay düzenli bir döngüde menstruasyon gören kadınlar için ovulasyon zamanını tahmin etmek kolaylaşır.

2. Serum progesteron ölçümü: Progesteron ölçümünde optimal zaman, progesteronun maksimum değerlerinde gözlemlendiği, menstruasyondan yaklaşık bir hafta öncesindeki dönemdir.^{11,12}

3. Bazal Vücut Sıcaklığı: Siklusta foliküler fazda düşüktür, ovulasyonla birlikte 0,4 ila 0,8 derece artar.

4. Endometrial biyopsi: Hasta incelenirken luteal faz yetmezliği düşünülüyorsa bunu ortaya koymak için yapılacak işlemlerden birisi de endometrial biyopsidir. Endometrial örnekleme işlemi menstruasyon öncesi dönemde yapılmalıdır.^{13,14}

5. Transvajinal ultrasonografi (TvUSG): İnfertilite tedavsinde, ovülasyon indüksiyonu tedavisi alan hastalarda, TvUSG mutlaka kullanılmalıdır. Folikül gelişimi, TvUSG ile siklusun 9- 10. gününden itibaren takip edilirse günde yaklaşık 1,5-2 mm büyüme gösterdiği izlenir. 17-20 mm büyüklüğe ulaşıncı ovulasyon gerçekleşir.^{15,16}

Tablo 1. Ovulatuvar disfonksiyonun nedenleri (UpToDate 2020)

1. Primer hipotalamik-hipofiz fonksiyon bozukluğu
• Yoğun egzersiz • Yeme bozuklukları • Stres • İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm • Hiperprolaktinemi • Laktasyonel amenore • Hipofiz adenomu veya diğer hipofiz tümörleri • Kallman sendromu • Hipotalamik veya hipofiz bölgesinin tümörleri, travması veya radyasyonu • Sheehan sendromu • Boş sella sendromu • Lenfositik hipofizit (otoimmün hastalıklar)
2. Diğer bozukluklar
• PCOS • Hipertiroidizm / hipotiroidizm • Hormon salgılayan tümörler • Turner sendromu • Kronik karaciğer veya böbrek hastalığı • Otoimmün, genetik, cerrahi, idiyopatik olabilen ya da ilaç, radyasyon ile ilişkili olabilecek ovaryan yetmezlik • Cushing hastalığı • Androjen duyarlılık sendromu • Konjenital adrenal hiperplazi
3. İlaçlar
• Kombine oral kontraseptifler • Kemoterapi ilaçları • Progesteronlar • Antidepresanlar ve antipsikotik ilaçlar • Kortikosteroidler

2.1.1.2. Servikal ve Uterin Faktörler

Östrojen ve progesteron hormonlarının etkisiyle servikal mukusta siklus boyunca birtakım fiziksel ve kimyasal değişiklikler meydana gelir. Özellikle ovulasyon dönemine yakın servikal mukus miktarında artış olur ve esnemeye başlar (Spinbarkeit testi). Bazı çalışmalarda anormal test sonucu olanlarda gebelik şansının 2-3 kat az olduğu gösterilmiştir.^{17,18} Buna rağmen diğer bazı çalışmalarda ise infertilite tedavisinde tanısız değeri olabileceğini belirtilmiştir.^{19,20}

1. Kronik endometrit: Hastalarda bu durum geliştiğinde endometriumdaki reseptörlerin yanıtının azalması nedeniyle infertiliteye sebep olacağı düşünülmektedir.

2. Konjenital uterin malformasyonlar: Uterus septus, tüm kadınlarda eşit oranda (% 1) görülmektedir, ancak tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olanlarda daha sık (% 3,5) rastlanır. Histeroskopik septoplastinin yüksek başarı oranı ve düşük morbiditesinden dolayı 35 yaşın üzerindeki kadınlarda, uzun süredir açıklanamayan

infertilitesi olanlarda, diğer laparoskopi veya histeroskopi endikasyonlarında, çoğul gebelik ve gebelik kaybı riskiyle ilişkili IVF gibi tedavi planlanan kadınlarda cerrahi onarım düşünülmektedir.^{21,22}

3. Edinsel uterin malformasyonlar:

a. Myoma uteri: İnfertiliteye sebep olan bilinen en net etkili oluşumlardır. Submuköz myomlar da implantasyonu engellediği için infertiliteye sebep olmaktadır.

b. Endometrial polip: Prevalansı % 4- 5'dir. İnfertilite üzerine etkisinde net konsensus sağlanamamıştır.

c. Asherman Sendromu: Hastalar amenore, hipomenore ya da dismenore ile şikayetleri ile başvurular. Tedavide, yapılacak histeroskopik adhezyolizis işlemi ile hem normal siklusa dönme hem de gebelik oranında artış olduğu gözlenmektedir.

2.1.1.3. Tubal ve Peritoneal Faktörler

İnfertil çiftlerin % 30-35'inde infertilite sebebidir. Tubal faktörde en çok karşımıza çıkan olgu geçirilen PID (pelvik inflamatuvar hastalık)'dir. Bu nedenle hastalar doktora başvurduğunda geçirilen ve şu anki pelvik infeksiyonlar konusunda sorgulanmalı ve muayene edilmelidir.

Tubo-peritoneal infertilite nedenleri aşağıda sıralanmıştır:

1. Pelvik Adhezyonlar
2. Pelvik İnflamatuvar Hastalık
3. Pelvik Operasyonlar
4. Ekstragenital Kökenli İnfeksiyonlar
5. Genital Tüberküloz
6. Endometriozis
7. Tubal Nedenler
 - Tubal Polipler (tubal infertilite sebebidir)
 - Hidrosalpenks

2.1.1.3.1. Pelvik Adhezyonlar

İnfertilite sebeplerinden birisi de pelvik adhezyonlardır ve oluşumunu engellemek için optimal bir teknik yoktur. İnfeksiyonlar, radyasyon maruziyeti, endometriozis gibi birçok sebebi bulunmaktadır.

Pelvik adhezyonların tanısını koymak için hastalara öncelikle muayene yapılmalı, sonrasında ultasonografi ve HSG tanıda yardımcı olarak kullanılabilir.²³⁻²⁴ AFS sınıflaması ile pelvik adhezyonları değerlendirmenin prognozu belirlemede yeterli olmadığı anlaşılmaktadır.²⁵⁻²⁸

2.1.1.3.2. Pelvik İnflamatuvar Hastalık

Vajina mukozasının özellikleri ve salgılanan bakteriyostatik enzimler nedeniyle servikal mukus, vajen içerisinde uygun asidik ortamı sağlayarak iç genital organları ve vajeni infeksiyonlara karşı korumaktadır.

Geçirilen tek bir PID atağı bile infertiliteye sebep olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada bir PID atağı sonrasında tubal infertilite insidansı % 12, iki atak sonrası % 23 ve üç atak sonrası % 54 olarak bulunmuştur.²⁹ Tubal hasar bulunan hastaların % 50'sinde başka bir risk faktörüne rastlanmamıştır.³⁰

2.1.1.3.3. Pelvik Operasyonlar

Pelvik cerrahi operasyonlarında hastalarda tubal infertilite gelişmemesi için operasyon öncesi ve sonrasında cerrahi kurallara uyulmalıdır.

Tek başına adhezyolizis işlemi ile bile % 50 oranında gebelik sağlanır.³¹ Tuba üzerinde çalışılırken dokunun kanlanması dikkat edilmeli etraftaki vasküler yapılar özenle korunmalıdır. Varolan kanama odaklarında hemostazın iyi sağlanması sonraki dönemde oluşabilecek adhezyonların engellenmesi açısından önemlidir.^{32,33}

2.1.1.3.4. Ekstragenital Kökenli İnfeksiyonlar

Pelvis anatomisi ve batin içi organların yerleşimi incelendiğinde uterus ve overlere komşu olan herhangi bir organda oluşacak infeksiyonlar adneksiyel alanda adhezyona sebep olabilir. Özellikle apandisit ve üriner sistem infeksiyonları tespit edildiğinde sonraki dönemde oluşabilecek yapışıklıkların önlenmesi adına hastalara mutlaka uygun tedavi yöntemleri zaman geçmeden başlanmalıdır.

2.1.1.3.5. Genital Tüberküloz

Tüberkülozun gelişmekte olan ülkelere özgü bir hastalık olmasından dolayı infertilite nedeniyle tedaviye başlanacak olan ve özellikle yoğun adhezyonları olan hastalarda tüberküloz da akla getirilmelidir.³⁴

2.1.1.3.6. Endometriozis

Endometriozis; endometrial dokunun bu bölge dışındaki pelvik bölgede, peritoneal yüzeylerde, mesanede ve barsaklarda görülmesi ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Yüzeyel peritoneal ve serozal implantlardan, overlerde endometriotik kistlere (endometrioma) ve 5 mm üzerindeki derinliğinde (derin infiltran endometrioz) nodül oluşumlarına kadar değişen ve sıklıkla fibrozis ve yapışıklıklarla birlikte görülebilen heterojen bir patolojidir.³⁵⁻³⁸

Kronik pelvik ağrı, disparoni, dismenore şikâyetleri olan hastalarda endometriozis düşünülmelidir.^{39,40} Ağrı çoğu zaman bilateraldir, yayılımı değişkendir.⁴¹⁻⁴⁵ Endometriozisli olguların % 30-50'sinde infertilite gelişmektedir.⁴⁶ YÜT son kırk yıldır uygulamada olup endometriozise bağlı infertilitesi olan hastalarda oldukça sık gündeme gelmektedir.⁴⁷⁻⁴⁹ Çalışmalarda intrauterin inseminasyon sikluslarında ve IVF tedavisi alanlarda, endometriozis tanısı almış hastaların gebelik oranının endometriozisi olmayan kadınlara göre daha düşük olduğu gözlenmiştir.^{50,51} Fertil çiftlerde bir ay içindeki doğurganlık oranı % 15-20 iken endometriozis hastalarında bu oran % 2-10'dur.⁵²

2.1.1.3.7. Tubal Nedenler

i. Tubal polipler: Tubal polip tanısının konulabilmesi için laparoskopik cerrahi sırasında tubaların kornu bölgelerindeki yuvarlak ve şişkin görüntü polip açısından şüphelendirir.^{53,54} Bunların tanısını koymada histerosalpingografi (HSG) ve ofis histeroskopi yaygın olarak kullanılmaktadır.⁵⁵⁻⁵⁷

ii. Hidrosalpenks: Hidrosalpenks tubaların sıvı ile dolu olmasıdır ve fimbrial uçtaki tıkanıklık ile distal kısmın sıvı ile dolmasıyla karakterizedir.⁵⁸ Hidrosalpenks saptandığında IVF ile gebelik oranları daha düşük olmaktadır.^{58,59} HSG'nin teşhis

doğruluğu (%57,7) USG'nin teşhis doğruluğu (%68) ile arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır.⁶⁰⁻⁶³

2.1.1.4. Açıklanamayan İnfertilite

Çiftlere açıklanamayan infertilite tanısını koymak için standart yapılan tüm testler ve muayene sonuçlarının normal olması gerekmektedir. İnsidansı, infertil popülasyonda % 10-30 civarındadır.⁶⁴ Tedavi edilmeyen hastalarda siklus başına gebelik oranı % 2-4 kadar veya normal fertil çiftlerin % 80-90 altındadır (% 20-25).⁶⁵ Tedaviden bağımsız gebelik şansı, infertil kadının yaşının artması ve infertilite süresiyle ters orantılıdır.^{66,67} Üç yıllık infertiliteden sonra spontan gebelik oranı % 40'a, 5 yıllık infertiliteden sonra % 20'ye düşmektedir.⁶⁸

2.1.1.5. Hipogonadotropik-Hipogonadizm

Hipogonadotropik hipogonadizm (HH), hipofiz veya hipotalamusa ait patolojiler sebebiyle GnRH, FSH ve LH salgılanması ve işlevlerindeki yetersizliğe bağlı olarak görülen gonadal yetmezlik tablosudur.⁶⁹ Konjenital HH erkeklerde kadınlara göre 5 kat daha fazla görülür.⁷⁰⁻⁷² Klinik; semptomların başlangıç zamanına, patolojinin ağırlığına ve eşlik eden durumlara bağlıdır. Hastalar doktora pubertal gelişmede gecikme, primer veya sekonder amenore ve infertilite şikâyeti ile başvurur. Erken tanıda koku testleri ve MR yararlıdır.

2.1.1.6. Hipergonadotropik Hipogonadizm

Hipotalamohipofizer aksta sorun olmamasına rağmen genellikle bu hastalar primer gonadal yetmezlik ile karşımıza gelirler. Tedavide eksojen östrojen ve testosteron replasmanı önerilmektedir. Bu vakaların tedavisinde net konsensus olmasa da 13-14 yaşlarında tedaviye başlanması önerilmektedir.⁷³

Tablo 2. Dünya sağlık örgütü (WHO) anovulasyon sınıflandırması (UpToDate 2020)

WHO sınıf 1: Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon (hipotalamik amenore)
Hipotalamus yeterli miktarda GnRH salgılayamaz veya yetersiz hipofizer gonadotropin salınımı giden hipofizer bir bozukluk görülür. Hastalarda gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) veya hipofizer hormonların azalmasına bağlı olarak düşük serum FSH, LH ve estradiol konsantrasyonları vardır
WHO sınıf 2: Normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon
Normal miktarlarda gonadotropin ve östrojen salgısı vardır. Bu grup polikistik over sendromu (PCOS) olan kadın hastaları içerir. Özellikle oligomenoreik olan kadınların bazen ovulatuvar siklusları olabilir.
WHO sınıf 3: Hipergonadotropik hipooöstrojenik anovulasyon
Birincil sebep prematür ovaryan yetmezlik (erken menopoza bağlı overde foliküllerin olmaması) ve over direncidir.
Hiperprolaktinematik Anovulasyon
Prolaktinemi, gonadotropini ve buna bağlı östrojen sekresyonunu inhibe ettiği için anovulasyon görülür. Sikluslar düzenli anovulatuvar olabilse de çoğu hastada oligomenore veya amenore vardır. Serumdaki gonadotropin düzeyleri genellikle normaldir.

2.1.1.7. Polikistik Over Sendromu

Çevresel ve genetik faktörlerin bir arada etkilediği ve hiperandrojenizm, ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik overlerle karakterize multifaktöryel bir hastalıktır. Ultrasonografik görüntü nonspesifiktir ve tanı için tek başına yeterli değildir. Reprodüktif çağdaki kadınlarda en sık görülen hormonal bozukluktur. İnsidansı tanı kriterlerine göre % 7 ile % 18 arasında değişmektedir.^{74,75}

Etyolojisi araştırıldığında insülin direncinin önemli rolü olduğu düşünölmektedir ve tedavi semptomlara göre şekillenir. Yapılan çalışmalarda PCOS’lu kadınların yarısında primer infertilite, dörtte birinde sekonder infertilite izlenmiştir.⁷⁶

Anovulatuvar infertilite nedeniyle takip edilen kadınların % 80’inde PCOS görülür.^{77,78}

2.1.1.8. Erkek Faktörü

İnfertilite tedavisinde olabilecek erkek faktörünün atlanmaması adına çiftlerin muayeneye birlikte gelmesi önemlidir. IVF ve ICSI çok ciddi erkek faktörünün olduğu, düzeltilemeyen üreme kanalı tıkanıklığı ve obstruktif olmayan azospermi gibi infertilite vakalarını da tedavi edebilmesine rağmen beraberinde maliyet ve riskler getirir. Obstruktif azospermi veya varikoselli erkekler ürolojiye konsölte edilerek gereken cerrahi tedaviyi almaları sağlanmalıdır. Bütün bu tanısal yaklaşımlar ve tedaviler uygulanırken psikososyal faktör de göz önünde tutulmalıdır.⁷⁹⁻⁸¹

2.1.2. Kadın Hastanın Değerlendirilmesi

İnfertil bir çift değerlendirilirken, kadın hastanın tüm anatomik ve fizyolojik süreçleri ve bunlardaki patolojik durumlar dikkatle değerlendirilmelidir. Kadın hastalarda yaş artışıyla beraber elde edilen gebelik oranının azalması nedeniyle kadın 35 yaş üstündeyse ve 6 aylık korunmasız ilişkiye rağmen gebelik oluşmamışsa gebelik şansını azaltmamak adına hasta değerlendirmeye alınmalıdır. Bunları değerlendirirken merdivenin ilk basamağı her zaman anamnez ve etkin bir fizik muayene olmalıdır.

2.1.2.1. Anamnez ve Fizik Muayene

Hastadan öykü alırken; yaş, meslek gibi sosyoekonomik birtakım özellikler yanında bilinen sistemik hastalığı olup olmadığı, düzenli kullandığı ilaçlar, ilaç allerjileri, geçirilen operasyonlar, gebelik öyküsünün olup olmadığı, infertilitenin süresi, öncesinde herhangi bir tedavi alıp almadığı ve kontrasepsiyon yöntemi kullanıp kullanmadığı; kullandıysa hangi yöntemi tercih ettiği, seksüel öyküsü, koitus sıklığı, varsa önceki gebelik sonuçları ve ilişkili komplikasyonlar, menarş yaşı, menstrual siklus düzeni ve karakteri, alışkanlıklar, endokrinolojik bir hastalık öyküsü, hirsutizm, galaktore, pelvik ağrı, smear sonuçları da dâhil olmak üzere detaylı şekilde hasta sorgulanmalıdır.

İlerleyen yaşla beraber kadınlarda tedaviye yanıt oranının azalmasına rağmen erkeklerde sperm parametrelerinin yaşla ilişkisi gösterilememiştir.⁸² Kadın ve erkeğin sigara içicisi olması gebelik oranlarını olumsuz etkilemektedir.⁸³

Pelvik muayenede öncelikle inspeksiyonla dış anatomi incelenmelidir. Vagen (uterus septus, hymen imperforatus, Rokitansky Küster Mayer Hauser Sendromu akılda tutulmalıdır),⁸⁴⁻⁸⁸ serviks (enfeksiyon, akıntı varsa karakteri, anormal servikal bulgular) dikkatli şekilde incelenmelidir.

Hastanın kilosuyla birlikte vücut kitle indeksi (VKİ) mutlaka not edilip her muayenede sorgulanmalıdır. Ovulasyon indüksiyonu yapılacak hastalarda obezite varsa öncelikle hastalara diyet ve düzenli egzersiz önerilmelidir.⁸⁹ Bununla birlikte obez bireylerdeki insülin ve leptin hormonlarındaki değişimler de anovulasyon nedeni olabilmektedir.⁹⁰

2.1.2.2. Laboratuvar

İnfertil hastanın değerlendirilirken infertilite nedeni belirlenmesinde laboratuvar bulguları oldukça yol göstericidir. Menstrüel siklusun 2.-4. günleri arasında bakılan serumdaki FSH ve E2 düzeyleri ovulasyon indüksiyonunda alınacak cevabı değerlendirmede, gebelik elde edebilme oranı ve over rezervi hakkında fikir sahibi olmak için kullanılan testlerdir. FSH değeri < 15 mIU/ml olan hastalarda gebelik oranının > 25 mIU/ml olan hastalara göre 6 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.⁹¹

Yapılan tetkiklerde bazal E2 düzeyinin < 40 ng/ml olmalıdır. Artmış serum E2 düzeyleri (> 80 ng/ml) azalmış oosit ve gebelik sayısı ile ilişkilidir.⁹²

Over rezervini göstermede bakılan AMH değeri diğer testlerden üstündür. Oosit sayısı ile ilişkilidir. Düşük veya aşırı ovaryan cevabı belirlemede en iyi belirtecin AMH olduğu bilinir. Minimum değeri için AMH'nın 1 ng/ml'den düşük değerleri kötü embriyo kalitesi, zayıf over yanıtı ve kötü gebelik sonuçlarıyla; 3,5 ng/ml'den büyük değerleri ise OHSS gelişiminde artma ve PCOS ile ilişkilidir.⁹³ AMH değerleri siklus içinde veya sikluslar arasında değişkenlik göstermez. İlerleyen yaşla beraber primordial follikül sayısının azalmasına bağlı olarak serum AMH değeri azalır ve postmenopozal dönemde ölçülemeyecek düzeye iner.^{94,95} Spontan menapoz ve yapılan ooferektomi sonrasında tahlillerde AMH düzeylerinin saptanamaması AMH'nın over rezervini gösterdiğini kanıtlamaktadır.⁹⁶

2.1.2.3. Ultrasonografi

Normal bir reproduksiyon sağlıklı ve normal bir yapıdaki kadın anatomisi gerektirmektedir.⁹⁷ Uterus, tubalar, overler ve endometrial yapının değerlendirilmesinde, ovulasyon zamanı ve folliküllerin takibinde transvaginal ve abdominal USG oldukça sık kullanılmaktadır.⁹⁸ Non invaziv ve kolay uygulanabilir olması ultrasonografinin avantajlarıdır.

2.1.2.4. Histerosalpingografi

Histerosalpingografi (HSG), serviksten kontrast madde verilmesiyle uterin kavite ve tubaların floroskopi eşliğinde görüntülenmesi tekniğidir. Literatürde HSG'nin tubal açıklığı saptama sensitivitesi %53, spesifitesi %87'dir.⁹⁹ Endometrial kavitenin ve

tubalardan geçişin değerlendirilmesinde kullanılan ilk yöntem HSG'dir. Uterin kavitenin boyutu, düzenliliği, yeterliliği ve tubaların açıklığı hakkında ayrıntılı bilgi vermektedir. Bu işlem hem tanısal olarak fayda sağlar hem de tedavi edici etkisi de vardır. Yapılan bir çalışmada; tubal açıklığı değerlendirmede, distal tubal açıklığı proksimal tubal açıklığa göre daha iyi tahmin etmede laparoskopiden üstün olduğu gözlenmiştir.¹⁰⁰

2.1.2.5. Laparoskopi

Laparoskopi; uterus, overler ve tubaların değerlendirilmesinde en son basamakta kullanılan tanı ve tedavi yöntemidir. Tubal geçişin değerlendirilmesinde serviksten kanül ile verilen metilen mavisinin tanıdaki yeri önemlidir.¹⁰¹ Yapılan çalışmalarda özellikle tanısal laparoskopinin tanıda oldukça önemli yeri olduğu gösterilmiştir.¹⁰²⁻¹⁰³ Tedavi sürecindeki hastalarda da bazen vazgeçilmez bir yöntem olmasından dolayı laparoskopi hala sıklıkla kullanılmaktadır.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

2.1.2.6. Histeroskopi

Günümüzde infertilite tedavisinde oldukça sık kullanılan diğer bir yöntem ise histeroskopidir. Hem tanısal amaçlı ofis ortamında veya operatif olarak uygulanabilmesi avantajlarındandır. İntrauterin patolojilerin tanı ve tedavisinde kesin sonuç veren hasta için kısa, konforlu bir yöntemdir.¹⁰⁷ Histeroskopi yöntemiyle intraservikal ve intrauterin patolojiler değerlendirilir ve eş zamanlı olarak cerrahi müdahale yapılabilir.¹⁰⁸

2.1.2.7. Sonohisterografi

Kolay uygulanabilmesi açısından oldukça sık kullanılan diğer bir yöntem sonohisterografidir.¹⁰⁹ TVUSG sırasında eş zamanlı salin solüsyonu intrauterin kaviteye verilerek, uterin kavitenin genişlemesi sağlanır ve endometriumun yapısal anormallikleri, endometrial, submukozal veya intrakaviter lezyonların varlığı ve kavite ile ilişkisi değerlendirilir.¹¹⁰

2.1.3. Erkek Hastanın Değerlendirilmesi

Kadında yapılan detaylı sorgulama erkeklere de yapılmalıdır. Burada detaylı bir anamnez alma oldukça önemli olduğu için erkek hastaya da yeterli zaman ayırmak gerekmektedir. Erkeğin infertilite öyküsü, çocukluk çağı hastalıkları ve gelişimi, enfeksiyonlar, cinsel yaşam öyküsü, geçirilmiş operasyonlar, gonadal toksinlere maruziyet, kullanılan ilaçlar, aile öyküsü ve sistemik hastalıklar sorgulanmalıdır.

2.2.3.1. Anamnez ve Fizik Muayene

Erkek hasta değerlendirilirken de kadın hastalarla aynı şekilde anamnez alınmalı ve mutlaka fizik muayene de yapılmalıdır.

2.2.3.2. Tamsal Testler

İnfertil çiftler değerlendirilirken, çiftlerin % 48'inde erkeğe bağlı bir faktörün olması erkek hastanın da değerlendirilmesi gerekliliğini getirmiştir. Erkek hastada yapılması gereken tetkikler aşağıda anlatılmıştır.

2.2.3.3. Klasik Semen Analizi

Erkek fertilizasyonun incelenmesinde öncelikle en az 4 hafta ara ile uygun şartlarda yapılmış 2 semen analizi istenmelidir.

2010 WHO Laboratory Manual for The Examination and Processing of Human'da semen analizinin referans değerleri aşağıdaki gibidir.¹¹¹

Tablo 3. Semen analizi için referans değerler (5. persentil ve %95 güvenlik aralıkları)

Parametreler	En düşük referans değer
Semen volümü (ml)	1.5 (1.4-1.7)
Total sperm sayısı (10 ⁶)	39 (33-46)
Sperm konsantrasyonu (10 ⁶ /ml)	15 (12-16)
Total motilite (PR+NP, %)	40 (38-42)
Vitalite (canlı sperm, %)	58 (55-63)
Progressive motilite (PR, %)	32 (31-34)
Sperm morfolojisi (normal formlar, %)	4 (3.0-4.0)
pH	> 7.2
Peroksidaz-pozitif lokosit (10 ⁶ per ml)	< 1.0
MAR (Mixed antiglobulin reaction) testi (%)	< 50
Immunobead testi (%)	< 50
Seminal çinko (μmol/ejakulat)	> 2.4
Seminal nötral glukozidaz (mU/ejakulat)	> 20
Seminal fruktoz (μmol/ejakulat)	> 13

Spermogram erkek hastanın fertilit  değerlendirilmesinde en önemli tetkiktir.¹¹² Semen tetkiki, 4-6 hafta ara ile en az iki kere tekrarlanmalıdır.  rnekte hiç sperm yoksa (azospermisi) verilen örnek santrifüj edilir ve örnek tekrar değerlendirilir.¹¹³⁻¹¹⁴

2.2.3.4. Endokrin Değerlendirme

Semen parametreleri incelenirken anormal bulgu varsa, sperm konsantrasyonu 10 milyon/Ml altındaysa, cinsel fonksiyon bozukluğu ve özellikli olarak endokrin problemleri düşündüren bulgular varsa endokrinolojik değerlendirme yapılmalıdır.¹¹⁵

2.2.3.5. Postejekulatuvar İdrar Analizi

Verilen spermogram örneğinde ejakülat volümü düşükse veya ejakülat yoksa retrograd ejakülasyon, ejakülatuar kanal obstrüksiyonu, hipogonadizm ve CYBH'lar akla gelmelidir. Tetkik yapılırken azospermik bir hastanın idrarı incelendiğinde sperm saptanırsa retrograd ejakülasyon olduğu anlaşılır.¹¹⁶⁻¹¹⁷

2.2.3.6. Ultrasonografi

Ejak lat r kanalları ve seminal vezik l  değerlendirmede transrektal USG kullanılır.

2.2.3.7. Özel Sperm ve Semen Analizi

Erkek hasta değerlendirilirken gereken durumlarda özel semen analizleri kullanılabilir. Spermde DNA hasarı spontan tekrarlayan düşüklerin bir sebebi olabilir. COMET ve TUNEL gibi direk ya da indirek testlerle DNA hasarı saptanabilir.¹¹⁸

2.2.3.8. Genetik

Karyotipik kromozomal anormallikler azospermik erkeklerde % 10-15 oranında gözlenir. İnfertil erkeklerdeki tüm karyotipik bozuklukların 2/3' nde Klinefelter (47, XXY) sendromu görülür. Azospermisi ya da ağır oligozoospermisi olan erkeklere mutlaka genetik inceleme yapılmalıdır.¹¹⁸

2.3. Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT)

İnfertilite; fertleri, aile bireylerini ve tüm toplumu etkilemesi nedeniyle hastalık olmasının yanısıra sosyal bir problem olarak da ele alınmalıdır.^{119,120} Giderek artan anne yaşı sebebiyle infertilite oranlarının artması, yardımcı üreme tekniklerini gündeme getirmeye devam etmektedir.

Yardımcı üreme teknikleri, infertilite nedenlerinin doğrudan düzeltilmenin uygun olmadığı infertil çiftlerde, gebelik oluşması için kullanılan laboratuvar testleri ve klinik teknikleri şeklinde tanımlanır. Bu teknikler, sınırlı olmamakla birlikte, in vitro fertilizasyon (IVF), intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI), yumurta bağışlama, gebelik taşıyıcı annelik, gamet intrafallopian transfer (GIFT) ve zigot intrafallopian transferi (ZIFT) kapsar. Diğer YÜT ilişkili teknikler, yumurta ve embriyo dondurulması, testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE), in vitro oosit matürasyonu (IVM) ve pre-implantasyon genetik tanıdır (PGD).

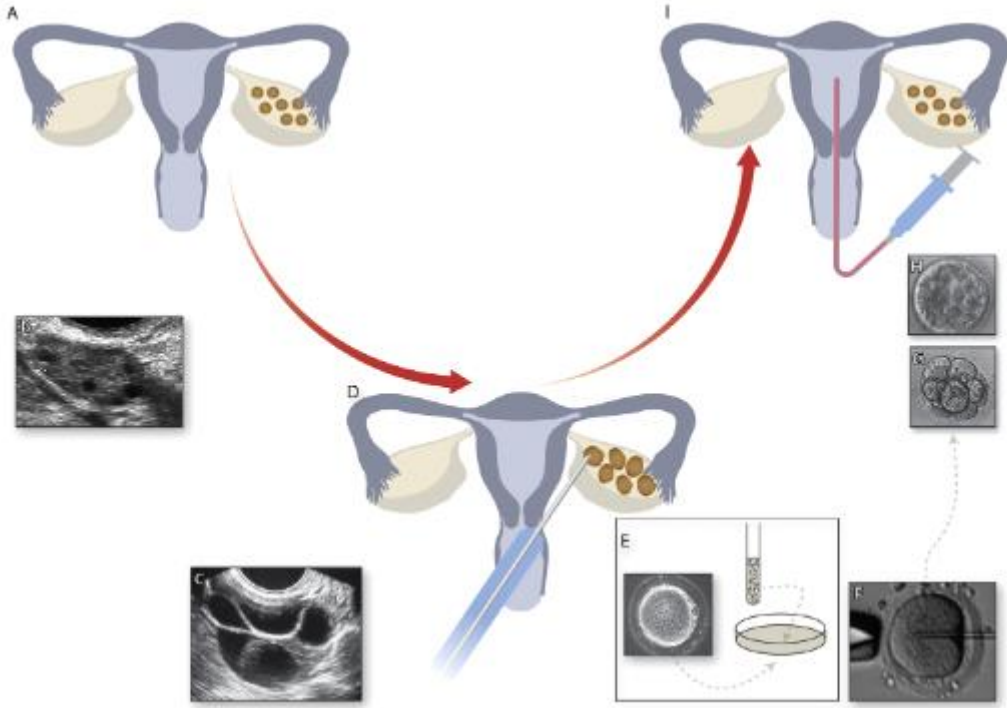
2.3.1. İn Vitro Fertilizasyon

IVF sırasında, uyarılan overlerden olgun oositler USG eşliğinde transvajinal olarak toplanır. Fertilizasyonu başlatmak için sperm ve oositler, in vitro olarak birleştirilir. Başarılı olunursa, canlı embriyolar yine USG eşliğinde transservikal olarak endometrial kaviteye verilmektedir.

IVF işleminde overlerden yumurtaların toplanabilmesi için öncelikle kontrollü ovaryan stimülasyon (KOH) yapılmaktadır. Yumurta toplamadan önce, spontan LH piki ve ovulasyon olasılığını engellemek için, çoğunlukla GnRH analogları, gonadatropinler (FSH, hMG) ile birlikte kullanılır. Optimal olarak 10 ila 20 oosit toplanır ve ideal olarak tek sağlıklı embriyo kadına transfer edilir. Verilecek embriyolar seçilirken embriyo sağlığını belirlemede standart bir yöntem yoktur. Bu nedenle gebelik olasılığını artırmak için birden fazla embriyo transfer edilmesiyle çoğul gebelik riskinde artış meydana gelmektedir.

Son zamanlarda kültür koşullarındaki gelişmeler, daha az embriyonun transferine olanak veren ve yüksek gebelik oranları sağlayan blastokist evresine kadar embriyoların kültürüne izin vermektedir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de çoğul gebelik görülme sıklığını azaltmak için, Sağlık Bakanlığı, üremeye yardımcı tekniklerde embriyo transfer sayısına iki embriyo sınırlaması getirmiştir. Böylece yardımcı üreme

teknikleriyle elde edilen çoğul gebelik sayısı azalmıştır.^{121,122} Bu kısıtlama sayesinde fetal redüksiyon uygulamalarında da azalma sağlanmıştır.¹²³



Şekil 1. In vitro fertilizasyon süreci.¹²⁴ (A) Normal dişi üreme sistemini gösteren şekil. (B) Küçük antral folikülleri gösteren uyarılmamış overin transvajinal ultrason görüntüsü. Overler günlük gonadotropin enjeksiyonları ile uyarılır ve çok sayıda over folikülünün büyümesine neden olur. (C) Birden fazla büyüyen folikülü olan uyarılmış bir overin transvajinal ultrason görüntüsü. Estradiol, foliküller büyüdükçe ve olgunlaştıkça üretilir. (D) Foliküller belirli bir boyuta ulaştığında, sedasyon altında transvajinal ultrason eşliğinde foliküllerden oositler alınır. Oositler ve sperm, laboratuvarında sperm ve oositlerin laboratuvarında bir kapta birleştirilmesi yoluyla (E) konvansiyonel veya (F) intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yoluyla laboratuvarında birleştirilir. Embriyolar, 3 gün (8 hücreli embriyo (G)) ile 5 gün (blastosist aşamasındaki embriyo (H)) boyunca kültürlenir. (I) Daha sonra seçilmiş bir embriyo uterusu aktarılır ve en kaliteli embriyolar dondurularak saklanır.

2.3.2. İntrasitoplazmik Sperm İnjektasyonu

ICSI (İntrasitoplazmik sperm injeksiyonu) tedavisi, en çok erkek infertilitesinde uygulanan tedavi şeklidir. Bu yöntemde en kaliteli olduğu düşünülen bir sperm hücresi seçilip alınır ve mikroskop altında özel bir iğneyle yumurtanın içine enjekte edilip fertilizasyon elde edilir. ICSI'nin mikromanipülasyon tekniği süresince, oositi çevreleyen kumulus hücreleri enzimatik olarak parçalanır ve tek bir sperm, zona pellusida ve oosit hücre membranından doğrudan oositin içine enjekte edilir. ICSI'de gebelik oranları, infertilitenin diğer nedenleri için yapılan IVF'tekilerle karşılaştırılabilir

düzeydedir. ICSI, azoospermik erkeklerde, gebe kalma olasılığını sağlar. Bu olgularda sperm, testisler veya epididimlerden mekanik olarak ekstrakte edilir.¹²⁵⁻¹²⁸

Ülkemizde Üremeye Yardımcı Teknikler (ÜYTE) Yönetmeliği'ne göre sperm hücreleri, kemoterapi ve radyoterapi gibi gonadal hücrelere zarar verecek olan tedaviler öncesinde, üreme fonksiyonlarının kaybedilmesine yol açacak olan ameliyatlara öncesinde ve çok az sayıda sperm olması (kriptoospermi) durumlarında, cerrahi yöntemlerle sperm elde edilmesi halinde, elde edilen sperm hücreleri hastanın onayı alınarak dondurulabilmekte, böylece fertilitenin uzun yıllar korunabilmesi mümkün hale gelmektedir.¹²⁹

2.3.3. Taşıyıcı Annelik Gebeliği

Bir kadının başka bir kadına çocuk doğurduğu taşıyıcı annelik uygulaması, yardımcı üreme alanındaki en tartışmalı prosedürlerden biridir.¹³⁰ Taşıyıcı annelik gebeliklerinde; embriyolar, anne adayının değil, bir taşıyıcının uterusu içine yerleştirilir. Endikasyonlar değişiktir ve bu yaklaşım RKMH gibi düzeltilemez uterus faktörü, açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olan ve gebeliğin belirgin sağlık riskleri oluşturacağı kadınlarda uygun olabilir.

Taşıyıcı anneliğin hem çocuk hem de anne ebeveynler açısından yasal ve psikolojik sorunları vardır.^{131,132} Ülkemizde bu işlem yasal değildir.

2.3.4. Oosit Donasyonu

İnfertilitenin azalmış over rezervi veya over yetersizliği ile birlikte olduğu olgularda, oosit donasyonu uygulanabilir. Ek olarak bu teknik, çocuklarında maternal geçişli genetik hastalık riski olan fertil kadınlarda da gebelik elde etmek için kullanılabilir.¹³³ Alıcıya östrojen ve progesteron verilmesiyle genellikle, bu hormonların plasental üretiminin yeterli olduğuna inanılan ilk trimesterin sonuna kadar verilmeye devam edilir. Donasyon yapacak kadınlar için de uzun süreli KOH tedavisi almanın ilerleyen yıllarda kanser dâhil birçok sağlık sorunu yaşaması gündeme gelmiştir.¹³⁴⁻¹³⁷

2.3.5. İntrafallopian Gamet Transferi

Bu teknik, yumurta toplamanın KOH sonrası yapıldığı IVF'e benzer. Yumurtalar ve sperm, fimbriadan sokulan bir katetere yerleştirilir ve doğrudan tubaya verilirler. Gametlerin bu transferi, genellikle laparaskopi ile yapılır.

2.3.6. İntrafallopian Zigot Transferi

Bu teknik, GIFT'e benzerlikleri olan IVF'in bir çeşididir. Embriyo transferi doğrudan uterus kavitesine yapılmaz, ama laparaskopi ile fallop tüpüne yapılır. Transfer, embriyo bölünmeye başladıktan sonra yapılırsa, bu işlem daha doğru olarak tubal embriyo transferi (TET) olarak isimlendirilir. Günümüzde ZIFT, IVF sırasında transservikal transferin teknik olarak yapılamayacağı nadir olgularda kullanılabilecek bir yöntem olarak akla gelebilir.

2.3.7. Oosit Dondurulması

Bu işlemde bir eşe gerek olmadığından dolayı evli olmayan ya da embriyo dondurmak istemeyen hastalarda ilk seçenek olarak düşünülebilir.¹³⁸ Oosit dondurma işlemi daha önceden deneysel olarak kabul edilirken, 2013 yılında Amerikan Üreme Endokrinolojisi Derneği (ASRM) tarafından yayınlanan bülten ile artık deneysel değil, fertilite koruma endikasyonu olan hastalara rutin olarak önerilmesi gereken bir yöntem olarak kabul edilmiştir.¹³⁹ Bu yöntemin gonadotoksik kemoterapi alan kadınların fertilite potansiyellerini korumak girişiminde yararlı olduğu gösterilmiştir. Başarı sağlandıkça, oosit dondurulması, gebeliğini geciktirmek isteyen kadınlara yardımcı olabilir ve bu durum olasılıkla yumurta bağış programlarını genişletecektir.

2.3.8. Embriyo Dondurulması

IVF uygulamalarında, fertilize olan oositlerden elde edilen embriyoların bir kısmı hastalara transfer edilirken, diğer embriyolar ise ÜYTE yönetmeliğine uygun olarak çiftin onayı alınması şartıyla dondurulabilmektedir. Dondurulan embriyolar 5 yıla kadar saklanabilmekte, bu süre içinde uygun şartlar sağlandığında hastalara uygun tedavilerle transfer edilebilmekte ve gebelik oluşumu sağlanabilmektedir.¹⁴⁰

Dondurulan embriyolar, daha sonra over stimulasyonu ve yumurta toplama olmaksızın gebelik oluşturabilirler.

2.3.9. İn Vitro Matürasyon

Bu teknik, stimulasyon yapılmamış overlerden antral folikülleri aspire ederek ve bu immatür oositleri in vitro mayozun yeniden başlaması ve tamamlanmasını sağlamak için kültüre ederek gebelik oluşturmada kullanılmasıdır. Bu tekniğin gelişmesiyle preantral foliküllerden olası oosit matürasyonunu sağlayabilmek olanaklıdır. Bu da gonadotoksik kemoterapi alması gereken kadınlarda fertilité potansiyelini koruma açısından fayda sağlayabilir.

2.3.10. Pre-implantasyon Genetik Tanı

Bu laboratuvar tekniği genetik hastalık taraması için, gelişen embriyodan hücreler çıkarır. Tipik olarak, altı ila sekiz hücreli evrede bir veya iki hücre çıkararak yapılan bu teknikte, tek gen defektleri, dengeli olmayan translokasyonlar ve anöploidi taranabilir. Pre-implantasyon genetik tanı ile genetik analiz için yeni geliştirilen yöntemlerin kullanılması ile bu tekniğin uygulaması, genişleyerek devam edecektir. Özellikle genetik hastalıkları nedeniyle çocuklarını kaybeden aileler için umut ışığı olan bir yöntemdir.

2.3.11. YÜT ve Çoğul Gebelik İlişkisi

Yardımcı üreme tekniklerinin kullanımının artmasıyla birlikte bu yolla elde edilen gebeliklerde çoğul gebelik riski giderek artmaktadır. 2000 yılında YÜT ile ABD’de elde edilen gebeliklerin % 35’i çoğul gebeliktir ve bu oran genel popülasyonun 10 katından fazladır. Canlı doğumların % 30,7’si ikiz, % 4,3’ü üçüz ve fazlasıdır.¹⁴¹ Aynı yıl Avrupa’da canlı doğumların % 26,4’ü çoğul gebelik; bunların % 24,4’ü ikiz, % 2’si üçüz ve üstüydü.¹⁴² Çoğul gebelikler artmış maternal ve neonatal risklerle beraberdir.

Hastalara transfer edilen embriyo sayısı arttırmanın gebelik oranını arttırıcı bir yol olarak düşünülmesi çoğul gebelik riskinin artmasına sebep olmaktadır.^{143,144} Bu anlamda ulaşılan maksimum sayı aynı zamanda en fazla verilmesi gereken eşik embriyo sayısı anlamına da gelmektedir. 2004 SART/ASRM rehberine göre yaş arttıkça transfer

sayısı da artmaktadır. YÜT sonuçlarından 2001 yılında elde edilen ulusal verilere göre bir embriyo transfer edildiğinde elde edilen gebeliklerin % 99'u tekizdir. İki transfer yapıldığında % 66,5'i tekiz, % 32,6'sı ikiz ve % 0,9'u üçüz ve üstüdür. Üç veya üstünde embriyo verilirse % 62'si tekiz, % 32'si ikiz, % 5'i üçüz ve fazlasıdır.

Yaştan daha önemli bir başarı göstergesi ise transfer edilen embriyo sayısıdır.¹⁴⁵ Kadın hastanın yaşının genç olması başarı şansını arttırırken çoğul gebelik riskini de arttırmaktadır. Bazıları blastokist aşamasına kadar yapılacak uzamış kültür yöntemi sayesinde implantasyon ve gelişim şansı daha fazla olan embriyoların seçilmesinin daha mümkün olduğunu ve böylece başarı için gerekli transfer edilir embriyo sayısının azaltılabileceğini öne sürmektedirler. Bütün yaş grupları için, blastokist başına canlı doğum (fertilizasyondan sonra 5. gün), klivaj aşamasındaki embriyolara göre (fertilizasyondan sonra) daha fazladır ve fark 35 yaş altı kadınlarda % 5 ile 12 arasında değişirken 42 yaş üzerinde fark en fazladır.¹⁴⁶ İki blastokist transfer edildiğinde çoğul gebelik riski belirgin olarak azalır ancak tamamen ortadan kalkmaz; çünkü monozigotik ikiz riski blastokist transferinde artabilir¹⁴⁷ ve ikiz riski daha yüksek sayıda klivaje embriyo transferi edilenlerden daha düşük değildir.^{148,149}

2.4. YÜT İle Elde Edilen Gebeliklerde Komplikasyonlar ve Konjenital Anomaliler

IVF ile gebelik, birçok perinatal ve obstetrik komplikasyonun insidansında artışla ilişkilendirilmiştir. Bunların çoğu, IVF yönteminin çoğul gebeliklerin insidansını arttırması sebebiyledir. Buna ek olarak IVF ile elde edilen çoğul gebelikler spontan çoğul gebeliklerle benzer gebelik sonuçlarına sahipken, IVF ile gerçekleşmiş tekiz gebeliklerde komplikasyon oranı artmıştır.¹⁵⁰

Bu olumsuz gebelik sonuçlarındaki artışlarla alakalı nedenler net olmamakla birlikte, olabilecek potansiyel nedenler, anne ve baba özellikleri, subfertilite ve infertilite ile ilişkili altta yatan tıbbi durumları, sperm faktörlerini, fertilite için kullanılan tedavileri, embriyo kültürü sürecindeki laboratuvar koşullarını, kültür ortamını, kriyoprezervasyon ve çözme işlemini, prenatal genetik tanıyı (gerçekleştirilmişse), obstetrik yönetimdeki farklılıkları, çoğul gebelik oranındaki artışı ya da bu faktörlerin kombinasyonunu içerir. IVF yapılan kadınların birçoğunun daha ileri yaşa sahip olduğu da unutulmayarak ileri anne yaşı da ek faktör olarak

düşünülmelidir, zira ileri yaştaki kadınlarda olumsuz gebelik sonuçları ve gebelik komplikasyonları daha fazla oranda izlenmektedir.

IVF ile elde edilmiş nesilleri araştıran çalışmalar incelendiğinde; artmış doğum defektleri, prematürite, düşük doğum ağırlığı, gecikmiş nörolojik gelişim, genetik ve epigenetik anormallikler açısından endişeler mevcuttur.

Yapılan bazı çalışmalarda YÜT ile gebeliği sağlanan infantlarda prematürite ve düşük doğum ağırlığı açısından artmış risk mevcuttur.¹⁵¹⁻¹⁵⁴ Bu sonuç sadece YÜT gebeliklerindeki artan çoğul gebelik oranlarına bağlanmamalıdır. IVF gebeliklerinde elde edilen tekil gebelikleri araştıran iki çalışmada prematürite ve düşük doğum ağırlığı için riskin 3-5 kat arttığından bahsedilmektedir.¹⁵¹ Bir tanesinde geleneksel IVF sonrası ancak erkek faktörüne bağlı ICSI durumları hariç prematürite riski uterin veya diğer infertilite faktörlerine bağlı olarak artmıştır.¹⁵⁵

2.4.1. Gelişimsel Konular

Yapılan çalışmalarda, YÜT aracılığıyla dünyaya gelmiş çocukların nörogelişimsel sonuçları normal görünmektedir.¹⁵⁶ YÜT tek başına olumsuz nörogelişimsel sonuçlar için risk faktörü oluşturmamakla birlikte nörogelişimsel sekinin en önemli iki risk faktörü olan erken doğum ve düşük doğum ağırlığına neden olan çoğul gebelik sayılarını arttırmaktadır. Bu sebeplerden dolayı olgular serebral palsi, intraventriküler hemoraji, psikososyal gelişim, bilişsel ve motor gelişim ve pubertal gelişim açısından araştırılmıştır.

YÜT ile elde edilen gebeliklerin serebral palsi gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı konusu netliğe kavuşmamıştır. 19000'i IVF gebeliği ve 430000'i doğal gebelik ile dünyaya gelen çocukların değerlendirildiği bir meta analizde^{157,158} IVF ve serebral palsi arasında bir ilişki bulunduğu gözlenmiştir.¹⁵⁹ Bununla birlikte, artmış serebral palsi riski IVF grubundaki düşük doğum ağırlığı, preterm doğum ve çoğul gebelik oranlarının yüksek olmasına bağlı görünmektedir. Yazarlara göre, maternal subfertilite ya da ikiz eşinin erken kaybının (kaybolan ikiz) burada majör bir etkisi olabilir. Bununla birlikte, sonrasında yapılan en az bir iyi tasarlanmış gözlemsel çalışmada gösterildiği üzere çoğul gebelik ve prematürite düzeltmeleri yapıldıktan sonra dahi IVF ya da ICSI ve serebral palsi gelişimi arasında küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.¹⁶⁰ Subfertilite serebral palsi gelişiminde bir risk faktörü gibi

görünmemektedir. Bu gözlemler için geliştirilmiş bir fizyolojik mekanizma hipotezi henüz yoktur. O yüzden bu bulgular daha geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmelidir.

Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında intraventriküler hemorajisi olan yenidoğanlar gestasyonel yaş, doğum ağırlığı ve çoğul gebelik parametreleri eşlenerek kontrol grubuyla kıyaslanmıştır.¹⁶¹ Fertilite tedavileri (özellikle IVF) sonucu doğan yenidoğanlarda ileri derecede intraventriküler hemoraji riskinin önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir. Yenidoğan mortalitesindeki artışta intravenriküler hemorajinin etkisi düşünüldüğünde ileri araştırmalar yapılması gereken diğer bir bulgu da bu olmalıdır.

Yapılan diğer bir araştırmada, YÜT ile dünyaya gelmiş bebeklerin anneleri spontan gebeliklerden doğmuş bebeklerin annelerine kıyasla daha az ailesel stres ve daha pozitif anne-baba-çocuk ilişkisi tariflemişlerdir.^{162,163} 18 yaşına kadar vaka yapılan takiplerde iki grup arasında, davranış, özgüven, duygusal gelişim, ailesel ilişkilerin algısı ve bilişsel gelişim konularında farklılık gözlenmediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. 10 yaşına kadar 1000'in üzerinde çocuğu içeren bir çalışmada ICSI ile ya da ICSI olmaksızın IVF sonrası doğan çocuklarda gelişimsel sonuçların (bilişsel ve motor) benzer olduğu gösterilmiştir.¹⁶⁴⁻¹⁶⁶ Bununla birlikte, gelişimsel sonuçların spontan gebeliklerden dünyaya gelen çocuklardaki ile de benzer olduğu saptanmıştır.

Çocuklardaki pubertal gelişim hakkında yapılan araştırmaların birinde IVF gebeliklerinin psödoprekoks puberte ile ilişkisi gösterilmekle birlikte,¹⁶⁷ psödoprekoks pubertenin YÜT'nin olası bir sonucu olduğunu gösterebilmek adına daha fazla sayıda araştırma ve çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Psikomotor gelişimi değerlendiren başka bir çalışmada yine çoğul gebelik oranlarındaki artışa bağlı düşük doğum ağırlığı ve prematürite üzerinde durulmuş ancak¹⁶⁹ geleneksel IVF veya ICSI ile doğmuş bebeklerde 2 yaşına ulaşıldığında psikomotor gelişimi açısından yine popülasyona göre bir farklılık saptanmamıştır.¹⁶⁸

Çoğul gebelik oranları, yardımcı üreme tekniklerinin kullanımının artmasıyla orantılı olarak ileri derecede artış göstermiştir. ABD'de yapılan analizlerde 1989-1997 yılları arasında ikiz gebelik oranı % 52, üçüz gebelik oranı % 142, dördüz gebelik oranı % 123, beşiz ve üzeri gebelik oranları ise % 98 artmıştır.¹⁷⁰ Çoğul gebelik oranlarındaki bu artıştan sorumlu olarak da ileri anne yaşı gebelikleri ve yardımcı üreme tekniklerindeki yaygınlaşma ve gelişmelerin başlıca iki neden olduğu belirtilmektedir.^{171,172}

2.4.2. Konjenital Anomaliler

IVF ile elde edilen gebeliklerden doğan çocuklarda her ne kadar çoğu çalışmada genel populasyona benzer oranda majör malformasyon sıklığı bulunmuş olsa da (% 2-3), yapılan çalışmalarda IVF veya ICSI gebeliklerinde konjenital anomali riskinde 2 katlık bir artış olduğu da belirtilmektedir.^{173,174} YÜT ile elde edilen gebeliklere özgü olabilecek anomaliler; nöral tüp defektleri, sindirim sistemi atrezileri, omfalosel ve hipospadiastır.^{151,175}

YÜT ile gebelik sağlanan kadınların bebeklerinde konjenital malformasyon riski doğal yolla konsepsiyon sağlanan fertil kadınlara kıyasla daha yüksek görünmektedir ancak bu artışın sebebi net olarak ortaya konulamamıştır. Bu durumun, infertilitenin kendisine, YÜT uygulamalarına bağlı unsurlara ya da her ikisiyle de ilişkili düşünülmektedir. Çalışmalara dâhil edilen kaybolan ikizler ya da kontrol ve hasta grubu arasındaki başka farklılıklar da bu konuda rol oynuyor olabilir. Yine de konjenital anomalili bir bebek sahibi olma mutlak riski düşük olup, popülasyon taban seviyesi olan %2-4'lük oran YÜT kullanımı ile üçte bir oranında artmaktadır.

2.4.2.1. İmprinting Hataları

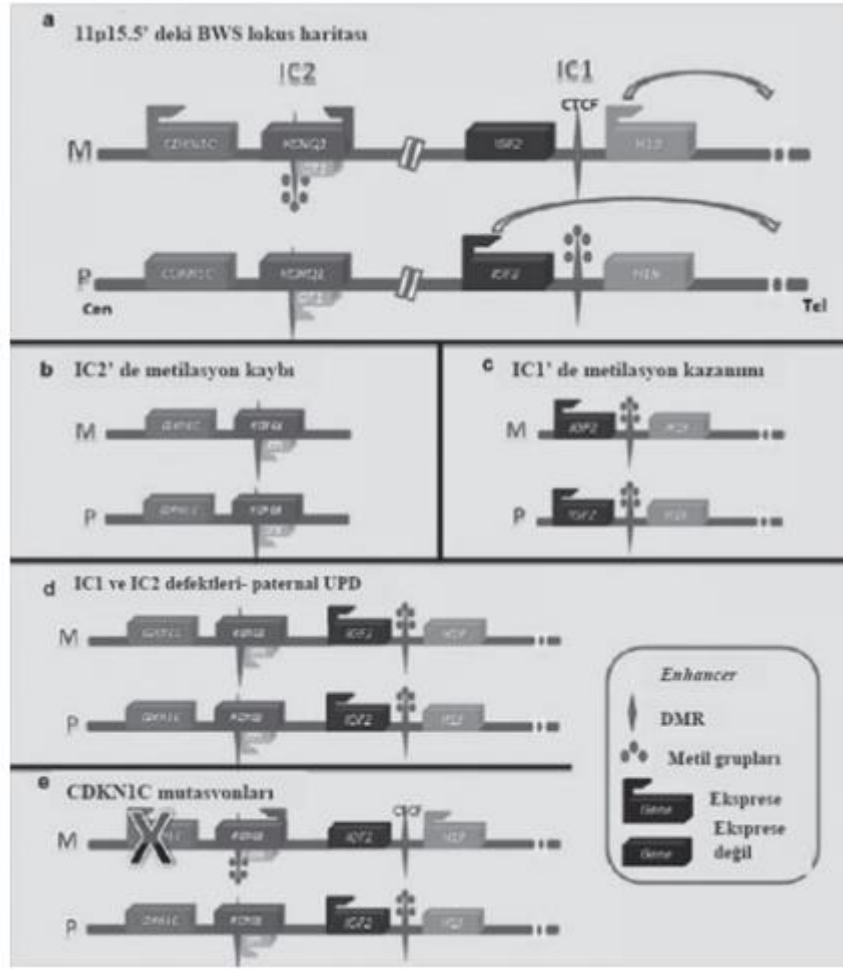
YÜT gebeliklerinde erken embriyogenez döneminde bazı imprinting hataları olabileceğine dair birtakım kanıtlar mevcuttur. Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre en fazla olarak Angelman Sendromu ve Beckwith-Wiedemann Sendromu imprinting hataları sonrası görülmektedir ve YÜT sonrasında bu sendromlar sık gözlenmektedir.^{176,177}

Beckwith-Wiedemann sendromu; en iyi bilinen ve en sık olarak görülen aşırı büyüme sendromlarından bir tanesidir.^{178,179} Sendrom ilk olarak 1963'te Beckwith tarafından makroglossi, renal medüller displazi, omfalosel, adrenal kortekste sitomegali, hiperplastik viseromegali gibi bulguları olan üç vakada tanımlanmıştır. Daha sonra 1964'de Wiedemann bu bulgulara ek olarak diyafragma hernisi bulunan üç kardeşte bu sendromu tanımlamıştır.^{180,181} Sendromun makroglossi-omfalosel sendromu, Beckwith sendromu, eksomfalos-makroglossi-gigantizm (EMG) sendromu, Wiedemann-Beckwith sendromu gibi isimlerinin yanında, günümüzde literatürde en sık olarak kullanılan adı BWS'dir. BWS makrozomi, makroglossi, neonatal hipoglisemi, abdominal duvar

defektleri, viseromegali, hemihiperplazi, embriyonel tümörler, kulak anomalileri, adrenokortikal sitomegali, renal anomaliler ile karakterize genetik bir hastalıktır.

Beckwith ve Wiedemann tarafından bildirilen vakalardan sonra hastalığın klinik triadı EMG (eksomfalos-omfalosel, makroglossi ve gigantizm-makrozomi) olarak belirtilmiş olsa da, klinik bulgular çeşitli moleküler mekanizmalar, somatik mozaizm ve henüz net bilinmeyen sebeplerden dolayı çok değişken olabilmektedir.¹⁸² BWS'nin insidansı yaklaşık 13.700 canlı doğumda birdir. Ancak klinik prezentasyonun heterojen olması, özellikle adolesan döneminde hafif fenotipik özellikleri olan hastaların tanı almaması sebebiyle gerçek insidansın daha yüksek olduğu düşünülmektedir.¹⁸³⁻¹⁸⁵ Bu hastalık tüm ırklarda görülebilir ve görülme sıklığı kadın ve erkeklerde eşit oranda saptanmıştır. Hastalık, hastaların çoğunda (%85) sporadik, az bir kısmında (%15) ise familyaldir. Moleküler patoloji BWS'nin moleküler temeli, kromozom 11p15.5'de lokalize imprinted büyüme düzenleyici genlerin ekspresyonunu etkileyen birçok genetik ve epigenetik değişikliğe dayanır. Bu değişiklikler ise hastaların %80'inden sorumlu tutulmaktadır.¹⁸⁶

Kromozom 11p15.5 insan büyümesinde kritik düzenleyici göreve sahip iki imprinted gen kümesi içerir ve bu kümeler imprinting merkezler tarafından kontrol edilirler. Bu merkezlere farklılaşarak metillenen bölgelere (differentially methylated region; DMR) de denir. Bu iki imprinted gen kümesi IC1 (DMR1) tarafından kontrol edilen IGF2/H19 domaini ve IC2 (DMR2) tarafından kontrol edilen CDKN1C/KCNQ1OT1/ KCNQ1 domainidir. BWS'nin altında yatan moleküler mekanizmaların anlaşılabilmesi için önce bu bölgelerin farklılaşarak oluşmuş normal ekspresyon profillerinin anlaşılması gerekir.



Şekil 2. BWS'nin moleküler temelini gösteren şema¹⁸²

Kromozom 11p15.5 üzerindeki bu imprinted domainlerin normal işlevleri karmaşık olduğundan, değişik mekanizmalarla işlev bozulduğunda BWS ortaya çıkabilmektedir. BWS' nin en sık görülen moleküler değişiklikte, ikinci domainde maternal kopyanın metilasyon kaybı nedeniyle normalde maternal allelde sessiz olan KCNQ1OT1 eksprese olur ve CDKN1C ve KCNQ1'in maternal ekspresyonunun kaybı gerçekleşir ki bu durum BWS'li hastaların %50-60'ında görülmektedir. BWS'li hastaların yaklaşık %20'sinde 11p15.5 bölgesindeki imprinted gen kümelerinde paternal uniparental dizomi (UPD) bulunur. Bu hastalarda kromozom 11p15.5 için iki kopya paternal allel bulunurken bu bölge için maternal allelin katkısı yoktur. Yani paternal UPD nedeniyle her iki domainde biallelik paternal ekspresyon profili oluşur. Dolayısıyla paternal eksprese olan büyüme düzenleyici genlerin (örn. IGF2) ekspresyonu artarken, maternal eksprese olan büyüme baskılayıcı genlerin (örn. H19)

ekspresyon kaybı olur. UPD postzigotik bir olaydır, UPD'li BWS hastalarının hepsi somatik mozaizm gösterir.

Tablo 4. BWS de majör ve minör klinik bulgular¹⁸⁴

Majör bulgular
- Abdominal duvar defekti: omfalosel veya umbilikal herni - Makroglossi - Makrozomi (ağırlığın ve boyun 97. persentilin üzerinde olması) - Kulak memesinin önünde oluşan çizgilenmeler ve/veya kulak kepçesinin arkasında yer alan zimba deliği büyüklüğündeki "pit"ler (bilateral veya unilateral) - İntraabdominal organların viseromegalisi; karaciğer, böbrek(ler), dalak, pankreas ve adrenal bezler gibi - Hemihiperplazi - Çocukluk çağı embriyonel kanserleri - Adrenal fetal kortekste sitomegali, genellikle diffüz ve bilateral (patognomonik) - Renal anormallikler; medüller displazi, medüller sünger böbrek - Yarı damak - Aile öyküsü
Minör bulgular
- Gebelik ile ilgili bulgular; polihidramniyoz, büyük plasenta, plasental mezenkimal displazi, uzun ve kalın umbilikal kord - Neonatal hipoglisemi - Diastazis rekti - Kardiyomegali / kardiyak anomaliler / kardiyomiyopati - Karakteristik yüz bulguları - Nevus flammeus - İleri kemik yaşı

Prenatal ve perinatal bulgular: BWS'den etkilenen fetusların prenatal takiplerinde %90 oranında fetal makrozomi, yaklaşık %50 oranında prematüre doğum ve %50 oranında polihidramniyoz gözlenmiştir. Hipoglisemi gibi bazı neonatal sorunlar da kısmen bu perinatal sorunlarla ilişkilidir. Hastalığın prognozu bebeklerde ortaya çıkabilecek perinatal komplikasyonların derecesiyle ilişkilendirilmiştir. Muayenede saptanabilecek diğer bulgular arasında plasental kütlenin gebelik yaşına göre normalin yaklaşık iki katı fazla olması, plasental mezenkimal displazi varlığı ve umbilikal kordonun normalden uzun ve kalın olması vardır.¹⁸⁷

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT): Literatürde YÜT'nin 11p15 lokusunda IC2'de imprinting mekanizmasında farklılıklara yol açtığı ve bunun subfertilite nedeniyle YÜT ile gebe kalan kadınların bebeklerinde BWS insidansını artırdığından bahsedilmiştir. Ancak hangi sebeplerin YÜT sürecinde imprinting defektlerini ortaya çıkardığı ve bunların mekanizmaları tam olarak ortaya konulamamıştır. Embriyolojik gelişimin preimplantasyon kısmı, imprint yerleştirilmesi konusunda önemli bir zaman olduğundan, YÜT sırasında uygulanan folikül stimülasyon tedavilerinin, çeşitli

biyolojik tekniklerin, kültür ortamlarının ve embriyo transfer zamanlamasının imprinting mekanizmasını etkileyebileceği düşünülmektedir.

2.4.2.2. Seks Kromozom Anomalileri

Seks kromozom anomalisi insidansı ICSI ile doğan bebeklerde orta miktarda artmıştır (yaklaşık % 1). Bu durum ICSI'nin kendisinden çok şiddetli oligospermi veya obstruktif olmayan azospermilerde uygulama alanı bulmasından dolayı gerçekleşebileceği düşünülmektedir. Epididimal veya testiküler sperm elde edilen non-obstruktif azospermilerde bu oranın daha fazla olduğu saptanmıştır.^{188,189}

Obstruktif olmayan azospermi (NOA) ya da ağır azospermi, testiküler yetmezlik ile ilişkilidir ve fertil erkeklere kıyasla genetik anormallik riski artmıştır. Bu durumlarda ICSI yapmadan önce karyotip analizi ve Y kromozom mikrodelsiyon taraması yapılması tavsiye edilmektedir. Karyotip analizi ile Klinefelter sendromu (KS) gibi sayısal kromozomal anomalileri veya yapısal anomaliler (Robertsonian veya resiprokal translokasyonlar) teşhis edilebilir. En sık görülen kromozomal anormallik KS'dir. Mozaik olmayan KS azospermi olgularının % 11'inden ve mozaik KS, ağır oligozoospermi vakalarının % 0,5'inden sorumludur. Anormal karyotip saptanan çiftlerde, preimplantasyon genetik tanı (PGD) dâhil olmak üzere çiftlerin genetik danışmanlık konusunda bilgilendirilmesi ve tıbbi genetik bölümlerine yönlendirilmesi gerekmektedir.

2.4.2.3. Ürogenital Anomaliler

Erkeklerde oldukça sık görülen doğumsal anomalilerden biri de hipospadiastır. Bu olgularda üretral meatusun proksimalde yer alması, penil eğrilik ve ventral olarak yetersiz başlıklı bir sünnet derisi görülmektedir. Hipospadias etiyolojisi büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlık ve hormonal etkiler hakkında birçok hipotez mevcuttur. Yenidoğan erkek bebeklerde hipospadias, inmemiş testisten sonra en sık görülen ikinci konjenital anomalidir.

Epidemiyolojik çalışmalarda, erken gebelik haftasında doğan çocuklarda ve monokoryonik ikiz gebeliklerde hipospadias insidansının arttığı saptanmıştır. Dahası, şiddetli hipospadias maternal hipertansiyon, oligohidramniyos ve erken doğum ile

ilişkili bulunmuştur. Bu da altta yatan plasental yetmezliğin fetüse yetersiz hCG sağlanmasından dolayı, önemli bir faktör olabileceğini de düşündürmektedir.

Bazı çalışmalar IVF / ICSI ile gebe kalan bir anneden doğan erkek yenidoğan için hipospadias riskinin beş kat arttığını bulmuştur. Bu gebe kalma yöntemleri, düşük doğum ağırlığı ve prematürite ile doğrudan ilişkiliyken ve her ikisinin de hipospadias oluşumunu artırdığı bilinmesine rağmen, bunun dolaylı bir etki olup olmadığı konusunda hala tartışmalar mevcuttur.^{190,191} Bu nedenle bu konudaki bulguları desteklemek amacıyla daha geniş kapsamlı popülasyon çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

2.4.3. Perinatal Sonuçlar

Perinatal mortalite oranları incelendiğinde ikiz gebeliklerde tekiz gebeliklere kıyasla mortalite 4-7 kat daha yüksektir. İkiz gebeliklerdeki koryonisitenin de mortalite açısından farklılıklar gösterdiği anlaşılmıştır. Koryonite değerlendirildiğinde 4 önemli perinatal sonuç üzerine etkisi olduğu gözlenir. Bunlar aşağıda sıralanmıştır.

a. Abortus: Tüm gebelikler ele alındığında abortus sıklığı % 15'dir. Detaylı araştırmalar doğumdaki oranlarla karşılaştırıldığında, ikiz gebeliklerde 2-3 kat daha fazla abortus gerçekleştiği saptanmıştır. Monokoryonik ikizler, monozigotluğun spontan abortus için bir risk faktörü olduğunu gösterircesine, dikoryonik ikizlere göre 18 kat fazladır. Monokoryonik gebeliklerdeki artan mortalitenin sebebi olarak, plasentadaki ortak vasküler yapıların varlığı ve erken dönemde gelişen ikizden-ikize transfüzyon sendromu gibi durumlardan bahsedilebilir.¹⁹²

b. Erken doğum: Doğum haftaları değerlendirildiğinde 32. gebelik haftasından önce doğum oranı monokoryonik ikizlerde dikoryoniklere oranla 2 kat daha yüksek bulunmuştur.

c. İntrauterin gelişme geriliği: Yapılan çalışmalar incelendiğinde her iki fetusun ağırlığının % 5 persentilin altında saptanması monokoryonik ikizlerde daha fazla saptanmıştır (% 1,7-% 7,5).

d. Perinatal mortalite: Monokoryonik ikizlerde perinatal mortalite oranı dikoryoniklere oranla yüksek bulunmuştur.¹⁹³

2.4.4. İkiz Gebelik ve Maternal Riskler

2.4.4.1. Maternal Mortalite

Yapılan çalışmalarda, literatür tarandığında, çoğul gebeliğin artmış maternal mortalite ile ilişkisini ortaya koyan oldukça fazla sayıda çalışma göze çarpmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda, çoğul gebeliğin maternal mortalite riskini artırdığı saptanmıştır.¹⁹⁴⁻¹⁹⁷ On üç Avrupa ülkesini dâhil eden diğer bir çalışmada ise çoğul gebeliklerde, tekil gebeliklere oranla maternal mortalitenin 2,9 kat arttığı gösterilmiştir.¹⁹⁸ Latin Amerika ülkelerinde yapılan ve 15484 çoğul gebeliğin dâhil olduğu başka bir çalışmada ise çoğul gebeliklerde maternal mortalitenin 2,1 kat arttığı saptanmıştır.¹⁹⁹

2.4.4.2. Antepartum Komplikasyonlar

1. Hiperemezis: Çoğul gebelikler hCG düzeyindeki artış nedeniyle bulantı ve kusmanın, tekiz gebeliklere göre daha sık olduğu bildirilmiştir.

2. Abortus: Doğum oranları incelendiğinde ikiz gebeliklerdeki abortus oranı tekizlere göre 2-3 kat daha fazladır.

3. Erken doğum: İkizlerdeki neonatal doğum ve morbiditedeki riskin artmasındaki en önemli sebep preterm eylemdir. Yönetim stratejilerinde rutin yatak istirahati, profilaktik tokoliz, evde izlem ve profilaktik servikal serklajın yararı ispatlanmamıştır.²⁰⁰

4. Erken membran rüptürü: Erken membran rüptürü özellikle gebeliklerin yaklaşık % 3'ünde oluşan ve erken doğumların 1/3'ünün sebebi olan bir gebelik komplikasyonudur.²⁰¹ Hem çoğul gebeliklerde hem de IVF gebelikte görülme sıklığının artmış olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Prematür erken membran rüptürü; perinatal enfeksiyon, erken doğum ve umbilikal kord basılarına neden olarak perinatal mortalite ve morbiditeyi olumsuz etkilemektedir. Spontan ya da IVF çoğul gebelikler ile erken membran rüptürü arasındaki bağlantı tam olarak ortaya konulabilmiş değildir. Bazı çalışmalar çoğul gebeliğin EMR riskini artırdığını bildirirken,²⁰¹ diğerlerinde bu ilişki ortaya konamamıştır,¹⁹⁹ bu nedenle çoğul gebelik takiplerinde erken membran rüptürü olasılığı takipte akılda olmalıdır.

5. Üçüncü üçay kanaması: 3.üçay gebeliklerinde plasenta previa ve ablasyo plasenta en çok korkulan durumlardan ikisidir. Çoğul gebeliklerde plasenta kütlesi artışıyla plasenta previa riskinin de artacağı söylenmekle beraber, çalışmalarda bu bulgu tam olarak ortaya konmamıştır. İkiz gebeliklerde plasenta previa riskinin arttığını,²⁰² buna karşılık artmadığını^{199,203,204} da gösteren çalışmalar vardır. Aynı şekilde IVF gebeliklerde de yapılan bazı çalışmalarda plasenta previa riskinde artış olduğu saptanmıştır.²³⁰

6. Gestasyonel diabet: Yapılan çalışmalar incelendiğinde çoğul gebeliklerde gestasyonel diabet sıklığı bazı çalışmalarda artmış olarak saptanırken,²⁰⁵ diğerlerinde tekil gebeliklere kıyasla artış ortaya konulamamıştır.²⁰⁶ İnsülin antagonisti olan hormonlar human plasental laktojen, östrojen ve progesteronun, çoğul gebeliklerde daha yüksek düzeylerde olması, gestasyonel diabet sıklığını artmasıyla ilişkilendirilebilir.

7. Preeklampsi: Çoğul gebeliklerde gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi daha sık görülür. Preeklampsiyi önlemek için düşük doz aspirinin verildiği 684 ikiz ve 2946 tekiz gebenin katıldığı çok merkezli prospektif verilerinin ikincil analizinde, ikiz gebelerde preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon iki kat fazla bulunmuştur.²⁰⁷ Ayrıca gestasyonel hipertansiyon ile komplike olan ikiz gebelikler erken doğum ve plasental ablasyon gibi etkiler nedeniyle daha kötü perinatal sonuçlara sahiptir. Preeklampsi oranı, MZ ve DZ ikizlerde yaklaşık aynı oranda görülür.²¹¹ Eklampside de artış görülür. Çoğul gebeliklerde preeklampsi daha erken dönemlerde görülür daha ağır seyreder ve genelde atipik özelliktedir.

8. Tromboemboli: Çoğul gebeliklerde tromboemboli riskinin artmış olması takipte dikkat edilmesi gereken diğer bir unsurdur. Uterus boyutunun artışı, bazı pıhtılaşma faktörlerindeki artma, uzun süre yatak istirahati ya da immobil kalma ve sezaryen ile doğumun artmış olması tek başlarına veya birlikte derin ven trombozu riskini arttırmaktadır.

9. Üriner sistem infeksiyonları ve maternal anemi: Çoğul gebeliklerde maternal kan hacmindeki fizyolojik artış nedeniyle demir ve folik asit gereksinimi artmaktadır. Bundan dolayı yeterli düzeyde demir ve folik asit almayan gebelerde maternal anemi oluşmaktadır. Çalışmalarda çoğul gebeliklerde maternal anemi riskinin 1,7 - 1,8 kat arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle demir tedavisiyle birlikte annelerin folik asit de alması sağlanmalıdır. Çoğul gebeliklerde tekiz gebeliklere göre daha sık görülen

fizyolojik üriner sistem dilatasyonu da üriner sistem infeksiyonu riskinde artışa neden olmaktadır.²⁴¹

10. Gebelik kolestazi: Kaşıntı, gebeliklerin yaklaşık % 17'sinde karşılaşılan bir bulgudur.²⁰⁹ Gebeliğin intrahepatik kolestazında ise primer deri lezyonu olmadan kaşıntı gözlenmektedir. Hastalarda bulgular çoğunlukla 30. gebelik haftasından sonra görülmektedir. Safra asitlerinde yükselme hastalığın tanı koydurucu bulgusudur. Karaciğer enzimlerinde artışlar saptanabilir. % 60 - 70 tekrarlamaya eğilimlidir ve % 50'sinde aile öyküsü vardır.^{209,210} Multifaktöryel etyolojisi olan hastalığın safra asitlerinin salgılanması ve atılımında bozukluklar olmasıyla ortaya çıktığı bilinmemektedir. Bunda östrojen ve progesteron metabolitleri etkili olmaktadır. İntrahepatik kolestaz görülme sıklığı çoğul gebeliklerde artar; özellikle üçüz ve üzeri gebeliklerde daha fazla görülür.²⁰⁹

Fetal mortalitenin sebebi tam olarak açıklanamamakla birlikte, anne serumunda artmış safra asitlerinin plasental damarlarda vazokonstrüksiyona yol açarak plasentanın işlevini bozduğu düşünülmektedir. Yine yapılan çalışmalarda çoğul gebeliklerde akut yağlı karaciğer görülme insidansının arttığından da bahsedilmiştir.²¹¹

2.4.4.3. Postpartum Komplikasyonlar

Çoğul gebeliklerde; postpartum kanama, tromboemboli ve endometrit riskleri artmıştır.

3. MATERİYAL ve METOD

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği Perinatoloji bilim dalında yapıldı.

Retrospektif olan bu çalışmada 01 Ocak 2015 ve 31 Aralık 2019 tarihleri arasında hastanemizde doğumu gerçekleşmiş olan ve in vitro fertilizasyon (IVF) ile gebe kalmış 241 hastanın dosyaları geriye dönük incelendi. Hastaların IVF işlemi hastanemizde yapılmış ya da başka hastanelerde yapıldığına dair belgeleri görülerek bu hastalar çalışmaya alındı.

Perinatoloji bölümünde sonografi için Voluson E6 ve Voluson Pro730 marka ultrasonografi cihazları kullanılmıştır. Sonografi işlemleri perinatoloji öğretim üyeleri ve perinatoloji yan dalı araştırma görevlisi uzman doktorlar tarafından yapıldı.

Çalışmaya alınan gebelerin yaşları ayrı ayrı ve 4 grup halinde incelendi. Bunlar 25 yaş altı, 25- 29, 30-34 ve 35 yaş üstü olarak gruplara ayrıldı.

Paritelerine göre nullipar ve multipar olarak ayrıldı, gebeliğin çoğulluğuna göre tekiz, ikiz ve ikiden fazla bebek olmasına göre çalışmaya tekiz gebeliklerle birlikte çoğul gebelikler de dâhil edildi.

Sigara kullanımının gebelik üzerine etkisini incelemek üzere çalışmaya bu parametre de alındı. Annelerin sistemik hastalıkları da gruplandırıldı ve hipo-hipertiroidi, astım, kardiyak hastalık, nörolojik hastalık ve diğer olmak üzere hastalıklar gruplandırılarak incelendi.

Gebelikte sık karşılaşılan ve hem annede hem fetusta komplikasyonlara sebep olan diyabet ve hipertansiyon da gruplara ayrılarak incelendi. Diyabet için pregestasyonel ve gestasyonel diyabet; hipertansiyon için kronik hipertansiyon ve gestasyonel hipertansiyon olmak üzere gruplara ayrılarak hastalar incelendi.

IVF gebeliklerdeki görülme sıklığının araştırılması amacıyla bu gebeliklerde preeklampsi, eklampsi ve HELLP (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet) sendromu gelişmesi de incelenmiştir.

Gebeliklerde erken membran rüptürü gelişimi sıklığı da araştırıldı. Bunlar da 37. gebelik haftasından önce gelişip gelişmemesine göre hastalar iki gruba ayrıldı (PROM-PPROM).

Üçüncü üçay kanamalarının sebeplerinden birisi olan plasenta previa gelişimi de parametrelere dâhil edildi.

Gebelik haftası olarak 22 hafta ve/veya 500 gram üstü doğan bebekler çalışmaya dâhil edildi. 22 hafta altında doğan ya da sonlandırılan gebelikler çalışmaya dâhil edilmedi. Bunlar da doğum haftaları ayrı ayrı ve 24 hafta altı, 24-33 hafta arası, 34-36 hafta arası ve 37 hafta ve üstünde doğanlar olarak gruplandırılarak incelendi.

Doğum şekilleri olarak; normal vajinal yoldan doğum ve sezaryen ile doğum olarak 2 gruba ayrılarak incelendi.

IVF gebeliklerin sadece gebelik döneminde değil gebelik sonuçlarını da incelemek için bebeklere ait parametreler de incelendi. Bunlardan ilki doğum kilolarıydı. Bebeklerin doğum kiloları ayrı ayrı ve gruplara ayrılarak incelendi. 1000 gr altı, 1000-1500 gr arası, 1501-2500 gr ve 2500 gram üstünde doğanlar olarak doğum ağırlıklarına göre bebekler gruplandırıldı.

Bebeklerin doğum sonu değerlendirilmeleri için 5. dakika APGAR (aktivite, nabız, yüz buruşturma, görünüm ve solunum) puanları da gruplandırıldı ve incelendi. Burada bebekler; 3 ve altı, 4 - 7 arası, 8 ve üzeri puan olacak şekilde APGAR puanlarına göre incelenmiştir.

Bebeklerde tespit edilen anomaliler de gruplara ayrılarak incelendi. Bunlar kardiyak hastalıklar, merkezi sinir sistemi hastalıkları ve diğer anomaliler olmak üzere gruplara ayrıldı.

Makrozomi gelişimi de ayrı bir parametre olarak incelendi. Bunun için bebekler doğum kilolarına göre 4000-4500 gram arasında doğanlar ve 4500 gram ve üzerinde doğanlar olarak gruplandırıldı.

Amniyos mayii indeksi (AFİ) de incelenen ayrı bir parametreydi. Sonografi muayenesine göre normal, polihidroamniyos ve oligohidroamniyos olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Gebeliklerde yapılan tarama testleri de bu çalışmada incelendi. Kliniğimizde ilk üçay tarama testi ve ikinci üçay tarama testleri sadece tekiz gebeliklere uygulandığı için bu parametreyle sadece tekiz gebelikler incelenmiştir. İlk üçay kombine test ya da ikinci üçay üçlü test yaptıranlar gruplandırıldı. Kombine test için risk grupları; test sonucu 1/50 ve üzeri gelenler için yüksek riskli, 1/50 - 1/1000 arasında gelenler için orta riskli,

1/1000 üzeri gelenler için düşük riskli olarak gruplandırılmıştır. Üçlü test için 1/270'in altındakiler düşük riskli, üstündekiler yüksek riskli olarak sınıflandırıldı.²¹¹

Gebelikte CVS (koryon villus örneklemesi), amniyosentez ya da kordosentez gibi invaziv tanı testi yaptıranlar da test sonuçlarına göre normal karyotip ya da anormal karyotip olmak üzere gruplara ayrılarak incelendi.

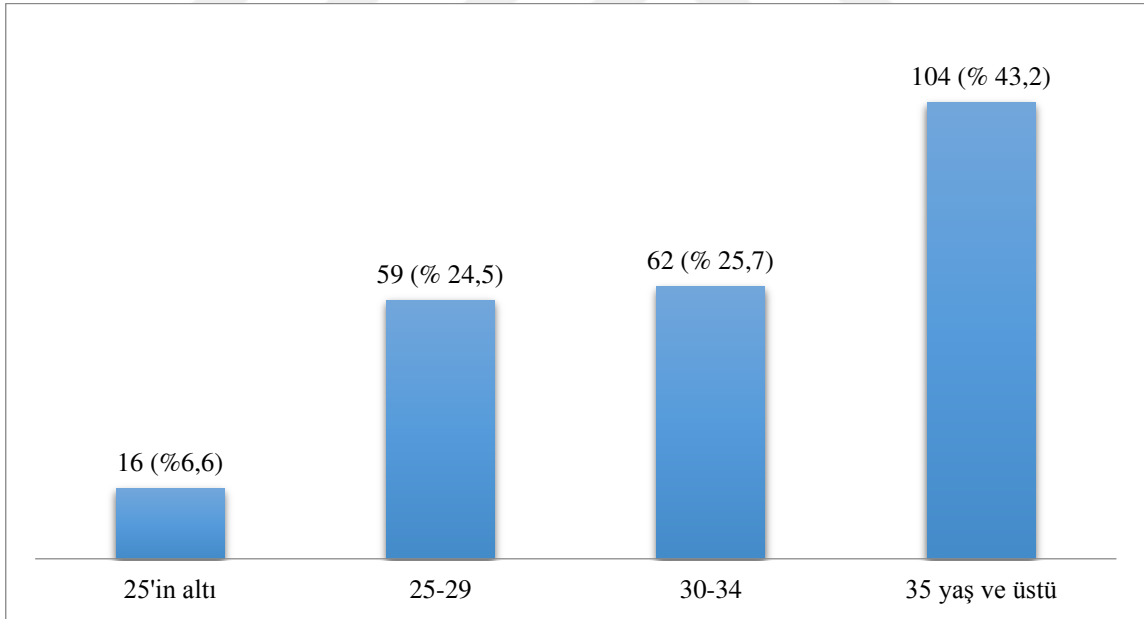
İstatistiksel Analizler: Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama, sapma ve minimum -maksimum olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmalarında Ki kare testi ve Fischer'in Kesinlik Testine başvuruldu. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

SPSS referansı: IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp

4. BULGULAR

Çalışmaya, IVF ile konsepsiyon sağlanan ve hastanemizde doğum yapmış toplamda 241 hasta dâhil edildi ve parametrelere göre tek tek incelendi. Çalışmamızdaki 241 annenin birinin koryoamniyonit ve sepsis nedeniyle doğum sonrasında ex olduğunu, doğan 341 bebeğin 19 (% 5,6)'unun ölü doğduğunu ve 222 (% 94,4) bebeğin ise canlı doğmuş olduğunu saptadık. Çalışmadaki çoğul gebeliklerden; bir üçüz gebelikte bebeklerin üçünün de ölü doğduğunu, bir üçüz gebelikte bebeklerin birinin ölü doğduğunu, üç ikiz gebelikte bebeklerin birinin, iki ikiz gebelikte ise her iki bebeğin de ölü doğduğu çalışmamızda saptandı.

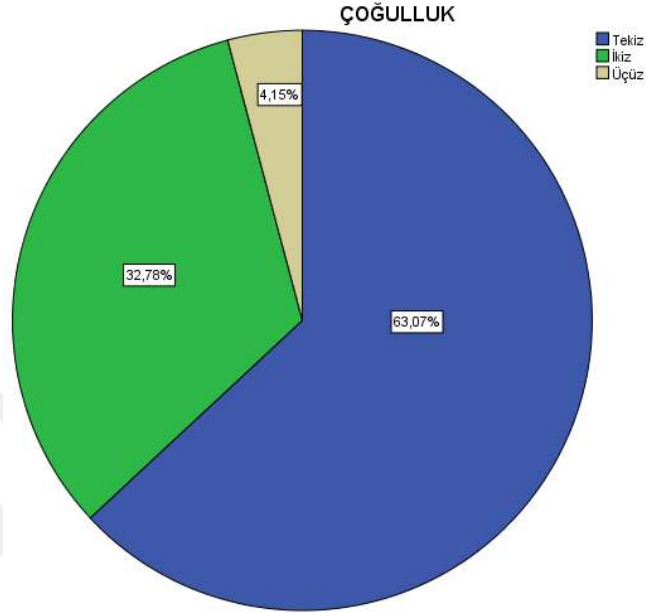
Şekil 3'de annelerin yaş grubu dağılımları verildi. Buna göre annelerden 16 (% 6,6)'sı 25 yaş ve altında, 59 (% 24,5)'u 25 ila 29 yaş, 62 (% 25,7)'sinde 30 ila 34 yaş aralığında oldukları gözlenirken, 104 (% 43,2)'ünün 35 yaş ve üzerinde oldukları tespit edildi.



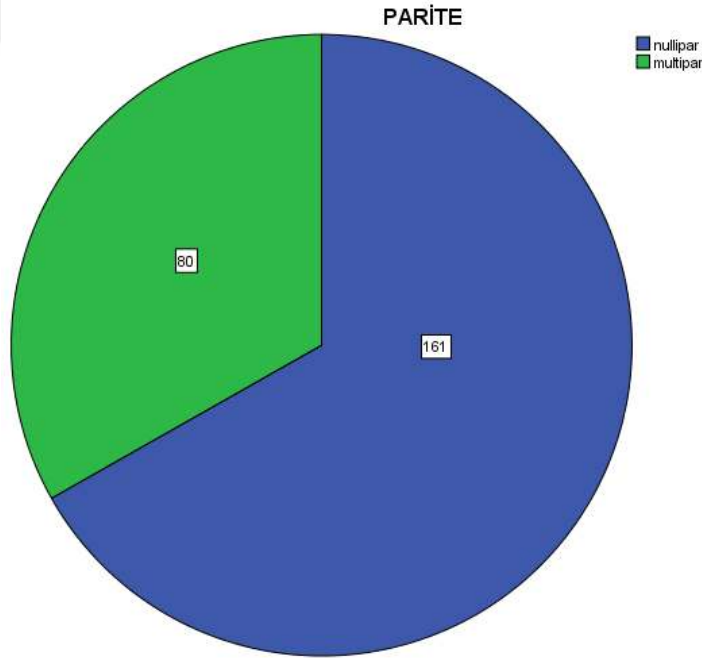
Şekil 3. Anne yaş grubunun dağılımı

Şekil 4'e göre çalışmada yer alan gebelikler incelendiğinde % 63,0 (n=151)'ü tekiz gebelik, % 32,8 (n=80)'si ikiz gebelik % 4,1 (n=10)'ünün ise üçüz gebelik olduğu saptandı. İkiz gebeliklerin 8'i monokoryonik (MK) ikiz gebelikti ve bunların 3 ünde

TTTS (twin to twin transfusion syndrome) gelişti. Bu 3 gebeliğin ikisinde fetuslardan birisinin ex olduğunu saptadık.

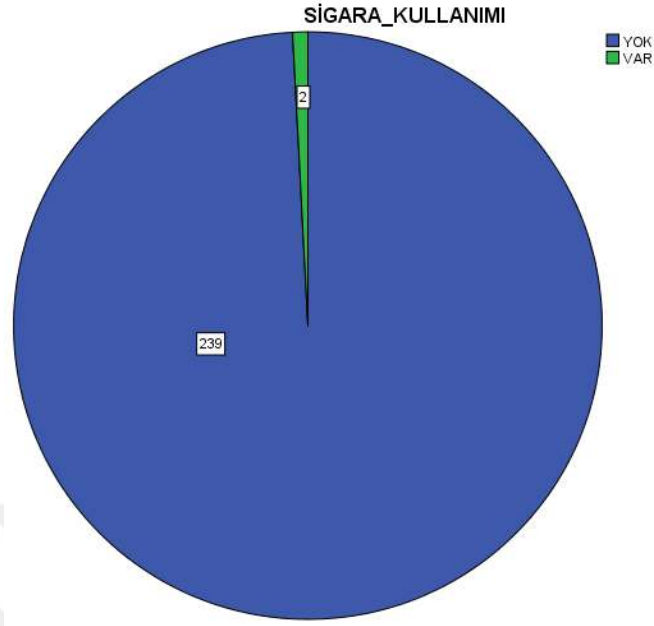


Şekil 4. Gebeliğin çoğulluk durumunun incelenmesi



Şekil 5. Hastaların parite bulgularının incelenmesi

Çalışmaya dâhil edilen hastaların paritesi incelendiğinde 161 (% 66,8)'inin nullipar olduğu gözlenirken, 80 (% 33,2)'inin ise multipar olduğu tespit edildi (Şekil 5).



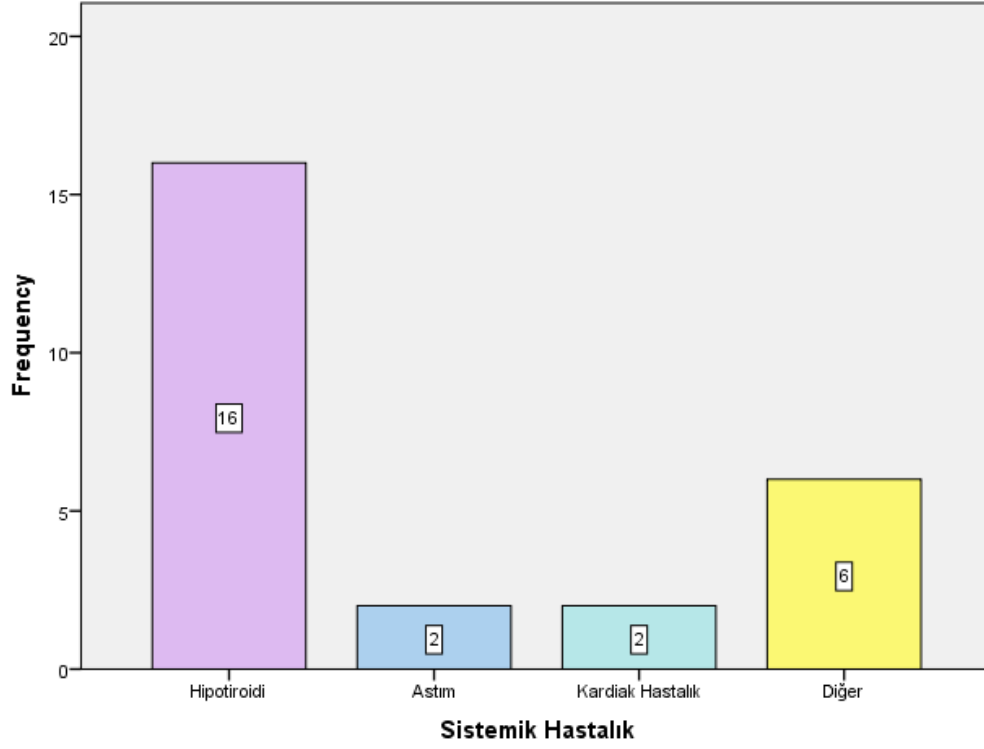
Şekil 6. Annelerin sigara kullanımlarının incelenmesi

Çalışmaya dâhil edilen annelerin % 99,2 (n=239)'sinin sigara kullanmadığı gözlenirken, % 0,8 (n=2)'inin ise sigara kullandığı saptandı (Şekil 6).

Tablo 5. Gebelerin sistemik hastalıklarının incelenmesi

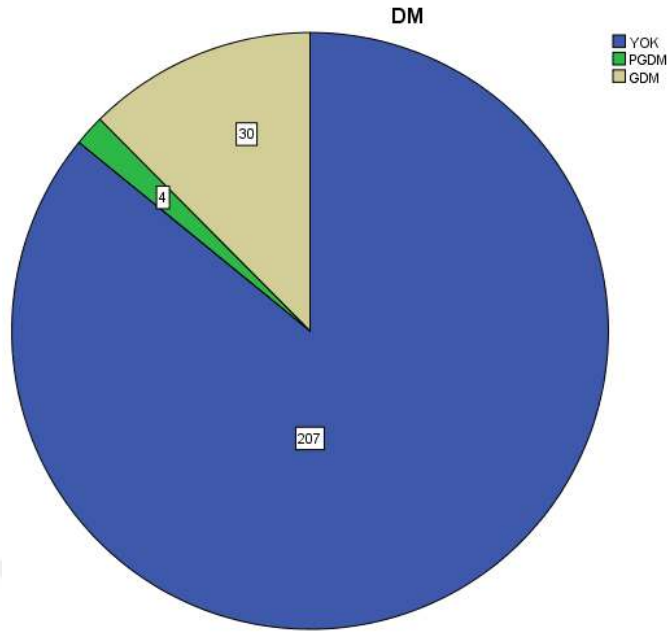
Sistemik hastalık varlığı	Frekans (n)	Yüzde (%)
Yok	215	89,2
Var	26	10,8

Tablo 5 incelendiğinde hastalardan 215 (% 89,2)'inde sistemik hastalık varlığı gözlenmezken, 26 (% 10,8) hastada sistemik hastalık varlığı saptandı.



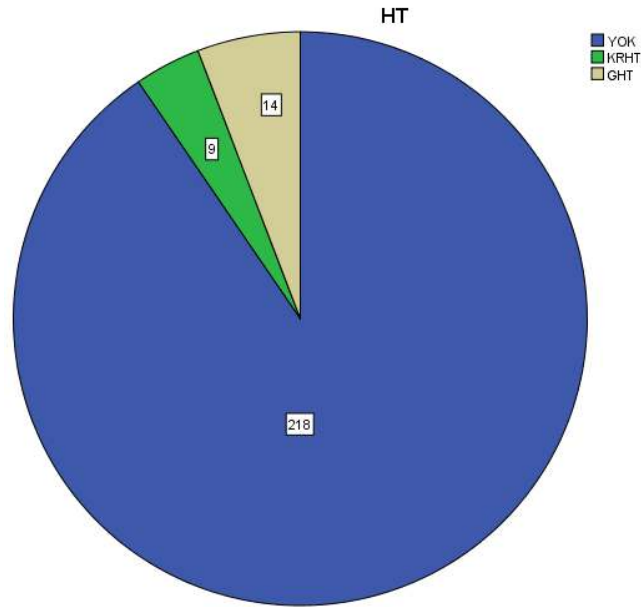
Şekil 7. Sistemik hastalık bulgularının incelenmesi

Şekil 7'ye bakıldığında ise sistemik hastalık varlığı olan hastalardan 16 (% 61,6)'sında hipotiroidi, 2 (% 7,7) hastada astım, 2 (% 7,7) hastada kardiak hastalık olduğu saptanırken, 6 (% 23,0) hastada diğer ek sistemik hastalık bulgularına rastlanıldı. Bu ek hastalıklara bakıldığında; 2 annede anksiyete bozukluğu, 2'sinde gebelik kolestazı, 1'inde sistemik lupus eritematozis, 1'inde ailesel akdeniz ateşi olduğu görüldü.



Şekil 8. Gebelerde DM varlığının incelenmesi

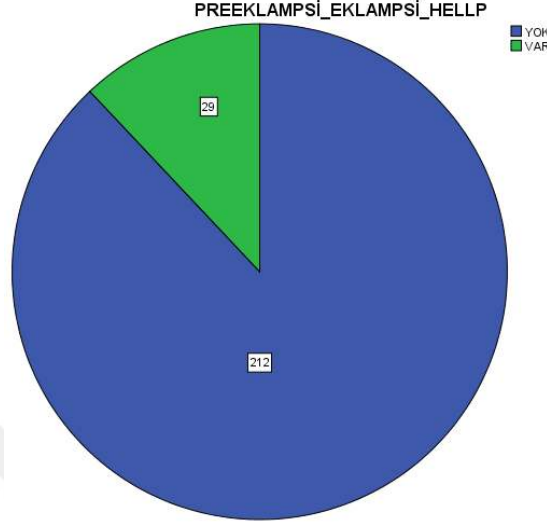
Şekil 8 incelendiğinde çalışmada yer alan hastaların 207 (% 85,9)'sinde DM(Diabetes Mellitus) varlığı gözlenmezken, 4 (% 1,7) hastada PGDM (pregestasyonel DM), 30 (% 12,4) hastada ise GDM (gestasyonel DM) varlığı saptandı.



Şekil 9. Gebelerde HT varlığının incelenmesi

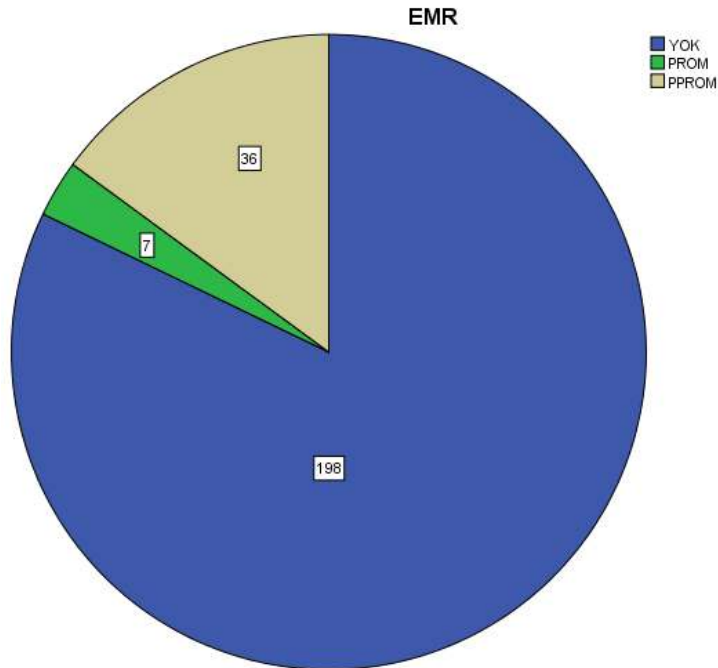
Çalışmaya dâhil gebelerde HT (hipertansiyon) varlığı bulguları incelendiğinde; 218 (% 90,5) hastada HT (hipertansiyon) bulgusuna rastlanılmazken, 9 (% 3,7) hastada

KRHT (kronik HT), 14 (% 5,8) hastada ise GHT (gestasyonel HT) bulgusu tespit edildi (Şekil 9).



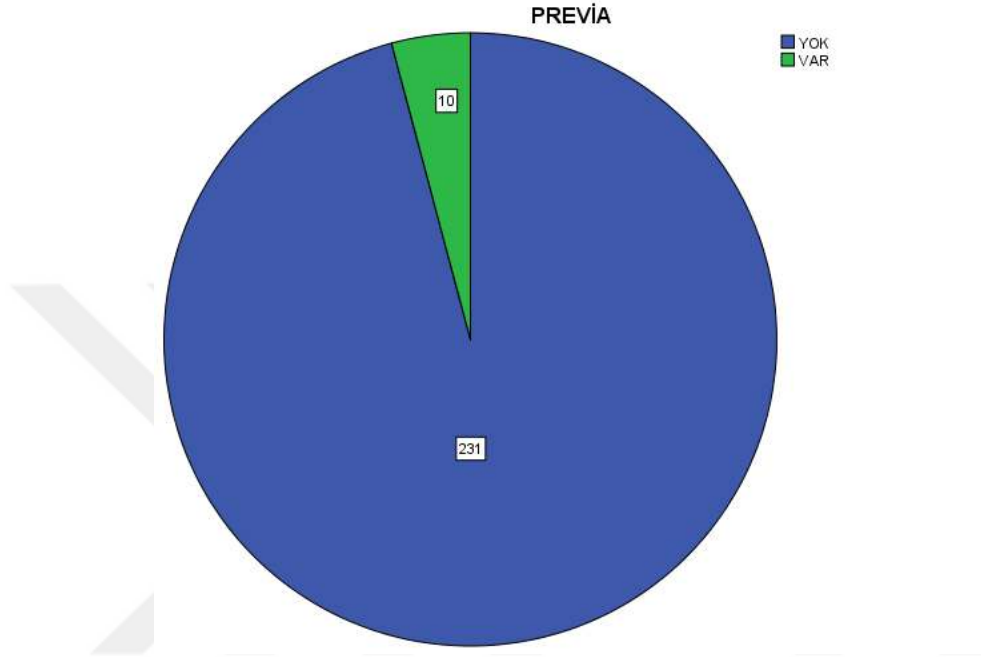
Şekil 10. Gebelerde preeklampsi eklampsi HELLP sendromu varlığının incelenmesi

Şekil 10'a bakıldığında hastalardan 212 (% 88,0)'sinde preeklampsi, eklampsi ve HELLP sendromu gelişmezken, 29 (% 12,0) hastada preeklampsi, eklampsi ve HELLP sendromundan birinin geliştiği tespit edildi.



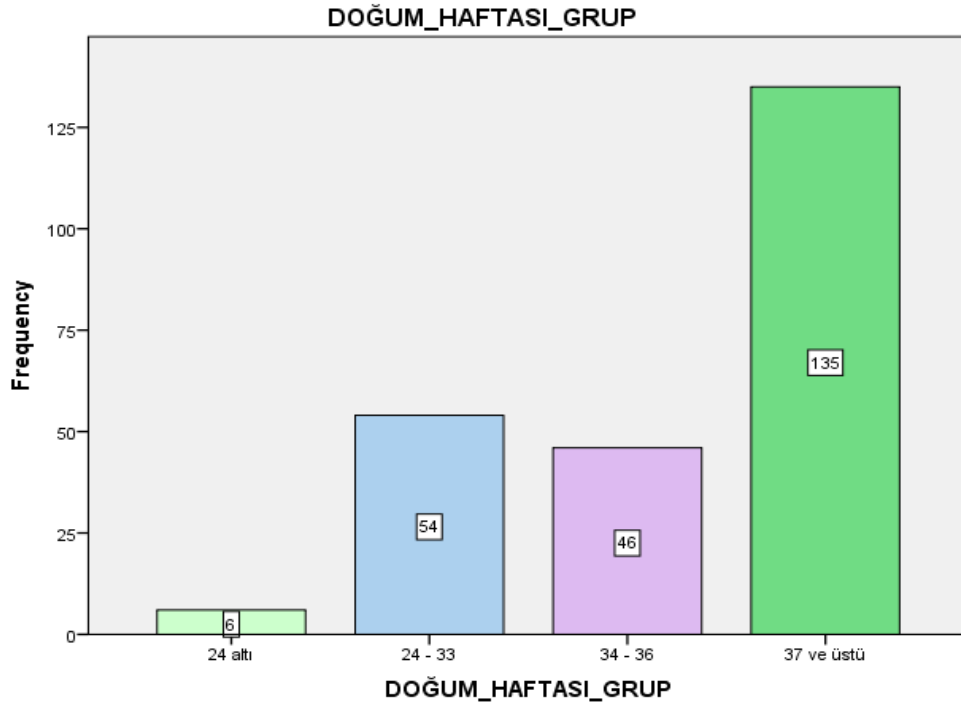
Şekil 11. Gebelerde EMR varlığının incelenmesi

Çalışmada yer alan hastaların EMR (erken membran rüptürü) bulguları Şekil 11’de incelendi. Yapılan incelemede hastalardan 198 (% 82,2)’inde EMR gelişmezken, 7 (% 2,9) hastada PROM (Premature rupture of membranes), 36 (% 14,9) hastada ise PPRM (Preterm Premature rupture of membranes) varlığı saptandı.



Şekil 12. Gebelerde plasenta previa varlığının incelenmesi

Çalışmada yer alan hastalardan 231 (% 95,9)’inde plasenta previa varlığı tespit edilmezken, 10 (% 4,1) hastada plasenta previa varlığı saptandı (Şekil 12).



Şekil 13. Doğum haftası gruplarının incelenmesi

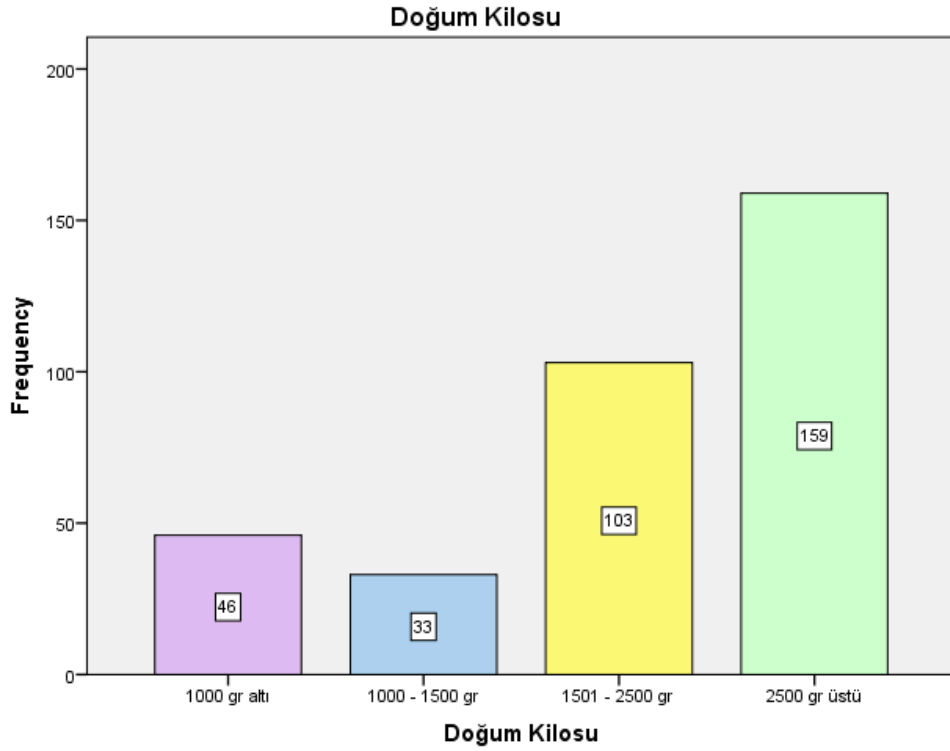
Şekil 13’de çalışmada yer alan hastaların 6 (% 2,5)’sının 24 hafta altında, 54 (% 22,4)’ünün 24 ila 33 haftada, 46 (% 19,1)’sının 34 ila 36 haftada, 135 (% 56,0)’inin ise 37 hafta ve üzerinde doğum yaptıkları belirlendi.

Gebeliklerin çoğulluk durumu ile doğum haftası bulguları incelendiğinde; ikiz ve üçüz bebeklerin doğum haftalarının 24-33 hafta arasında, tekiz bebeklerin ise 37 ve üstü haftada doğma sıklığının yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p < 0,000$) (Tablo 6).

Tablo 6. Gebeliklerin çoğulluk durumuna göre doğum haftası bulgularının incelenmesi

Doğum haftası	Çoğulluk			p
	Tekiz n(%)	İkiz n(%)	Üçüz n(%)	
24 altı	4 (2,6)	2 (2,5)	0 (0,0)	0,000
24-33 hafta	24 (15,8)	25 (31,6)	5 (50,0)	
34-36 hafta	20 (13,2)	22 (27,8)	4 (40,0)	
37 ve üstü	104 (68,4)	30 (38,0)	1 (10,0)	

* $p < 0,05$, Fisher exact



Şekil 14. Doğum kilosu bulgularının incelenmesi

Şekil 14’de bebeklerin doğum kilosu bulguları incelendiğinde; bebeklerin 46 (% 13,5)’sının 1000 gr altı, 33 (% 9,7)’ünün 1000-1500 gr, 103 (% 30,2)’ünün 1501-2500 gr, 159 (% 46,6)’unun ise 2500 gr üzerinde olduğu saptandı.

Tablo 7’de çalışmaya dâhil edilen gebeliklerin bebek doğum kiloları çoğulluk durumlarına göre özetlendi. Buna göre 1473,83 gram doğum kilosu ile üçüzler en düşük, 2751,57 gram doğum kilosuyla tekiz bebekler en yüksek doğum kilosuna sahip iken, ikiz olan bebeklerin ise doğum kilolarının ortalama 2037,35 gram olduğu tespit edildi.

Tablo 7. Hastaların çoğulluk durumuna göre doğum kilosu bulgularının incelenmesi

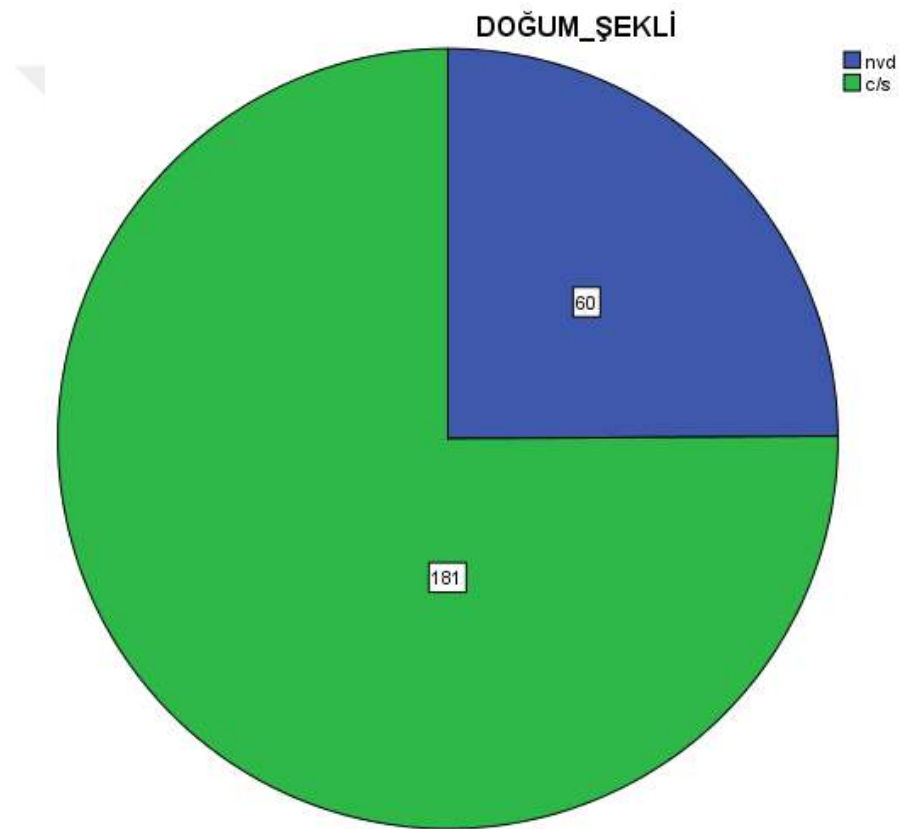
Çoğulluk	N	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum
Tekiz	151	2751,57	982,390	3000,00	340	4320
İkiz	160	2037,35	847,367	2192,50	40	3770
Üçüz	30	1473,83	707,203	1572,50	40	2290
Total	341	2304,04	993,707	2380,00	40	4320

Çalışmamızda annelerin yaş ortalamalarının 33,3 (Ortanca: 33, min: 19, maks: 58) yıl olduğu gözlenirken, bebeklerin doğum haftalarının ortalama 35,54 (Ortanca: 37,

min: 23, maks: 41) hafta olduğu, bebeklerin doğum kilosu ortalamalarının ise 2480,55 (Ortanca: 2655, min: 200, maks: 4320) gram olduğu belirlendi (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların yaş, doğum kilosu ve doğum haftası bulgularının incelenmesi

Parametre	Ort $\pm$ SS	Ortanca	AS-ÜS
Yaş	33,3 $\pm$ 6,57	33	19-58
Doğum kilosu	2480,55 $\pm$ 991,74	2655	200-4320
Hafta	35,54 $\pm$ 4,58	37	23-41



Şekil 15. Doğum şekli bulgularının incelenmesi

Çalışmaya dâhil edilen hastaların doğum şekilleri incelendiğinde; 60 (% 24,9) hasta NVD (normal vajinal doğum) yaparken, 181 (% 75,1) hasta ise C/S (sezaryen) ile doğum yapmıştır (Şekil 15).

Tablo 9 incelendiğinde, üçüz gebeliklerde AFİ bulguları incelendiğinde oligohidroamniyos görülme sıklığının, tekiz ve ikiz gebeliklere göre daha yüksek

olduğu gözlemlendi, buna karşın aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 9. Gebeliklerin çoğulluk durumuna göre AFI bulgularının incelenmesi

AFİ	Çoğulluk			p
	Tekiz n(%)	İkiz n(%)	Üçüz n(%)	
Normal	116 (79,5)	68 (86,1)	7 (70,0)	0,314
Oligohidroamniyos	30 (20,5)	11 (13,9)	3 (30,0)	

* Çalışmaya dâhil edilen gebeliklerde polihidroamniyos bulgusu saptanmadı.

Bebeklerin APGAR skorları incelendiğinde; üçüz olan gebeliklerde APGAR'ın 3 ve altı görülme sıklığı, tekiz ve ikiz gebeliklere göre daha yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$), (Tablo 10).

Tablo 10. Gebeliklerin çoğulluk durumuna göre APGAR skorlarının incelenmesi

Apgar	Çoğulluk			p
	Tekiz n(%)	İkiz n(%)	Üçüz n(%)	
3 ve altı	9 (6,2)	5 (6,3)	1 (10,0)	0,028
4-7	16 (11,0)	19 (24,1)	3 (30,0)	
8-10	121 (82,9)	55 (69,6)	6 (60,0)	

* $p<0,05$, Fisher exact

Tablo 11 incelendiğinde gebelerin çoğulluk durumuna göre anomali sıklıkları ile aralarındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmazken ($p>0,05$), Tekiz gebeliklerde 5 bebekte diğer hastalık bulgusu, bir bebekte kardiyak hastalık, bir bebekte ise MSS hastalıkları tespit edildi. İkiz gebeliklerde ise 2 bebekte diğer hastalık bulgusuna rastlanıldı. Gelişen diğer fetal anomaliler ise, her biri birer bebekte olmak üzere şöyle izlendi: bilateral renal agenezi, talipes deformitesi, fetal bilateral hidronefroz, uzun kemiklerde kısalık, hidrops fetalis, gastroşizis, lethal iskelet displazisi, fetal ekstremitte kısalığı, fetal hepatomegali, fetal Dandy- Walker sendromu.

Tablo 11. Gebeliklerin çoğulluk durumuna göre fetal anomalilerin incelenmesi

Fetal anomaliler	Çoğulluk			p
	Tekiz n(%)	İkiz n(%)	Üçüz n(%)	
Yok	145 (95,4)	77 (97,5)	10 (100,0)	0,951
Kardiyak hastalıklar	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	
MSS hastalıkları	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Diğer	5 (3,3)	2 (2,5)	0 (0,0)	

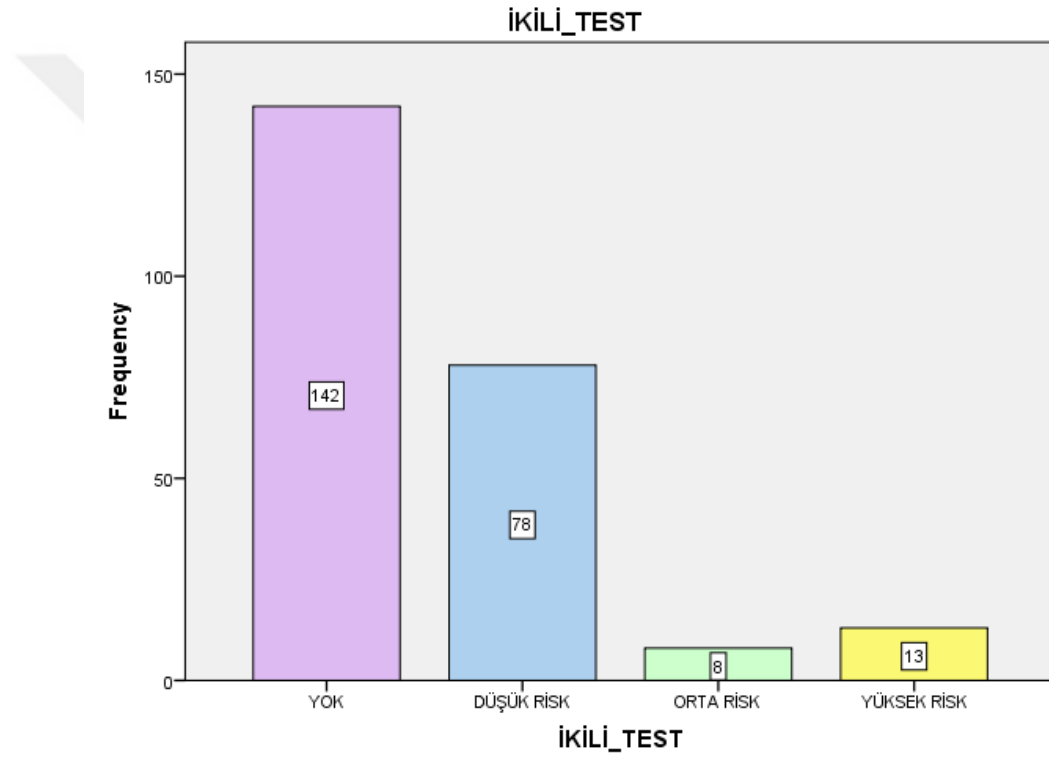
* $p<0,05$, Ki-kare

Tekiz gebeliklerde makrozomi varlığı, ikiz ve üçüz gebeliklere göre daha yüksek olduğu gözlenmesine karşın, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Gebeliklerin çoğulluk durumuna göre makrozomilerinin incelenmesi

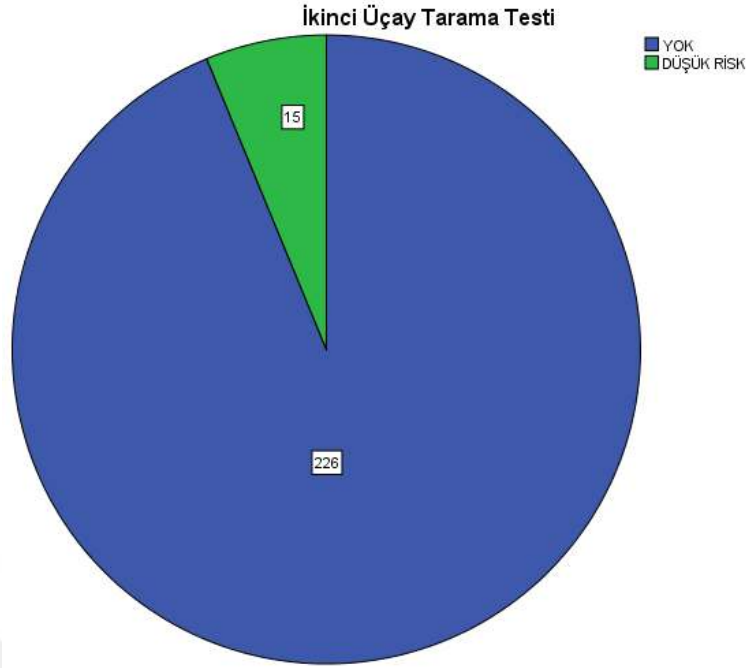
Makrozomi	Çoğulluk			p
	Tekiz n(%)	İkiz n(%)	Üçüz n(%)	
Yok	143 (94,1)	79 (100,0)	10 (100,0)	0,065
4000-4500 gr	9 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	

* $p<0,05$, Ki-kare



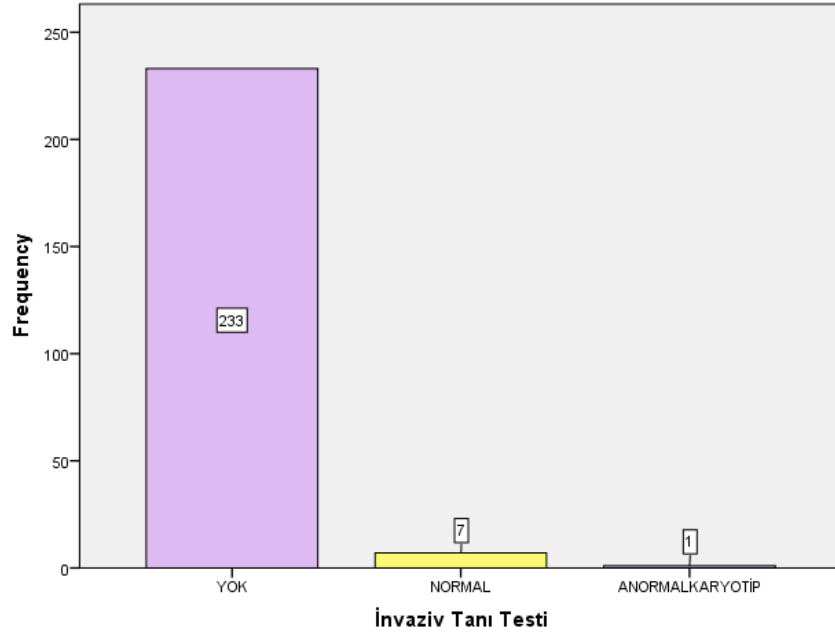
Şekil 16. İkili test sonuçlarının incelenmesi

Şekil 16 incelendiğinde; çalışmada yer alan hastalardan 52 (% 34,4)'sinin ikili test yaptırmadığı tespit edilirken, 78 (% 51,7)'inde test sonucunun düşük riskli, 8 (% 5,3)'inde orta riskli, 13 (% 8,6)'ünde ise yüksek riskli olduğu tespit edildi.



Şekil 17. Hastaların ikinci üçay tarama testlerinin incelenmesi

Çalışmada yer alan hastaların 226 (% 93,8)'sının ikinci üçay tarama testlerini yaptırmadığı gözlenirken, 15 (% 6,2) hastada ise ikinci üçay tarama testi sonucunun düşük riskli olduğu saptandı (Şekil 17).



Şekil 18. Hastaların invaziv tanı testi bulgularının incelenmesi

Çalışmada yer alan hastaların 233 (% 96,7)'ü CVS (koryon villus örnekleme), amniyosentez ya da kordosentez gibi invaziv tanı işlemleri yaptırmazken, 7 (% 2,9) hastada yapılan invaziv tanı testi sonucu normal karyotip, bir (% 0,4) hastanın ise test sonucu anormal karyotip olarak tespit edildi (Şekil 18).

Sonucu düşük risk olarak gelen hastalardan invaziv tanı testi yaptırmak isteyen olmazken; orta risk olarak gelen 1 hastada yapılan amniyosentez sonucunda fetal trizomi 21 saptanmış olup gebelik termine edilmiştir. Testi yüksek riskli çıkan 13 hastanın 6 'sı herhangi bir invaziv tanı testi yaptırmazken 7'sine invaziv tanı testi yapılmış ve sonuçları normal karyotip olarak gelmiştir (Tablo 13).

Çalışmada yer alan gebelerin invaziv tanı testi; anormal karyotip görülme sıklığı ikili test sonucu orta risk grubunda olanlarda, düşük ve yüksek risk gruplarına göre yüksek olması anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların ikili test sonuçlarına göre invaziv tanı testi bulgularının incelenmesi

İnvaziv Tanı Testi	İkili Test			p
	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
	n(%)	n(%)	n(%)	
Yok	78 (100,0)	7 (87,5)	6 (46,2)	0,000
Normal	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (53,8)	
Anormal karyotip	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	

* $p<0,05$, Fisher exact

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda; yardımcı üreme teknikleri ile oluşan ve kliniğimizde doğum yapan tekiz ve çoğul gebeliklerin maternal ve erken neonatal sonuçlarını inceledik.

Bizim çalışmamızda kliniğimizde doğumu gerçekleştiren 241 IVF gebelik incelendiğinde bunların 151'i (%62,7) tekiz gebelik, 80'i (%33,2) ikiz gebelik ve 10 (%4,1) tanesi ise üçüz gebelik olarak bulundu. 5 yıl içerisinde dördüz ve üzerindeki sayıda fetus olan gebelik kliniğimizde doğum yapmadı. Burada selektif fetal redüksiyon ya da erken haftalardaki abortuslar etkili olabilir. İkiz gebeliklerin 8'i monokoryonik (MK) ikiz gebelikti ve bunların 3 ünde TTTS (twin to twin transfusion syndrome) gelişti. Bu 3 gebeliğin ikisinde ikiz eşlerinden birisinin ex olduğunu saptadık.

Yıllardır yapılan çalışmalar sonucunda çoğul gebeliklerin anne ve bebek için yüksek riskli olduğu bilinmektedir. Her ne kadar ikiz gebelikler kabul edilebilir hatta hastalar tarafından arzulanır olsa da ikiz gebelikler gerçekte tekil gebelikler ile kıyaslandığında, artmış anne ve çocuk mortalite ve morbiditesi ile ilişkilidir. YÜT'ün maternal ve neonatal sonuçlara etkisini değerlendirmek için çoğul gebelik oranlarını canlı doğum sayısına çevirmek daha doğru olacaktır. Avrupa'da 2000 yılında YÜT ile oluşan 34392 canlı doğumların % 74'ünü tekil gebelikler, % 24'ünü ikiz gebelikler, % 2'sini üçüz ve daha üstü gebelikler oluşturmaktaydı.²¹²

Çalışmamızda IVF ile gebe kalan ve kliniğimizde doğum yapan 241 annenin 1'inin koryoamniyotik ve sepsis nedeniyle doğum sonrasında ex olduğunu, doğan 341 bebeğin 19 (% 5,6)'unun ölü doğduğunu ve 222 (% 94,4) bebeğin ise canlı doğmuş olduğunu saptadık. Çalışmadaki çoğul gebeliklerden bir üçüz gebelikte bebeklerin üçünün de ölü doğduğunu, bir üçüz gebelikte bebeklerin birinin ölü doğduğunu, üç ikiz gebelikte bebeklerin birinin, iki ikiz gebelikte ise her iki bebeğin de ölü doğduğu çalışmamızda saptandı.

Literatür istatistiklerine bakıldığında 1980'li yıllara oranla 2000' li yıllarda çoğul gebelik oranlarında büyük artış olduğu gözlenmektedir. Bu artış ikiz gebeliklerde % 59 oranında üçüz gebeliklerde ise % 401 oranında gerçekleşti.²¹³ Çoğul gebelik oranlarının artmasındaki en büyük neden infertilite tedavileridir. ABD'de 2000 yılında yapılan 81915 YÜT prosedüründe toplam % 37 gebelik elde edildi. Bu gebeliklerin % 36'sı çoğul gebelikti (% 5,9'unun fetus sayısı erken gebelik kayıpları nedeni ile

bilinmemektedir). Üçüz ve daha üstü gebeliklerin oranı % 7,5 iken, ikiz gebeliklerin oranı % 28 idi.

Özkan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kliniklerinde geriye dönük olarak IVF gebelikler incelenmiş ve çoğul gebelik oranı %25,9 olarak gözlenmiştir. Bu bizim klinik oranlarımıza göre daha düşüktür.²¹⁴

Günümüzde kariyer planlaması, eğitim, ekonomik kaygılar gibi değişen sosyokültürel özellikler nedeniyle kadınların anne yaşının giderek artmasından dolayı yardımcı üreme teknikleriyle gebe kalan kadın sayısı artmıştır. Bu nedenle takip ettiğimiz IVF gebeliği olan kadınların maternal yaşının giderek arttığını tespit ettik. Kliniğimizde doğum yapan IVF gebeliği olan kadınların yaş ortalamasına baktığımızda $33,6 \pm 6,578$ olarak tespit ettik. Gruplara ayırarak incelediğimizde en fazla gebe sayısının 35 yaş ve üzeri kadınlar olduğunu görmemiz IVF gebeliği olan kadınların yaşının giderek arttığını ortaya koydu. En yüksek anne yaşının 58 olması ise kadınların anne olma yaşında artışın devam edebileceğinin de bir göstergesidir. Yine incelenen bu beş yıllık süre içinde incelenen 241 hastanın 12 tanesinin oosit donasyon ile gebe kalması da bunun bir göstergesidir.

Zhu ve arkadaşlarının, 2016 yılında yaptığı ve 2641 IVF gebeliği incelediği bir çalışmada anne yaş ortalaması 31.87 ± 3.96 olarak bulunmuştur.²¹⁵ Bu değer bizim çalışmamızdaki değere yakın bir değerdedir. Watanabe ve arkadaşlarının yaptığı ve 2610 IVF gebeliği incelediği çalışmada maternal yaş ortalaması $38,3 (\pm 3,3)$ olarak bulunmuş ve bu değer bizim çalışmamıza göre yüksektir.²¹⁶

Annelerin paritelerini incelediğimizde gebelerin 161'i (%66,5) nullipar, 80'inin (%33,1) multipar olduğu görüldü. Burada sağlıklı bir doğum yapmış olsa dahi annelerde sonradan infertilite gelişebilmekte ve yardımcı üreme teknikleriyle gebe kalmaya ihtiyaç duyabilmektedir. Lei ve arkadaşlarının Çin'de yaptığı ve 2256 IVF gebeliği incelediği bir çalışmada 2053 (% 91) annenin nullipar, 203 (% 9) annenin ise multipar olduğunu tespit etmişler. Nullipar gebe oranları bizim çalışmamızdan oldukça yüksektir.²¹⁷

Gebelikte sigara kullanımının gebelik süresi boyunca düşük, ablasyo plasenta ve düşük doğum ağırlığı gibi birçok komplikasyona neden olması nedeniyle, annelerin kullanmama konusunda doktor tarafından uyarılması oldukça etkili olmaktadır. Bunu hastanemizin gebe polikliniğine başvuran her hastada sorgulamamız ve hastaları

kullanmama konusunda öğütlememiz çalışmamızda bize sigara kullanan anne oranının % 0,8 (n=2), sigara kullanmayan anne oranının ise % 99,2 (n=239) olması sonucunu vermiştir. Lei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2256 anne içinden sigara kullananların sayısı 13 (% 0,6) iken sigara kullanmayanlar 2243 (% 99,4) kişidir ve oran olarak bizim kliniğimizdeki oranlarla benzerdir.²¹⁷

Çalışmaya alınan annelerin ek sistemik hastalıkları incelendiğinde 215 (% 89,2)'inde annelerde ek sistemik hastalık olmadığı gözlenirken, 16 (% 6,6) hastada hipotiroidi, 2 (% 0,8) hastada astım, 2 (% 0,8) hastada kardiyak hastalık, 6 (% 2,5) hastada ise diğer ek sistemik hastalık bulgularına rastlanıldı. En fazla görülen ek sistemik hastalığın hipotiroidi olması, hipotiroidinin infertil hastalarda sık görülen bir hastalık olmasıyla bağdaştırılabilir.²¹⁸

Çalışmada yer alan hastaların 207 (% 85,9)'sinde DM (diabetes mellitus) varlığı gözlenmezken, 4 (% 1,7) hastada PGDM (pregestasyonel DM), 30 (% 12,4) hastada ise GDM (gestasyonel DM) varlığı saptandı. Geisler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 539 gebe incelenmiş ve bunlardan IVF gebeliklerde gestasyonel DM gelişme oranı % 4,7 olarak bulunmuştur.²¹⁹ Zhu ve arkadaşlarının yaptığı ve 2641 IVF gebeliği incelediği bir çalışmada 309 (%11,7) gebede gestasyonel DM geliştiği gözlenmiştir.²¹⁵ Bu oran bizim çalışmamıza benzer orandadır. Luke'un 2017 de yaptığı bir çalışmada ise Massachusetts'deki IVF gebelikler incelenmiş ve gestasyonel DM gelişme oranı % 5,5 olarak bulunmuştur.²²⁰ Diabetin bölgelere ve kliniklere göre oranlarında değişme olduğu literatürde gözlenmektedir.

Çalışmaya dâhil hastalarda HT (hipertansiyon) varlığı bulguları incelendiğinde; 218 (% 90,5) hastada HT (hipertansiyon) bulgusuna rastlanılmazken, 9 (% 3,7) hastada KRHT (kronik HT), 14 (% 5,8) hastada ise GHT (gestasyonel HT) bulgusu tespit edildi. Kennedy ve arkadaşlarının yaptığı ve 15474 IVF gebeliğini incelediği bir çalışmada gestasyonel HT gelişme oranını % 5,6 (n = 862) olarak bulmuşlar ve bu oran bizim çalışmamızdaki orana benzer bulunmuştur.²²¹

Pandey ve arkadaşlarının yaptığı ve 15 çalışmayı içeren bir meta analizde toplamda 16923 IVF gebelik incelenmiş ve hipertansif bozukluk gelişme oranı %18 olarak bulunmuştur, bu oran bizim çalışmamızdakinden yüksektir.²²²

Çalışmamızda hastalardan 212 (% 88,0)'sinde preeklampsi, eklampsi ve HELLP sendromu gibi gebelikte gelişen hipertansif bozukluklardan birisi gelişmezken, 29 (% 13,3) hastada ise hipertansif bozukluk gelişmiştir.

12,0) hastada preeklamps, eklamps ve HELLP sendromundan birinin geliştiği tespit edildi. Oosit donasyon ile gebe kalan 12 hastanın da 3'ünde preeklamps geliştiğini saptadık. Dior ve arkadaşlarının 135 oosit donasyonla gebeliği incelediği bir çalışmada ise preeklamps oranı %12, 6 olarak tespit edilmiştir.²²³ Bunda artan maternal yaşın da etkili olduğu aşınadır. Gui ve arkadaşlarının yaptığı ve 114.485 gebe hasta içinden 4601 IVF gebeliği incelediği bir çalışmada preeklamps gelişen hasta sayısı 281 (%6,1) olarak bulunmuştur.²²⁴ Lei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 2256 IVF gebelik incelenmiş ve 101 (%4,5)'inde preeklamps geliştiği görülmüştür.²¹⁷ Chen ve arkadaşlarının yaptığı ve 1357 hastayı incelediği bir çalışmada 622 IVF gebelik içinde 25 (%4,02) hastada preeklamps gelişmiştir.²²⁵ Özer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 360 gebe içinde IVF gebeliklerde preeklamps görülme oranı %14 olarak bulunmuştur.²²⁶

Kliniğimizizin sonuçlarına göre; IVF gebeliklerindeki preeklamps oranı, diğer çalışmalardaki IVF gebeliklerindeki preeklamps oranına yakın değerde bulunmuştur. Burada, hastaların düzenli takibe gelmesi, erken hospitalizasyon ve muayene edilen her hastaya yakın tansiyon takibi yapılmasının etkili olduğu düşünülmüştür.

IVF ve preeklamps ilişkisi yapılan eski çalışmalarda belirtildiği gibi IVF prosedürünün kendisinden ya da bileşenlerinden kaynaklanıyor olabilir.²²⁷ IVF in bunu hangi mekanizmayla yaptığı bilinmemektedir.

Çalışmada yer alan hastaların EMR (erken membran rüptürü) bulguları incelendi. Yapılan incelemede hastalardan 198 (% 82,2)'inde EMR gelişmezken, 7 (% 2,9) hastada PROM (Premature rupture of membranes), 36 (% 14,9) hastada ise PPRM (Preterm Premature rupture of membranes) varlığı saptandı. Lei ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı ve 2256 IVF gebeliği incelediği bir çalışmada hastaların 233 (% 10,3)'ünde EMR geliştiği saptanmıştır.²¹⁷ PROM oranları kıyaslandığında bu değer bizim çalışmamızda daha düşüktür. Nassar ve arkadaşlarının yaptığı ve 56 IVF gebeliği incelediği bir çalışmada ise PPRM oranı % 5,4 (n=3) olarak saptanmıştır.²²⁸ Yang ve arkadaşlarının yaptığı ve 1663 IVF gebeliği incelediği çalışmada 337 (% 20,3) gebelikte PROM geliştiği gözlenmiştir.²²⁹ Bu değer bizim çalışmamızdakinden yüksektir.

Çalışmada yer alan hastalardan 231 (% 95,9)'inde plasenta previa varlığı tespit edilmezken, 10 (% 4,1) hastada plasenta previa varlığı saptandı. Liu ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı ve 2485 IVF gebeliği incelediği bir çalışmada plasenta previa olan

olgu sayısı 85 (% 3,42) olarak bulunmuştur.²³⁰ Bu oran bizim çalışmamızdakine benzerdir.

Çalışmada yer alan gebelerin 6 (% 2,5)'sı 24 hafta altında, 54 (% 22,4)'ü 24 ila 33 hafta, 46 (% 19,1)'sı 34 ila 36 hafta, 135 (% 56,0)'i ise 37 hafta ve üzerinde doğum yaptıkları belirlendi. Gebeliklerin çoğunun term dönemde sonlanmasına rağmen preterm doğumlarda doğum haftasının en çok 24 ila 33 hafta arasında olduğu saptanmıştır. Gebeliklerin çoğulluk durumu ile doğum haftası bulguları incelendiğinde; ikiz ve üçüz bebeklerin doğum haftalarının 24-33 hafta arasında, tekiz bebeklerin ise 37 ve üstü haftada doğma sıklığının yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,000$). Qin ve arkadaşlarının yaptığı ve 181,741 IVF gebeliği incelediği bir sistematik derlemede, preterm doğum oranı %10,9 çok preterm doğum oranı ise %2,4 olarak bulunmuş ve bu oran bizim kliniğimizin oranlarıyla benzerdir.²³¹ Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise preterm doğum oranı %11 olarak bulunmuş ve bu değer bizim oranımızdan düşüktür.²²⁹

Çalışmaya dâhil edilen gebelerin doğum şekilleri incelendiğinde; 60 (% 24,9) hasta NVD (normal vajinal doğum) yaparken, 181 (% 75,1) hasta ise C/S (sezaryen) ile doğum yapmıştır. Gebeliklerin kıymetli gebelik olması nedeniyle aileler sezaryen doğuma yönelse de normal vajinal yoldan doğumun en sağlıklı yöntem olduğu unutulmamalıdır. Hekimlerin bu konuda aileleri doğru yönlendirmesi gerekse de normal vajinal doğum komplikasyonları ve malpraktis davaları düşünüldüğü zaman, ülkemizde bu durum hem hekimleri hem de aileleri sezaryen doğuma yöneltmektedir. Yapılan çalışmalar literatürde incelendiğinde Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2485 IVF gebelikte sezaryen ile doğum oranı %76 ($n=1889$)'dır²³⁰ ve bu oran bizim çalışmamızdakine benzerdir. Farklılık olarak Kallen ve arkadaşlarının İsveç'te yaptığı ve 13261 IVF gebeliği incelediği bir çalışmada sezaryen doğum oranının %32 ($n=4225$) olduğu görülmüştür. Bölgelere göre doğum şeklinin değişmekte olduğu gözlenmektedir.²³²

Çalışmaya alınan tüm bebeklerin doğum kiloları incelendiğinde; bebeklerden 46 (% 13,5)'sının 1000 gr altı, 33 (% 9,7)'ünün 1000-1500 gr, 103 (% 30,2)'ünün 1501-2500 gr, 159 (% 46,6)'unun ise 2500 gr üzerinde olduğu saptandı. Bebek doğum kiloları çoğulluk durumlarına göre özetlendiğinde ise 1473,83 gram doğum kilosu ile üçüzlerde en düşük, 2751,57 gram doğum kilosuyla tekiz bebekler en yüksek doğum kilosuna

sahip iken, ikiz olan bebeklerin ise doğum kiloları ortalama 2037,35 gram olduğu tespit edildi. Lei ve arkadaşlarının yaptığı ve 2256 IVF gebeliği incelediği çalışmada düşük doğum ağırlığı ile doğan bebekler % 36,7 olup bu oran bizim oranlarımızdan yüksek bulunmuştur.²¹⁷

Heo ve arkadaşlarının yaptığı ve 1500 gr altında doğan 6871 bebeği inceledikleri bir çalışmada ise bebeklerin %22,9'unun IVF gebelik sonucu doğan bebekler olduğu görülmüştür.²³³ Bu oran bizim çalışmamıza benzerdir.

Çalışmamızda tekiz gebeliklerde makrozomi varlığı, ikiz ve üçüz gebeliklere göre daha yüksek olduğu gözlenmesine karşın, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Burada çoğul gebeliklerdeki örneklem azlığının bir etken olduğu düşünülebilir. Aynı zamanda gestasyonel ve pregastasyonel DM li hasta sayımızın az olması da makrozomi oranının azlığıyla ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda üçüz gebeliklerde AFI bulgularının oligohidroamniyos görülme sıklığı, tekiz ve ikiz gebeliklere göre daha yüksek olduğu gözlemlendi, buna karşın aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Lei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 1453 IVF tekiz gebelik içinde oligohidroamniyos görülme oranı % 4,5 olarak bulunmuş ve ikiz gebeliklerle benzer orandadır.²¹⁷ Bizim çalışmamızda ise tekiz gebeliklerde oligohidroamniyos gelişme oranı ikiz gebeliklerden yüksek ancak üçüzlerden daha düşük bulunmuştur.

Bebeklerin 5. Dakika APGAR skorları incelendiğinde; üçüz olan gebeliklerde Apgar'ın 3 ve altı görülme sıklığı, tekiz ve ikiz gebeliklere göre daha yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$). Lei ve arkadaşlarının yaptığı ve IVF gebelikleri incelediği çalışmada ise 5. Dakika APGAR skorlarına bakıldığında, çoğul gebeliklerde APGAR skoru 7 ve altında olanların oranı %1, tekizlerde ise %0,9 olarak bulunmuştur.²¹⁷ Aynı şekilde çoğul gebelik sayısı arttıkça APGAR skoru düşmektedir.

Çalışmamızda gebeliklerin çoğulluk durumuna göre anomali sıklıkları ile aralarındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmazken ($p>0,05$), Tekiz gebeliklerde 5 hastada diğer hastalık bulgusu, bir hastada kardiyak hastalık, bir hastada ise MSS hastalıkları tespit edildi. İkiz gebeliklerde ise 2 hastada diğer hastalık bulgusuna rastlanıldı. Gelişen diğer fetal anomaliler ise, her biri birer bebekte olmak üzere şöyle izlendi: bilateral renal agenezi, talipes deformitesi, fetal bilateral hidronefroz, uzun kemiklerde kısalık, hidrops fetalis, gastroşizis, lethal iskelet

displazisi, fetal ekstremite kısalığı, fetal hepatomegali, fetal Dandy- Walker sendromu. IVF gebeliklerle alakalı yapılan çalışmaların çoğu göstermiştir ki IVF gebeliklerde konjenital anomaliler ve imprinting bozukluklarının görülme oranı daha yüksektir.²³⁴⁻²³⁷ Bununla birlikte görülen bu konjenital anomalilerin azlığı göz önüne alındığında yapılan çalışmaların riski ortaya koymada çok da güçlü olmadığı görülmektedir.²³⁸

Avustralya'da doğum kayıtlarından yapılan bir çalışmada, 301 ICSI ile oluşan gebelikten doğan, 837 IVF ile doğan bebekte ve tıbbi yardım olmadan gebe kalan 4000 kontrol grubundaki bebekte kardiyovasküler, kas-iskelet sistemi ve ürogenital anomaliler de dâhil olmak üzere konjenital anomalilerin oranı karşılaştırıldı.¹⁷⁴ IVF ve ICSI bebeklerinde konjenital anomali oranı, kontrol bebeklerindeki % 4,2'ye kıyasla sırasıyla % 8,6 ve % 9,0 idi.¹⁷⁴ Bununla birlikte, sonraki bir Avustralya veritabanı çalışmasında, 6163 yardımcı üreme teknikleriyle gebe kalan dâhil 308.974 doğumda, ICSI ve konjenital anomali arasında bir ilişki olmasına rağmen, anne yaşı, eşlik eden koşullar ve gebelikte sigara içimi gibi ebeveyn faktörlerini açıklayan çok değişkenli analizden sonra IVF ve konjenital anomali arasındaki ilişkinin ortadan kalktığını göstermiştir.²³⁹ Bu çalışmada, infertilite öyküsünün de doğumsal defektler için bir risk faktörü olduğu bulunmuştur.²³⁹

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, infertilite tanısı almanın da gebe kalmanın asiste olup olmadığına bakılmaksızın, artan doğumsal defekt riskleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁴⁰ Yapılan tüm bu çalışmalar göz önüne alındığında, gebelerin rutin antenatal kontrollerinde neden bir perinatolog vizitine ihtiyacı olduğu anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda yer alan hastalardan 52 (% 34,4)'si ikili test yaptırmazken testi yaptıran hastaların 78 (% 51,7)'inde sonuç düşük risk, 8 (% 5,3)'inde orta risk, 13 (% 8,6)'ünde ise yüksek risk olarak tespit edildi. Oranlara bakıldığında tarama testi yaptırmayan gebelerin fazla sayıda olduğu izlendi. Yapılan tarama testi sayısının azlığının hastaların zor şartlarla elde ettiği IVF gebeliği her şartta devam ettirmek istemesi nedeniyle olduğu düşünülebilir.

Çalışmada yer alan hastaların 233 (% 96,7)'ü CVS (koryon villus örnekleme), amniyosentez ya da kordosentez gibi invaziv tanı işlemleri yaptırmazken, 7 (% 2,9) hastada yapılan invaziv tanı testi sonucu normal karyotip, bir (% 0,4) hastanın ise test sonucu anormal karyotip olarak tespit edildi. Sonucu düşük risk olarak gelen hastalardan invaziv tanı testi yaptırmak isteyen olmazken; orta risk olarak gelen 1

hastada yapılan amniyosentez sonucunda fetal trizomi 21 saptanmış olup gebelik termine edilmiştir. Testi yüksek riskli çıkan 13 hastanın 6'sı herhangi bir invaziv tanı testi yaptırmazken 7'sine invaziv tanı testi yapılmış ve sonuçları normal karyotip olarak gelmiştir. Çalışma sonuçlarında tarama ve tanı testi yaptırmak isteyen ailelerin sayısının azlığı da bir etkidir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Gebelik, bütün kadınlar için eşsiz bir süreçtir. Uzun tedavi süreçlerinin geçirilmesi ve ciddi maliyet harcanmasıyla elde edilen gebelikler hem anne hem de aile için oldukça kıymetlidir. Bu nedenle IVF gebeliklerin takibi ve yönetiminde oldukça titiz davranılmalıdır.

IVF gebeliklerin spontan gebeliklere göre komplikasyon oranları daha yüksek olup yönetimleri de farklılıklar göstermektedir. Kliniğimizin IVF gebelik sonuçlarının yüksek hasta sayılı çalışmaların yapıldığı diğer kliniklerin sonuçlarıyla benzer olduğu görülmüştür.

Çoğul gebelikler, konsepsiyonun nasıl olduğundan bağımsız olarak obstetrik ve perinatal sonuçları bakımından riskli gebeliklerdir. IVF gebelikleri ise daha ileri yaşta elde edilmekle birlikte, preterm eylem, düşük doğum ağırlıkları ve sezaryen ile doğum IVF gebeliklerinde daha çok görülmektedir. Bizim çalışmamız da bu bulguları destekleyen sonuçlar vermiştir.

Çalışmamızda, kliniğimizde 5 yıl içinde doğum yapan IVF gebelikler incelenmiştir. Bu çalışmanın geliştirilebilecek yanlarından biri, aynı süre içinde doğum yapan spontan gebe kalan hastaların incelenmesi ve IVF gebelikle kıyaslanması olabilir. Bundan elde edilecek sonuç da klinik olarak gebe yönetimimize katkıda bulunabilir.

IVF gebelikte gestasyonel DM, gestasyonel HT ve preeklampsi riskinin artmış olması nedeniyle özellikle ek sistemik hastalıkları olan infertil hastalar IVF tedavisine alınmadan önce bu hastalıkları yönünden de taranmalı ve gereken tedavileri almaları sağlanmalıdır. Aynı zamanda gebelik takibi sırasında da gelişebilecek bu patolojilere karşı önlem alınmalı ve hastalar gerekirse sık takibe çağrılmalıdır. Bu gebelerin takibinde gelişebilecek konjenital malformasyonlar ve diğer komplikasyonlara karşı da hastaya bir perinatolog tarafından detaylı antenatal inceleme de yapılması sağlanmalıdır.

IVF ile konsepsiyon sağlanan gebeliklerin takibinde gelişebilecek konjenital anomaliler ile neonatal dönemde ve yaşamın ileri yıllarında ortaya çıkabilecek gelişimsel konular hakkında aileler bilgilendirilmelidir. Yardımcı üreme tekniklerinin günümüzde giderek artan oranlarda kullanılmasıyla birlikte bu gebeliklere özgü konjenital anomalilerin görülmesi ve bu yolla sağlanan gebeliklerden doğan çocukların

psikomotor gelişimleri ilerleyen yıllarda yeni araştırma konusu olacaktır. Bu nedenle hangi tekniğin hangi hastalara ve ne şekilde uygulanması gerektiği konusunda yeni kılavuzlar oluşturulacak ve bu şekilde belki de bu tekniklerin protokolleri tamamen değişecektir.

Çiftlerde kromozomal anomali saptanması ya da genetik hastalıklar nedeniyle çocuklarını kaybeden aileler için preimplantasyon genetik tanı (PGD) son yıllarda önemi artan diğer bir konudur. IVF tedavisi öncesinde çiftlerin bu konuda değerlendirilmeleri hem tedavi başarısını arttıracak hem de sağlıklı fetuslar elde edilmesini sağlayacaktır. Bu nedenle uygun hastaları tedavi aşamasında PGD için uygun merkezlere yönlendirmek ve PGD yapılan merkez sayısının artırılması da önem kazanmaktadır.

Yapılacak yeni araştırmalar ve gebelik takiplerindeki hassasiyetlerle sağlıklı IVF gebelikleri ve sağlıklı IVF nesilleri elde edilebilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. **Stephoe PC, Edwards RG.** Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet.* **1978;** 2:366.
2. **Vayena E, Rowe P, Griffin P.** Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction. Report of a meeting on Medical, Ethical and Social Aspects of Assisted Reproduction held at WHO Headquarters In; 2002 17-21 September 2001; Geneva, Switzerland, **2002.**
3. Fertility problems; assessment and treatment clinical guideline 20 february 2013 nice.org.uk/guidance/cg156
4. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2008. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı ve Tubitak, Ankara, Türkiye, **2009.**
5. **Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G.** Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod* **2003;** 18:1959-66.
6. **Gomel V, Urman B, Yarali H.** Investigation of the infertile couple. In: Aksel S, Beksac S, editors. Reproductive Endocrinology and Infertility Medical Network, Ankara, **1993:**143-55.
7. **Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC.** Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet.* **1992;** 340:17-8.
8. **Maroulis GB.** Effect of aging on fertility and pregnancy. *Semin Reprod Med,* **1991;** 9:165-75.
9. **van der Steeg JW, Steures P, Hompes PG, Eijkemans MJ, van der Veen F, Mol BW.** Investigation of the infertile couple: a basic fertility work-up performed within 12 months of trying to conceive generates costs and complications for no particular benefit. *Hum Reprod,* **2005;** 20:26724.
10. The Practice Committee of the America Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril* **2004;** 82:196-72.
11. **Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD,** Postovulatory ageing of the human oocyte and embryo failure, *Human Reproduction* **1998;** 13:394.

12. **Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR.** Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use, *Fertil Steril* **1994**; 62:54.
13. **Wentz AC.** Physiologic and clinical considerations in luteal phase defects, *Clin Obstet Gynecol*, **1979**; 22:169.
14. **Wentz AC.** Endometrial biopsy in the evaluation of infertility, *Fertil Steril* **1980**; 33:121.
15. **Ecocard R, Marret H, Rabilloud M, Bradai R, Boehringer H, Girotto S, Barbato M.** Sensitivity and specificity of ultrasound indices of ovulation in spontaneous cycles, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **2000**; 91:59.
16. **De Crespigny LC, O'Herlihy C, Robinson HP.** Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation, *Am J Obstet Gynecol* **1981**; 139:636.
17. **Pellerito JS, McCarthy SM, Doyle MB, Glickman MG, DeCherney AH.** Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography, and hysterosalpingography, *Genitourin Radiol* **1992**; 183:795.
18. **Bateman BG, Nunley WC, Kolp LA.** Exogenous estrogen therapy for treatment of clomiphene citrate-induced cervical mucus abnormalities: is it effective?, *Fertil Steril* **1990**; 54:577.
19. **Friedman A, Haas S, Kredentser J, Stewart E, Schiff I.** A controlled trial of intrauterine insemination for cervical factor and male factor: a preliminary report, *Int J Fertil* **1989**; 34:199.
20. **Glazener CM, Ford WC, Hull MG.** The prognostic power of the post-coital test for natural conception depends on duration of infertility, *Hum Reprod* **2000**; 15:1953.
21. **Colacurci N, De Franciscis P, Fornaro F, Fortunato N, Perino A.** The significance of hysteroscopic treatment of congenital uterine malformations, *Reprod Biomed Online* **2002**; 4(3):52.
22. **Homer HA, Li TC, Cooke ID.** The septate uterus: a review of management and reproductive outcome, *Fertil Steril* **2000**; 73:1.
23. **The American Fertility Society.** The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* **1988**; 49:944-55.

24. **Blacker CM, Diamond MP.** Pelvic adhesions and infertility. In: Infertility: A comprehensive text. Seibel MM (ed). 2. Baskı, Appleton & Lange, Connecticut, Amerika, **1997**;655-68.
25. **Zeyneloğlu HB, Arici A, Olive DL.** Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* **1998**; 70:492-9.
26. **Camus E, Poncelet C, Goffinet F.** Pregnancy rates after in-vitro fertilization in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx; a meta-analysis of published comparative studies. *Hum Reprod* **1999**; 14:1243-9.
27. **Mansour R, Aboulghar M, Serour GI.** Controversies in the surgical management of hydrosalpinx. *Curr Opin Obstet Gynecol* **2000**; 12(4):297-301.
28. **Marana R, Catalano GF, Muzii L, Caruana P, Margutti F, Mancuso S.** The prognostic role of salpingoscopy in laparoscopic tubal surgery. *Hum Reprod* **1999**; 14(12):2991-5.
29. **Westrom L.** Incidence, prevalence and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequence in industrialized countries, *A. J. Obstet. Gynecol* **1980**; 138:880-892.
30. **Rosenfeld DL, Seidman SM, Bromson RA, Scholl G.** Unsuspected chronic pelvic inflammatory disease in the infertile female. *Fertil Steril* **1983**; 39:44-48.
31. **Borreman E, Palmer R.** La prevention des adherences post operaties en gynecologie. *Fraç. Gynecol* **1964**; 34:511-519.
32. **Deans R, Abbott J.** Review of intrauterine adhesions. *J.Minim Inv. Surg.* **2010**; 17(5):555-569.
33. **Schenker JG, Margalioth EJ.** Intrauterine adhesions: an updated appraisal. *Fertil Steril* **1982**; 37:593-610.
34. **Doğer E, Özkan S, Vural B.** Genital Tüberküloz ve İnfertilite. *J Clin Obstet Gynecol*, **2005**; 15(5):266-273.
35. **Olive DL, Pritts EA.** Treatment of endometriosis. *The New England Journal of Medicine*. **2001**; 345(4):266-275.
36. **Verkauf BS.** Incidence, symptoms, and signs of endometriosis in fertile and infertile women. *The Journal of the Florida Medical Association*. **1987**; 74(9):671-675.

37. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. **2012**; 98(3):591-598.
38. **Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA.** A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertility and Sterility*. **1993**; 59(5):963-970.
39. **Haney AF.** Endometriosis: pathogenesis and pathophysiology. In: Wilson EA, ed. Endometriosis. New York: ARLiss, **1987**:23-51.
40. **Barlow DH, Glynn CJ.** Endometriosis and pelvic pain Bailieres. *Clin Obstet Gynaecol* **1993**; 7:775-90.
41. **Brosens I.** Endometriosis and the outcome of in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. **2004**; 81(5):1198-1200.
42. **Olivennes F.** Results of IVF in women with endometriosis, *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. **2003**; 32(2):45-47.
43. **Giudice LC, Kao LC.** Endometriosis. *Lancet*. **2004**; 364(9447):1789-1799.
44. **Olive DL, Schwartz LB.** Endometriosis. *The New England Journal of Medicine*. **1993**; 328(24):1759-1769.
45. **Sampson JA.** Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *The American Journal of Pathology*. **1927**; 3(2):93-110.
46. **Hooghe MT, Debrock S, Hill AJ, Meuleman C.** Endometriosis and subfertility: Is the relationship Resolved? *Seminars in Reprod. Med*, **2003**; 21(2):243-253.
47. **Simon C, Gutierrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarin JJ, Remohi J, Pellicer A.** Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod*, **1994**; 9(4):725-9.
48. **Arici A, Oral E, Bükülmez O, Dulea A, Olive DL, Jones EE.** The effect of endometriosis on implantation: result from the yale University in vitro fertilization and emryo transfer program. *Fertil Steril* **1996**; 65(3):603-7.

49. **De Croo I, Van der Elst J, Everaert K, De Sutter P, Dhont M.** Fertilization, pregnancy and embryo implantation rates after ICSI in cases of obstructive and non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* **2000**; 15(6):1383-8.
50. **Jansen RP.** Minimal endometriosis and reduced fecundability: prospective evidence from an artificial insemination by donor program. *Fertil Steril*. **1986**; 46:141-143.
51. **Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C.** Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril*. **2002**; 77:1148-1155.
52. **Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Daguati R, Pasin R, Crosignani PG, et al.** Reproductive performance in infertile women with rectovaginal endometriosis: is surgery worthwhile? *Am J Obstet Gynecol* **2006**; 195:1303-10.
53. **Balmaceda JP, Ciuffardi I.** Hysteroscopy and assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol Clin North Am* **1995**; 22(3):507-18.
54. **Brown SE, Coddington CC, Schnorr J, Toner JP, Gibbons W, Oehringer S.** Evaluation of outpatient hysteroscopy, saline infusion hysterosonography and hysterosalpingography in infertile women: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* **2000**; 74(5):1029-34.
55. **Gaglione R, Valentini AL, Pistilli E, Nuzzi NP.** A comparison of hysteroscopy and hysterosalpingography. *Int J Gynaecol Obstet* **1996**; 52:151-3.
56. **Golan A, Eilat E, Ron-El R, Herman A, Soffer Y, Bukovsky I.** Hysteroscopy is superior to hysterosalpingography in infertility investigation. *Acta Obstet Gynecol Scand* **1996**; 75:654-6.
57. **Prevedourakis C, Loutradis D, Kallianidis C, Makris N, Aravantinos D.** Hysterosalpingography and hysteroscopy in female infertility. *Hum Reprod* **1994**; 9(12):2353- 51.
58. **Mansour R, Aboulghar M, Serour GI.** Controversies in the surgical management of hydrosalpinx. *Curr Opin Obstet Gynecol* **2000**; 12(4):297-301.
59. **Camus E, Poncelet C, Goffinet F.** Pregnancy rates after in-vitro fertilization in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx; a meta-analysis of published comparative studies. *Hum Reprod* **1999**; 14:1243-9.
60. **Copperman AB, Wells V, Luna M, Kalir T, Sandler B, Mukherjee T.** Presence of hydrosalpinx correlated to endometrial inflammatory response in vivo. *Fertil Steril*. **2006**; 86:972-6.

61. **Franchi L, Patrelli TS, Berretta R, Rolla M, Gizzo S, Gramellini D, Bacchi Modena A, Nardelli GB.** Role of D-dimer testing in severe pelvic inflammatory disease: a new usable marker to assess the need for fertility-impairing surgery? *Fertil Steril.* **2010**; 94:2372-5.
62. **Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Sun J.** Integrins as markers of uterine receptivity in women with primary unexplained infertility. *Fertil Steril.* **1995**; 63:535-42.
63. **Koong MK, Jun JH, Song SJ, Lee HJ, Song IO, Kang IS.** A second look at the embryotoxicity of hydrosalpingeal fluid: an in-vitro assessment in a murine model. *Hum Reprod.* **1998**; 13:2852-6.
64. **Crosignani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfalusy E, Rubin B,** Recommendations of the ESHRE workshop on Unexplained Infertility. Anacapri, *Hum Reprod* **1993**; 8:977.
65. **Randall JM, Templeton A.** The effects of clomiphene citrate upon ovulation and endocrinology when administered to patients with unexplained infertility, *Hum Reprod* **1991**; 6:659.
66. **Collins JA, Burrows EA, Wilan AR.** The prognosis for live birth among untreated infertile couples, *Fertil Steril* **1995**; 64:22.
67. **Collins J, Rowe T,** Age of the female partner is a prognostic factor in prolonged unexplained infertility: a multicenter study, *Fertil Steril* **1989**; 52:15.
68. **Evers JL.** Female subfertility, *Lancet* **2002**; 360:151.
69. **Seminara SB, Hayes FJ.** Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypo-gonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome) pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev.* **1998**; 19:521-39.
70. **Quinton R, Duke VM, Robertson A, et al.** Idiopathic gonadotrophin deficiency: genetic questions addressed through phenotypic characterization. *Clin Endocrinol (Oxf)* **2001**; 55:163-74.
71. **Bry-Gauillard H, Trabado S, Bouligand J, Sarfati J, Francou B, Salenave S et al.** Congenital hypogonadotropic hypogonadism in females: clinical spectrum, evaluation and genetics. *Ann Endocrinol (Paris).* **2010**; 71:158-62.
72. **Silveira LF, Latronico AC.** Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* **2013**; 98:1781-8.
73. **Aycan Z.** Puberta gecikmesi. *Türk Ped Arş* **2011**; 46(1):89-91.

74. **Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO.** The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population, *J Clin Endocrinol Metab.* **2004**; 89(6):2745-9.
75. **March WA, Moore VM, Willson KJ, et al.** The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* **2010**; 2:544-551.
76. **Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, Jacobs HS.** Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod.* **1995**; 10(8):2107-11.
77. **Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group** Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* **2008**; 23(3):462-77.
78. **Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al.** Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* **2014**; 371(2):119-29.
79. **Arya ST, Dibb, B.** The experience of infertility treatment: the male perspective, *Human Fertility*, **2016**; 19(4):242-248.
80. **Patel A, Sharma PSVN, Narayan P, Nair BVS, Narayanakurup D, Pai PJ.** Distress in infertile males in Manipal-India: a clinic based study, *Journal of Reproduction & Infertility*, **2016**; 17(4):213.
81. **Kırca N, Pasinlioğlu T.** Infertilite Tedavisinde Karşılaşılan Psikososyal Sorunlar, *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, **2013**; 5(2):162.
82. **Forti G, Krausz C.** Evaluation and treatment of the infertile couple. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **1998**; 83(129):4177-4188.
83. **Kahraman S, Yakın K.** Ovülasyon indüksiyonu. İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi, **2000**.
84. **Hauser GA, Schrelnner WE.** Mayer-Rokitansky-Kuester syndrome. Rudimentary solid bipartite uterus with solid vagina. *Schweiz Med Wochenschr* **1961**; 91:381-4.
85. **Oppelt P, Renner SP, Kellermann A, Brucker S, Hauser GA, Ludwig KS, Strissel PL, Strick R, Wallwiener D, Beckmann MW.** Clinical aspects of Mayer-Rokitansky- Kuester-Hauser syndrome: recommendations for clinical diagnosis and staging. *Human Reproduction* **2006**; 21:792-7.

86. **Morcel K, Camborieux L**, Programme de Recherches sur les Aplasies Mülleriennes, Guerrier D. Mayer- Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* **2007**; 2:13.
87. **Duncan PA, Shapiro LR, Stangel JJ, Klein RM, Addonizio JC**. The MURCS association: Müllerian duct aplasia, renal aplasia, and cervicothoracic somite dysplasia. *J Pediatr* **1979**; 95(3):399-402.
88. **Folch M, Pigem I, Konje JC**. Müllerian agenesis: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol Surv* **2000**; 55(10):644-9.
89. **Kuşçu NK, Tamay AG**. Polikistik Over Sendromlu İnfertil Hastaya Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Özel Dergisi*, **2012**; 5(2):65-72.
90. **Pantasri T, Norman RJ**. The effects of being overweight and obese on female reproduction: a review. *Gynecol Endocrinol*, **2014**; 30(2):90-4.
91. **Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z**. Folliclestimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. **1989**; 51:651-4.
92. **Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ**. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* **1995**; 64:1136-40.
93. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Testing and interpreting measures of ovarian reserve; a committee opinion. *Fertil Steril*. **2015**; 103(3):9-17.
94. **Brugo-Olmedo S, Chillik C, Kopelman S**. Definition and causes of infertility. *Reprod Biomed Online*, **2001**; 2(1):41-53.
95. **Mascarenhas MN**. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med*, **2012**; 9(12):356.
96. **Teixeria J, Maheswaran S, Donahoe PK**. Müllerian inhibiting substance: An instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocrinol Rev*. **2001**; 22:657-674.
97. **Thurmond AS**. **Imaging of female infertility**. Radiologic Clinics of North America. **2003**; 41(4):757-67.

98. **Brannstorm M, Zackrisson U, Hagstrom HG, et al.** Preovulatory changes of blood flow in different regions of the human follicle. *Fertil Steril* **1998**; 69:435-42.
99. **Broeze KA, Opmeer BC, Van Geloven N, et al.** Are patients characteristics associated with the accuracy of hysterosalpingography in diagnosing tubal pathology? An individual patient data meta-analysis. *Hum Reprod Update*. **2011**; 17(3):293-300.
100. **Berker B, Şükür YE, Aytaç R Atabekoğlu CS, Sönmezer M Özmen B.** Infertility work- up: To what degree does laparoscopy change the management strategy based on hysterosalpingography findings? *J Obstet Gynaecol Res*. **2015**; 41(11):1785-90.
101. **Marcoux S, Maheux R, Berube S.** Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* **1997**; 337:217-22.
102. **Geetika J, Ritu K, Atul J, Sumita M.** Laparoscopy as a first line diagnostic tool for infertility evaluation. *J Clin Diagnos Res*. **2014**; 8:1-2.
103. **Mahran A, Abdelraheim AR, Eissa A, Gadelrab M.** Does laparoscopy still has a role in modern fertility practice?. *Int J Reprod Biomed*. **2017**; 15(12):787-794.
104. **Fatum M, Laufer N, Simon A.** Should diagnostic laparoscopy be performed after normal hysterosalpingography in treating infertility suspected to be of unknown origin? *Hum Reprod*. **2002**; 17:1-3.
105. **Shamim S, Farooq M, Shamim R.** Diagnostic Laparoscopic Findings in Infertile Patients in the Saudi Population. *Pakistan J Med Health Sci*. **2010**; 4:560-563.
106. **Naz T, Hassan L, Gulmeen, Nighat F, Sultan S.** Laparoscopic evaluation in infertility. *J Coll Physicians Surg Pak*. **2009**; 19:704-707.
107. **Speroff L, Glass NH, Kase RG.** Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility. 7nd edition. **2007**:84-1133.
108. Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Hum Reprod* **1996**; 11(9):1892-6.
109. **Malek-Mellouli M, Gharbi H, Reziga H.** The value of sonohysterography in the diagnosis of tubal patency among infertile patients. *La Tunisie Medicale*. **2013**; 91(6):387-390.

- 110. Darwish AM, Youssef AA.** Screening sonohysterography in infertility. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. **1999**; 48(1):43-47.
- 111. World Health Organization.** Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol 17 β luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and progesterone. *Am J Obstetrics and Gynecology* **1980**; 138:383-390.
- 112. Devoto E, Madariaga M, Lioi X.** Causes of male infertility. The contribution of the endocrine factor, *Revista Medica de Chile*. **2000**; 128(2):184-192.
- 113. Guizick DS, Overstreer JW.** Sperm morphology, motility and concentration in fertile and infertile men. *N England J Med*, **2001**; 345:1388-93.
- 114. Patel AS, Leong JY, Ramasamy R.** Prediction of male infertility by the World Health Organization laboratory manual for assessment of semen analysis: A systematic review. *Arab J Urol*. **2017**; 16(1):96-102.
- 115. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion, Practice Committee of the American Society for Reproductive medicine** fertile steril, **2015**; 103:18-25.
- 116. Liversedge NH, Jenkins JM, Keay SD, et al.** Antibiotic treatment based on seminal cultures from asymptomatic male partners in in-vitro fertilization is unnecessary and may be detrimental. *Hum Reprod* **1996**; 11(6):1227-31.
- 117. Chuppe HC, Meinhardt A, Allam JP, et al.** Chronic orchitis: a neglected cause of male infertility? *Andrologia* **2008**; 40(2):84-91.
- 118. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion, Practice Committee of the American Society for Reproductive medicine** fertile steril, **2015**; 103:18-25.
- 119. Özçelik B, Karamustafahoğlu O, Özçelik A.** İnfertilitenin psikolojik ve psikiyatrik yönü. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* **2007**; 8:140-148.
- 120. İlhan HA.** Overyan rezervi değerlendirmede bazal over hacmi ve antral folikül sayısının önemi (Uzmanlık tezi). İstanbul, Marmara Üniversitesi, **2003**.
- 121. Vélez MP, Kadoch IJ, Phillips SJ, Bissonnette F.** Rapid policy change to single-embryo transfer while maintaining pregnancy rates per initiated cycle. *Reprod Biomed Online*, **2013**; 26(5):506-11.

122. **Olukoya OY, Okeke CC, Kemi AI, Ogbeche RO, Adewusi AJ, Ashiru OA.** Multiple gestations/pregnancies from IVF process in a fertility center in Nigeria, 2009-2011: implementing policy towards fewer (double and single) embryo transfer. *Nig Q J Hosp Med*, **2012**; 22(2):80-4.
123. **Legendre CM, Moutel G, Drouin R, Favre R, Bouffard C.** Differences between selective termination of pregnancy and fetal reduction in multiple pregnancy: a narrative review. *Reprod Biomed Online* **2013**; 26(6):542-54.
124. **Munson D.** The intersection of fetal palliative care and fetal surgery: Addressing mortality and quality of life, *Seminars in Perinatology*, **2017**; 41(2):101-105.
125. **Rubino P, Viganò P, Luddi A, Piomboni P.** The ICSI procedure from past to future: a systematic review of the more controversial aspects. *Hum Reprod Update*. **2016**; 22(2):194-227.
126. **Palermo G, Joris H, Devroey P, et al.** Pregnancies after intracytoplasmic injection of a single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* **1992**; 3408810: 17-8.
127. **Schlegel PN.** Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* **1999**; 14:131-5.
128. **Popal W, Nagy ZP.** Laboratory processing and intracytoplasmic sperm injection using epididymal and testicular spermatozoa: what can be done to improve outcomes? *Clinics* **2013**;68: 125-30
129. **Anger JT, Gilbert BR, Goldstein M.** Cryopreservation of sperm: indications, methods and results. *J Urol* **2003**; 170:1079-84.
130. **Vasanti Jadva, Clare Murray, Emma Lycett, Fiona MacCallum, Susan Golombok,** Surrogacy: the experiences of surrogate mothers, *Human Reproduction*, Volume 18, Issue 10, October **2003**, Pages 2196-2204
131. **Golombok, S., Murray, C., Jadva, V., MacCallum, F. and Lycett, E.** Families created through a surrogacy arrangement: parent-child relationships in the first year of life. *Dev. Psychol.* (submitted).
132. **MacCallum, F, Lycett, E, Murray, C, Jadva, V. and Golombok, S. (2003)** Surrogacy: the experiences of commissioning couples. *Hum. Reprod.*, 18, 1334-1342.
133. **Tulay P, Atılan O.** Oocyte donors' awareness on donation procedure and risks: A call for developing guidelines for health tourism in oocyte donation programmes. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* **2019**;20(4):236-242.

- 134. Schneider J, Lahl J, Kramer W.** Long-term breast cancer risk following ovarian stimulation in young egg donors: a call for follow-up, research and informed consent. *Reprod Biomed Online*. **2017**;34:480-5.
- 135. Bodri D, Guillen JJ, Polo A, Trullenque M, Esteve C, Col O.** Complications related to ovarian stimulation and oocyte retrieval in 4052 oocyte donor cycles. *Reprod Biomed Online*. **2008**;17:237-43.
- 136. Maxwell KN, Cholst IN, Rosenwaks Z.** The incidence of both serious and minor complications in young women undergoing oocyte donation. *Fertil Steril*. **2008**;90:2165-71.
- 137. Vloeberghs V, Peeraer K, Pexsters A, D'Hooghe T.** Ovarian hyperstimulation syndrome and complications of ART. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. **2009**;23:691-709
- 138. Pfeifer S, Goldberg J, Lobo R, Thomas M, Pisarska M, Widra E, et al.** Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* **2013**; 100: 1214-23.
- 139. Pfeifer S, Goldberg J, McClure R, Lobo R, Thomas M, Widra E, et al.** Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine. Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril* **2013**; 99: 37-43.
- 140. Van Steirteghem AC, Liu J, Joris H, Nagy Z, Janssenswillen C, Tournaye H, Derde MP, Van Assche E, Devroey P.** Higher success rate by intracytoplasmic sperm injection than by subzonal insemination. Report of a second series of 300 consecutive treatment cycles. *Hum Reprod*. **1993** Jul;8(7):1055-60.
- 141.** Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology, RESOLVE, 2000 assisted reproductive technology success rates, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, **2002**.
- 142. Nyboe Andersen A, Gianaroli L, Nygren KG,** Assisted reproductive technology in Europe, **2000**. Results generated from European registers by ESHRE, *Hum Reprod* 19:490, 2004.
- 143. Templeton A, Morris JK,** Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization, *New Engl J Med* 339:573, **1998**.
- 144. Schieve LA, Peterson HB, Meikle SF, Jeng G, Danel I, Burnett NM, Wilcox LS,** Livebirth rates and multiple-birth risk using in vitro fertilization, *JAMA* 282:1832, **1999**.

- 145. Leong M, Leung C, Tucker M, Wong C, Chan H,** Ultrasound-assisted embryo transfer, *J In Vitro Fert Embryo Transf* 3:383, **1986**.
- 146.** Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, 2001 assisted reproductive technology success rates, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA, **2003**.
- 147.** American Society for Reproductive Medicine, Guidelines on number of embryos transferred, Birmingham, Alabama.
- 148. Gardner DK, Lane M, Stevens J, Schlenker T, Schoolcraft WB.** Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer, *Fertil Steril*, **2000**; 73:1155.
- 149. Gardner DK, Surrey E, Minjarez D, Leitz A, Stevens J, Schoolcraft WB.** Single blastocyst transfer: a prospective randomized trial, *Fertil Steril*, **2004**; 81:551.
- 150. Schieve LA.** Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med*, **2002**; 346(10):731-7.
- 151. Ventura SJ, Martin JA, Taffel SM, et al.** Advance report of final natality statistics, 1993. Monthly vital statistics from the Centers Disease control and prevention **1995**; 44:1.
- 152. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS.** Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology, *New Engl J Med* **2002**; 346:731.
- 153. Schieve LA, Ferre C, Peterson HB, Macaluso M, Reynolds MA, Wright VC.** Perinatal outcome among singleton infants conceived through assisted reproductive technology in the United States, *Obstet Gynecol* **2004**; 103:1144.
- 154. Cetin I, Cozzi V, Antonazzo P,** Fetal development after assisted reproduction review, *Placenta* **2003**; 24:104.
- 155. Perri T, Chen R, Yoeli R, Merlob P, Orvieto R, Shalev Y, Ben-Rafael Z, Bar-Hava I.** Are singleton assisted reproductive technology pregnancies at risk of prematurity?, *J Assist Reprod Genet* **2001**; 18:245.
- 156. Schieve LA.** Are children born after assisted reproductive technology at increased risk for adverse health outcomes? *Obstet Gynecol*, **2004**; 103(6):1154-63.

- 157. Stromberg B.** Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. *Lancet*, **2002**; 359(9305):461-5.
- 158. Hvidtjorn D.** Cerebral palsy among children born after in vitro fertilization: the role of preterm delivery--a population-based, cohort study. *Pediatrics*, **2006**; 118(2):475-82.
- 159. Hvidtjorn D.** Cerebral palsy, autism spectrum disorders, and developmental delay in children born after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, **2009**; 163(1):72-83.
- 160. Zhu JL.** Parental infertility and cerebral palsy in children. *Hum Reprod*, **2010**; 25(12):3142-5.
- 161. Linder N.** Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics*, **2003**; 111(5):590-5.
- 162. Barnes J.** The influence of assisted reproduction on family functioning and children's socio-emotional development: results from a European study. *Hum Reprod*, **2004**; 19(6):1480-7.
- 163. Steiner AZ, Paulson RJ.** Motherhood after age 50: an evaluation of parenting stress and physical functioning. *Fertil Steril*, **2007**; 87(6):1327-32.
- 164. Sutcliffe AG.** Outcome in the second year of life after in-vitro fertilisation by intracytoplasmic sperm injection: a UK case-control study. *Lancet*, **2001**; 357:2080-4.
- 165. Ponjaert-Kristoffersen I.** International collaborative study of intracytoplasmic sperm injection-conceived, in vitro fertilization-conceived, and naturally conceived 5-year-old child outcomes: cognitive and motor assessments. *Pediatrics*, **2005**; 115(3):283-9.
- 166. Leunens L.** Follow-up of cognitive and motor development of 10-yearold singleton children born after ICSI compared with spontaneously conceived children. *Hum Reprod*, **2008**; 23(1):105-11.
- 167. Rojas-Marcos PM, David R, Kohn B.** Hormonal effects in infants conceived by assisted reproductive technology. *Pediatrics*, **2005**; 116(1):190-4.
- 168. Bonduelle M, Ponjaert I, Steirteghem AV, Derde MP, Devroey P, Liebaers I.** Developmental outcome at 2 years of age for children born after ICSI compared with children born after IVF, *Hum Reprod* **2003**; 18:342.

- 169. Stromberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnstrom O, Koster M, Stjernqvist K.** Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study, *Lancet* **2002**; 359:461.
- 170.** Centers for disease Control and Prevention. US Department Of Health and Human Services. Trends in twin and triplet births: 1980-97 Washington DC, **1999**.
- 171. Wilcox LS, Kiely JL, Melvin CL, Martin MC.** Assisted reproductive Technologies: estimates of their contribution to multipl births and newborn hospital days in the United States. *Fertil steril* **1996**; 65:361-366.
- 172. Jones HW, Schnorr JA.** Multipl pregnancies: a call for action, *Fertil Steril* **2001**; 75:11-13.
- 173. Wennerholm UB, Albertsson-Wikland K, Bergh C, Hamberger L, Niklasson A, et al.** Postnatal growth and health in children born after cryopreservation as embryos, *Lancet* **1998**; 351:1085.
- 174. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S.** The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization, *New Engl J Med*, **2002**; 346:725.
- 175. Meis PJ, Ernest JM, Moore ML.** Causes of low birth weight births in public and private patients. *Am J Obstet Gynecol* **1987**; 156:1165.
- 176. Cox GF, Burger J, Lip V, Mau UA, Sperling K, Wu BL, Horsthemke B.** Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects, *Am J Hum Genet* **2002**; 71:162.
- 177. DeBaun MR, Niemitz EL, Feinberg AP.** Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19, *Am J Hum Genet* **2003**; 72:156.
- 178. Cohen MM.** Overgrowth syndromes: an update. *Adv Pediatr* **1999**; 46:441-491.
- 179.** OMIM, Online Mendelian Inheritance **2004**.
- 180. Beckwith J.** Extreme cytomegaly of the adrenal fetal cortex, omphalocele, hyperplasia of kidneys and pancreas, and Leydig-cell hyperplasia: another syndrome? Los Angeles, California: *Western Society for Pediatric Research*, **1963**.
- 181. Bergada I, Del Rey G, Lapunzina P, Bergada C, Fellous M, Copelli S.** Familial occurrence of the IMAGE association: additional clinical variants and a proposed mode of inheritance. *J Clin Endocrinol Metab* **2005**; 90:3186-3190.

- 182. Choufani S, Shuman C, Weksberg R.** Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* **2010**; 154:343-354.
- 183. Greer KJ, Kirkpatrick SJ, Weksberg R, Pauli RM.** Beckwith-Wiedemann syndrome in adults: observations from one family and recommendations for care. *Am J Med Genet A* **2008**; 146:1707-1712.
- 184. Weksberg R, Shuman C, Smith AC.** Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* **2005**; 137:12-23.
- 185. Cohen MM.** Beckwith-Wiedemann syndrome: historical, clinicopathological, and etiopathogenetic perspectives. *Pediatr Dev Pathol* **2005**; 8:287-304.
- 186. Weksberg R, Smith AC, Squire J, Sadowski P.** Beckwith-Wiedemann syndrome demonstrates a role for epigenetic control of normal development. *Hum Mol Genet* **2003**; 12(1):61-68.
- 187. Wilson M, Peters G, Bennetts B, et al.** The clinical phenotype of mosaicism for genome-wide paternal uniparental disomy: two new reports. *Am J Med Genet A* **2008**; 146:137-148.
- 188. Calogero AE, Burrello N, De Palma A, Barone N, D'Agata R, Vicari E.** Sperm aneuploidy in infertile men, *Reprod Biomed Online* **2003**; 6:310.
- 189. Vernaev V, Bonduelle M, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem A, Devroey P.** Pregnancy outcome and neonatal data of children born after ICSI using testicular sperm in obstructive and non-obstructive azoospermia, *Hum Reprod* **2003**; 18:2093.
- 190. Bang JK, Lyu SW, Choi J, Lee DR, Yoon TK, Song SH.** Does infertility treatment increase male reproductive tract disorder? *Urology*. **2013**; 81:644-648.
- 191. Silver RI, Rodriguez R, Chang TS, Gearhart JP.** In vitro fertilization is associated with an increased risk of hypospadias. *J Urol*. **1999**; 161:1954-1957.
- 192. Xueyan Z, Jian L, Yiqun G, Yiming Z, Zhongxu W, Guang J.** A pilot study on environmental and behavioral factors related to missed abortion, *Environmental Health and Preventive Medicine*, **2011**; 16(4):273-278.
- 193. Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH.** The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies, *Br J Obstet Gynecol* **1997**; 104:1203.

194. **Harrison K.** A Child-bearing, health and social priorities : A survey of 22.774 consecutive hospital births in Zaria ,Northern Nigeria. Multipl gestation. *Br J Obstet Gynecol*, **1985**; 92,49-60.
195. **Picaud A, Nome-Nze R, Ogowet -Igumu N, Faye A.** Perinatal and maternal risks in multipl pregnancies, *Rev Fr Gynecol Obstet* **1989**; 84:381-391.
196. **Mc Dermott JM, Steketee R, Wirima J.** Mortality associated with multipl gestation In Malawi *Int J Epidemiol*, **1996**; 24:413-419.
197. **Hoja L, da Silvaa D, Hedegaardb K, Sandstroma A, Aabya P.** Factors associated with maternal mortality in rural Guinea-Bissau A longitudinal populatiom -based study, *Br J Obstet Gynecol*, **2017**; 109:792-799.
198. **Senat MV, Ancel PY, Bouvier-Colle MH, Breart G.** How does multipl gestation affect maternal mortality and morbidity? *Clin Obstet Gynecol*, **1998**; 41:79-83.
199. **Conde-Agudelo A, Belizan JM, Lindmark G.** Maternal morbidity and mortality associated with multipl gestations. *Obstet Gynecol*, **2000**; 95:899-904.
200. **Hansen M, Bower C, Milne E, Klerk N, Kurinczuk J.** Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects-a systematic review. *Hum Reprod*, **2005**; 20:328-38.
201. **Mercer BM, Goldenburgh RL, Iams JD.** The preterm prediction study: Analysis of risk factors for preterm premature rupture of the membranes. *J Soc Gynecol Invest* **1998**; 3:350.
202. **Ananth CV, Demissie K, Smulian JS, Vintzileos AM.** placenta previa in singleton and twin births in the United States,1989 through 1998: a comparison of risk factor profiles and associated conditions. *Am J Obstet Gynecol*, **2003**; 188:275-281.
203. **Campbell DM, Templeton A.** maternal complication of twin pregnancy, *Int J Gynecol Obstet*, **2004**; 84:71-73.
204. **Francois K, Johnson JM, Cathleen HC.** Is placenta previa more common in multipl gestations? *Am J Obstet Gynecol*, **2003**; 188:1226-1227.
205. **Roach VJ, Lau TK, Wilson D, Rogers MS.** The incidence of gestational diabetes in multipl pregnancy aust, *N Z J Obstet Gynecol*, **1998**; 38:56-57.

206. Naidoo L, Jailal L, Moodley J, Desai R. Intravenous glucose tolerance test in women with twin gestation. *Obstetgynecol*, **1985**; 66:500-502.
207. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, et al. Hypertensive disorders in twins versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* **2000**; 182:938.
208. Maxwell CV, Lieberman E, Norton M, et al. Relationship of twin zygosity and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* **2001**; 185:819.
209. Kroumpouzos G. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: what's new. *JEADV*, **2002**; 16:316-318.
210. Lammert F, Marschall H.U, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol*, **2000**; 33:1012-1021.
211. Davidson KM, Simpson LL, Knox TA, et al. Acute fatty liver of pregnancy in triplet gestation. *Obstet Gynecol* **1998**; 91:806.
212. Allen VM, Wilson RD, Cheung A. Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC); Reproductive Endocrinology Infertility Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Can.* **2006**; 28(3):220-50.
213. Ananth CVP, Joseph KSM, Oyelese YM, et al. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet Gynecol* **2005**; 105:1084.
214. Ozkan ZS, et al. Perinatal outcomes of multiple pregnancies after assisted reproductive technology. The Journal of Kartal Training and Research Hospital **2013**; 24(3):151-156.
215. Zhu L, Zhang Y, Liu Y, Zhang R, Wu Y, Huang Y, Liu F, et al. Maternal and Live-birth Outcomes of Pregnancies following Assisted Reproductive Technology: A Retrospective Cohort Study. *Sci Rep.* **2016**; 6:351-41.
216. Watanabe N, Fujiwara T, Suzuki T, et al. Is in vitro fertilization associated with preeclampsia? A propensity score matched study. *BMC Pregnancy Childbirth* **2014**; 14:69.
217. Lei LL, Lian LY, Wang SY, Feng W, Zhai ZJ. Perinatal complications and live-birth outcomes following assisted reproductive technology, *Chinese Medical Journal*, **2019**; 132(20):2408-2416.

218. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril*. **2015**; 104(3):545-53.
219. 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. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. **2014**; 181:78-83.
220. Luke B. Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies. *Am J Obstet Gynecol*. **2017**; 217(3):270-281.
221. Amber LK, Cathryn JS, Stephen T, Roxanne H, Franca A, Susan PW, Fiona CB, et al. The incidence of hypertensive disorders of pregnancy following sperm donation in IVF: an Australian state-wide retrospective cohort study, *Human Reproduction*, **2019**; 34(12):2541-2548.
222. Shilpi P, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis, *Human Reproduction Update*, **2012**; 18(5):485-503.
223. Dior UP, Laufer N, Chill HH, Granovsky-Grisaru S, Yagel S, Yaffe H, Gielchinsky Y. Increased incidence of preeclampsia in mothers of advanced age conceiving by oocyte donation. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 May;297(5):1293-1299.
224. Gui J, Ling Z, Hou X, Fan Y, Xie K, Shen R. In vitro fertilization is associated with the onset and progression of preeclampsia. *Placenta*. **2020**; 89:50-57.
225. Chen XK, Wen SW, Bottomley J, Smith GN, Leader A, Walker MC. In vitro fertilization is associated with an increased risk for preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. **2009**; 28(1):1-12.
226. Ozer A. IVF gebelikleri yüksek preeklampsi riski ile ilişkilidir. *İKSST Derg*. **2014**; 6(1):1-5.
227. Daniel Y, Ochshorn Y, Fait G, Geva E, Bar-Am A, lessing JB. Analysis of 104 twin pregnancies conceived with assisted reproductive technologies and 193 spontaneously conceived twin pregnancies. *Fertil Steril* **2000**; 74(4):683-9.
228. Nassar AH, Usta IM, Rechdan JB, Harb TS, Adra AM, Abu-Musa AA. Pregnancy outcome in spontaneous twins versus twins who were conceived through in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol*. **2003**; 189(2):513-8.

229. **Yang P, Kang H, Ma C, Wei Y, Tao L, Wu Z.** Risk of preterm delivery in singletons conceived by *in vitro* fertilization. *Gynecol Endocrinol.* **2019**; 35(8):661-664.
230. **Liu L, Wang H, Zhang Y, Niu J, Li Z, Tang R.** Effect of pregravid obesity on perinatal outcomes in singleton pregnancies following in vitro fertilization and the weight-loss goals to reduce the risks of poor pregnancy outcomes: A retrospective cohort study. *PLoS One.* **2020**; 15(2):227-76.
231. **Qin JB, Sheng XQ, Wu D, Gao SY, You YP, Yang TB, Wang H.** Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* **2017**; 295(2):285-301.
232. **Källén B, Finnström O, Nygren KG, Otterblad Olausson P, Wennerholm UB.** In vitro fertilisation in Sweden: obstetric characteristics, maternal morbidity and mortality. *BJOG.* **2005**; 112(11):1529-35.
233. **Heo JS, Lee HJ, Lee MH, Choi CW.** Comparison of neonatal outcomes of very low birth weight infants by mode of conception: in vitro fertilization versus natural pregnancy. *Fertil Steril.* **2019**; 111(5):962-970.
234. **Vermeiden JP, Bernardus RE.** Are imprinting disorders more prevalent after human in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection? *Fertil Steril.* **2013**; 99(3):642-51.
235. **Strawn EY, Bick D, Swanson A.** Is it the patient or the IVF? Beckwith-Wiedemann syndrome in both spontaneous and assisted reproductive conceptions. *Fertil Steril.* **2010**; 94(2):754.
236. **Karim T, Lucile H, Damien B, Catherine DV, Nathalie L, François G, Babak K.** Risk of congenital heart defects associated with assisted reproductive technologies: a population-based evaluation, *European Heart Journal*, **2011**; 32(4):500-508.
237. **Karim T, Nathalie L, Anne-Claire T, Lucile H, Damien B, François G, Babak K, et al.** The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: a population-based evaluation, *Human Reproduction*, **2013**; 28(2):367-374.
238. **Wilkins Haug L.** Assisted reproductive technology, congenital malformations, and epigenetic disease. *Clin Obstet Gynecol.* **2008**; 51(1):96-105.
239. **Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van E, Phillipa P, Kevin S, Heather H, Eric A, Annabelle C.** Reproductive Technologies and the Risk of Birth Defects, *Obstetrical & Gynecological Survey: September* **2012**; 67(9):527-528.

- 240. Levi Setti PE, Moiola M, Smeraldi A, et al.** Obstetric outcome and incidence of congenital anomalies in 2351 IVF/ICSI babies. *J Assist Reprod Genet*, **2016**; 33:711-717.
- 241. Brown MA.** Urinary tract dilatation in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. **1991**; 164(2):642-643.



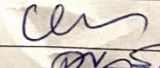
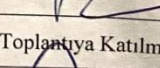
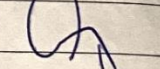
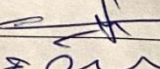
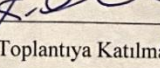
8. EKLER

8.1 Etik Kurul Onayı

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı		Tarih
98		10 Nisan 2020

KARAR NO 39- Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. S. Cansun Demir yönetiminde, Araş. Gör. Dr. Kübra Duran tarafından yürütülmesi öngörülen, "IVF Gebeliklerin Perinatal Sonuçlarının Değerlendirilmesi" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Prof Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	Toplantıya Katılmadı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Kübra DURAN
Doğum Tarih ve Yeri : 15.07.1990 / Göksun- K.MARAŞ
Medeni Hali : Bekâr
Adres : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Telefon : 0 554 296 06 50
E-mail : kbrdrn@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Ç.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.
ADANA
Yabancı Dil : İngilizce - Almanca
Dernekler : -