



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ KULLANILARAK ELDE  
EDİLEN TEKİL GEBELİKLERDE İNFERTİLİTE NEDENİ  
İLE PERİNATAL SONUÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi  
Dr.Songül AYKUL

ANKARA/ 2012



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ KULLANILARAK ELDE  
EDİLEN TEKİL GEBELİKLERDE İNFERTİLİTE NEDENİ  
İLE PERİNATAL SONUÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr.Songül AYKUL

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Ebru TARIM

ANKARA/ 2012

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki ve insani tecrübelerinden çok şey öğrendiğim, adımlarını bilmesinin bile onur saydığım, meslek hayatımın her anında sonsuz saygı ve sevgiyle hatırlayacağım değerli hocam Prof. Dr.Ali Ayhan'a;

Tezimi hazırlamam ve eğitimim sırasında hiçbir desteğini esirmeyen başta tez danışmanım Doç.Dr. Ebru Tarım olmak üzere değerli hocalarım Prof.Dr.Filiz Yanık, Prof.Dr.Hulusi Zeyneloğlu, Prof.Dr.Tayfun Bağış, Doç.Dr.Esra Bulgan Kılıçdağ, Doç.Dr.Göğşan Önalın, Doç.Dr.Bülent Haydardedeoğlu, Op.Dr.Tayfun Çok'a,

Eğitimim sırasında bilgi ve deneyimleriyle beni yönlendiren değerli hocalarım Prof. Dr.Esra Kuşçu, Prof.Dr.Ali Haberal, Doç.Dr.Polat Dursun, Yrd. Doç.Dr.Ayşe Parlakgümüş, Yrd.Doç.Dr.Erhan Şimşek, Op.Dr.Cem Yalçınkaya, Op.Dr.Cantekin İskender, Yrd.Doç.Dr.Gülideniz Desteli, Op.Dr.Kübra Boynukalın ve Alanya ve Konya Başkent Üniversitesi Hastanelerindeki değerli hocalarıma,

Asistanlık hayatımın zor zamanlarını paylaştığımız, desteklerini hep hissettiğim başta eşkıdemlim Dr.Emre Günakan olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Ankara, Adana, Konya ve İstanbul Hastanelerimizin her birinde beraber çalıştığımız her bölümün tüm değerli asistanlarına, hemşirelerine, tüm personellerine ve görevlilerine;

Her günümde emeği olan, desteğini, sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen, bugün bir şeyler başarabildimse bunun zeminini sağlayan canım aileme,

En içten teşekkürlerimle.

Dr.Songül Aykul  
Ekim 2012-Ankara

## ÖZET

### **Yardımcı Üreme Teknikleri Kullanılarak Elde Edilen Tekil Gebeliklerde İnfertilite Nedeni İle Perinatal Sonuçların Karşılaştırılması**

Bu çalışmada, infertilite etyolojilerine göre gruplanmış in vitro fertilizasyon sonrası tekil gebelikler ile risk faktörü taşımayan spontan tekil gebeliklerin perinatal sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı. Adana ve Ankara Başkent Üniversitesi Hastaneleri Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında 2003-2011 yılları arasında gebelikleri takip edilen 990 infertil hasta infertilite etyolojilerine göre; anovulasyon, kötü over rezervi, erkek faktörü, açıklanamayan infertilite, endometriozis, tubal faktör olarak altı alt gruba ayrıldı. Bu alt gruplar anne yaşı, vücut kitle indeksi, doğumda gebelik yaşı, yenidoğan ağırlığı yönünden 1046 kişilik kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Gebelik komplikasyonları olarak kolestaz, intrauterin büyüme kısıtlılığı, preeklampsi, gestasyonel diyabet, preterm doğum varlığı yönünden değerlendirildi.

Kontrol grubuna göre;

- Açıklanamayan infertilite ve kötü over rezervi grubunda yaş ortalaması anlamlı olarak yüksek bulundu.
- Anovulasyon grubunda vücut kitle indeksi anlamlı olarak yüksek bulundu.
- Açıklanamayan infertilite, kötü over rezervi, erkek faktörü ve anovulasyon gruplarında doğumda gebelik yaşı anlamlı olarak düşük bulundu.
- Açıklanamayan infertilite, erkek faktörü ve anovulasyon gruplarında yenidoğan ağırlığı anlamlı olarak düşük bulundu.

Gebelik komplikasyonları yönünden infertilite hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; gestasyonel diyabet, preeklampsi, intrauterin büyüme kısıtlılığı, kolestaz, 34 hafta altı preterm doğum, 34 ve 37 hafta arası preterm doğum ve 37 hafta altı toplam preterm doğum oranları arasında anlamlı istatistiksel fark bulundu ( $p < 0,05$ ).

- İntrauterin büyüme kısıtlılığı insidansı; açıklanamayan infertilite, erkek faktörü, tubal faktör gruplarında kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu.

- Gestasyonel diyabet insidansı; açıklanamayan infertilite, kötü over rezervi, erkek faktörü, tubal faktör ve anovulasyon gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulundu.
- Preeklampsi insidansı; açıklanamayan infertilite, erkek faktörü, tubal faktör ve anovulasyon gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulundu.
- Kolestaz insidansı; açıklanamayan infertilite, kötü over rezervi ve tubal faktör gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulundu.
- 37 hafta toplam preterm doğum insidansı; kötü over rezervi, erkek faktör, tubal faktör ve anovulasyon gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulundu.

Bu çalışma sonucunda; infertilite etiyolojisinin perinatal sonuçlar üzerinde değişen oranlarda etkisinin olduğu görüldü. İnfertilite alt gruplarının farklı özelliklerinin değişik mekanizmalar ile perinatal sonuçları etkileyebileceği sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** In vitro fertilizasyon tekil gebelik, gebelik komplikasyonları

## ABSTRACT

### **Comparison Of Perinatal Outcomes Due To Aetiology Of Infertility In Singleton Pregnancies Obtained By Using In Vitro Fertilization**

Our aim in this study was to evaluate retrospectively the perinatal outcomes of singleton pregnancies, grouped, according to the aetiology of infertility after in-vitro fertilization and spontaneous singleton pregnancies with any risk factor.

990 infertile patients monitored between the years 2003-2011 in Adana and Ankara Başkent University Hospitals Department of Obstetrics and Gynecology were divided into six sub-groups according to the aetiology of infertility; anovulation, poor ovarian reserve, male factor infertility, unexplained infertility, endometriosis, tubal factor. These sub-groups, were compared with the control group of 1046 people in terms of maternal age, body mass index, gestational age at birth, infant birth weight. Adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy, preterm birth, preeclampsia, gestational diabetes, intrauterine growth restriction were evaluated for all pregnancies.

According to the control group;

- Unexplained infertility and poor ovarian reserve groups were found significantly higher in average age.
- Anovulation group was significantly higher in body mass index.
- Unexplained infertility, poor ovarian reserve, male factor and anovulation groups were significantly lower in gestational age at birth.
- Unexplained infertility and poor ovarian reserve, male factor and anovulation groups were significantly lower in gestational age at birth.
- Infant birth weight was significantly lower in unexplained infertility, male factor infertility, and anovulation groups.

Infertility patients compared with the control group, in terms of pregnancy complications; gestational diabetes, preeclampsia, intrauterine growth restriction, cholestasis, under 34 weeks preterm labor, preterm birth between 34 and 37 weeks and under 37 weeks statistically significant difference was found ( $p < 0.05$ ).

- The incidence of intrauterine growth retardation; was significantly higher in unexplained infertility, male factor, tubal factor groups than the control group.
- The incidence of gestational diabetes; was higher in unexplained infertility, poor ovarian reserve, male factor, tubal factor and anovulation groups than the control group.
- The incidence of preeclampsia; was higher in unexplained infertility, male factor, tubal factor and anovulation groups than the control group.
- The incidence of cholestasis; was higher in unexplained infertility, poor ovarian reserve, tubal factor groups than the control group.
- The incidence of total preterm birth before 37 weeks; was higher in poor ovarian reserve, male factor, tubal factor and anovulation groups than the control group.

As a result of this study, aetiology of infertility had effects on perinatal results in varying degrees. As a conclusion, different characteristics of infertility sub-groups could affect perinatal outcome with different mechanisms.

**Key words:** In vitro fertilization singleton pregnancy, pregnancy complications

# İÇİNDEKİLER

|                                             |     |
|---------------------------------------------|-----|
| ÖZET .....                                  | ii  |
| ABSTRACT.....                               | iv  |
| İÇİNDEKİLER .....                           | vi  |
| TABLolar DİZİNİ .....                       | vii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                       | ix  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR .....               | x   |
| 1. GİRİŞ .....                              | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER PERİNATOLOJİ.....         | 3   |
| 2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus.....    | 3   |
| 2.2: Preeklampsi.....                       | 7   |
| 2.3: İntrauterin Gelişme Geriliği.....      | 11  |
| 2.4: Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı ..... | 15  |
| 2.5: Preterm Doğum.....                     | 17  |
| 3. GENEL BİLGİLER İNFERTİLİTE .....         | 21  |
| 3.1 İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi ..... | 21  |
| 3.2: İnfertilite Nedenleri .....            | 26  |
| 3.2.1: Tubal faktör .....                   | 27  |
| 3.2.2: Anovulasyon .....                    | 28  |
| 3.2.3: Açıklanamayan infertilite .....      | 31  |
| 3.2.4: Endometriozis .....                  | 32  |
| 3.2.5: Erkek Faktörü .....                  | 36  |
| 4. MATERYAL METOD .....                     | 39  |
| 5. BULGULAR.....                            | 43  |
| 6. TARTIŞMA .....                           | 57  |
| 7. SONUÇLAR.....                            | 66  |
| KAYNAKLAR .....                             | 67  |



## TABLÖLAR DİZİNİ

|            |                                                                                                                                                                    |    |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 2.1. | Beşinci Uluslararası Gestasyonel Diabet Çalıştay Konferansı:<br>Gestasyonel Diabet (GDM) Saptamada Risk Değerlendirmesine Göre<br>Önerilen Tarama Stratejisi ..... | 4  |
| Tablo 2.2. | Uluslararası Beşinci Gestasyonel Diabet Çalıştay Konferansı:Oral<br>Glukoz Tolerans Testine göre Gestasyonel Diabet Tanısı.....                                    | 6  |
| Tablo 2.3. | Preeklampsi için risk faktörleri.....                                                                                                                              | 8  |
| Tablo 2.4. | Gebeliği Komplike Eden hipertansif Hastalıkların Tanısı.....                                                                                                       | 9  |
| Tablo 2.5. | Gestasyonel Hipertansif Hastalıkların Ağırlığını Gösteren Belirteçler .....                                                                                        | 10 |
| Tablo 2.6. | Erken ve geç klinik bulgu veren preeklampsi olgularının özellikleri .....                                                                                          | 10 |
| Tablo 2.7. | SGA'lı fetus ile simetrik ve asimetrik IUGG'nin özellikleri .....                                                                                                  | 13 |
| Tablo 2.8. | Preterm Doğum İçin Risk Faktörleri .....                                                                                                                           | 19 |
| Tablo 2.9. | Erken Doğum Belirtileri .....                                                                                                                                      | 20 |
| Tablo 3.1. | Semen Parametreleri .....                                                                                                                                          | 25 |
| Tablo 3.2. | İnfertilite nedenleri .....                                                                                                                                        | 26 |
| Tablo 3.3. | 1990 National Institutes of Health Criteria (NIH) tanı kriterleri .....                                                                                            | 30 |
| Tablo 3.4. | 2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri .....                                                                                                     | 30 |
| Tablo 3.5. | Açıklanamayan infertilite olası etyolojiler .....                                                                                                                  | 31 |
| Tablo 3.6. | American Society for Reproductive Medicine Revised Classification<br>of Endometriosis .....                                                                        | 35 |
| Tablo 3.7. | Erkek infertilitesi etiyolojisi .....                                                                                                                              | 36 |
| Tablo 3.8. | Sperm parametrelerinin değerlendirilmesi .....                                                                                                                     | 37 |
| Tablo 5.1. | Çalışmaya alınan hastaların infertilite alt gruplarına göre sayısal<br>dağılımı .....                                                                              | 43 |
| Tablo 5.2. | Kontrol ve infertilite gruplarının demografik özellikleri.....                                                                                                     | 44 |
| Tablo 5.3. | Kontrol ve infertilite alt gruplarının anne yaşı dağılımının özellikleri.....                                                                                      | 45 |
| Tablo 5.4. | Kontrol ve infertilite alt gruplarının vücut kitle indekslerinin<br>dağılımının özellikleri.....                                                                   | 46 |
| Tablo 5.5. | Kontrol ve infertilite alt gruplarının doğumda gebelik yaşı<br>özelliklerinin karşılaştırılması.....                                                               | 47 |

|                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 5.6. Kontrol ve infertilite alt gruplarının yenidoğan ağırlıkları ortalamalarının karşılaştırılması .....                   | 48 |
| Tablo 5.7. Kontrol ve infertilite gruplarının obstetrik sonuçlarının karşılaştırılması .....                                      | 49 |
| Tablo 5.8. Kontrol ve infertilite alt gruplarının GDM varlığı açısından değerlendirilmesi .....                                   | 50 |
| Tablo 5.9. Preeklampsi varlığı açısından kontrol ve infertilite alt gruplarının değerlendirilmesi .....                           | 51 |
| Tablo 5.10. Kontrol ve infertilite alt gruplarının IUGG varlığı açısından değerlendirilmesi .....                                 | 52 |
| Tablo 5.11. Kontrol ve infertilite alt gruplarının kolestaz varlığı açısından değerlendirilmesi .....                             | 53 |
| Tablo 5.12. Kontrol ve infertilite alt gruplarının 34 hafta altı preterm doğum insidansı açısından değerlendirilmesi .....        | 54 |
| Tablo 5.13. Kontrol ve infertilite alt gruplarının 34 -37 hafta arası preterm doğum insidansı açısından değerlendirilmesi .....   | 55 |
| Tablo 5.14. Kontrol ve infertilite alt gruplarının 37 hafta altı toplam preterm doğum insidansı açısından değerlendirilmesi ..... | 56 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|             |                                                                                                                |    |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1.  | Fetal büyüme geriliğinin esas sebepleri ve en yaygın ilişkili durumları ....                                   | 12 |
| Şekil 3.1.  | İnfertilite Nedenleri .....                                                                                    | 26 |
| Şekil 3.2.  | Normal ovulatuar bir siklusta bazal vücut ısısı grafiği .....                                                  | 28 |
| Şekil 5.1.  | İnfertilite alt gruplarının sayısal dağılımının yüzdesel olarak karşılaştırılması .....                        | 43 |
| Şekil 5.2.  | Kontrol ve infertilite gruplarının demografik özellikleri karşılaştırılması .....                              | 44 |
| Şekil 5.3.  | Kontrol ve infertilite gruplarında yenidoğan kilolarının karşılaştırılması .....                               | 44 |
| Şekil 5.4.  | Kontrol ve infertilite alt gruplarının anne yaşı dağılımı .....                                                | 45 |
| Şekil 5.5.  | Kontrol ve infertilite alt gruplarının vücut kitle indekslerinin dağılımı .....                                | 46 |
| Şekil 5.6.  | Kontrol ve infertilite alt gruplarının doğumdaki gebelik yaşı ortalamalarının karşılaştırılması .....          | 47 |
| Şekil 5.7.  | Kontrol ve infertilite alt gruplarının yenidoğan ağırlıklarının ortalamalarının karşılaştırılması .....        | 48 |
| Şekil 5.8.  | Kontrol ve infertilite gruplarının obstetrik sonuçlarının karşılaştırılması .....                              | 49 |
| Şekil 5.9.  | Kontrol ve infertilite alt gruplarının GDM yüzdelerinin karşılaştırılması .....                                | 50 |
| Şekil 5.10. | Kontrol ve infertilite alt gruplarının preeklampsisi yüzdelerinin karşılaştırılması .....                      | 51 |
| Şekil 5.11. | Kontrol ve infertilite alt gruplarının IUGG yüzdelerinin karşılaştırılması .....                               | 52 |
| Şekil 5.12. | Kontrol ve infertilite alt gruplarının göre kolestaz yüzdelerinin karşılaştırılması .....                      | 53 |
| Şekil 5.13. | Kontrol ve infertilite alt gruplarının 34 hafta altı preterm doğum yüzdelerinin karşılaştırılması .....        | 54 |
| Şekil 5.14. | Kontrol ve infertilite alt gruplarının 34-37 hafta arası preterm doğum yüzdelerinin karşılaştırılması .....    | 55 |
| Şekil 5.15. | Kontrol ve infertilite alt gruplarının 37 hafta altı toplam preterm doğum yüzdelerinin karşılaştırılması ..... | 56 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                |                                                                    |
|----------------|--------------------------------------------------------------------|
| ACOG           | : The American College of Obstetricians and Gynecologists          |
| AFC            | : Antral follikül sayısı                                           |
| AMH            | : Antimüllerien hormon                                             |
| ART            | : Assisted Reproductive Technology                                 |
| ASRM           | : American Society for Reproductive Medicine                       |
| BPD            | : Brokopulmoner displazi                                           |
| ESHRE          | : European Society of Human Reproduction and Embryology            |
| IVF            | : In Vitro Fertilizasyon                                           |
| GDM            | : Gestasyonel Diabetes Mellitus                                    |
| GnRH           | : Gonatotropin Releasing Hormon                                    |
| E <sub>2</sub> | : Estradiol                                                        |
| FSH            | : Follikül Stimulan Hormon                                         |
| fFN            | : Fetal Fibronektin                                                |
| IUGG           | : İntrauterin Gelişme Geriliği                                     |
| ICSI           | : Intrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu                                |
| IVK            | : Intraventriküler Kanama                                          |
| KOH-IUI        | : Kontrollü Ovarian Hiperstimulus Sonrası İntrauterin İnseminasyon |
| LH             | : Luteinizan hormon                                                |
| hCG            | : İnsan Korionik Gonadotropini                                     |
| HELLP Sendromu | : Hemoliz, Eleveated Liver Enzymes, Low Platelets Sendromu         |
| OGTT           | : Oral Glukoz Tolerans Testi                                       |
| NEK            | : Nekrotizan Enterokolit                                           |
| PKOS           | : Polikistik Over Sendromu                                         |
| PVL            | : (Periventrikuler lökomalazi                                      |
| SGA            | : Small Gestasyonel Age(Gebelik yaşına göre küçük)                 |
| BFS            | : Biyofizik skor                                                   |
| UA             | : Umblikal arter                                                   |
| RDS            | : Respiratuar Distress Sendromu                                    |
| YÜT            | : Yardımcı Üreme Teknikleri                                        |
| VKİ            | : Vücut Kitle İndeksi                                              |
| WHO            | : World Health Organization                                        |

# 1. GİRİŞ

Toplumlarda değişen sosyal yapıyla birlikte infertilite servislerine başvuru yıllar içinde artmaktadır. Son 30 yılda 15-44 yaş arası kadınlarda infertilite insidansı artarak 2000 yılında %10.2' ye yükselmiştir (1). Yardımcı üreme teknikleri kullanılarak oluşan gebelikler; infertil çiftlerin özelliklerine, infertilite nedenine bağlı ek risk faktörlerine ve kullanılan yardımcı üreme tekniğinin özelliklerine bağlı olarak yüksek riskli gebelikler sınıfının önemli bir kısmını oluşturmaktadır, ancak bu özelliklerin kötü perinatal sonuçlar üzerindeki net etkisi bilinmemektedir (2).

Steptoe ve Edwards tarafından 1978 de İngiltere'de raporlanan IVF sonrası ilk doğumdan (Louise Brown) bu yana, birçok bilimsel makale IVF işleminin teknik yönleri ve IVF gebeliklerde perinatal sonuçlar ve çocukların gelişimi konularına değinmiştir. Preterm doğum, IUGG, preeklampsi, GDM ve dolayısıyla perinatal mortalite IVF gebeliklerde genel popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur (3).

Preterm doğum oranları bebek mortalitesine en büyük katkıyı yapmaktadır (4). 1985' te Avustralya IVF merkezlerinde preterm doğum prevalansı üzerine yapılan çalışmada preterm doğum oranı %19 olarak bulunmuştur. Bu genel toplum ortalamasından 3 kat daha yüksektir (5). Fransa'da yapılan çok merkezli başka bir çalışmada IVF gebeliklerde preterm doğum oranı genel toplum ortalamasına göre yüksek bulunmuştur (12, 2 vs.5, 6 %) (6). IVF gebeliklerdeki yüksek preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve perinatal mortalite oranlarının varlığı yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir (5-22)

15 çalışmayı içeren bir metaanaliz çalışmasında 12283 IVF ve 1.9 milyon spontan gebelik karşılaştırılmıştır (23). Perinatal mortalite, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve IUGG oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi (11, 18, 19), gestasyonel diyabet (25), preterm eylem, düşük doğum ağırlığı yine spontan gebeliklere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (10, 17, 21, 25-27).

Obstetrik sonuçlar ile IVF arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların çok büyük kısmında yüksek komplikasyon oranları gösterilmiştir. Ancak infertilite etiyolojisinin bu sonuçlar üzerinde etkisini araştıran yayın sayısı kısıtlıdır (28). Bu çalışmada;

infertilite etyolojilerine 6 gruba ayrılmış IVF sonrası tekil gebeliklerin, randomize olarak seçilmiş; tekrarlayan abortus, preterm eylem, preeklampsi, servikal yetmezlik gibi kötü obstetrik öyküsü ve özgeçmişinde kronik hastalık öyküsü gibi ek risk faktörü taşımayan spontan tekil gebeliklerle retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlandı. Adana ve Ankara Başkent Üniversitesi Hastaneleri Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gebelikleri takip edilen 990 infertil hasta etyolojilerine göre; anovulasyon, kötü over rezervi, erkek faktörü, açıklanamayan infertilite, endometriozis, tubal faktör olarak alt gruplara ayrıldı. Bu alt gruplar; anne yaşı, VKİ, doğumda gebelik yaşı, yenidoğan ağırlığı ve obstetrik sonuçlardan kolestaz, IUGG, preeklampsi, GDM, preterm doğum varlığı açısından 1046 kişilik kontrol grubuyla karşılaştırarak infertilite etyolosinin obstetrik sonuçlar üzerindeki etkisini bulmayı amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER PERİNATOLOJİ

### 2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Diyabet, gebeliğin en sık tıbbi komplikasyonudur. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM), gebelikte başlayan veya tanısı ilk kez gebelikte konulan karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanmaktadır (29).

GDM; gebelerin yaklaşık %3-5'inde saptanır, ancak bu oran topluma ve uygulanan teste göre %1-14 arasında değişebilir (30, 31).

Gebelikte görülen diyabet olgularının %88'i GDM olarak ortaya çıkar. GDM'nin anneyi ilgilendiren riskleri: preeklampsi gelişmesi, idrar yolu enfeksiyonu, sezaryen ile doğum oranında artış ve gelecekte Tip II diyabetes mellitus (DM) gelişme riski olarak özetlenebilir. Bebeği ilgilendiren riskleri ise: makrozomi, doğum travmaları, doğum sonrası hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilirübinemi, hiperviskozite, solunum zorluğu sendromu (RDS), ani bebek ölümü, ileri yaşlarda obezite, Tip II DM ve nörolojik-entellektüel sorunlar gelişebilmesidir (31, 32).

GDM'de komplikasyon gelişimine yol açan temel neden kan glukoz düzeylerinin düzenlenmesinin bozulmasıdır. GDM tanısı zamanında konularak, gebenin uygun şekilde izlenmesi halinde anne ve fetusa ait komplikasyonların önemli ölçüde azaldığı bilinmektedir (31').

GDM'nin tanı ve taramasının nasıl yapılması gerektiği konusunda halen görüş birliğine varılamamıştır. Önceleri diyabet taramasının tüm gebeleri kapsaması düşünülmüş, ancak daha sonra riskli gebelerin taranması ya da riskli gebeliklerde tarama testi uygulanmadan, doğrudan tanı testi yapılması uygun görülmüştür. Ancak, yalnız riskli gebelerin taranması ile GDM olgularının sadece %50'si tanınabilmektedir (33).

#### Tarama ve Tanı

##### Gebelikte Aşikar Diyabetin Tanısı:

Herhangi bir zamanda alınan kan şekeri düzeyi 200 mg/dL'nin üzerinde olan semptomatik (polidipsi, poliüri ve açıklanamayan kilo kaybı) olgularda veya açlık kan şekeri düzeyi  $\geq 126$  mg/dL saptandığında aşikar diyabet tanısı koyulur (35).

## Gestasyonel Diyabet Taraması:

Gebelikte diyabet taraması yapılmasının gerekli olup olmadığı, hangi hasta grubunda tarama yapılması gerektiği ve taramanın hangi yöntemle yapılacağı halen tartışmalıdır. 24. haftadan önce açlık hiperglisemisi saptanan GDM’li gebeliklerde prognoz aşikar diyabetli gebeliklere benzer olduğundan (36), erken gebelikte GDM tanısı alan gebeler geç gebelikte tanı konulanlardan daha yüksek risk altındadır (37). Bu nedenle erken tanı bu olgularda anahtar rol oynamaktadır. Erken gebelik döneminde açlık hiperglisemisi hemen daima değişmez bir şekilde aşikar diyabeti işaret etmektedir (38).

Tablo 2.1. Beşinci Uluslararası Gestasyonel Diabet Çalıştay Konferansı: Gestasyonel Diabet (GDM) Saptamada Risk Değerlendirmesine Göre Önerilen Tarama Stratejisi

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Düşük Risk:</b> Aşağıda gösterilenlerin tamamı varsa, rutin olarak kan glukoz testlerine gerek yoktur. <ul style="list-style-type: none"><li>• Düşük riskli ırksal veya etnik gruba ait</li><li>• Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü olmayan</li><li>• &lt; 25 yaş</li><li>• Gebelik öncesi ve gebelikte kilo alımı normal olan</li><li>• Anormal glukoz testi öyküsü olmayan</li><li>• Kötü obstetrik öykü bulunmayan olgular</li></ul>                                                                                                                                                                            |
| <b>Orta riskli olgular:</b> 24 ile 28. haftalar arasında aşağıdakilerden birini kullanarak kan glukoz testlerini uygula: <ul style="list-style-type: none"><li>• İki basamaklı işlem: 50 gr oral glukoz yükleme testinden sonra, yükleme testide eşik değer saptanırsa oral glukoz tolerans testi uygulanır.</li><li>• Tek basamaklı işlem: Tüm olgulara tanısal 100 gr oral glukoz tolerans testi yapılır.</li></ul>                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Yüksek riskli olgular:</b> Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası olduğunda yukarıda tanımlanan işlemleri kullanarak olanaklı olan en kısa sürede kan glukoz testlerini uygula: <ul style="list-style-type: none"><li>• Belirgin obezite (<math>VKİ &gt; 27 \text{ kg/m}^2</math>)</li><li>• Birinci derece akrabalarında diyabet öyküsü,</li></ul> Daha önceki gebeliğinde GDM, bozulmuş glukoz metabolizması veya glukozüri öyküsü. GDM tanısı koyulmazsa, kan glukoz testlerini 24.ve 28.haftalar arasında ya da hiperglisemiye gösteren semptom veya bulgularının olduğu herhangi bir zamanda testler tekrarlanmalıdır. |

Metzger ve arkadaşlarından uyarlanmıştır (2007). Amerikan diabet Birliği 2007:Diabet Bakımı Vol. 30 2007, 5251-5260.( WILLIAMS Obtetrik, sayfa 1107, 10. baskıdan alınmıştır)

Yakın geçmişte, fiyat ve etkinlik göz önüne alınarak, 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile tek aşamada hem tarama hem de tanının mümkün olup olmayacağı



tartışılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü, 2 saatlik 75 gr oral glukoz tolerans testini önermekte ve bu uygulama bazı Avrupa ülkelerinde kabul görmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise iki aşamalı test tercih edilmektedir (29, 30).

Günümüzde öneriler, evrensel taramanın yerine Tablo 1'de gösterilen kılavuzlar kullanılarak seçici tarama yapılmasıdır. Erken dönemde, glukoz intoleransı olup olmadığını bilinmeyen gebelerde tarama, 24 ve 28. haftaları arasında yapılmalıdır.

ACOG 2001 yılında yayınladığı bildirgede genel taramanın GDM taramasında en duyarlı yöntem olmasına rağmen, düşük riske sahip gebelerin testten daha az yarar göreceğini belirtmiştir (34).

Tarama programları iki şekilde yapılabilir:

**1- İki basamaklı tarama:** 50 gr oral glukoz yükleme testi yapılır, pozitif ise 100 gr oral glukoz tolerans testine geçilir.

**2- Tek basamaklı tarama:** 50 gr yükleme testi yapılmadan, doğrudan 100 gr testi uygulanır.

Genellikle iki basamaklı tarama kullanılmaktadır. Yüksek riskli olduğu bilinen olgularda tek basamaklı tarama uygulanabilir. Ülkemizde ise gebelere çoğunlukla genel tarama uygulanmaktadır.

GDM taramasında, 50 g OGTT'de açlık kan glukozunun  $\geq 126$  mg/dl olması veya 1. saatte kan glukozunun 140 mg/dl'nin üzerinde olması pozitif olarak kabul edilmektedir. Eşik değer 130 mg/dl olarak kabul edildiğinde tüm gebelerin %20-25'inde test pozitifliği gözlenir ve GDM'li olguların yaklaşık %90'ı belirlenir. Eşik değer 140 mg/dl olarak alındığında tüm gebelerin %14-18'inde test pozitif olmaktadır ve GDM'li olguların %80'i saptanmaktadır (WILLIAMS obstetrik sayfa 1106, 10.baskı).

### **Gestasyonel Diyabetin Tanı Kriterleri**

Gestasyonel diyabetin kesin tanısı için en uygun glukoz toleransı testinin hangisi olduğuna dair bir görüş birliği bulunmamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2 saatlik 75 gr oral glukoz tolerans testini önermekte ve bu yaklaşım Avrupa'da sık kullanılmaktadır (39). ABD'de standart yaklaşım bir gecelik açlık sonrası 100 gr OGTT'dir (32, 33, 40).

100 gr OGTT'nin aynı olguda bir hafta sonra tekrarlandığında, olguların %25'inde negatif sonuç verdiği öne sürülmektedir. Bu durum, ilk test yapılırken maternal strese bağlı olarak artan norepinefrinin glukoneogenetik etkisine bağlanmıştır (41).

Tablo 2.2. Uluslararası Beşinci Gestasyonel Diabet Çalıştay Konferansı:Oral Glukoz Tolerans Testine göre Gestasyonel Diabet Tanısı (a)

| <b>Oral Glukoz Yükleme</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaman 100 gr OGTT(b) 75 gr OGTT(b)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Açlık 95 mg/dl 95 mg/dl<br>1.saat 180 mg/dl 180 mg/dl<br>2.saat 155 mg/dl 155 mg/dl<br>3.saat 140 mg/dl                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| a) Test, en az 8 saat fakat 14 saatten daha uzun sürmeyen bir açlık ve en az 3 günlük kısıtlanmamış diyet(>150 gr karbonhidrat/gün) ve fiziksel aktiviteden sonra yapılmalıdır.Gebe oturur durumda olmalı ve test sırasında sigara içmemelidir.<br>b) Pozitif tanı için aşağıda gösterilen venöz plazma glukoz konsantrasyonlarının iki veya daha fazlası karşılanmalıdır. |

Metzger ve arkadaşlarının izniyle, 2007 (Williams Obstetrik, 2010, sayfa:1108) (42)

### **Maternal ve Fetal Etkiler**

Gestasyonel diyabetin kötü fetal sonuçlarına ilişkin görüşlerde önemli farklılaşmalar olmuştur. Aşikar diabetten farklı olarak, fetal anomali insidansı artmamıştır (36). Benzer şekilde, aşikar diabeti olan gebelerde fetal ölüm riski yüksek iken, diyetle tedavi edilen postprandiyal hiperglisemili gebelerde bu tehlike o kadar belirgin değildir (34, 43).

Yüksek açlık kan şekeri olan gebelerde, gebelik öncesi diyabeti olan gebelerdekine benzer şekilde açıklanamayan ölü doğum oranlar artmıştır (44). Amerikan Diyabet Birliği, gebeliğin son 4-8 haftasında, açlık hiperglisemisinin>105 mg/dl olmasının artmış fetal ölüm riski ile ilişkili olabileceği sonucuna varmıştır. Kötü maternal etkiler, hipertansiyon ve sezaryan sıklığında artıştır.

Diyabetik annelerin bebeklerinin omuz ve gövdelerinde, omuz distosisi ya da sezaryen doğum gereksinimine yol açan aşırı yağ birikimi vardır. Maternal hiperglisemi, fetal hiperinsülinemiye yol açarak doğumdan dakikalar sonra hipoglisemiye başlatabilir (45)

## 2.2: Preeklampsi

Hipertansif hastalıklar tüm gebeliklerin % 5 ile 10'unu komplike eder ve maternal morbidite ve mortalite oranlarına fazlasıyla katkıda bulunarak, kanama ve enfeksiyon ile birlikte ölüm triadını oluşturur.

Preeklampsinin, kullanılan diagnostik kriterler ve çalışılan popülasyona göre bildirilen insidansı % 2-7 arasında değişmektedir (46).

Preeklampsi olgularının çoğu (yaklaşık % 75) hafiftir, miyada yakın veya intrapartum ortaya çıkar, anne ve fetus açısından önemli bir risk oluşturmazlar (46). Preeklampsi genel anlamda ilk gebeliklerde ortaya çıkan bir hastalık olarak kabul edilmektedir (46). Preeklampsi riski, prekonsepsiyonel sperm ile karşılaşma süresi kısaltıkça artmaktadır (49). Preeklampsi gebeliğe neden olan bir erkeğin, başka bir kadın ile olan gebeliğinde de preeklampsi riski artmaktadır (49). Özellikle PCOS nedeni ile oluşan infertilite ve tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü preeklampsi riskini arttırmaktadır (50). Kırk yaş üzeri gebeliklerde, donör inseminasyonu veya oosit donasyonu sonucu oluşan gebeliklerde risk artmaktadır (46, 51-53). Maternal obezite ve artmış VKİ belirgin risk faktörüdür (54, 55). Pregestasyonel diyabet, kronik hipertansiyon, kronik böbrek hastalıkları, maternal enfeksiyonlar, kalıtsal trombofili, ailede preeklampsi öyküsü ve çoğul gebelikler preeklampsi riskini arttırmaktadır (56-58). Preeklampsi risk faktörleri tablo 3'de verilmiştir.

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra hipertansiyon ve proteinüri birlikteliği olarak tanımlanır (47). Ancak mevcut durum hipertansiyon ve proteinüriden çok daha öte, vücudun tüm sistemlerini ilgilendiren sistemik ve kompleks bir sendromdur. Anne ve fetus birlikte etkilenir; annede renal, hepatik, serebral ve koagülasyon sistemlerinde bozukluklara, fetusta ise gelişme geriliği, fetal distress, fetal ölüm ve erken doğuma neden olabilir (46). Hastalık tablosunu gebeliğin kendisi oluşturur. Kişi gebe değilken hasta değildir ve gebelik terminasyonu ile hastalık tablosu düzelir. Hastalığın oluşması için fetus (molar gebeliklerde de oluşabilir) ve uterus (abdominal gebeliklerde de oluşabilir) zorunlu değildir ancak plasenta zorunludur (48). Dolayısıyla preeklampsi, plasenta ve plasenta oluşumuna bağlı olarak gelişen bir gebelik patolojisidir.

Tablo 4'de gösterildiği gibi gebelikle komplike hipertansif hastalıkları Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı (NHBPEP) Çalışma Grubu, dört tip hipertansif hastalık tanımlamıştır.

- 1) Gestasyonel Hipertasyon
- 2) Preeklampsi ve Eklampsi Sendromu
- 3) Kronik Hipertansiyon Zemininde süperempoze preeklampsi sendromu
- 4) Kronik Hipertansiyon

Tablo 2.3. Preeklampsi için risk faktörleri

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Partner ile ilişkilendirilen risk faktörleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nulliparite / primipaternite</li><li>• Adölesan gebeliği</li><li>• Limitli sürede sperm maruziyeti</li><li>• Donor inseminasyonu / oosit donasyonu</li><li>• Başka bir kadında preeklampsi oluşturan erkek</li></ul>                                                                             |
| <b>Partner ile ilişkilendirilemeyen risk faktörleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü</li><li>• Yaş</li><li>• Gebelikler arası süre</li><li>• Aile öyküsü</li></ul>                                                                                                                                                                          |
| <b>Özgeçmiş</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kronik hipertansiyon ve renal hastalık</li><li>• Obezite, insulin rezistansı</li><li>• Düşük doğum ağırlığı</li><li>• Gestasyonel diabet, tip 1 diabet</li><li>• Faktor 5 mutasyonu, protein S eksikliği</li><li>• Antifosfolipit antikorları</li><li>• Hiperhomosisteinemi</li><li>• Orak hücreli anemi veya taşıyıcılığı</li></ul> |
| <b>Eksojen faktörler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sigara</li><li>• Stres, işe bağlı psikososyal gerginlik</li><li>• İntrauterin DES maruziyeti</li></ul>                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Gebeliğe Bağlı Risk Faktörleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Çoğul gebelik</li><li>• Yapısal konjenital anomaliler</li><li>• Hidrops fetalis</li><li>• Kromozomal anomaliler (trizomi 13- triploidi)</li><li>• Hidatiform mol</li></ul>                                                                                                                                     |

Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Kitabı, Prof.Dr.Ali Ayhan, 2.Baskı, sayfa 545.

Preeklampsia tanısını koymak için kullanılan tanı kriterleri sağlıklı nullipar olgu için çoğunlukla uygundur. Ancak bazı olgularda şiddetli gestasyonel hipertansiyon gelişmesi, hafif preeklampsiden daha yüksek maternal ve perinatal morbiditelere neden olur (62, 63). Ayrıca, HELLP Sendromu gelişen olguların % 10-15'in de ve eklampsia gelişen olguların % 38'de hipertansiyon veya proteinüri olmayabilir (63, 64).

Ödem, preeklampsinin erken ancak nonspesifik bir bulgusudur. Preeklampsie sıklıkla yaygın ödem eşlik eder, ancak tanı için gerekli değildir (59). Ödem % 35 normotansif gebelerde de görülebilir. Ancak bir haftada 2.25 kg ve üzerinde hızlı kilo artışı preeklampsia açısından uyarıcı bir belirtidir.

Kan basıncı ölçümleri ve spot idrar örneklerinin alınması arasındaki süre 7 günden fazla olmamalıdır (59, 60).

Tablo 2.4. Gebeliği Komplike Eden hipertansif Hastalıkların Tanısı

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gestasyonel Hipertansiyon</b><br>Gebelik sırasında ilk kez sistolik KB'nın >140 veya diastolik KB> 90 mmHg olması<br>KB postpartum 12. haftadan önce normale döner<br>Kesin tanı yalnızca postpartum konur<br>Preeklampsinin diğer belirti veya bulguları, örneğin epigastrik hassasiyet veya trombositopeni olabilir.                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Preeklampsia: Minimum Kriterler:</b><br>20.gebelik haftasından sonra KB>140/90 mmHg<br>Proteinüri>300 mg/24 saat veya >1+ dipstik<br><b>Preeklampsia açısından artmış kesinlik</b><br>KB>160/110 mmHg<br>Proteinüri 2.0 gr/24 saat veya >2+ dipstik<br>Serum kreatinin >1.2 mg/dl, daha önce yüksek olduğu bilinmiyorsa<br>Trombosit<100000/ml<br>Mikroanjiopatik hemoliz-LDH artışı<br>Artmış serum transaminaz düzeyleri-ALT veya AST<br>Persistan baş ağrısı veya diğer serebral ya da görme bozukluğu<br>Persistan epigastrik ağrı |
| <b>Eklampsia:</b><br>Preeklampşik bir gebelerde başka bir nedenle açıklanamayan konvülsiyonlar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsia(süperempoze preeklampsia)</b><br>Hipertansif bir gebelerde yeni başlayan proteinüri>300 mg/24 saat, fakat 20. gebelik haftasından önce proteinüri yoktur.<br>20.gebelik haftasından önce proteinüri ve hipertansiyonu olan gebelerde proteinüri veya kan basıncında ani artış veya trombosit sayısı<100.000/ml                                                                                                                                                                     |
| <b>Kronik Hipertansiyon</b><br>Gebelikten önce veya gestasyonel trofoblastik hastalığa bağlanamayan 20.gebelik haftasından önce KB>140/90 mmHg olması veya<br>İlk kez 20.gebelik haftasından sonra tanısı koyulan ve postpartum 12. haftadan sonra devam eden hipertansiyon                                                                                                                                                                                                                                                               |

Preeklampsia multisistemik bir patoloji olduğundan klinik olarak geniş bir spektrumda karşımıza çıkar. Anne ve fetus üzerindeki etkiler göz önüne alındığında preeklampsia "hafif" ve "şiddetli" olarak incelenir. Bu terminoloji hastalığın yönetiminde amaçları tanımlamak için kullanışlıdır.

Tablo 2.5. Gestasyonel Hipertansif Hastalıkların Ağırlığını Gösteren Belirteçler

| Anormallikler Hafif Ağır |          |           |
|--------------------------|----------|-----------|
| Diastolik Kan Basıncı    | <110mmHg | >110 mmHg |
| Sistolik Kan Basıncı     | <160mmHg | >160 mmHg |
| Proteinüri               | <2+      | >3+       |
| Baş Ağrısı               | Yok      | Var       |
| Görme Bozuklukları       | Yok      | Var       |
| Epigastrik Ağrı          | Yok      | Var       |
| Trombositopeni           | Yok      | Var       |
| Oligüri                  | Yok      | Var       |
| Konvülsiyon(eklampsia)   | Yok      | Var       |
| Serum Kreatinin          | Normal   | Artmış    |
| Serum Transaminaz        | Çok az   | Belirgin  |
| Fetal Büyüme Kısıtlılığı | Yok      | Bariz     |
| Akciğer Ödemi            | Yok      | Var       |

WILLIAMS Obstetrik, sayfa 708, 10.baskı

Son yıllarda preeklampsia, altta yatan patoloji de dikkate alınarak klinik bulguların ortaya çıkış haftasına göre erken (34 hafta öncesi) ve geç (34 hafta sonrası) gebelik haftalarında ortaya çıkan preeklampsia olarak da sınıflandırılmaktadır (65).

Tablo 2.6. Erken ve geç klinik bulgu veren preeklampsia olgularının özellikleri (65)

| Erken Geç                 |                                                 |                  |
|---------------------------|-------------------------------------------------|------------------|
| Klinik semptomlar         | < 34 hafta                                      | > 34 hafta       |
| Sıklık (%)                | 20                                              | 80               |
| Olumsuz sonuçlar          | Yüksek                                          | İhmal edilebilir |
| Fetal gelişim kısıtlılığı | Yüksek                                          | İhmal edilebilir |
| Aile öyküsü               | Var?                                            | Yok?             |
| Plasenta morfolojisi      | Anormal                                         | Normal           |
| Etyoloji                  | Plasental                                       | Maternal         |
| Risk faktörleri           | Aile hikâyesi Coğul gebelik<br>BMI Maternal yaş | Diabet           |

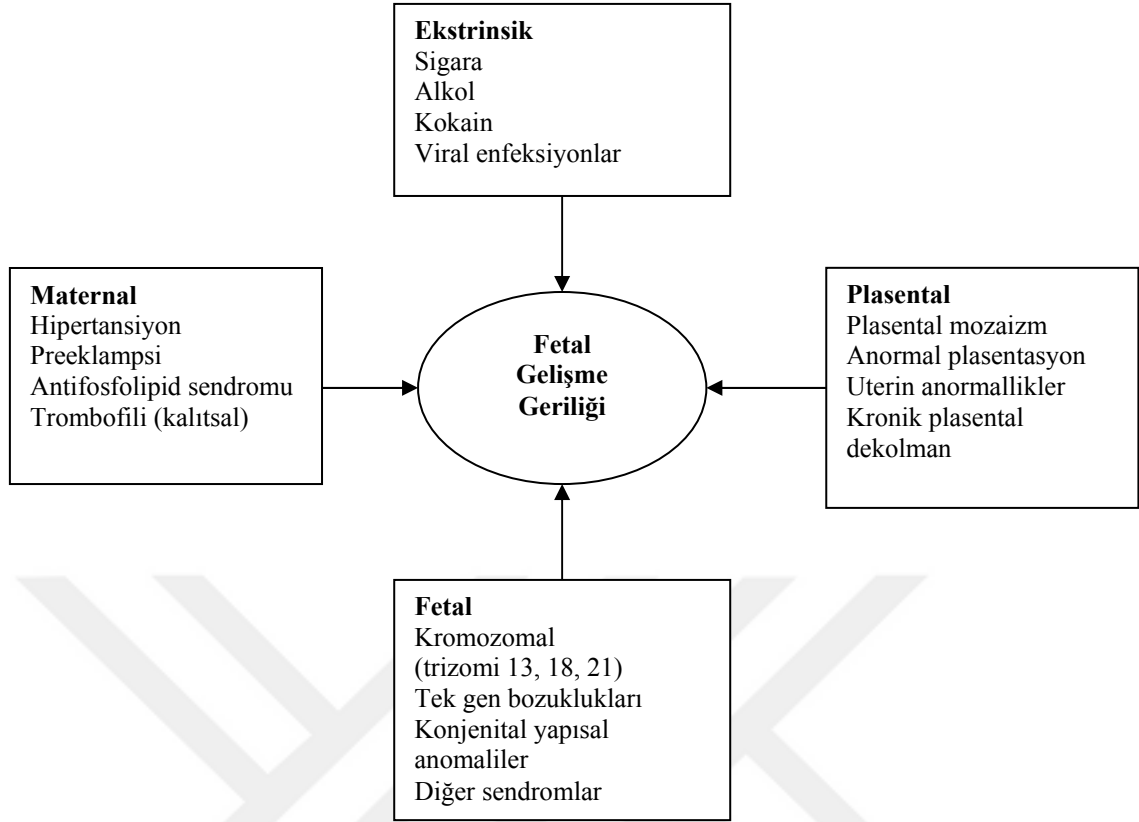
Preeklampside mevcut patoloji gebeliğin oluşmasından itibaren vardır, ancak klinik bulgular (hipertansiyon ve proteinüri) gebeliğin ilerleyen haftalarında ortaya çıkar. Altta yatan patoloji ne kadar ağır ise klinik bulguların ortaya çıkış haftası da o kadar erken olur. 32 haftadan önce gebelik terminasyonu yapılmak zorunda kalınan preeklampsisi olgularında maternal mortalite 20 kat daha yüksektir (66).

Ayrıca bu olgularda perinatal morbidite ve mortalite de doğum haftası ile yakından ilişkilidir ve 28 gestasyonel haftadan önceki doğumlarda oldukça yüksektir (67). Fetal gelişim kısıtlılığı da 34 gestasyonel haftadan önce doğurtulmak zorunda kalınan olgularda oldukça yüksektir (67). Buna karşılık 37 hafta ve üzerindeki gebelik haftalarında doğum yapan preeklampsisi olgularında fetal gelişim kısıtlılığı oranı çok düşüktür (67).

### **2.3: Intrauterin Gelişme Geriliği**

IUGG, gestasyonel yaşa göre fetal tahmini doğum ağırlığı 10. persantilin altında olan fetusları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Ancak bu tanımda farklılıklar mevcuttur. Büyüme spektrumunun alt ucunda bulunan yapısal küçük fetuslar (SGA) büyüme geriliği olan fetusların klinik özelliklerini taşımazlar (68). SGA 10. persantilin altında kalan bir istatistiksel grupta yer alan bebekleri işaret ederken, IUGG fetal büyümenin kısıtlanmasına sebep olan fizyopatolojik bir olayı belirtmektedir. Başka bir deyişle, SGA küçük kalmış bebeklerin matematiksel tanımı gibi görülürken, fetal büyüme geriliği tanımı anormal gelişimin klinik bulguları olan bebekler için kullanılmaktadır (69).Yapılan çalışmalarda SGA tanısı konulan bebeklerin. %25 ile % 60'ının annenin etnik grubu, paritesi, ağırlığı ve boyu göz önüne alındığında uygun olarak büyümüş oldukları sonucuna varıldı (70, 71). Fetal tahmini doğum ağırlığının gebelik yaşına göre 3. persantilin altında olduğu olgularda perinatal mortalite ve morbiditenin belirgin olarak arttığı bildirilmiştir (68, 69, 72). Bebeklerin %3-10 nunda büyüme kısıtlılığı olduğu tahmin edilmektedir.

IUGG ile ilişkili olduğu bilinen pek çok patoloji mevcuttur. Bu patolojiler maternal, fetal, plasental ve ekstrinsik faktörlerdir. Fetal büyüme geriliğinin esas sebepleri ve en yaygın ilişkili durumlar Şekil 2.1’de verilmiştir (73).



Şekil 2.1. Fetal büyüme geriliğinin esas sebepleri ve en yaygın ilişkili durumları (73)

İntaruterin gelişme geriliği ile ilgili risk faktörleri ise şu şekilde özetlenebilir (68').

- Yapısal olarak küçük anneler
- Yetersiz matenal beslenme
- Sosyal yoksunluk
- Maternal ve Fetal İnfeksiyonlar
- Konjenital Malformasyonlar
- Kromozomal Anöplodiler
- Kemik ve Kıkırdak Hastalıkları
- Teratojenik İlaçlar
- Kronik Damar Hastalıkları
- Böbrek Hastalıkları



- Pregestasyonel diabet
- Kronik Hipoksi: preeklampsi, kronik hipertansiyon, astım, sigara içme, yüksek irtifa
- Kalıtsal anemiler
- Plasenta ve kordon anomalileri: kronik plasenta dekolmanı, yaygın infarktüs, koryoanjioma, marjinal yada velamentöz kordon insersiyonu, sirkumvallat plasenta, plasenta previa, umbilikal arter trombozu
- İnfertilite
- Dış gebelik
- Antifosfolipid antikor sendromu
- Genetik
- Çoğul Fetus

SGA'lı fetus ile simetrik ve asimetrik IUGG'nin özellikleri Tablo 7'de gösterilmiştir (68).

Tablo 2.7. SGA'lı fetus ile simetrik ve asimetrik IUGG'nin özellikleri (68)

|                                        | <b>SGA</b>                       | <b>Simetrik IUGG</b>                                                                                  | <b>Asimetrik IUGG</b>                                                                                       |
|----------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sebepler                               | Yapısal küçük fetuslar           | Fetal enfeksiyon<br>İlaç, kimyasal madde maruziyeti<br>Kromozomal anomaliler<br>Konjenital anomaliler | Uteroplasental yetmezlik<br>(En sık sebep maternal vasküler hastalıklar)                                    |
| Anatomi                                | Normal                           | Genellikle anormal                                                                                    | Normal                                                                                                      |
| Amniotik sıvı volümü                   | Normal                           | Normal veya azalmış<br>(renal agenezi veya üretral obstruksiyon varlığında)                           | Azalmış                                                                                                     |
| Ek değerlendirme                       | Yok                              | Fetal karyotipleme                                                                                    | Fetal akciğer maturasyon testleri                                                                           |
| Fetal iyilik halinin değerlendirilmesi | Normal BPS<br>UA doppleri normal | BPS değişken UA doppleri normal                                                                       | BFS azalır, UA dopplerinde vasküler direnç bulguları oluşur.                                                |
| Takip veya doğum kararı                | Term                             | Etiyolojiye bağlıdır                                                                                  | BPS, doppler bulguları ve gestasyonel yaşa göre karar verilir. Fetal akciğer matürite testleri yardımcıdır. |

IUGG' li infantların iki klinik tipi mevcuttur:

1- Simetrik IUGG

2- Asimetrik IUGG

Simetrik büyüme geriliği iskelet sistemi, baş çevresi (BÇ), karın çevresi (KÇ) ölçümlerinin küçüklüğü ile karakterize olup fetal gelişimin intrinsik nedenlerle erken dönemde etkilenmesi sonucu gelişir. Bu nedenler arasında enfeksiyonlar, ilaç veya kimyasal ajanlara maruziyet, kromozomal anomaliler ve konjenital malformasyonlar yer alır. Fetal gelişim primer olarak hücre bölünmesi fazında gerçekleştiği için o dönemdeki etkilenme simetrik IUGG'ye yol açar (68).

Asimetrik büyüme geriliği gebeliğin geç dönemlerinde ekstrinsik nedenlerle yani fetal metabolizma için gerekli olan maddelerin sağlanamaması sonucu oluşur (70). Bu tipte KÇ karaciğerin normalin altında ölçüleri ve ciltaltı dokunun azlığı nedeniyle küçük ölçülürken, femur uzunluğu (FL) ve BÇ ölçümleri normaldir. Fetal metabolizma için gerekli madde geçişini kısıtlayan en sık sebepler gebeliğin hipertansif komplikasyonlarıdır (70). Bu komplikasyonlar azalmış uteroplental perfüzyon ve plasental infarktlardır. Trofoblastik yüzey alanı azaldığı için yeterli madde geçişi sağlanamaz. Bu genellikle hücre sayısından ziyade hücre boyutlarının arttığı fetal gelişim döneminde, gebeliğin geç dönemlerinde ortaya çıkar (71). Simetrik ve asimetrik IUGG sebeplerini ayırmak önemlidir. Erken dönemde simetrik IUGG tespiti zayıf prognozu gösterir. Tersine üçüncü trimestirde asimetrik IUGG teşhis edildiyse ve bu özellikle maternal hipertansiyon ile ilişkili ise dikkatli bir medikal yaklaşımla daha iyi prognoz elde edilebilir. Simetrik IUGG olan fetuslar daha ileriki dönemlerde eğer normal büyüme intervali gösterirlerse yapısal küçük fetuslar veya normal fetusları yakalayabilirler (72, 73).

### **Morbidite ve Mortalite:**

Fetal büyüme kısıtlılığı, anlamlı perinatal morbidite ve mortalite oranlarıyla ilişkilidir. Anormal nörolojik gelişimin prevalansını yanı sıra fetal ölüm, doğum asfiksisi, mekonyum aspirasyonu, neonatal hipoglisemi ve hipotermi prevalansı da artmıştır (74). Normal bebeklerle karşılaştırıldığında bir yıllık bebek mortalite hızının büyüme kısıtlılığı olan bebeklerde daha yüksek olduğunu bildirmiştir.

Büyüme kısıtlılığı olan fetusların doğum sonrası büyüme ve gelişmeleri, kısıtlılığın nedenine, süt çocukluluğu dönemindeki beslenme ve sosyal çevreye bağlıdır (75). Konjenital, viral, kromozomal ya da maternal yapısal nedenlerden dolayı büyüme kısıtlılığı olan bebekler, tipik olarak tüm yaşamları boyunca küçüktür. Büyüme kısıtlılığının nedeni plasental yetmezlik ise, etkilenen bebeklerde sıklıkla doğum sonrası büyüme hızlanır ve kalıtsal büyüme potansiyellerine yaklaşırlar (68).

#### **2.4: Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi**

Bu hastalık, aynı zamanda gebeliğin tekrarlayan sarılığı, kolestatik hepatosis ve ikterus gravidarum olarak da adlandırılır. Klinik olarak kaşıntı, ikter ya da her ikisi ile karakterizedir. Çoğul gebeliklerde daha sık meydana gelir (76). Belirgin genetik etkileşimleri vardır ve bu nedenle hastalığın insidansı toplumlara göre değişiklik gösterir. Örneğin, Kuzey Amerika'da nadirdir ve yaklaşık 500 ile 1000 gebelikte bir görülür. Sheiner ve arkadaşları(2006) tarafından İsrail'deki insidansı yaklaşık 400 de 1 olarak bildirilmiştir (77). İtalya'da insidansı %1; İsveç'te %1, 5; ve Şili'de %4'dür (78-80).

Obstetrik kolestazın nedeni bilinmemektedir, fakat genetik olarak duyarlı kadınlarda meydana gelme olasılığı daha fazladır. Etkilenen annelerde maternal plazma östrojen düzeylerinin düşük olduğunu bildirmişlerdir (81). Sülfatlanmış progesteron preperatlarının sekresyondaki azalmada rolü olabilir (82, 83). Bazı olgular hepatosellüler transport sistemini kontrol eden birkaç gendeki muasyon tanımlanmıştır (84, 85). Bir Örnek, progresif ailesel intrahepatik kolestazda bulunan multidrug rezistans 3 (MDR3) genindeki mutasyondur (86). Benzer şekilde bazı ilaçlar, safra asitlerinin kanaküler transportunu azaltarak hastalığın kötüleşmesine neden olurlar. Örneğin böbrek naklinden sonra azatioprin alan gebelerde intrahepatik kolestatik sarılık gözlemlendi (86').

Uyarıcı nedenler ne olursa olsun, safra asitleri tamamen temizlenemez ve plazmada birikirler. Total safra asit konsantrasyonu 10 ile 100 kat artabilir (87). Safra asitlerinin düzeyleri artmadan önce bile, ilişkili dislipidemi aşıkardır (88). Araştırmacılar, total kolesterol düzeylerinin normal gebeliklerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğunu ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerinin daha önce yükseldiğinin bulmuşlardır. Hiperbilirubinemi, konjuge

pigmentlerin retansiyonu sonucu oluşur, fakat total plazma konsantrasyonları nadir olarak 4-5 ng/dl'yi geçer. Alkalen fosfataz, genellikle normal gebeliklerde daha çok artar. Serum transaminaz düzeylerinde normal ya da orta derecede artış olabilir, fakat nadir olarak 250 U/L'yi geçer. Karaciğer biyopsisinde, hepatositlerde ve sentrilobiler alanlardaki kanaküllerde inflamasyon ve nekroz olmaksızın, safra tıkaçlarına bağlı hafif kolestaz bulguları görülmektedir, fakat sonraki gebeliklerde ya da östrojen içeren kontraseptif kullanımıyla tekrarlar.

Hastalık, genellikle ikinci trimesterde görülse de, kaşıntı gebeliğin geç dönemlerinde ortaya çıkar. Bazen erken dönemde bile ortaya çıkabilir (89). Ayak tabanlarını tutma eğiliminde olan yaygın kaşıntı gelişir. Kaşıntıya bağlı cilt değişiklikleri sıyrıklarla sınırlı kalmaktadır. Biyokimyasal testler başlangıçta anormal olabilir, fakat kaşıntı genellikle laboratuvar bulgularından yaklaşık 3 hafta hatta bazen aylar sonra ortaya çıkar (90). Gebelerin yaklaşık %10'unda sarılık gelişir.

Karaciğer enzimleri normal olduğunda, ayırıcı tanıda diğer cilt hastalıkları düşünülmektedir. Proteinüri ve kan basıncı değişikliklerinin olmaması, bulguların preeklampsi karaciğer hastalığına bağlı olma olasılığını dışlar. Sonografi, safra taşı ve buna bağlı safra tıkanıklığını dışlamak için gerekli olabilir. Kolestazda genellikle düşük serum transaminaz düzeyleri görüldüğü için, akut viral hepatit tanısı olasılık dışıdır. Tersine, asemptomatik kronik hepatit C, kolestazın insidnsında 20 kat artışla ilişkilidir (91, 92).

Kaşıntı, rahatsız edici olabilir ve artmış safra tuzları nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Antihistaminikler ve topikal yumuşatıcılar bir miktar rahatlama sağlayabilir. Birçok küçük kontrolsüz çalışmayı yeniden inceleyen bir derlemede, kolestiramin'in hastaların %50-70 inde yararlı olabileceğini hesaplamışlardır (93). Bu bileşik, yağda eriyen vitaminlerin emiliminin daha fazla azalmasına neden olur ve K vitamini eksikliğine yol açabilir. Fetal koagülopati gelişebilir ve intraranyal kanama ölü doğumlar bildirmişler (94, 95). Son olarak, opioid antagosti naltrekson'un kaşıntıyı önlemede plasebodan üstün olduğu bulunmuştur (96)..

Erken dönemde yayınlanan birçok makalede, kolestatik sarılığı olan olgularda çok fazla olumsuz gebelik sonucu tanımlanmıştır. Perinatal mortalite oranlarını arttırdığı ve yakın fetal izlemin mortaliteyi önleyip önlemediğiyle ilgili son yirmi yılda

elde edilen veriler belirsizdir. Normal kontrollerle, etkilenmiş 320 gebeliği karşılaştırmışlar ve mekonyumlu amniotik sıvı -%25'e karşılık %16- ve preterm doğum -%12'ye karşılık %4-oranlarının kolestazlı olgularda belirgin şekilde arttığını gözlemlemişlerdir (97). Yakın gebelik izleminde her iki grupta da perinatal mortalite oranlarının benzer olduğunu saptamışlardır. Kolestazı olan 70 gebeyi içeren prospektif bir başka çalışmada; haftalık amniyotik sıvı değerlendirmesi, diğer günlük antepartum fetal testler ve 37-38 haftada elektif doğum ile perinatal mortalitenin sıfır olduğunu bulmuşlardır (98). 693 İsveçli gebedeki sonuçları tanımlayan çalışmada; perinatal mortalite oranları hafifçe artmış, fakar ölüm total safra asit düzeylerinin >40 mmol/L ile karakterize ağır hastalığı olan annelerin bebekleriyle sınırlıdır (78). Yakın zamanda Sheinr ve arkadaşları (2006), 376 etkilenmiş gebeliği genel obstetrik popülasyonla karşılaştırdıklarında perinatal sonuçlarda fark saptamadıklarını bildirmişlerdir (99). Ancak, etkilenmiş gebelere doğum indüksiyonu ve sezaryen oranları anlamlı şekilde artmıştı (99). Son olarak, nonstres test ile öngörülemeyen iki ani fetal ölüm olgusu tanımlanmıştır (100).

Gorelik ve arkadaşları (2009), anormal miktarlardaki safra asitlerinin kardiyomiyozitlere girdikten sonra fetal kardiyak arrest'e neden olabileceğini ileri sürmüştür. Fetal miyozit kültürlerini kullanarak, safra transportunda rol oynayabilen birçok genin ekspresyonun göstermişlerdir (101).

## **2.5: Preterm Doğum**

Erken doğum; 20–37. gebelik haftaları arasında olan doğumdur (102). Tüm gebeliklerin %11'i preterm doğum ile sonlanmaktadır. En çok sekel ve ölüm 34. haftadan önce doğan yenidoğanlarda görülmektedir. Bu nedenle preterm doğumlar gebelik haftasına göre de gruplandırılmaktadır.

Tüm preterm doğumların yaklaşık % 75'i 34 ile 36. haftalar arasında doğan bebeklerdir. Geç preterm doğumların %80 'inin nedeni idiyopatik spontan preterm eylem veya erken membran rüptürüdür. Hipertansiyon veya plasental olaylar gibi komplikasyonlar olguların %20'sini kapsamaktadır (103).

Tüm doğumların %1'inden azı 27. gebelik haftasından önce olmaktadır (104). Gelişmiş ülkelerde anomalisiz neonatal ölümlerin %75'i erken doğumlara bağlı meydana gelmektedir(105).

Erken doğum oranları, nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte son 10 yıl içinde artış göstermiştir. Üremeye yardımcı tekniklerin yaygın kullanımı ve anne yaşındaki yükselme, bu bulgudan sorumlu tutulmaktadır. İkiz gebeliklerin yarısından fazlası, üçüz ve daha üzeri gebeliklerin ise %90'ı erken doğum ile sonlanmaktadır (106). Ayrıca in-vitro fertilizasyon ile gerçekleşmiş tekil gebelerde de erken doğum riskinin arttığı belirtilmektedir (107).

Fetal ve neonatal mortalite ve morbiditenin başlıca nedenlerinden biri olan preterm doğumlarda en sık görülen neonatal kısa dönem komplikasyonlar Respiratuar Distress Sendrom (RDS), intraventriküler kanama (İVK), Periventriküler lökomalazi (PVL), Nekrotizan Enterokolit (NEK), sepsis, Brokopulmoner displazi (BPD) ve uzun dönem komplikasyonları serebral palsi ile mental retardasyondur. Bu komplikasyonların görülme sıklığı gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ilişkilidir (108). Örneğin serebral palsi riski term canlı doğumlarda %0.2 iken preterm doğum sonrasında serebral palsi rölatif riski term bebeklerin 40 katıdır; 1000 g altında doğup yaşayan bebeklerde serebral palsi gelişme riski %8-10'dur. Bu bebeklerde mental gerilik ve görme bozukluklarının yanı sıra okul performanslarının da düşük olduğu saptanmıştır (109).

**Preterm Doğum Nedenleri:** Birleşik devletlerde preterm doğumun 4 ana nedeni vardır (109<sup>1</sup>).

1) Maternal veya fetal endikasyonlar nedeniyle doğum indüksiyonuyla gerçekleşen doğum veya bebeğin doğum eyleminden önce sezaryenle doğurtulması

2) Membran rüptürü olmaksızın spontan açıklanamayan preterm doğum eylemi

3) İdiopatik preterm prematür membran rüptürü

4) İkizler veya daha yüksek sayıda multifetal doğumlar

Preterm doğumların %3--35'i endikedir, %40-45 spontan preterm eyleme bağlıdır ve %30-35'i erken memebran rüptürünü izler (110).

Tıbbi ve obstetrik endikasyonlar içerisinde preeklampsi, fetal distress, ablasyon plasenta, plasenta previa, böbrek hastalıkları, Rh izoimmünizasyonu ve konjenital anomaliler en sık nedenlerdir (111).

Tablo 2.8. Preterm Doğum İçin Risk Faktörleri (112)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1- Çoğul gebelik<br>2- Uterin anomaliler<br>3- Servikal yetmezlik (Konizasyon, LETZ)<br>4- Enfeksiyon (Bakteriyal Vajinosis, Trichomonas, Clamidy, Gonokok, Ureoplasma)<br>5- Düşük sosyokültürel durum<br>6- Üriner Enfeksiyonlar<br>7- Yaş (<17 ve >35)<br>8- Irk<br>9- Polihidroamniyoz | 10- Plasenta previa<br>11- Uteroplasental yetmezlik<br>12- Gebelikte hipertansiyon ve plasenta dekolmanı<br>13- Maternal kalp ve böbrek hastalıkları<br>14-Myoma uteri<br>15- Koryoamniyonit<br>16- Erken doğum öyküsü<br>17- Diyabetes mellitus<br>18- Maternal ilaç, alkol ve sigara kullanımı |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Preterm doğum için risk faktörleri tablo 8'de verilmiştir (112)

Doğum eyleminden ve 37.haftadan önce membranların rüptüre olması olarak tanımlanan preterm erken membran rüptürü-intraamniotik enfeksiyonlarda dahil, bir dizi patolojik mekanizmadan kaynaklanabilir. Etkisi olan diğer faktörler; düşük sosyoekonomik durum, düşük vücut kitle indeksi-19, 8'den küçük, beslenme yetersizliği, sigara kullanımıdır. Erken membran rüptürü öyküsü olan kadınların bir sonraki gebelikleri sırasında rekürrens riski artmıştır (114).

Preterm eylem patogenezinde ise üzerinde durulan mekanizmalar; lokal progesteron azalması ve intrauterin kanama veya okült intrauterin enfeksiyona bağlı olarak oluşan erken desidual reaksiyondur (113).

### **Preterm Eylem Tanısı**

Preterm eylemin tanınması klinikte bazı zorluklar içerebilir. Tablo 2'de erken doğumun belirtileri sunulmuştur (114). “Suların gelmesi” dışındaki belirtiler özgün olmayıp tanı için ek değerlendirmelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Günümüzde erken doğum eyleminin tanısı servikal muayene, transvajinal ultrasonografi ve fetal kardiyotokografi veya manuel olarak uterin kasılmaların takibi gibi değerlendirmelerin bir arada kullanımına dayanmaktadır. Buna göre tanı ölçütleri şunlardan oluşmaktadır:

- 1- Gebelik haftası 20–37. haftaları arası olmalı
- 2- Yeterli güçte ve aralıkta kontraksiyon olmalı
- 3- Membran rüptürü olmalı veya membran rüptürü olmadan %80'den fazla servikal silinme ve 2 cm'den fazla servikal açıklık saptanmalı (115).

Tablo 2.9. Erken Doğum Belirtileri (114)

|                                 |                               |
|---------------------------------|-------------------------------|
| 1) Uterin kontraksiyonlar       | 4-Vaginal akıntıda ani artış, |
| 2-Pelvik, suprapubik bası hissi | kanama                        |
| 3-Bel ağrısı, uyluğa vuran ağrı | 5-Menstruel tarzda kramplar   |
|                                 | 6-Amnion sıvısı gelmesi       |

Preterm doğum riskini belirlemek için fetal fibronektin (fFN) ve transvajinal ultrasonografinin klinik olarak birbirini tamamlayabileceği düşünülmektedir. Servikal uzunluk <15 mm ise 32. haftadan önce doğum riski %50 olarak saptanmıştır (115) Yapılan çalışmalarda servikal sürüntüde fFN negatif (<50 ng/mL) olarak değerlendirilen ve transvajinal ultrasonografik servikal uzunluk ölçümü 20 mm üzerinde olan bir gebelikte takip eden 7 gün içinde doğum riski %1 olarak belirtilmiştir (115). Bu sayede, biyokimyasal belirteçlerin kullanımı ve serviksin sonografik değerlendirilmesi ile gerçek ve yalancı preterm eylemlerin çoğunu ayırt etmek mümkün olabilmektedir.



### 3. GENEL BİLGİLER

#### İNFERTİLİTE

Çiftlerin en az bir yıl süreyle, hiçbir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaksızın düzenli cinsel ilişkide bulunmalarına rağmen çocuk sahibi olamama durumudur. Sağlıklı genç çiftlerin yaklaşık % 85-90'ında ilk bir yıl içerisinde gebelik gerçekleşmektedir (116). Dolayısıyla infertilite genç çiftlerin % 10-15' ini ilgilendiren bir sorundur. Bir menstrüel siklusta gebe kalabilme olasılığına fekondabilite, bir siklusta canlı doğuma kadar gidebilecek gebelik oluşma olasılığına ise fekundite denir.

Fekundabilite fertilite potansiyeline sayısal baz oluşturması nedeni ile değerli ve bilimsel bir kavramdır. Ayrıca çeşitli fertilite tedavilerinin yeterliliğinin sayısal olarak tahmin edilebilmesini ve optimal tedavinin planlanmasını sağlar. Siklus fekunditesi insanlarda %20 civarındadır. Gebelik oranları ise; ilk 3 ayda % 57, ilk 6 ayda % 72, ilk 1 yıl % 85, 2. yıl% 93' tür (116). Daha önce hiç gebelik oluşmamışsa primer infertilite; canlı doğumla sonuçlansın ya da sonuçlanmasın, en az bir gebelik oluşmuşsa sekonder infertilite denir. Günümüzde yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesiyle infertil çiftlerin tedavi şansları artmış, bu yönde olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Doğru tedavi için infertiliteye neden olan sebepler iyi belirlenmeli ve nedene yönelik tedavi yapılmalıdır.

#### 3.1 İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

- 1 yıl veya daha uzun süreli korunmasız ilişkiye giren ve gebe kalamayan çiftler,
- Yaş faktörü (özellikle 35 yaş ve üstü),
- Yaştan bağımsız olarak infertilite süresi uzun olan çiftler,
- Düzensiz ya da az sıklıkta adet gören kadınlar,
- Pelvik infeksiyon ya da endometriozis hikayesi olan kadınlar,
- Semen analizi bozukluğu bilinen ya da şüphelenilen erkek hastalar infertilite değerlendirmesine alınmalıdır

##### *1) Anamnez*

**Yaş:** Kadında ilerleyen yaşla beraber over rezervi, overin gonadotropinlere verdiği cevap ve tedavi başarısı olumsuz etkilenir ve anöploidi oranı artar.

Çalışmalardan elde edilen bilgilere göre, doğurganlık kapasitesi 20-24 yaşları arasında en yüksek seviyesindedir. 30-32 yaşına kadar hafifçe azalan doğurganlık kapasitesi 32 yaşından sonra ivme kazanır. 40 yaşından sonra bu azalma iyice hızlanmıştır.

- 25-29 yaşlarında fertilitede azalma: %4-8
- 30-34 yaşlarında fertilitede azalma:%15-19
- 35-39 yaşlarında fertilitede azalma:%26-46
- 40-45 yaşlarında fertilitede azalma:%95 'dir (118).

Buna karşın erkekte ileri yaşla sperm parametreleri arasında böyle bir ilişki olmadığı görülmüştür (117).

**İnfertilite süresi:** Tedavi edilmemiş hastalarda spontan gebelik oluşumunda infertilite süresi majör bir faktördür. Bu hastalarda üreme sisteminde organik bir problem ya da germ hücrelerinde fonksiyonel bir sorun olabilir.

**Primer ya da sekonder olup olmadığı ve varsa önceki gebeliklere yönelik anamnezin alınması:** Daha önce termde gebeliği olanlarda genital organların intrauterin gelişim içinyeterli olabileceğini gösterebilir. Düşük, postpartum ve postoperatif komplikasyonlar kadın fertilitelerini engelleyebilir.

**Menstruasyon düzeni ve son adet tarihi:** Hipotalamus, hipofiz, overler ve endometrium aksının düzeni hakkında bilgi verir.

**Sistemik hastalık varlığının ve özellikle galaktore, hirsutismus gibi şikâyetlerin sorgulanması**

**Sigara ve alkol kullanımının sorgulanması:** Kadın ve erkek partnerin sigara içiciliği fekundabilitayı olumsuz etkilemektedir (119).

**Geçirilmiş enfeksiyon varlığı:** Sık geçirilen alt genital sistem enfeksiyonlarından, üst genital sistemi etkileyen komplike enfeksiyonların varlığı bilinmelidir.

**Geçirilmiş operasyon varlığı:** Operasyon sonrası oluşabilecek adhezyonlardan enfeksiyonlara kadar geniş bir yelpaze oluşturan problemler tedavi ve sonuçlarını etkileyebilir.

***Daha önce infertilite tedavisinin uygulanıp uygulanmadığı:*** Eğer uygulandı ise kullanılan ilaçlar, bunlara alınan cevap ve sonuçlarının sorgulanması tedavi şeklinin belirlenmesinde yardımcıdır.

## ***2) Fizik muayene***

- Tiroid muayenesi, galaktore ve hirsutismusun tespit edilmesi endokrin problemlerin açığa çıkarılmasına yardımcı olabilir.

- Rutin jinekolojik muayene organik ve anatomik bazı bozuklukların saptanmasını sağlar.

- Servikal kateterizasyon: Servikal os açıklığının ve serviks-fundus mesafesinin belirlenmesini sağlar.

- Pap smear alınması

- Direkt yayma ve taze preparatlar, servikal kültür, mikoplazma kültürü, servikal klamidya antijeni bakılması

## ***3) Ultrasonografi***

Uterus boyutu, kontür ve pozisyonu; myometriumun homojenitesi, myomatöz yapı varlığı ve bunların uterustaki yerleşimi, endometriumun kalınlığı, yapısı, siklus fazı ile uyumu, intrakaviter patoloji varlığı, overlerin ekojenitesi ve stromal yapısı, volümü, siklus dönemine göre dominant folikül veya korpus luteum varlığı, over içi ya da paraoveryan solid-kistik kitle varlığı hakkında bilgi verir.

## ***4) Laboratuvar incelemeleri***

**Hormonal testler:** Folikül stimulan hormon (FSH), Luteinizan hormon (LH), Östradiol (E2), Prolaktin, İnhibin-B, Serbest testosteron, 17-OH- progesteron, DHEA-S, Androstenedion

**Serolojik testler:** HBs Ag, Anti-HBs, Anti-HCV, Anti-HIV, Rubella IgG (ve/veya IgM), Toxoplasma IgG (ve/veya IgM)

**Hematolojik testler:** Kan grubu ve tam kan sayımı

## ***5) Endometrial biyopsi***

Luteal faz yetmezliği düşünülen olgularda kullanılır.

## **6) Histerosalpingografi**

Konjenital anomaliler, intrakaviter yer kaplayan lezyonlar, sineşiler ve tubal pasajdeğerlendirmesinde kullanılır.

## **7) Laparoskopi ve histeroskopi**

Erkek hastaların değerlendirilmesi primer olarak infertilite kliniklerindeki ekibin bir bireyi olması gereken Ürologlar tarafından yapılmalıdır. Erkek faktörünün varlığını belirlemek için gerekli değerlendirme anamnez, fizik muayene, başlangıçtaki laboratuvar inceleme (kan grubu, HBs Ag, Anti-HIV, Anti-HCV, total testosteron; gerekli görüldüğünde FSH, LH, prolaktin, periferik karyotip, Y delesyonu ve kistik fibrozis varlığının araştırılması) ve diğer invaziv girişimleri içerir (118-120).

## **Over Rezervinin Değerlendirilmesi**

İnfertilite tedavisinde tedavi şeklinin belirlenmesi ve başarı şansının önceden belirlenebilmesi için gamet hücrelerinin elde edildiği over ve testis kapasitelerinin tedavi öncesi belirlenmesi gereklidir. Erkekte yeterli bir spermiyogram ile çoğu zaman bu bilgiyi elde etmek mümkündür. Kadında ise eksojen hormonlarla sağlanacak olan uyarıya overlerin vereceği cevabın önceden belirlenmesi over rezervinin uygun şekilde değerlendirilmesiyle mümkündür. Bu değerlendirme tedavi seçimini ve sonuçlarını direkt olarak etkileyecektir.

### **1) Hormon düzeyleri**

Adet kanamasının 2. ya da 3. gününde alınan bazal değerler kullanılmaktadır.

-*FSH*: Over cevabı azaldıkça FSH'nin kan düzeyi artar. FSH'nin 10-15 mIU/ml üzerinde olduğu olgularda konvansiyonel over stimülasyonu ve YÜT uygulamalarında overin verdiği cevap azalmaktadır (116).

-*E<sub>2</sub>*: Yüksek östrojen değerleri over rezervinin kısıtlı olduğu yönünde uyarıcıdır. 3.gün estradiol düzeyinin yüksek olması ( 80 pg/ml'nin üzeri) düşük fekundabiliteyi gösterir (117).

-*Inhibin-B*: 45 pg/ml ve altında saptanan olgularda gebelik oranlarının düşük, iptal riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (120).

### **2) Klomifen sitrat challenge testi (CCCT)**

Siklusun 5 -9. günleri arasında 100 mg Klomifen sitrat verilir. Siklusun 3. ve 10. günlerinde FSH ölçülür. Bu ölçümlerde laboratuvar sınırlarını aşan bir değer bulunmuşsa test pozitif olarak değerlendirilir. Bu sınır genellikle 10-12 mIU/mL dir (118, 121).

### **3) GnRH analogu stimülasyon testi (GAST)**

İkinci ya da üçüncü günü verilen GnRH analoguna cevaben E2'deki değişim paternleri değerlendirilir. Diğer testlere göre üstünlüğü olmadığı belirlenmiştir (118).

### **4) Ultrasonografik ölçümler**

Antral folikül sayısı ile kadın yaşı, stimülasyon için kullanılan toplam ilaç miktarı, hCG günü toplam E<sub>2</sub> değeri, elde edilen toplam ve metafaz II oosit sayısı ve gebelik oranları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Antral folikül sayısına göre yapılan derecelendirme tedavi şeması ve ilaç dozları belirlemede yardımcıdır (118, 121). Doppler USG ile over kan akımının ölçülmesi folikül ve oosit sayısını tahmin etmede belirleyici olabilir(121).

### **5) Önceki tedavilere verilen cevap**

#### **Sperm Yeterliliğinin Değerlendirilmesi**

Anamnez ve fizik muayeneye ek olarak semen analizi etiyoloji ve yeterlilik konusunda bilgi verir. Semen örneği 3-5 günlük abstinens süresi sonunda tercihen mastürbasyon yöntemi ile alınır. İlk sperm örneği normal sınırlarda ise test tekrarlanmaz; aksi takdirde 6-12 hafta sonra ikinci bir örnek alınmalıdır (57).

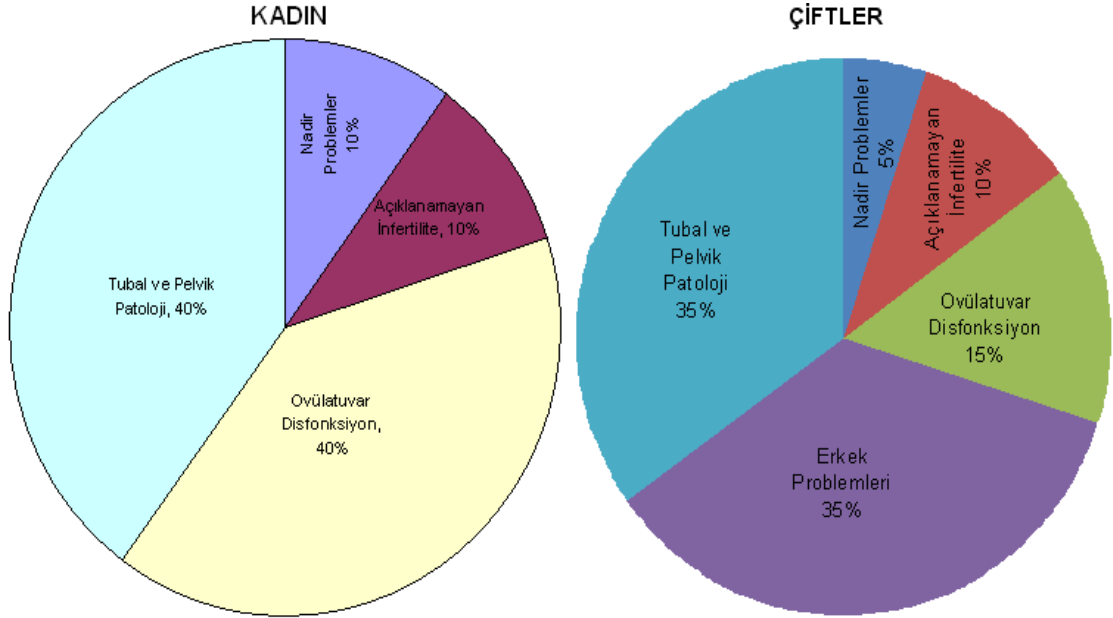
Semen değerlendirmesinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) nün önerdiği referans değerler tabloda verilmiştir (119, 120)

Tablo 3.1. Semen Parametreleri (119, 120)

|                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| -Hacim: 2 ml veya daha fazla                                                                                                                                                    |
| -pH: 7, 2 veya daha fazla                                                                                                                                                       |
| -Sperm konsantrasyonu: 20x10 <sup>6</sup> spermatozoa/ml veya daha fazla                                                                                                        |
| -Total sperm sayısı: 40x10 <sup>6</sup> spermatozoa/ejakülat veya daha fazla                                                                                                    |
| -Hareketlilik: ejakülasyondan sonra 60 dakika içinde %50 veya daha fazlası hareketli (grade a+b) veya %25 veya daha fazlası ilerleyici hareketliliğe sahip (grade a) ise normal |
| -Morfoloji: %30'dan fazlası normal morfolojide (Kruger kriterlerine göre >%14)                                                                                                  |
| -Vitalite: %75 veya daha fazlası canlı                                                                                                                                          |
| -Lökosit sayısı: 1x10 <sup>6</sup> 'dan daha az                                                                                                                                 |
| -İmmunobead testi: motil spermatozoaların %50'den azı immün taneciklere bağlı                                                                                                   |
| -MAR testi: motil spermatozoaların %50'den azında partiküller yapışık.                                                                                                          |

Bu referans değerlerinden farkları tanımlamak için kullanılan terminoloji herhangi bir nedensel ilişkiyi belirlemez:

### 3.2: İnfertilite Nedenleri



Şekil 3.1. İnfertilite Nedenleri (123¹)

İnfertilitenin sıklığı ve nedenleri bir toplumdan diğerine farklılık göstermektedir. Çiftlerin % 30-40'ında erkek, % 40-50'sinde ise kadın infertiliteden sorumludur. % 10-15 çiftte ise günümüzdeki mevcut standart tanısal testlerle izah edilemeyen (açıklanamayan infertilite) mevcuttur.

Tablo 3.2. İnfertilite nedenleri (123)

| İnfertilitenin Genel Nedenleri     | İnfertilitenin Kadına Bağlı Nedenleri |
|------------------------------------|---------------------------------------|
| 1-Tubal ve pelvik patoloji (%35)   | 1-Tubal ve pelvik patoloji (% 40)     |
| 2-Erkek faktörü (%35)              | 2-Ovulatuar disfonksiyon (% 40)       |
| 3-Ovulatuar Disfonksiyon (%15)     | 3-Açıklanamayan infertilite (% 10)    |
| 4-Açıklanamayan İnfertilite (% 10) | 4-Nadir problemler (% 10)             |
| 5-Nadir problemler (% 10)          |                                       |

### 3.2.1: Tubal faktör

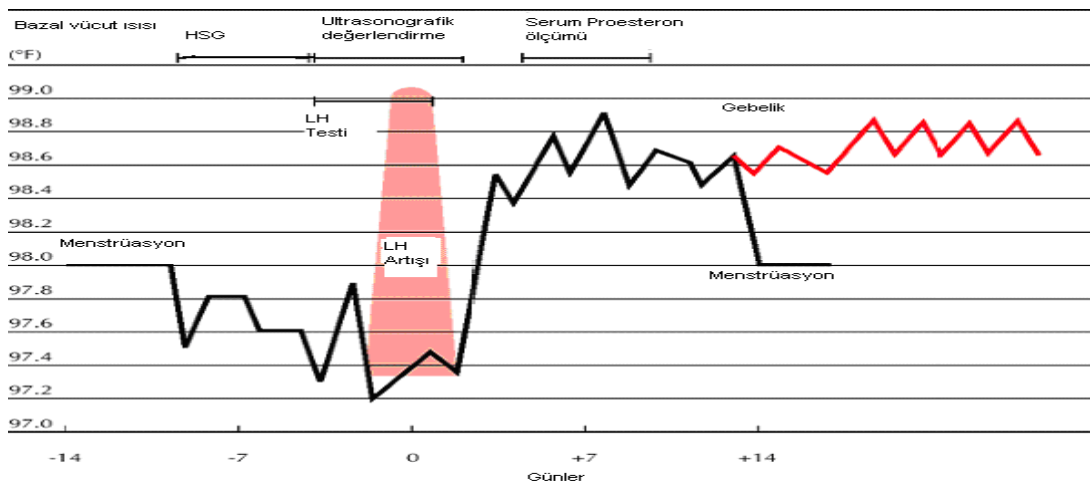
İnfertil çiftlerin yaklaşık %20'sinde tubal ya da peritoneal faktör sorumludur. Pelvik inflamatuvar hastalıklar, apandisit, septik abortus, önceki tubal cerrahi, pelvik enfeksiyona neden olan intrauterin araç kullanımı, klamidy trahomatis ile subklinik pelvik enfeksiyonlar tubal hastalığa katkıda bulunurlar. Tubal durumu değerlendirmek için en çok kullanılan testler HSG ve laparoskopidir. HSG'nin avantajı uterin kavite ile ilgili bilgi sağlaması ve peritoneal ortamı değiştirmek suretiyle fekundabiliteyi arttırabilmesidir. Dezavantajı ise prosedürün ağırlı olması ve adhezyonlar ya da endometriozis gibi peritoneal hastalıklar hakkında fikir vermemesidir. HSG'de proksimal tubal okluzyon görüldüğünde doğrulayıcı testler (selektif tubal kataterizasyon ya da laparoskopi) yapılma gereği vardır. Laparoskopinin HSG'ye üstünlüğü tubal hastalıkları tespit etmede daha sensitif ve spesifik olmasıdır. Laparoskopi ayrıca endometriozişi tespit edebilir ve saptanan anormalliklerin tedavisini sağlar. Cerrahi ile tedavi edilen hastaların kümülatif gebelik oranı %20 olup bunların %20 si ektopik gebeliktir (123). Buna karşın IVF, ICSI uygulanmış hastaların ilk tedavi siklusundaki gebelik %21 bulunmuştur (124).

Distal tubal hastalıkta hafif hasar veya minimal peritubal yapışıklık varlığında yaşı genç hastalarda, cerrahi denensede yardımcı üreme tekniği mutlaka uygulanmalıdır (125). Cerrahiye rağmen 1 yıl içerisinde gebe kalamayan olgularda, hastalığın ciddiyetinden bağımsız olarak yaşı ileri olan kadınlarda ve tekrarlayan distal tubal tıkanıklığı olan hastalarda yardımcı üreme tekniği tercih edilmelidir. Şiddetli distal tubal hastalığı olan kadınlarda IVF öncesi cerrahiden fayda görebilir. Uterin kavite ile bağlantısı olan hidrosalpinks varlığında (proximal açık distal tıkalı) IVF ile elde edilen gebelik ve canlı doğum oranları neredeyse yarı yarıya azaldığı gösterilmiştir (126). Hidrosalpinks sıvısı inflamatuvar karakterizedir ve embriyo ve endometriyuma toksik etki gösterebilir. IVF öncesi laparoskopik salpenjektomi yapılması IVF başarısını artırdığı görülmüştür (127). Proximal tubal tıkanıklık tanısı konulduktan sonra cerrahi denenebilir. Tubal cerrahi başarısızlığı durumunda, postoperatif 6-12 ay geçmesine rağmen gebelik oluşmamış ise IVF-ICSI denenmelidir. Hem proksimal hem de distal tubal hasar varsa cerrahi başarısı çok düşük olacağından IVF-ICSI en uygun yöntemdir.

### 3.2.2: Anovulasyon

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

- Hikaye: Düzenli aylık menstrasyon gören ve meme hassasiyeti ya da dismenore gibi siklik semptomları olan hastalar tipik olarak ovulatuardır.
- Bazal vücut ısı ölçümü: Yataktan kalkmadan önceki sabah vücut ısı ovulasyondan önce 36, 5' C'dan az olup, normal luteal fazda 36, 5 C'nin üzerinde olan ısı artışı 10 gün sürer. Progesteronun termojenik etkisi sonucu, vücut ısısında 0, 2-0, 3 °C artış izlenir.
- Mid luteal progesteron ölçümü: Orta luteal fazda 10 ng/ml olan progesteron seviyesi sekretuar fazdaki endometrial histoloji ile uyumludur. Progesteronun pulsatil karakterinden dolayı siklusun 20 -24 günleri arasında en az 3 örnekle serum progesteron tayini gerekir (128).
- USG: Dominant folikülün varlığı ve çatlamasının ultrasonografik olarak tespit edilmesi ovulasyonun olduğunu göstermektedir.
- LH: Seri LH ölçümlerinde LH yükselmesinin oluşması ovulatuar siklus olabileceğini gösterir.
- Bu bifazik patern hemen hemen her zaman ovulasyonla ilintilidir.



Şekil 3.2. Normal ovulatuar bir siklusta bazal vücut ısı grafiği (129<sup>1</sup>)



- Östron-3-glukuronidin seri ölçümleri dominant folikülün büyümesinin göstergesidir.
- Endometrial biyopsi: Biyopside sekretuar değişikliklerin gözlenmesi ovulasyonunun göstergesidir, ayrıca luteal faz progesteronun ve endometrial cevabın yeterliliği hakkında bilgi verir. İnvaziv bir girişim olduğundan luteal faz defekti ya da endometrial reseptivitede bozukluk düşünüldüğünde uygulanır (129).

Anovulasyon ve infertilite ile giden hastalıkların en sık görülenleri şunlardır:

WHO I hipogonadotrofik hipogonadizm (kilo ve vücut kompozisyonunda değişiklikler, stres, aşırı egzersiz, hipotalamusun infiltran hastalıkları, prolaktinoma, boş sella sendromu, sheehan sendromu, Cushing hastalığı, akromegali vb.)

WHO II ostrojenik ovulatuvar disfonksiyon [Polikistik over sendromu (PCOS) ]

WHO III hipergonadotrofik hipogonadizm (over yetmezliği)

Vücut kitle indeksi (VKİ), serum FSH, prolaktin, TSH ve gerektiğinde androjenlerin

ölçümü anovulasyonun spesifik nedenini anlamaya yönelik tetkiklerdir. Anovulatuvar hastalıkların tedavisi ile normal çiftlerin fekunditesine yakın sonuçlar alınabilir (0, 15- 0, 25) (129).

**Polikistik over sendromu: PKOS** doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur (130). Kronik anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS, multisistemik reproduktif, metabolik bir sendrom olarak tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinoma gibi uzun dönem sağlık riskleri taşır. Sendromun prevalansı yaklaşık % 6- 8 olarak bildirilmektedir. İlk kez 1935 yılında Stein Leventhal tarafından, yedi hastadan oluşan bir seride polikistik overler ve amenore birlikteliği şeklinde rapor edilmiştir (131). Günümüzde halen sendromun etyopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar süregelmektedir.

En yaygın olarak kullanılan tanı kriterleri, 1990 yılında National Institutes of Health Criteria (NIH) tarafından düzenlenmiş bir konferansta oluşturulmuştur (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. 1990 National Institutes of Health Criteria (NIH) tanı kriterleri (133, 134)

|                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Kronik anovulasyon ve                                                                                |
| 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi |

2003 yılında düzenlenen toplantıda NIH kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 3.4). Sendromun tanısı aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile koyulması önerilir (133, 134)

Tablo 3.4. 2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri (133, 134)

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| 1. Oligo-anovulasyon                                                |
| 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları           |
| 3. Polikistik overler ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi |

PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterin kanaması), hiperandrojenizm bulguları (hirsütizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkar (135). PKOS’de obezite sıklığı % 40-60 olarak bildirilmektedir.(130, 135)

Klinik bulguların PKOS düşündürdüğü olgularda tanı biyokimyasal ve ultrasonografik bulgularla desteklenmelidir. LH düzeylerinde ve LH/FSH oranında artış olabilir. Yaklaşık % 25-60 olguda hiperinsülinemi ve insülin direnci saptanabilir (136, 137) Ultrasonografik görüntülemelerde 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla folikül olması ve/veya artmış over volümü (>10ml) polikistik over olarak tanımlanır (133, 134). Bu bulguların tek overde olması yeterlidir.

PKOS’nin etyopatogenezi net olarak bilinmediği için günümüzde mevcut tedavi seçenekleri de genellikle semptomatiktir. Bu anlamda, tedavi hedefleri hiperandrojenizmin kontrol edilmesi, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanması şeklinde sıralanabilir.

### 3.2.3: Açıklanamayan infertilite

Açıklanamayan infertilite; infertilite nedenleri için yapılan tetkikler sonucunda herhangi bir neden saptanamaması olarak tanımlanır. İnsidansı, infertil popülasyondaki tanı kriterlerine bağlı olarak %10-30 arasında değişmektedir (138). Tanı, normal semen analizi, ovulasyonun objektif kanıtları, normal uterin kavite ve bilateral tubal açıklık olduğunda konulur.

Nedeni açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda laparoskopinin gerekliliği tartışmalıdır. Laparoskopi; tespit edilmemiş tuba faktör ve endometriozisin tanısını koyarak tedavi sağlayabilir veya nedeni açıklanamayan infertilite için yapılan ampirik tedavileri sınırlandırabilir. Bununla birlikte, normal HSG ve pelvik muayenesi olup tubal faktör için risk faktörü olmayan asemptomatik kadınlarda laparoskopi ek açıklayıcı bilgi vermeyecektir. Overleri tutan endometriomaların ve ilerlemiş endometriozisin infertiliteye etkisi kesinken orta düzeyde hastalığın etkisi kanıtlanmamıştır. Birçok kişi, infertilite değerlendirilmesinde tanısal laparoskopi yerine, folliküler fazda yapılacak transvajinal ultrasonografinin daha uygun olacağını belirtmektedir (138<sup>1</sup>)

Tablo 3.5. Açıklanamayan infertilite olası etyolojiler

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1) Antagonist servikal sekresyonlar</li><li>2) Erken embriyonel implantasyonda defektif endometrial reseptivite</li><li>3) Anormal tubal siliyal aktivite</li><li>4) Defektif ovum pick-up mekanizması</li><li>5) Luteinize unrüptüre follikül sendromu</li><li>6) Ek hormonal anormallikleri, örnek. Luteal faz defekti</li><li>7) Bozulmuş oosit ve/veya sperm fertilizasyon kapasitesi</li><li>8) Minimal veya orta düzeyde endometriozis</li><li>9) İmmünolojik faktörler</li><li>10) Bozulmuş peritoneal makrofaj aktivitesi</li><li>11) Bozulmuş peritoneal sıvı antioksidan fonksiyonu</li></ol> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Berek J.S. İnfertilite (In), Berek J.S: İnfertilite, Adashi E. Y, Hillard P.A Novak Jinekoloji, 14.baskı, sf:

Nedeni açıklanamayan infertilite, normal reproduktif etkinlik dağılımının alt sınırını veya standart değerlendirme methodologyla tanısı konulamayan sperm veya oosit fonksiyon anormallikleri, fertilizasyon, implantasyon veya embriyo gelişim

bozukluklarını içermektedir. Tedavi edilmemiş olanlarda siklus başına gebelik oranı %2-4 kadardır (139). Tedaviden bağımsız gebelik olasılıkları, artan kadın yaşı ve infertilite süresi ile ters orantılıdır (140, 141). Her ne kadar nedeni açıklanamayan infertil çiftlerin çoğu tedavi olmadan gebe kalabileceklersede yıllarla azalan gebe kalabilme oranları tedavi için başvurmalarını gerektirmektedir.

Açıklanamayan infertilite de IUI tedavisi 3-4 kez denenebilir. Gebelik oluşmazsa IVF-ICSI yöntemine geçilir. İleri kadın yaşında özellikle 38 yaş üzeri IUI uygulamaksızın direk IVF-ICSI yapılabilir (142).

### **3.2.4: Endometriozis**

Klinik olarak progresif bir hastalık olan endometriozis, endometrial dokunun, gland ve stroma olarak, uterus kavitesinin dışında yerleşmesine denir. En sık implantasyon yerleri, pelvik organlar ve periton olmakla birlikte, farklı doku ve organlarda da gözlenebilir.

Endometriozisin fekunditeyi gerçekten etkileyip etkilemediği ve eğer etkiliyor ise bunu hangi mekanizmalarla yaptığı henüz netliğe kavuşmamıştır. Son yıllarda elde edilen bulgular göstermektedir ki endometriozis ile ilişkili infertilitede esas olarak dört faktörün rolü vardır. Bunlar bozulmuş folikülogenez, azalmış fertilizasyon, immünolojik faktörler ve implantasyon defektleridir (143, 144).

Endometriozis prevalansı yüksek bir hastalıktır. Prevalans tahminleri tanı yöntemine, çalışmanın yapıldığı popülasyonun cerrahi vakalar veya genel popülasyon oluşuna ve endometriozisin tanımlanmasına göre değişmektedir. Tubal ligasyon yapılan asemptomatik kadınlarda endometriozis prevalansı % 2, 5-8 arasında bulunmuştur. Prevalansın infertilite nedeniyle laparoskopi yapılan popülasyonda % 30-70 arasında, pelvik ağrı nedeniyle yapılan laparoskopide ise % 4, 5-82 arasında değiştiği bildirilmektedir (145).

Subfertilitesi, dismenore, dispareni ve kronik ağrısı olan kadınlarda endometriozisten şüphelenilmelidir. Yine de endometriozis asemptomatik olabilir. Eğer ağrısız menstrüasyondan yıllar sonra başlayan dismenore varsa endometriozis düşünülmelidir. Dismenore, sıklıkla menstrüel kanamadan önce başlar ve menstrüel dönem boyunca devam eder. Ağrı çoğu zaman bilateraldir, yayılımı değişkendir. Bazı

kadınlarda yaygın endometriozis olmasına rağmen, ağrı az veya hiç olmayabilir. Bazende minimal endometriozisi olup, şiddetli ağrı tanımlayan hastalar görülebilir. Şiddetli pelvik ağrı, derin infiltrate endometriozis ile uyumludur (146). Endometriozisli hastalarda ağrıya neden olası mekanizma, lokal peritoneal enflamasyon, doku hasarı ile birlikte olan derin infiltrasyon, adhezyon formasyonu, fibrotik kalınlaşma ve endometriotik implantlarda menstrüel kanın birikimi ve dokuların fizyolojik hareketine bağlı ağrılı çekilmedir.(146, 147)

Doğal siklularda endometriozisin azalmış fertilizasyon oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (148). Endometriozis, sıklıkla anovulasyon, anormal foliküler gelişim, luteal yetmezlik, premenstrüel lekelenme (luteinized unruptured follicle sendromu), galaktore ve hiperprolaktinemi ile birlikte görülebilir. Kontrollü retrospektif çalışmalarda endometriozisin, normal spontan abortus oranı olan % 15-25 ile karşılaştırıldığında, % 40'a varan artmış spontan abortus oranı ile ilişkili olduğu görülmüştür.(148-152)

Endometriozisli birçok kadında klinik inceleme esnasında hiçbir anormallik saptanmaz. Vulva, vagen ve serviks, endometriozisin herhangi bir bulgusu yönünden incelenmelidir. Diğer endometriozis bulguları, uterosakral ligamentler üzerinde veya cul-de sac'ta nodülerite, rektovaginal septumda ağrılı şişme ve unilateral (kistik) ovaryen büyümedir (150). Daha ileri hastalıkta uterus sık olarak fiske, retroverttir, over ve fallop tüplerinin mobilitesi azalmıştır. Cul-de sac ve rektovaginal septumda derin infiltratif endometriozis (periton altında 5 mm'den daha derin) kanıtı menstruasyon sırasında araştırılmalıdır. Klinik incelemenin negatif sonuçları olabilir. Bu nedenle endometriozis tanısı laparoskopik olarak şüphelenilen lezyonlardan biyopsi ile her zaman konfirme edilmelidir (148). USG, Bilgisayarlı tomoğrafi, manyetik rezonans görüntüleme, ek ve doğrulayıcı bilgi sağlamada kullanılabilir, fakat primer tanı amacıyla kullanılmaz (151).

Günümüzde endometriozis ile ilişkili infertilitede cerrahi tedavi ve özellikle de laparoskopik cerrahi yaklaşım çok büyük önem kazanmıştır. Overler ve fallopian tüpler sıklıkla endometriozisten etkilenirler ve sonuçta tubo ovaryen ilişki bozulup ovumun tutulması ve transportu olumsuz etkilenir. Büyük boyutlardaki endometriomalar ovumun salınım ve tubalar tarafından tutulmasını engelliyecek kadar normal pelvik

anatomiye bozabilir. Dolayısıyla, endometriozisin neden olduğu bu tür mekanik (152) bozuklukların medikal tedaviye rezistan olduğunu düşünebiliriz. Metaanalizler de göstermektedir ki endometriozis ile ilişkili infertilitede cerrahi tedavi medikal tedaviye üstündür (153, 154).

Minimal (Evre-1, skor: 1-5) ve hafif endometriozis (Evre-2, skor: 6-15) lgularında endometriozis-infertilite ilişkisi tartışmalarla gitmekte ve farklı nedenler sorumlu tutulmaktadır. İleri evre endometriozis Evre-3: Orta, (skor 16-40) ve Evre-4: Ağır(skor>40) olgularında pelvik yapıyı mekanik olarak bozan ya da distorsiyone eden adezyonlar, fimbriyal distorsiyon, tubal daralma ya da oklüzyon (proksimal/distal tubal obstruksiyon) tubo-ovaryan motiliteyi ve ovumun yakalanmasını bloke ediyorsa subfertilite ile bağlantılıdır (156).

Genel olarak fertil olgular arasında % 5-10, infertil olgular arasında % 20-40 görülebildiği kabul edilir. Endometriozisli olguların % 30-50'sinde infertilite sorunu ile karşılaşılmaktadır (156).

Geleneksel olarak endometriozis kaynaklı infertilite sorunu olan hastalara yaklaşım prensiplerini bekleme tedavisi, tıbbi tedavi ya da ciddi vakalarda cerrahi oluşturur. Medikal tedavilerle ilgili yapılan randomize çalışmaların fertilite ile ilişkili sonuçları metaanalizler göstermektedir ki; bu ilaçlardan hiçbirinin diğeri bir ilaca ya da plaseboya üstünlüğü bulunmamaktadır(157-159).Endometriozis konusunda tam bir görüş birliğine varılmamış olmakla beraber değişik çalışmalar tarafından siklus başına gebelik oranlarının % 22-47 arasında olduğu bildirilmektedir (160).

Tablo 3.6. American Society for Reproductive Medicine Revised Classification of Endometriosis (155)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                   |                     |                |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|----------------|-----------|
| Patient's name _____ -- _____ Date _____<br>Stage I (minimal) — 1–5<br>Stage II (mild) — 6–15<br>Stage III (moderate) — 16–40 Laparoscopy _____ Laparotomy _____<br>_____ Photography _____ Stage IV (severe) — >40 Recommended treatment _____<br>Total..... Prognosis-- _____ |                                   |                     |                |           |
| Peritoneum                                                                                                                                                                                                                                                                      | Endometriosis                     | <1                  | cm 1–3 cm      | >3 cm     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Superficial                       | 1                   | 2              | 4         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Deep                              | 2                   | 4              | 6         |
| Ovary                                                                                                                                                                                                                                                                           | R Superficial                     | 1                   | 2              | 4         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Deep                              | 4                   | 16             | 20        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                 | L Superficial                     | 1                   | 4              | 4         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Deep                              | 4                   | 16             | 20        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Posterior cul-de-sac obliteration | Partial             | Complete       |           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                   | 4                   | 40             |           |
| Ovary                                                                                                                                                                                                                                                                           | Adhesions <1/3                    | Enclosure 1/3 – 2/3 | Enclosure >2/3 | Enclosure |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                 | R Filmy                           | 1                   | 2              | 2         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Dense                             | 4                   | 8              | 8         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                 | L Filmy                           | 1                   | 2              | 2         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Dense                             | 4                   | 8              | 8         |
| Tube                                                                                                                                                                                                                                                                            | R Filmy                           | 1                   | 2              | 2         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Dense                             | 4                   | 8              | 8         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                 | L Filmy                           | 1                   | 2              | 2         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Dense                             | 4                   | 8              | 8         |

Endometriosis progresif bir hastalık olarak görülür. Seri gözlemler sırasında altı aylık bir dönem sonunda detoriasyon (% 47), düzelme (% 30) ve eliminasyon (% 23) saptanmıştır (161). Bir başka çalışmada, 12 aylık dönemde, ilerleyen endometriosis % 64, düzelen % 27 ve değişmeden kalan olgu oranı % 9 olarak bulunmuştur (162). Gebelik sırasında endometriosis karakteristikleri değişkendir ve ilk trimesterde büyüme eğilimindedir. Fakat daha sonra regrese olur (163).

Minimal ve hafif endometriyozis varlığında tedavi seçenekleri bekleme tedavisi, cerrahi tedavi, ovulasyon indüksiyonu + IUI (İntra Uterin İnseminasyon), IVF olabilir. İleri evre endometriyozisde tedavi seçeneği cerrahi tedavi ve IVF'i içerir. İkisini karşılaştıran randomize klinik çalışma bulunmamaktadır. Şiddetli semptomları olan için cerrahi en iyi başlangıç tedavisidir. Cerrahi sonrası hastanın yaşı, cerrahi başarısı ve fertilitiyi etkileyen

ek faktör olup olmamasına göre IVF-ICSI uygulanabilir. İleri vre asemptomatik vakalara cerrahi ya da IVF-ICSI uygulanabilir.

### 3.2.5: Erkek Faktörü

Bir yıl içerisinde korunma olmaksızın yapılan normal cinsel ilişkiye rağmen gebe kalmayan çiftlerin oranı yaklaşık % 15 kadardır. Erkeğin bu durumdaki oranı saf olarak yaklaşık % 20 iken, kadın eş ile beraber ve açıklanamayan grup da içine alındığında bu oran % 50'lere varmaktadır (168).

Reprodüktif yaştaki erkeklerin % 6'sında infertilite problemi ortaya çıkmaktadır. Bu olguların yaklaşık % 90'ında da bozulmuş spermatogenez vardır. Normalde fertil bir erkekte günde 120 milyon adet sperm yapılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 7273 evli infertil çift üzerinde, infertilite nedenine göre yapılan bir çalışmada % 41 oranında kadın, % 24 oranında erkek, % 24 kadın ile erkek beraber ve % 11'inde de bir neden gösterilememiştir.(169)

Buradan da anlaşılacağı gibi evli infertil çiftlerin % 48'inde mutlaka erkek faktörü için içine girmektedir.

Dünya sağlık örgütünün 'infertil çiftlerin standardize edilmiş araştırma ve tanısı ile ilgili el kitabında erkek faktörünün etiyolojik grupları Tablo 3.7'de verilmiştir (168).

Tablo 3.7. Erkek infertilitesi etiyolojisi (168)

|                                        |                                   |
|----------------------------------------|-----------------------------------|
| 1) Seksüel /Ejakülatuar disfonksiyon   | 10) Aksesuar bezlerin enfeksiyonu |
| 2) İmmünolojik nedenler                | 11) Endokrin nedenler             |
| 3) Neden belirlenememiş grup           | 12) İdiopatik oligozoospermi      |
| 4) İzole seminal plazma anormallikleri | 13) İdiopatik astenozoospermi     |
| 5) İatrojenik nedenler                 | 14) İdiopatik teratozoospermi     |
| 6) Sistemik nedenler                   | 15) Obstruktif kriptozoospermi    |
| 7) Konjenital anomaliler               | 16) Obstruktif azoospermi         |
| 8) Akkiz testiküler hasar              | 17) İdiopatik azoospermi          |
| 9) Varikosel                           |                                   |



Semen analizi ile erkek faktöründen şüphelenilerek ek klinik ve biyokimyasal değerlendirmeye yönelinir. Konsantrasyon, motilite ve morfoloji özellikle önemlidir. Bu parametrelerden bir tanesi bozuksa, infertilite olasılığı 2-3 kat, iki tanesi bozuksa 5-7 kat, üçü de bozuksa 16 kat artar (169). Erkek infertilitesinin belli başlı nedenleri genital yaralanma, semen testis enfeksiyonları, genital trakt tıkanıklıkları, varikosel, yapısal genital sistem bozuklukları, endokrin ve metabolik bozukluklar, ilaç kullanımı ve psikiyatrik problemler olabilir. Erkek faktörü dışında sperm ve mukus ilişkisi de incelenmelidir. Östrojen servikal mukus salınımını artırır ve viskozitesini azaltır, servikal mukus berraklaşarak sperm geçişine izin verir. Progesteron ise viskoziteyi artırır. Post-koital test (Sims-Huhner) testi ile servikal faktör infertilitesi taranabilir. Sperm parametrelerinin değerlendirilmesi ile ilgili teimler Tablo 3.8'de verilmiştir (170)

Tablo 3.8. Sperm parametrelerinin değerlendirilmesi (170)

|                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
| - <i>Normozoospermi</i> : Referans değerlerle tanımlanan normal ejakülat            |
| - <i>Oligozoospermi</i> : Konsantrasyon için referans değerden daha düşük değer     |
| - <i>Asthenozoospermi</i> : Hareketlilik için referans değerden daha düşük değer    |
| - <i>Teratozoospermi</i> : Morfoloji için referans değerden daha düşük değer        |
| - <i>Oligoasthenoteratozoospermi</i> : Her üç değişkende olan bozukluğa işaret eder |
| - <i>Azoospermi</i> : Ejakülatta hiç spermatozoa olmaması                           |
| - <i>Aspermi</i> : Hiç ejakülat elde edilememesi                                    |

Total motil sperm sayısı 3 milyonun altında ise, ciddi oligoastenospermi veya teratospermi mevcutsa ICSI uygulanmalıdır. Azospermik hastalardan da testislerden sperm elde edilerek ICSI yapılabilir. Total sperm sayısı 10 milyonun üstünde ise intra uterin inseminasyonda iyi sonuçlar alınmaktadır. Ortalama 3-4 siklus IUI uygulamasına rağmen gebelik elde edilmemiş veya ileri bayan yaşı varsa IVF-ICSI uygulanmalıdır.

### 3.2.6: Kötü Over Rezervi

Menopoz başlangıcından 13 sene önce FSH yükselmeye başlar. FSH yükselmesi ile birlikte IVF'te folikül, yumurta, embriyo sayıları ile implantasyon oranları düşmeye, siklus iptal oranları artmaya başlar

Kötü Over Rezervi Tanımı:

- Artmış FSH seviyeleri

- Az matür folikül sayısı (2-5)
- hCG günü düşük E2 seviyeleri (300-660 pg/ml) (164)
- İleri maternal yaş veya anormal ovaryan rezerv test yokluğunda, maksimal stimülasyona rağmen iki kez kötü ovaryan yanıt oluşmuşsa bu hastalar “Kötü Ovaryan Rezerv” olarak tanımlanır (165)

Kötü Ovaryan Rezerv tanımındaki diğer parametreler ise şunlardır (167):

- İleri hasta yaşı
- Klomifen sitrat test’e kötü yanıt
- Başarısız GnRH analog stimülasyon testi
- En az bir IVF siklüs iptali
- Artmış kullanılan FSH dozu
- Uzamış stimülasyon süresi
- Kontrollü ovaryan hiperstimulusda (KOH) ’da uygun sayıda folikül elde edememek
- Tek dominant folikül, günlük doz > 300 IU, total doz > 3000 IU
- FSH/LH $\geq$  3, Basal İnhibin B < 45 pg/ml

Kötü ovaryan rezerv, ESHRE Consensus, Bolonya Kriterleri bu kriterlerin özetidir ve üç özellikten en az 2’si olmalıdır (167).

- 1) İleri kadın yaşı ( $\geq 40$ ) veya kötü ovaryan rezerv için diğer risk faktörleri
- 2) Önceki bir ( konvansiyonel stimülasyon protokolü ile  $\leq 3$  oosit)
- 3) Herhangi anormal ovaryan rezerv test (ör: antral follikül sayısı (AFC) < 5-7 veya antimüllerien hotmon (AMH) < 0.5-1.1 ng/ml

YÜT siklüslerinin % 9-26’sını kötü ovaryan rezerv sahibi olgular oluşturur.40 yaşın üzerinde oran % 50’dir.

#### 4. MATERİYAL METOD

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına(BÜTF KHDAD) 2003-2011 yılları arasında çocuk isteği ile başvuran, Intrastoplizmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) ile gebe kalan ve tekil gebelik olarak gebeliği devam eden 990 infertil hasta retrospektif olarak incelendi. Bu 990 hastanın dosyaları incelenerek infertilite nedenlerine göre;

- 1.Anovulasyon
- 2.Kötü over rezervi
- 3.Erkek faktör
- 4.Açıklanamayan infertilite
- 5.Endometriozis
- 6.Tubal faktör

olmak üzere altı gruba ayrıldı.

Kontrol grubu; BÜTF KHDAD'a 2003-2011 yılları arasında başvuran ve tüm antenatal takibi ve doğumu merkezimizde gerçekleştirilmiş tekil gebeler arasından seçildi. Bu gruba kronik hipertansiyon, kronik böbrek hastalıkları gibi kronik hastalıkları olan ve tekrarlayan gebelik kaybı, preterm doğum gibi kötü obstetrik öyküsü olan hastalar dâhil edilmedi. Kontrol grubu seçimi, bilgisayardan hasta dosyaları çift basamaklı sayılarla bitenler arasından seçildi.

İnfertilite tanısı; korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen bir yıl boyunca gebe kalmayan çiftlere konuldu. Anovulasyon tanısı için hastalar WHO sınıflanmasına göre 3 grupta sınıflandırıldı (171). Grup I Hipogonatropik Hipogonadizm tanısı olan hastalar: FSH ve östrojen düzeyleri düşük, prolaktin seviyeleri normaldi (171). Grup II Anovulasyon grubundaki hastalar; Polikistik Over Sendromu(PKOS) 'nu içermektedir. PKOS tanısı oligo-anovulasyon, hiperandrojenemi ( klinik/ biyokimyasal) ve usg'de pco görünümü (bir veya iki overde çapları 2-9 mm arasında değişen 12 veya daha fazla follikülün bulunması veya over volümünün 10 cm<sup>3</sup> üstünde olması) 3'lüsünden 2'sinin olması durumunda konuldu (172). Bu gruptaki hastalar; klomifen sitrat ile 3 kez ovulasyon indüksiyonu ve 2 kez kontrollü ovariyan hiperstimülasyon sonrası intrauterin inseminasyon (KOH-IUI) denenip gebelik elde edilememesi durumunda ICSI ile gebe

kalmış hastalardı. Grup 3 Ovarian Yetmezlik hastaları ise; amenore ve yüksek FSH konsantrasyonlu kadınları içerir (171). Bu gruptaki hastalar direkt olarak ICSI programına alınan hastalardı. Hiperprolaktinematik anovulasyonlu hastalar ise VI. grup olarak değerlendirildi (174). Bizim infertil hasta grubumuzda grup I ve VI hasta bulunmamaktadır.

Kötü over rezervi tanısı; European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) 'nin 2010 yılında yayınladığı Bolonya kriterlerindeki üç özellikten en az ikisinin var olması ile konuldu (167). Bu kriterler; ileri anne yaşı  $\geq 40$  veya kötü ovaryan rezerv için risk faktörü, daha önceki konvansiyonel stimülasyon protokolü ile  $\leq 3$  oosit elde edilmiş olması, herhangi bir anormal ovaryan rezerv testi (ör: Antral folikül sayısı  $< 5$  veya AMH  $< 1$  ng/ml) olmasıdır. İleri maternal yaş veya anormal ovaryan rezerv test yokluğunda, maksimal stimülasyona rağmen iki kez kötü ovaryan yanıt oluşmuşsa bu hastalar “Poor Responder-Kötü Ovaryan rezerv” olarak tanımlandı (167).

Erkek infertilitesi tanısı; seksüel disfonksiyon şikâyeti olan veya 15 gün aralıklarla uygun şekilde yapılmış 3 semen analizinde; hafif erkek faktörü (motil sperm sayısının 5-20 milyon/ ml arası), ciddi erkek faktörü (motil sperm sayısı 5 milyon/ml'den az) veya azospermik olan hastalara konuldu (174). Hafif erkek faktörü olan hastalarda; 2 kez KOH-IUI sonrası gebe kalamamış olması durumunda, ciddi erkek faktörlü veya azospermik olan erkekler direkt olarak ICSI programına alındı (175).

Açıklanamayan infertilite tanısı; normal semen analizi, ovulasyonun objektif kanıtları, normal uterin kavite ve bilateral tubal açıklığın gösterilmiş olmasına rağmen; 1 yıldır korunmasız düzenli cinsel ilişki sonrası çocuk sahibi olamayan çiftlere konuldu. Bu hastalar 2 yada 3 kez KOH-IUI denenmiş olmasına rağmen gebelik elde edilememesi durumunda ICSI programına alınıp, gebe kalan hastalardı (176).

Endometriozis tanısı; laparoskopi yapılan hastalarda endometriotik odakların makroskopik olarak izlenmesi ve ektopik endometrial gland ve stromanın histolojik olarak gösterilmesi ile konuldu. Bu hastalar American Society for Reproductive Medicine (ASRM) 'nin endometriozis sınıflamasına göre evrelendi (177). Endometriozis grubu; Evre 1-2 hastalarda 3-6 aylık spontan bekleme sonrası 2 kez KOH-IUI denemesi ile başarısız olan ve evre 3-4 hastalarda spontan bekleme veya in

vitro fertilizasyon için tedavi programına alınarak gebe kalmış hastalardan oluşmaktaydı. Bekleme kararına ve süresine hastaların tubal geçiş durumu ve yaşı göz önüne alınarak karar verildi.

Tubal faktör tanısı; pelvik inflamatuvar hastalık, septik abortus, rüptüre apandisit, tubal cerrahi veya ektopik gebelik öyküsü gibi tubal hasar olasılığı yüksek olan hastalarda; laparoskopide tubal geçişin gösterilememesiyle konuldu (178, 179).

Kontrol ve infertilite gruplarına son adet tarihine göre 20. gebelik haftasını tamamlamış veya 500 gram üzerinde doğum yapan gebeler dahil edilirken, büyük malformasyonlu fetus taşıyan gebeler dahil edilmedi.

Kendi merkezimizde doğum yapan hastaların dosyaları incelendi. Anne yaşı, gebeliğin başlangıcındaki vücut ağırlığı ve boyu, doğumda gebelik yaşı, yenidoğan ağırlığı, kolestaz, intrauterin büyüme geriliği(IUGG), preeklampsi, gestasyonel diyabet (GDM), preterm doğum (34 hafta altı, 34-37 hafta arası, 37 hafta altı) gibi gebelik komplikasyonlarının varlığı not edildi. Vücut kitle indeksi (VKİ) vücut ağırlığının, boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı. Doğumda gebelik yaşı ise son adet tarihinin ilk gününe göre hesaplandı.

Kolestaz tanısı; kaşıntı şikayeti ile başvuran veya herhangi bir nedenle bakılmış karaciğer transaminazlarında yükseklik tespit edilen gebede, safra asitleri yüksekliği olması ve sonografide safra taşı ve buna bağlı safra tıkanıklığının dışlanması durumunda konuldu (179<sup>1</sup>).

İntrauterin gelişme geriliği (IUGG) tanısı biyometrik ölçümlerden abdominal çevrenin (AC) 5. persentilden düşük olması ya da tahmini fetal ağırlığın (EFW) 10.persentilden düşük olması ile konuldu (180). Small for Gestasyonel Age -Yaşa Göre Küçük (SGA) yenidoğan tanısı; doğum haftası ve doğum ağırlığı hesaplanarak oluşturulmuş fetal büyüme eğrilerinde, doğumda gebelik haftası ve yenidoğan ağırlığı hesaplanarak 10.percentilin altında olan bebeklere konuldu. (181 ).

Preeklampsi tanısı için; 20. gebelik haftasından sonra kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg ve proteinüri ( $\geq 300$  mg/24 saat veya  $\geq +1$  dipstik protein) olması şartı arandı. Ayrıca 20. gebelik haftasından önce hipertansiyon tanısı olan ancak proteinürisi olmayıp proteinüri gelişen ve 20.gebelik haftasında önce hipertansiyonu ve proteinürisi olan ancak proteinüri veya kan basıncında ani artış veya trombosit sayısının  $\leq 100000/\mu\text{l}$

olduğu kronik hipertansiyon zemininde preeklampsisi gelişen gebelerde bu gruba dahil edildi (182).

Gestasyonel diyabet tanılı gebeler; ilk kez gebelik sırasında diyabet tanısı konulan veya diabeti başlayan gebelerdi. Taramada 50 gr oral glikoz tolerans testi (OGTT) kullanılarak; açlık kan glukozunun  $\geq 126$  mg/dl olması veya 1. saatte kan glukozunun 140 mg/dl'nin üzerinde olması durumunda 100 gr OGTT ile yapıldı. Açlık kan şekerinin  $\geq 95$  mg/dl, 1.saat kan şekerinin  $\geq 180$  mg/dl, 2.saat kan şekerinin  $\geq 155$  mg/dl ve 3.saat kan şekerinin  $\geq 140$  mg/dl olması ile gestasyonel diyabet tanısı konuldu (183).

Preterm doğum tanısı; 37.gebelik haftasından önce maternal veya fetal endikasyonlar nedeniyle doğum indüksiyonuyla gerçekleşen doğum veya bebeğin doğum eyleminden önce sezaryenle doğurtulması, membran rüptürü olmaksızın spontan açıklanamayan preterm doğum eylemi ve idiyopatik preterm prematür membran rüptürü sonrası olan doğumlarda konuldu (182<sup>1</sup>). Preterm doğum yapan gebeler 34 hafta öncesi erken preterm doğum, 34-37 hafta arası geç preterm doğum ve 37 hafta altı toplam preterm doğum olmak üzere 3 farklı grupta incelendi.

İlk trimester antenatal takip sonrası takiplerini dış merkezlerde devam ettiren hastalarımıza ise telefonla ulaşılarak gebelik sonuçları ve komplikasyonların varlığı sözel olarak öğrenildi. Bu sözel sorulara net cevaplar veremeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

### ***İstatistiksel metod***

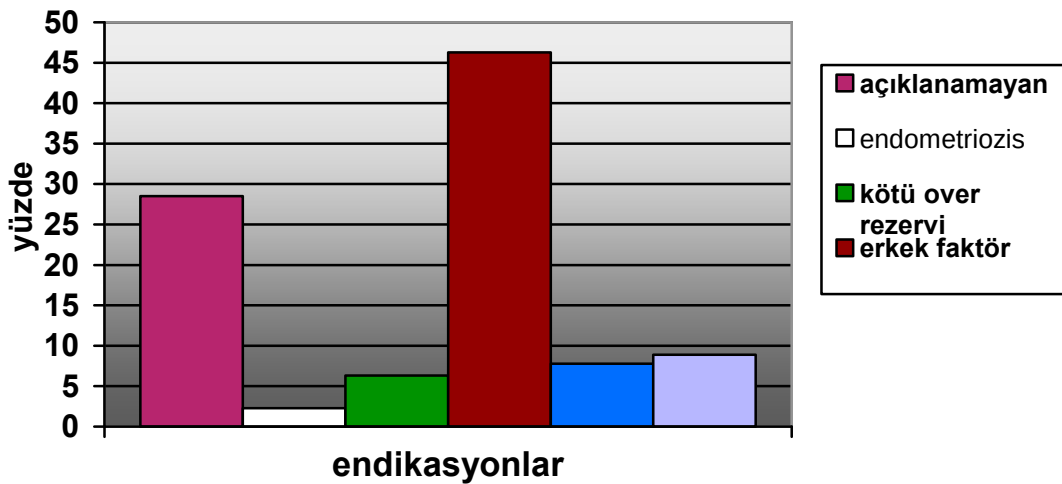
Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilerek, değişken sayısına göre normal dağılım gösteren parametreler için Tek Yönlü Varyansı Analizi (Oneway Anova) kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılıklar post-hoc test ile belirlendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

## 5. BULGULAR

Çalışmamızın kontrol grubunda toplam 1046, infertilite grubunda 990 hasta bulunmaktaydı. İnfertilite alt gruplarına baktığımızda; açıklanamayan infertilite grubunda 282(toplam infertil hasta grubunun %28, 5 i), endometriozis grubunda 23(%2, 3), kötü over rezervi grubunda 62(%6, 3), erkek infertilitesi grubunda 458 (%46, 3), tubal faktör grubunda 77 (%7, 8), anovülasyon grubunda 88(%8, 9) hasta bulunmaktaydı (Tablo 5.1, Şekil 5.1).

Tablo 5.1. Çalışmaya alınan hastaların infertilite alt gruplarına göre sayısal dağılımı

| ICSI Endikasyonu          | n   | %     |
|---------------------------|-----|-------|
| Erkek faktörü             | 458 | 46, 3 |
| Açıklanamayan infertilite | 282 | 28, 5 |
| Anovülasyon               | 88  | 8, 9  |
| Kötü over rezervi         | 62  | 6, 3  |
| Tubal Faktör              | 77  | 7, 8  |
| Endometriozis             | 23  | 2, 3  |
| Toplam                    | 990 | 100   |



Şekil 5.1. İnfertilite alt gruplarının sayısal dağılımının yüzdesel olarak karşılaştırılması

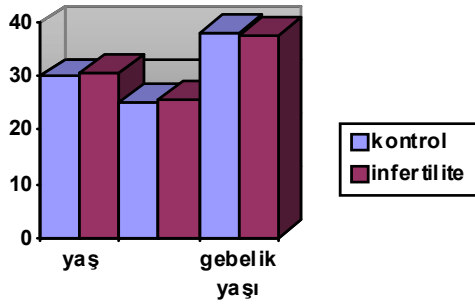
## DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Kontrol ve infertilite gruplarının demografik özellikleri Tablo 5.2; Şekil 5.2 ve Şekil 5.3’de verilmiştir.

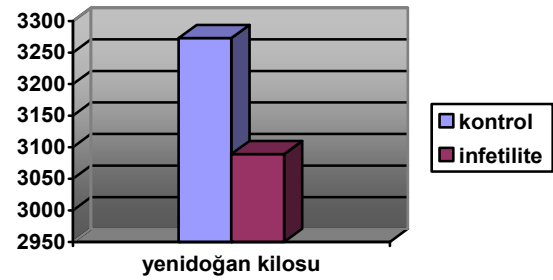
Tablo 5.2. Kontrol ve infertilite gruplarının demografik özellikleri

|                             | Kontrol |                |             | İnfertilite |                |             | p              |
|-----------------------------|---------|----------------|-------------|-------------|----------------|-------------|----------------|
|                             | N       | Ortalama       | Aralık      | N           | Ortalama       | Aralık      |                |
| Anne yaşı(yıl)              | 1046    | 29, 9±4, 7     | 17-50       | 986         | 30, 8±4, 7     | 19-45       | <b>0, 0001</b> |
| VKİ(kg/m2)                  | 1046    | 25, 2±3, 9     | 16, 9-39, 3 | 990         | 25, 7±4, 3     | 16, 7-40, 8 | <b>0, 045</b>  |
| Doğumda gebelik yaşı(hafta) | 1046    | 38, 2±1, 8     | 26, 6-42    | 990         | 37, 6±2, 2     | 24, 2-42, 5 | <b>0, 0001</b> |
| Yenidoğan ağırlığı(gram)    | 1046    | 3273, 6±545, 6 | 220-4870    | 990         | 3089, 7±628, 3 | 510-4510    | <b>0, 0001</b> |

İnfertilite ve kontrol gruplarının demografik özellikleri değerlendirildiğinde; infertilite grubunun yaş ortalaması daha yüksek (infertilite: 30, 8±4, 7 vs.kontrol: 29, 9±4, 7 hafta, p=0, 0001), vücut kitle indeksi daha yüksek (VKİ: 25, 7±4, 3 vs.kontrol: 25, 2±3, 9 hafta, p=0, 045), doğumda gebelik yaşı daha düşük (infertilite:37, 6±2, 2 vs. kontrol:38, 2±1, 8 hafta, p=0, 0001), yenidoğan ağırlık ortalaması daha düşük (yenidoğan ağırlığı: 3089, 7±628, 3 vs.kontrol: 3273, 6±545, 6 gram, p=0, 0001) bulundu. Anne yaşı, VKİ, doğumda gebelik yaşı ve yenidoğan ağırlığı açısından gruplar arasında fark bulundu (p<0, 05).



Şekil 5.2. Kontrol ve infertilite gruplarının demografik özellikleri karşılaştırılması



Şekil 5.3. Kontrol ve infertilite gruplarında yenidoğan kilolarının karşılaştırılması



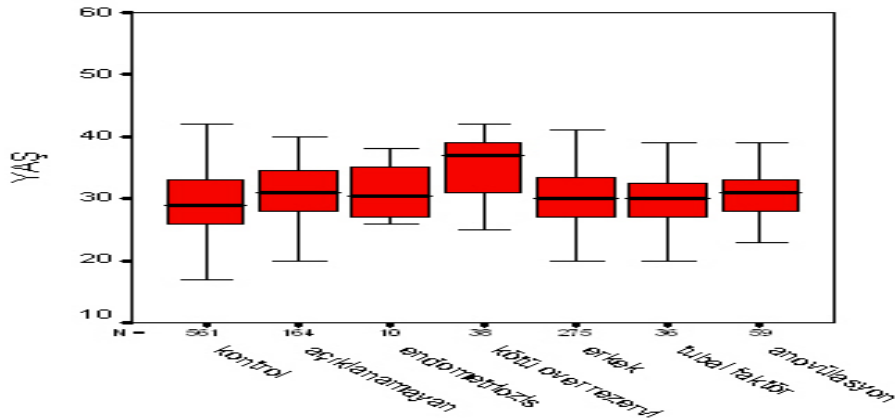
### Kontrol ve İnfertilite Alt Gruplarının Demografik Özellikleri

Kontrol ve infertilite alt gruplarının anne yaşı özellikleri Tablo 5.3 ve Şekil 5.4'de verilmiştir.

Tablo 5.3. Kontrol ve infertilite alt gruplarının anne yaşı dağılımının özellikleri

|                       |                              | N    | Ort±SS     | Ortalama<br>için %95 GA |              | Min-<br>Max | P       | p*             |
|-----------------------|------------------------------|------|------------|-------------------------|--------------|-------------|---------|----------------|
|                       |                              |      |            | Alt<br>limit            | Üst<br>limit |             |         |                |
| Anne<br>Yaşı<br>(yıl) | Kontrol                      | 1046 | 29, 9±4, 7 | 29, 6                   | 30, 2        | 17-50       | 0, 0001 | Ref.           |
|                       | Açıklanamayan<br>İnfertilite | 281  | 31, 1±4, 6 | 30, 6                   | 31, 7        | 20-40       |         | <b>0, 002</b>  |
|                       | Endometriozis                | 22   | 31, 1±3, 9 | 29, 4                   | 32, 9        | 25-38       |         | 0, 881         |
|                       | Kötü Over Rezervi            | 61   | 36, 0±4, 5 | 34, 8                   | 37, 1        | 25-45       |         | <b>0, 0001</b> |
|                       | Erkek Faktör                 | 457  | 30, 1±4, 7 | 29, 7                   | 30, 6        | 19-41       |         | 0, 973         |
|                       | Tubal Faktör                 | 77   | 30, 7±4, 4 | 29, 7                   | 31, 7        | 20-40       |         | 0, 779         |
|                       | Anovülasyon                  | 88   | 30, 5±4, 2 | 29, 7                   | 31, 4        | 22-39       |         | 0, 873         |

Grupların anne yaş ortalamaları birbirlerinden farklı bulundu ( $p=0, 0001$ ). Açıklanamayan infertilite (açıklanamayan infertilite yaş:31, 1±4, 6 vs. kontrol:29, 9±4, 7,  $p=0, 002$ ) ve kötü over rezervi alt gruplarında (kötü over rezervi anne yaşı:36, 0±4, 5 vs. kontrol:29, 9±4, 7  $p=0, 0001$  anne yaşı, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Endometriozis, erkek faktör, tubal faktör ve anovülasyon alt gruplarının anne yaş ortalamalarını kontrol grubuna göre karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı



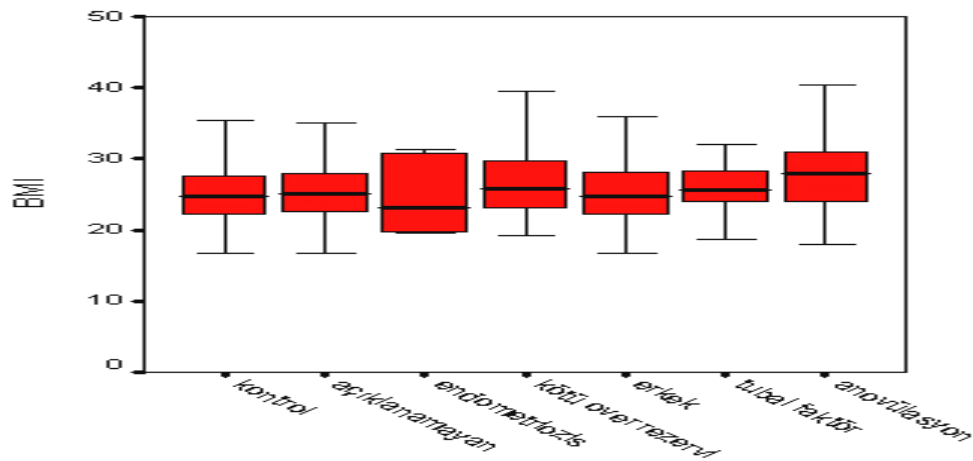
Şekil 5.4. Kontrol ve infertilite alt gruplarının anne yaşı dağılımı

Kontrol ve infertilite alt gruplarının vücut kitle indekslerinin dağılımının özellikleri Tablo 5.4 ve Şekil 5.5’de verilmiştir.

Tablo 5.4. Kontrol ve infertilite alt gruplarının vücut kitle indekslerinin dağılımının özellikleri

|                                                |                   | N   | Ort±SS     | Ortalama için %95<br>GA |           | Min-Max     |         |                |
|------------------------------------------------|-------------------|-----|------------|-------------------------|-----------|-------------|---------|----------------|
|                                                |                   |     |            | Alt<br>limit            | Üst limit |             | p       | p*             |
| <b>Vücut<br/>Kitle<br/>İndeksi<br/>(Kg/m2)</b> | Kontrol           | 561 | 25, 2±3, 9 | 24, 9                   | 25, 5     | 16, 7-39, 3 | 0, 0001 | Ref.           |
|                                                | Açıklanamayan     | 164 | 25, 4±4, 2 | 24, 8                   | 26, 1     | 16, 8-40, 8 |         | 0, 998         |
|                                                | Endometriozis     | 10  | 22, 8±9, 3 | 16, 2                   | 29, 5     | 0, 0-31, 4  |         | 0, 999         |
|                                                | Kötü Over Rezervi | 38  | 26, 2±4, 0 | 25, 0                   | 27, 7     | 19, 1-39, 6 |         | 0, 770         |
|                                                | Erkek Faktör      | 275 | 25, 4±4, 2 | 24, 9                   | 25, 9     | 16, 8-36    |         | 1, 000         |
|                                                | Tubal Faktör      | 36  | 25, 7±4, 7 | 24, 1                   | 27, 2     | 16, 7-36, 1 |         | 0, 973         |
|                                                | Anovülasyon       | 59  | 27, 9±5, 1 | 26, 6                   | 29, 2     | 18, 0-40, 4 |         | <b>0, 0001</b> |

Grupların VKİ dağılımları birbirlerinden farklı bulundu ( $p=0, 0001$ ). Kontrol grubuna göre infertilite alt gruplarının vücut kitle indeksleri (VKİ) ortalamalarını karşılaştırdığımızda sadece anovülasyon alt grubunun VKİ ortalamasının kontrole göre daha yüksek (anovülasyon grubu VKİ:  $27.9\pm5.1$  vs.kontrol;  $25.2\pm3.9$ ,  $p=0, 0001$ ) olduğu bulundu.



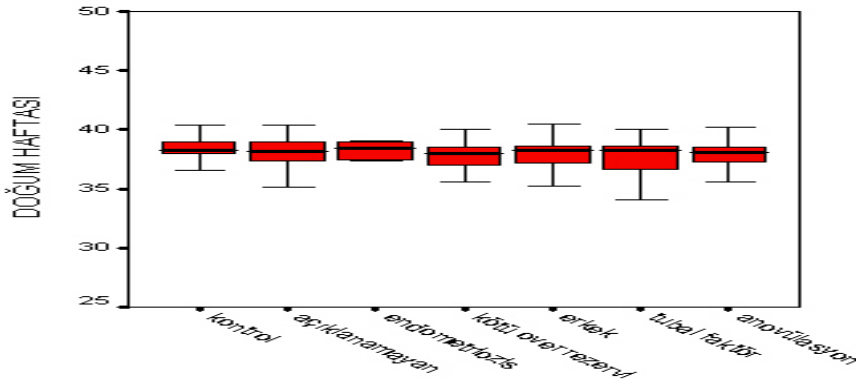
Şekil 5.5. Kontrol ve infertilite alt gruplarının vücut kitle indekslerinin dağılımı

Kontrol ve infertilite alt gruplarının doğumda gebelik yaşı özellikleri Tablo 5.5 ve Şekil 5.6'da verilmiştir.

Tablo 5.5. Kontrol ve infertilite alt gruplarının doğumda gebelik yaşı özelliklerinin karşılaştırılması

|                                     |                    | N    | Ort±SS     | Ortalama için %95 GA |           | Min-Max     | p       | p*             |
|-------------------------------------|--------------------|------|------------|----------------------|-----------|-------------|---------|----------------|
|                                     |                    |      |            | Alt limit            | Üst limit |             |         |                |
| <b>Doğumda gebelik yaşı (hafta)</b> | Kontrol            | 1046 | 38, 2±1, 9 | 38, 1                | 38, 4     | 26, 6-42    | 0, 0001 |                |
|                                     | Açıklanamayan inf. | 282  | 37, 8±1, 8 | 37, 6                | 38, 0     | 24, 5-40, 4 |         | <b>0, 027</b>  |
|                                     | Endometriozis      | 23   | 38, 1±1, 4 | 37, 5                | 38, 7     | 33, 0-39, 6 |         | 0, 999         |
|                                     | Kötü Over Rezervi  | 62   | 37, 4±2, 0 | 36, 9                | 37, 9     | 28, 0-41    |         | <b>0, 031</b>  |
|                                     | Erkek Faktör       | 458  | 37, 6±2, 4 | 37, 4                | 37, 8     | 24, 2-42, 2 |         | <b>0, 0001</b> |
|                                     | Tubal Faktör       | 77   | 37, 6±2, 3 | 37, 0                | 38, 1     | 28, 4-40    |         | 0, 070         |
|                                     | Anovülasyon        | 88   | 37, 3±2, 7 | 36, 7                | 37, 9     | 25-41       |         | <b>0, 0001</b> |

Grupların doğumda gebelik yaşı ortalamaları birbirlerinden farklı bulundu ( $p=0, 0001$ ). Kontrol grubuna göre infertilite alt gruplarının doğumda gebelik yaşı ortalamalarını karşılaştırdığımızda; Açıklanamayan infertilite (açıklanamayan infertilite doğumda gebelik yaşı: 37, 8±1, 8 vs. kontrol:38, 2±1, 9,  $p=0, 027$ ), kötü over rezervi (kötü over rezervi doğumda gebelik yaşı: 37, 4±2, 0 vs.kontrol:38, 2±1, 9,  $p=0, 031$ ), erkek faktör(erkek faktör doğumda gebelik yaşı:37, 6±2, 4 vs.kontrol:38, 2±1, 9,  $p=0, 0001$ ) ve anovülasyon gruplarının (anovülasyon doğumda gebelik yaşı: 37, 3±2, 7 vs. kontrol:38, 2±1, 9,  $p=0, 0001$ ) doğumdaki gebelik yaşı ortalamaları kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptandı. Kontrol grubunun doğumdaki gebelik yaşı ortalaması 38, 2±1, 9 idi. Endometriozis ile tubal faktör alt gruplarının doğumdaki gebelik yaşlarını, kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmadı.



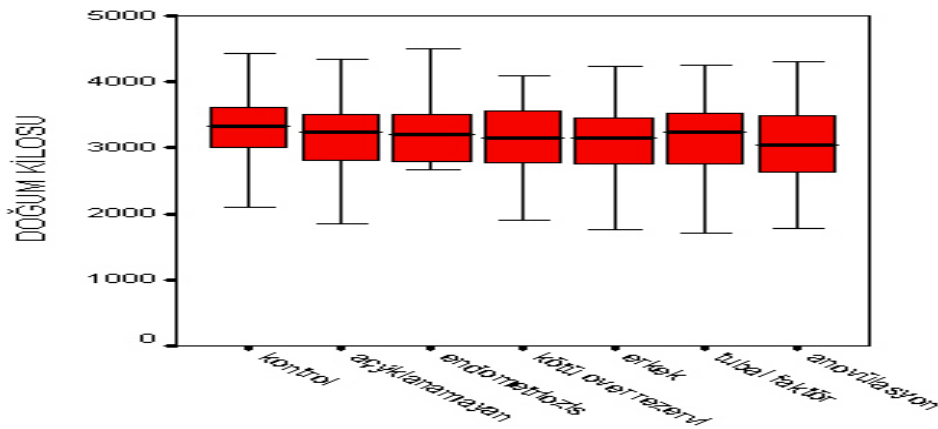
Şekil 5.6. Kontrol ve infertilite alt gruplarının doğumdaki gebelik yaşı ortalamalarının karşılaştırılması

Kontrol ve infertilite alt gruplarının yenidoğan ağırlıkları ortalamalarının özellikleri Tablo 5.6 ve Şekil 5.7’de verilmiştir.

Tablo 5.6. Kontrol ve infertilite alt gruplarının yenidoğan ağırlıkları ortalamalarının karşılaştırılması

|                                          |                  | N    | Ort±SS         | Ortalama için %95<br>GA |              | Min-Max   |         |                |
|------------------------------------------|------------------|------|----------------|-------------------------|--------------|-----------|---------|----------------|
|                                          |                  |      |                | Alt<br>limit            | Üst<br>limit |           | p       | p*             |
| <b>Yenidoğan<br/>ağırlığı<br/>(gram)</b> | Kontrol          | 1046 | 3273, 6±545, 6 | 3240, 5                 | 3306, 7      | 2200-4870 | 0, 0001 | Ref.           |
|                                          | Açıklanamayan    | 282  | 3146, 5±565, 6 | 3080, 3                 | 3212, 8      | 710-4380  |         | <b>0, 022</b>  |
|                                          | Endometriozis    | 23   | 3273, 5±458, 9 | 3075, 0                 | 3471, 9      | 2670-4510 |         | 1, 000         |
|                                          | Kötü OverRezervi | 62   | 3048, 2±679, 3 | 2875, 7                 | 3220, 7      | 510-4100  |         | 0, 052         |
|                                          | Erkek Faktör     | 458  | 3057, 2±640, 5 | 2998, 4                 | 3116, 0      | 550-4500  |         | <b>0, 0001</b> |
|                                          | Tubal Faktör     | 77   | 3123, 1±711, 4 | 2961, 7                 | 3284, 6      | 640-4260  |         | , 312          |
|                                          | Anovülasyon      | 88   | 3029, 1±672, 3 | 2886, 6                 | 3171, 5      | 750-4300  |         | <b>0, 003</b>  |

Grupların yenidoğan ağırlıklarının ortalamaları birbirlerinden farklı bulundu ( $p=0, 0001$ ). Açıklanamayan infertilite (açıklanamayan infertilite:  $3146.5 \pm 565.6$  gram vs. kontrol:  $3273.6 \pm 545, 6$  gram,  $p=0, 022$ ), erkek faktör (erkek faktör:  $3057.2 \pm 640.5$  gram vs. kontrol:  $3273.6 \pm 545.6$  gram,  $p=0, 0001$ ) ve anovülasyon (anovülasyon:  $3029.1 \pm 672.3$  gram vs. kontrol:  $3273, 6 \pm 545, 6$  gram,  $p=0, 003$ ) alt gruplarının yenidoğan ağırlıkları ortalamaları kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptandı. Endometriozis, kötü over rezervi, tubal faktör alt gruplarının yenidoğan ağırlıklarının ortalamaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.



Şekil 5.7. Kontrol ve infertilite alt gruplarının yenidoğan ağırlıklarının ortalamalarının karşılaştırılması

## OBSTETRİK SONUÇLAR

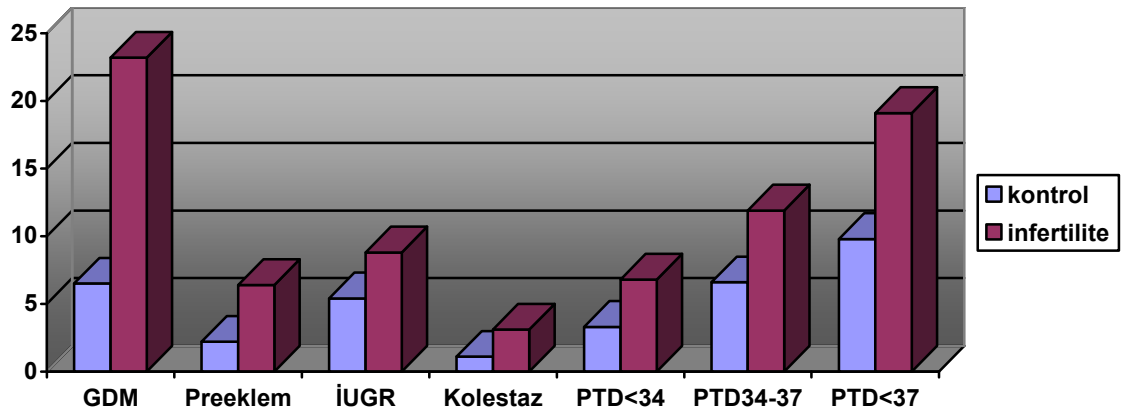
Kontrol ve infertilite gruplarının obstetrik sonuçları Tablo 5.7 ve Şekil 5.8’de verilmiştir.

Tablo 5.7. Kontrol ve infertilite gruplarının obstetrik sonuçlarının karşılaştırılması

|                      | GDM         | Preeklampsi | IUGG      | Kolestaz  | PTD<34    | PTD 34-37   | PTD<37      |
|----------------------|-------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-------------|-------------|
| Kontrol<br>n=1046    | 68(%6, 5)   | 23(%2, 2)   | 56(%5, 4) | 11(%1, 1) | 35(%3, 3) | 69(%6, 6)   | 103(%9, 8)  |
| İnfertilite<br>n=990 | 230(%23, 2) | 63(%6, 4)   | 87(%8, 8) | 31(%3, 1) | 67(%6, 8) | 118(%11, 9) | 189(%19, 1) |
| p                    | 0,0001      | 0,0001      | 0,002     | 0,001     | 0,0001    | 0,0001      | 0,0001      |

(IUGG: intrauterin gelişme kısıtlılığı, PTD:preterm doğum)

İnfertilite grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; GDM, preeklampsi, IUGG, kolestaz, 34 hafta altı preterm doğum, 34 ve 37 hafta arası preterm doğum ve 37 hafta altı toplam preterm doğum oranları daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Bu grupları kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda; GDM (infertilite:230 (%23, 2) vs. kontrol:68 (%6, 8),  $p=0,0001$ ), preeklampsi (infertilite:63 (%6, 4) vs. kontrol: 23 (%2, 2),  $p=0,0001$ ), IUGG (infertilite:87(%8, 8) vs.kontrol:56(%5, 4),  $p=0,002$ ), kolestaz (infertilite:31(%3, 1) vs.kontrol:11(%1, 1),  $p=0,001$ ), 34 hafta altı preterm doğum (infertilite:67(%6, 8) vs.kontrol: 35(%3, 3),  $p=0,0001$ ), 34-37 hafta arası preterm doğum (infertilite:118(%11, 9) vs.kontrol:69(%6, 6),  $p=0,0001$ ), 37 hafta altı preterm doğum (infertilite:189(%19, 1) vs.kontrol:103(%9, 8),  $p=0,0001$ ) olarak bulundu.



Şekil 5.8. Kontrol ve infertilite gruplarının obstetrik sonuçlarının karşılaştırılması

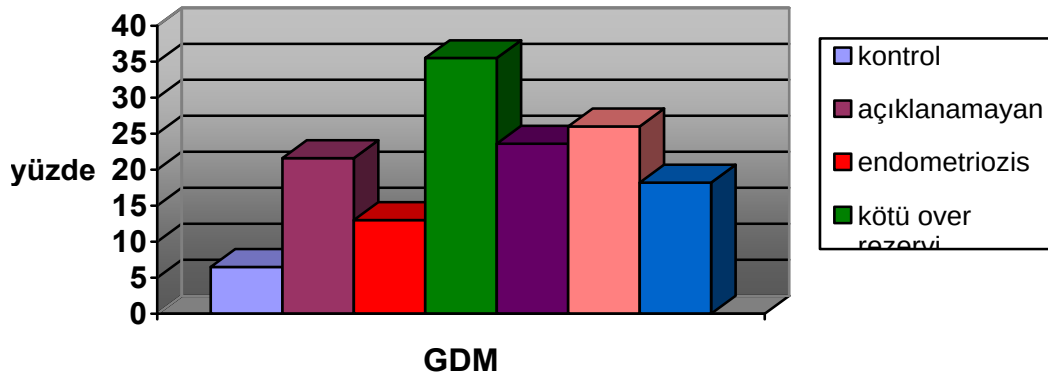
## Kontrol ve İnfertilite Alt Gruplarının Obstetrik Sonuçlarının Özellikleri

Kontrol ve infertilite alt gruplarının gestasyonel diabetes varlığı açısından özellikleri Tablo 5.8 ve Şekil 5.9’da verilmiştir.

Tablo 5.8. Kontrol ve infertilite alt gruplarının GDM varlığı açısından değerlendirilmesi

| GDM                |      |              |             |         |                |
|--------------------|------|--------------|-------------|---------|----------------|
|                    | N    | Yok          | Var         | p       | p*             |
| Kontrol            | 1046 | 978(%93, 5)  | 68(%6, 5)   | 0, 0001 | Ref.           |
| Açıklanamayan inf. | 282  | 221(%78, 4)  | 61(%21, 6)  |         | <b>0, 0001</b> |
| Endometriozis      | 23   | 20(%87, 0)   | 3(%13, 0)   |         | 0, 192         |
| Kötü Over Rezervi  | 62   | 40(%64, 5)   | 22(%35, 5)  |         | <b>0, 0001</b> |
| Erkek Faktörü      | 458  | 350(%76, 4)  | 108(%23, 6) |         | <b>0, 0001</b> |
| Tubal Faktör       | 77   | 57(%74, 0)   | 20(%26, 0)  |         | <b>0, 0001</b> |
| Anovülasyon        | 88   | 72(%81, 8)   | 16(%18, 2)  |         | <b>0, 0001</b> |
| Toplam             | 2036 | 1738(%85, 4) | 298(%14, 6) |         |                |

GDM varlığını gruplara göre kıyasladığımızda anlamlı farklı bulundu ( $p=0, 0001$ ). Alt grupları kontrol grubuna göre kıyasladığımızda; Açıklanamayan infertilite (açıklanamayan infertilite: 61(%21, 6) vs. kontrol: 68(6, 5),  $p=0, 0001$ ), kötü over rezervi (kötü over rezervi: 22(%35, 5) vs. kontrol: 68(6, 5),  $p=0, 0001$ ), erkek faktör (erkek faktör: 108(%23, 6) vs. kontrol: 68(6, 5),  $p=0, 0001$ ), tubal faktör (tubal faktör: 20(%26, 0) vs. kontrol: 68(6, 5),  $p=0, 0001$ ) ve anovülasyon alt gruplarında (anovülasyon: 16(%18, 2) vs. kontrol: 68(6, 5),  $p=0, 0001$ ) GDM varlığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Endometriozis alt grubundaki GDM varlığını kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.



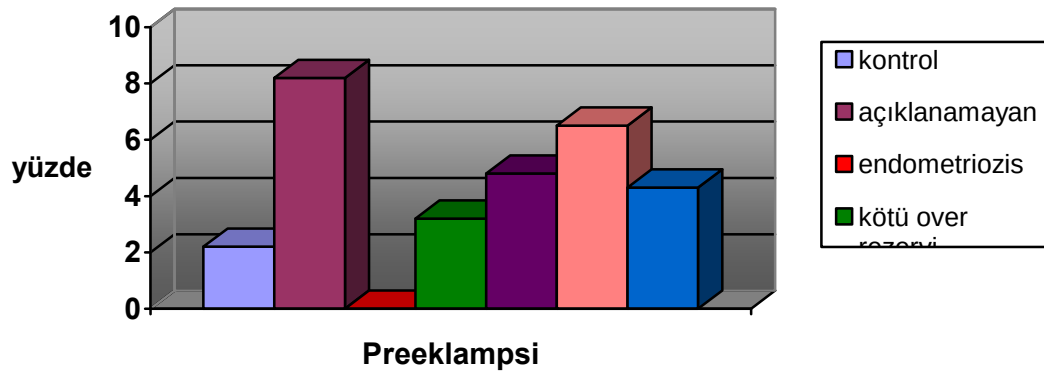
Şekil 5.9. Kontrol ve infertilite alt gruplarının GDM yüzdelerinin karşılaştırılması

Kontrol ve infertilite alt gruplarının preeklampsi varlığı açısından değerlendirilmesi  
Tablo 5.9 ve Şekil 5.10'da verilmiştir.

Tablo 5.9. Preeklampsi varlığı açısından kontrol ve infertilite alt gruplarının değerlendirilmesi

| PREEKLAMPSİ       |      |               |            |         |                |
|-------------------|------|---------------|------------|---------|----------------|
|                   | N    | Yok           | Var        | p       | p*             |
| Kontrol           | 1046 | 1023 (%97, 8) | 23 (%2, 2) | 0, 0001 | Ref.           |
| Açıklanamayan     | 282  | 259 (%91, 8)  | 23 (%8, 2) |         | <b>0, 0001</b> |
| Endometriozis     | 23   | 23(%100, 0)   | 0(%0, 0)   |         | 0, 603         |
| Kötü Over Rezervi | 62   | 60(%96, 8)    | 2(%3, 2)   |         | 0, 413         |
| Erkek Faktör      | 458  | 436(%95, 2)   | 22(%4, 8)  |         | <b>0, 006</b>  |
| Tubal Faktör      | 77   | 72(%93, 5)    | 5(%6, 5)   |         | <b>0, 038</b>  |
| Anovülasyon       | 88   | 77(%87, 5)    | 11(%12, 5) |         | <b>0, 0001</b> |
| Toplam            | 2036 | 1950          | 86         |         |                |

Preeklampsi varlığını gruplara göre kıyasladığımızda gruplar arasında anlamlı fark bulundu( $p=0, 0001$ ). Açıklanamayan infertilite (açıklanamayan infertilite:23(%8, 2) vs. kontrol:23(%2, 2),  $p=0, 0001$ ), erkek faktör (erkek faktör:22(%4, 8) vs. kontrol:23(%2, 2),  $p=0, 006$ ), tubal faktör (tubal faktör:5 (%6, 5) vs. kontrol:23 (%2, 2),  $p=0, 038$ ) ve anovulasyon alt gruplarında (anovulasyon:11(%12, 5) vs. kontrol:23(%2, 2),  $p=0, 0001$ ) kontrol grubuna göre anlamlı farklı bulundu. Endometriozis ve kötü over rezervi olan grubu preeklampsi varlığı açısından kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.



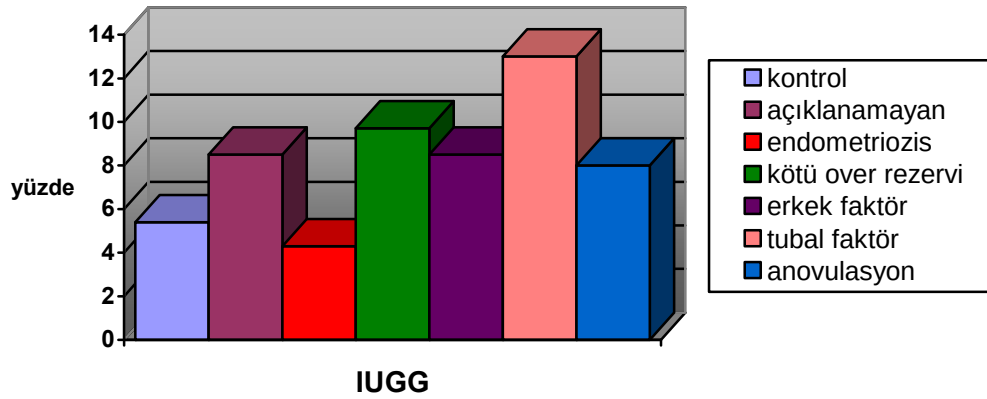
Şekil 5.10. Kontrol ve infertilite alt gruplarının preeklampsi yüzdelerinin karşılaştırılması

Kontrol ve infertilite alt gruplarının intrauterin büyüme geriliği (IUGR) varlığı açısından değerlendirmesi Tablo 5.10 ve Şekil 5.11’de verilmiştir.

Tablo 5.10. Kontrol ve infertilite alt gruplarının IUGG varlığı açısından değerlendirilmesi

| IUGG                      |      |              |            |        |               |
|---------------------------|------|--------------|------------|--------|---------------|
|                           | N    | Yok          | Var        | P      | p*            |
| Kontrol                   | 1046 | 990(%94, 6)  | 56(%5, 4)  | 0, 050 | Ref.          |
| Açıklanamayan İnfertilite | 282  | 258(%91, 5)  | 24(%8, 5)  |        | <b>0, 037</b> |
| Endometriozis             | 23   | 22(%95, 7)   | 1(%4, 3)   |        | 0, 650        |
| Kötü Over Rezervi         | 62   | 56(%90, 3)   | 6(%9, 7)   |        | 0, 127        |
| Erkek Faktör              | 458  | 419(%91, 5)  | 39(%8, 5)  |        | <b>0, 015</b> |
| Tubal Faktör              | 77   | 67(%87, 0)   | 10(%13, 0) |        | <b>0, 011</b> |
| Anovülasyon               | 88   | 81(%92, 0)   | 7(%8, 0)   |        | 0, 210        |
| Toplam                    | 2036 | 1893(%93, 0) | 143(%7, 0) |        |               |

IUGG varlığını gruplara göre kıyasladığımızda istatistiksel olarak farklı bulundu ( $p=0, 05$ ). Alt grupları kontrol grubuna göre kıyasladığımızda; açıklanamayan infertilite (açıklanamayan infertilite IUGG var grubu: 24(%8, 5) vs. kontrol: 56(%5, 4),  $p=0, 037$ ), erkek faktör (erkek faktör IUGG var grubu: 39(%8, 5) vs. kontrol: 56(%5, 4),  $p=0, 015$ ), tubal faktör alt gruplarında (tubal faktör IUGG var grubu: 10(%13, 0) vs. kontrol: 56(%5, 4),  $p=0, 011$ ) IUGG varlığı açısından kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu. Endometriozis, kötü over rezervi ve anovulasyon alt gruplarında IUGG varlığını kontrol grubuna göre kıyasladığımızda anlamlı fark izlenmedi.



Şekil 5.11. Kontrol ve infertilite alt gruplarının IUGG yüzdelerinin karşılaştırılması

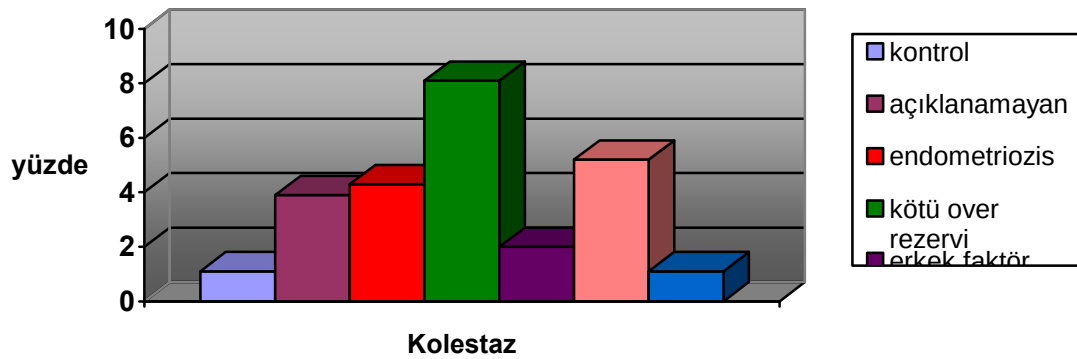


Kontrol ve infertilite alt gruplarının kolestaz varlığı açısından değerlendirilmesi Tablo 5.11 ve Şekil 5.12’de verilmiştir.

Tablo 5.11. Kontrol ve infertilite alt gruplarının kolestaz varlığı açısından değerlendirilmesi

| KOLESTAZ          |      |                |           |         |               |
|-------------------|------|----------------|-----------|---------|---------------|
|                   | N    | Yok            | Var       | p       | p*            |
| Kontrol           | 1046 | 1035 (%598, 9) | 11(%1, 1) | 0, 0001 | Ref.          |
| Açıklanamayan     | 282  | 271 (%96, 1)   | 11(%3, 9) |         | <b>0, 002</b> |
| Endometriozis     | 23   | 22(%95, 7)     | 2(%4, 3)  |         | 0, 231        |
| Kötü Over Rezervi | 62   | 57(%91, 9)     | 5(%8, 1)  |         | <b>0, 001</b> |
| Erkek             | 458  | 449(%98, 0)    | 9(%2, 0)  |         | 0, 121        |
| Tubal Faktör      | 77   | 73(%94, 8)     | 4(%5, 2)  |         | <b>0, 016</b> |
| Anovülasyon       | 88   | 87(%98, 9)     | 1(%1, 1)  |         | 0, 623        |
| Toplam            | 2036 | 1994 (%97, 9)  | 42(%2, 1) |         |               |

Kolestaz varlığını gruplara göre kıyasladığımızda anlamlı fark bulundu ( $p=0,0001$ ).Alt grupları kontrol grubuna göre kıyasladığımızda; Açıklanamayan infertilite (açıklanamayan infertilite: 11(%3, 9) vs. kontrol:11(%1, 1),  $p=0,002$ ), kötü over rezervi (kötü over rezervi:5(%8, 1) vs. kontrol:11(%1, 1),  $p=0,001$ ) ve tubal faktör alt gruplarında (tubal faktör:4(%5, 2) vs. kontrol:11(%1, 1),  $p=0,016$ ) kolestaz varlığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıktı.Kontrol grubunda ise %1, 1 oranındaydı.Endometriozis, erkek faktör ve anovulasyon alt gruplarının kolestaz varlığı açısından kontrol grubu ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.



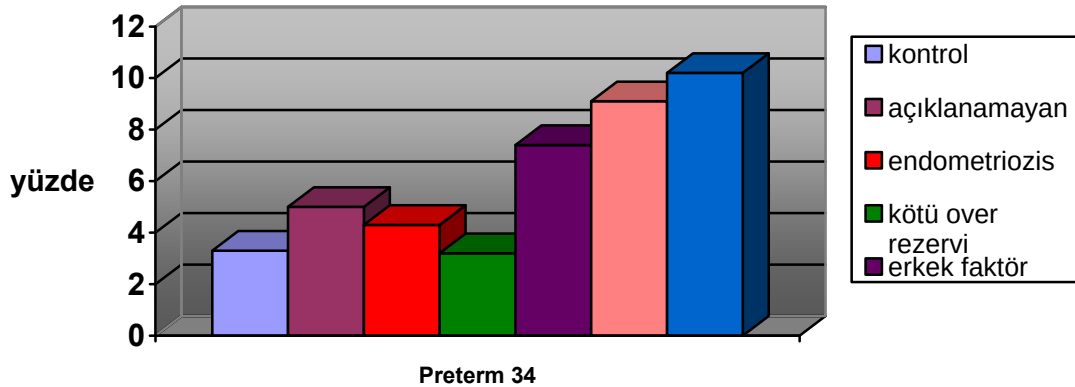
Şekil 5.12. Kontrol ve infertilite alt gruplarının göre kolestaz yüzdelerinin karşılaştırılması

Kontrol ve infertilite alt gruplarının 34 hafta altı preterm doğum insidansı açısından değerlendirilmesi Tablo 5.12 ve Şekil 5.13’de verilmiştir.

Tablo 5.12. Kontrol ve infertilite alt gruplarının 34 hafta altı preterm doğum insidansı açısından değerlendirilmesi

| PRETERM 34        |      |               |            |        |               |
|-------------------|------|---------------|------------|--------|---------------|
|                   | N    | Yok           | Var        | p      | p*            |
| Kontrol           | 1046 | 1011 (%96, 7) | 35 (%3, 3) | 0, 003 | Ref.          |
| Açıklanamayan     | 282  | 268 (%95, 0)  | 14 (%5, 0) |        | 0, 136        |
| Endometriozis     | 23   | 22(%95, 7)    | 1(%4, 3)   |        | 0, 549        |
| Kötü Over Rezervi | 62   | 60(%96, 8)    | 2(%3, 2)   |        | 0, 657        |
| Erkek Faktör      | 458  | 424(%92, 6)   | 34(%7, 4)  |        | <b>0, 001</b> |
| Tubal Faktör      | 77   | 70(%90, 9)    | 7(%9, 1)   |        | <b>0, 021</b> |
| Anovülasyon       | 88   | 79(%89, 8)    | 9(%10, 2)  |        | <b>0, 005</b> |
| Toplam            | 2036 | 1934 (%95, 0) | 102(%5, 0) |        |               |

34 hafta altı erken preterm doğum varlığını gruplara göre kıyasladığımızda anlamlı farklı bulundu ( $p=0, 003$ ).Alt grupları kontrol grubuna göre kıyasladığımızda erkek faktör(erkek faktör:34(%7, 4) vs. kontrol:35(%3, 3),  $p=0, 001$ ), tubal faktör (tubal faktör:7(%9, 1) vs. kontrol: 35(%3, 3),  $p=0, 021$ ) ve anovulasyon alt gruplarında (anovulasyon:9 (%10, 2) vs. kontrol:35(%3, 3),  $p=0, 005$ ) erken preterm doğum oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Açıklanamayan infertilite, endometriozis, kötü over rezervi alt gruplarında 34 hafta altı preterm doğum varlığını kontrol grubu ile kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.



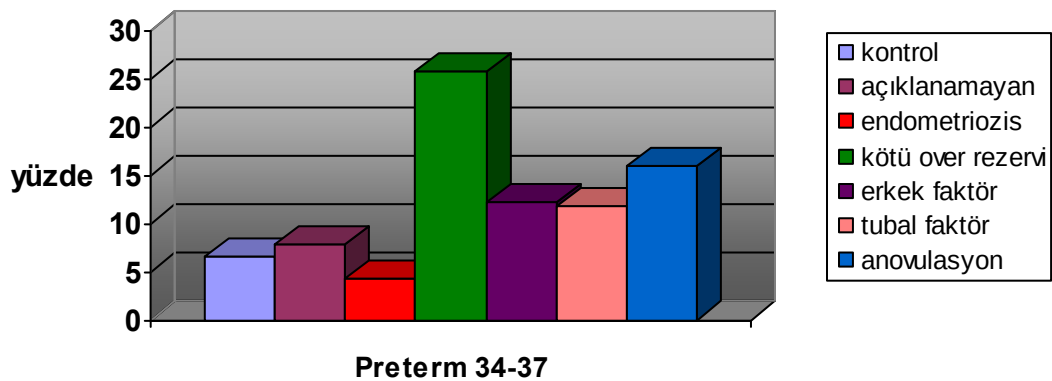
Şekil 5.13. Kontrol ve infertilite alt gruplarının 34 hafta altı preterm doğum yüzdelerinin karşılaştırması

Kontrol ve infertilite alt gruplarının 34 -37 hafta arası preterm doğum insidansı açısından değerlendirilmesi Tablo 5.13 ve Şekil 5.14'de verilmiştir.

Tablo 5.13. Kontrol ve infertilite alt gruplarının 34 -37 hafta arası preterm doğum insidansı açısından değerlendirilmesi

| PRETERM 34-37     |      |              |            |         |                |
|-------------------|------|--------------|------------|---------|----------------|
|                   | N    | Yok          | Var        | p       | p*             |
| Kontrol           | 1046 | 977 (%93, 4) | 69 (%6, 6) | 0, 0001 | Ref.           |
| Açıklanamayan     | 282  | 260(%92, 2)  | 22(%7, 8)  |         | 0, 277         |
| Endometriozis     | 23   | 22(%95, 7)   | 1(%4, 3)   |         | 0, 548         |
| Kötü Over Rezervi | 62   | 46(%74, 2)   | 16(%25, 8) |         | <b>0, 0001</b> |
| Erkek Faktör      | 458  | 402(%87, 8)  | 56(%12, 2) |         | <b>0, 0001</b> |
| Tubal Faktör      | 77   | 68(%88, 3)   | 9(%11, 7)  |         | 0, 078         |
| Anovülasyon       | 88   | 74(%84, 1)   | 14(%15, 9) |         | <b>0, 003</b>  |
| Toplam            | 2036 | 1849(%90, 8) | 187(%9, 2) |         |                |

34-37 hafta arası preterm doğum varlığını gruplara göre kıyasladığımızda anlamlı farklı bulundu ( $p=0, 0001$ ).Alt grupları kontrol grubuna göre kıyasladığımızda kötü over rezervi (kötü over rezervi:16(%25, 8) vs. kontrol:69(%6, 6),  $p=0, 0001$ ), erkek faktör (erkek faktör:56(%12, 2) vs. kontrol:69(%6, 6),  $p=0, 0001$ ), ve anovulasyon alt gruplarında (anovulasyon:14(%15, 9) vs. kontrol:69(%6, 6),  $p=0, 003$ ) 34-37 hafta arası preterm doğum oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Açıklanamayan infertilite, endometriozis, tubal faktör alt gruplarında 34-37 hafta arası erken doğum varlığını kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.



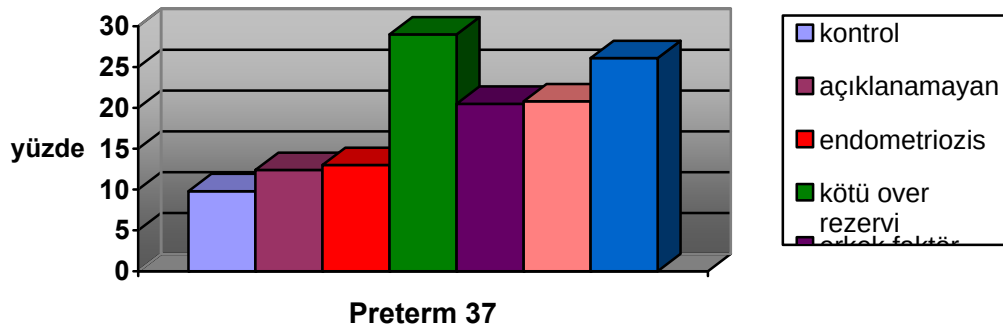
Şekil 5.14. Kontrol ve infertilite alt gruplarının 34-37 hafta arası preterm doğum yüzdelerinin karşılaştırılması

Kontrol ve infertilite alt gruplarının 37 hafta altı toplam preterm doğum insidansı açısından değerlendirilmesi Tablo 5.14 ve Şekil 5.15'de verilmiştir.

Tablo 5.14. Kontrol ve infertilite alt gruplarının 37 hafta altı toplam preterm doğum insidansı açısından değerlendirilmesi.

| PRETERM 37        |      |              |             |         |                |
|-------------------|------|--------------|-------------|---------|----------------|
|                   | N    | Yok          | Var         | p       | p*             |
| Kontrol           | 1046 | 943 (%90, 2) | 103 (%9, 8) | 0, 0001 | Ref.           |
| Açıklanamayan     | 282  | 247 (%87, 6) | 35 (%12, 4) |         | 0, 128         |
| Endometriozis     | 23   | 20 (%87, 0)  | 3 (%13, 0)  |         | 0, 403         |
| Kötü Over Rezervi | 62   | 44 (%71, 0)  | 18 (%29, 0) |         | <b>0, 0001</b> |
| Erkek Faktör      | 458  | 364 (%79, 5) | 94 (%20, 5) |         | <b>0, 0001</b> |
| Tubal Faktör      | 77   | 61 (%79, 2)  | 16 (%20, 8) |         | <b>0, 005</b>  |
| Anovülasyon       | 88   | 65 (%73, 9)  | 23 (%26, 1) |         | <b>0, 0001</b> |
| Toplam            | 2036 | 1744         | 292         |         |                |

37 hafta altı tüm preterm doğumları gruplara göre kıyasladığımızda anlamlı farklı bulundu ( $p=0, 0001$ ). Alt grupları kontrol grubuna göre kıyasladığımızda kötü over rezervi (kötü over rezervi:18(%29) vs. kontrol:103(%9, 8),  $p=0, 0001$ ), erkek faktör (erkek faktör:94(%20, 5) vs. kontrol:103(%9, 8),  $p=0, 0001$ ), tubal faktör (tubal faktör:16(%20, 8) vs. kontrol:103(%9, 8),  $p=0, 005$ ) ve anovulasyon alt gruplarında (anovulasyon:16(%20, 8) vs. 103 (%9, 8),  $p=0, 0001$ ) 37 hafta altı preterm doğum oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Kontrol grubunda ise %9, 8 oranındaydı. Açıklanamayan infertilite ve endometriozis alt gruplarında 37 hafta altı preterm doğum varlığını kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.



Şekil 5.15. Kontrol ve infertilite alt gruplarının 37 hafta altı toplam preterm doğum yüzdelerinin karşılaştırılması

## 6. TARTIŞMA

1978'de İngiltere'de in vitro fertilizasyon (IVF) sonrası ilk canlı doğum olan Louise Brown'un Edwards ve Stoptoe tarafından bildirilmesinden bu yana geçen otuz yıllık sürede, tüm dünyada milyonlarca çift yardımcı üreme tekniklerini kullanarak çocuk sahibi olmuştur. Son 10 yılda A.B.D' de bu sayı ikiye katlanmıştır. 2008'de yardımcı üreme teknikleri (YÜT) kullanılarak doğan toplam 61000 yenidoğan, tüm doğumların %1'lik kısmını oluşturmaktadır(115). Avrupa'daki birçok ülkede ise YÜT kullanılarak olan doğumlar, tüm doğumları %2-3'lük bölümünü oluşturmaktadır (185).

İnfertilite tedavisinin en çarpıcı sonuçlarından biri de muhakkak ki çoğul gebeliklerdir. Doğal konsepsiyonlarda %1 olan çoğul gebelik oranları YÜT kullanılarak oluşan gebeliklerde %27'leri bulabilmektedir (186). Çoğul gebeliklerin de kendine özgü sorunlar taşıdığı kesindir (186, 187). Ancak yıllar içerisinde yapılan gözlemler, infertilite öyküsü bulunmayan gebelikler ile karşılaştırıldığında infertilite sonrası oluşan tekil gebeliklerde de maternal ve perinatal sonuçlar açısından olumsuzluklar ortaya koymuştur (188-191).

Yardımcı üreme teknikleriyle oluşan tekil gebelikler spontan gebeliklerle karşılaştırıldığında, daha yüksek oranda preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, konjenital anomali ve perinatal komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (192-194, 196-198, 200-202). Bu çalışmaların tamamında, infertilite tedavisinde kullanılan tekniklerin kötü obstetrik sonuçlarda artışla birlikte olduğu düşünülmüştür. Bu tedaviler sırasında kullanılan hormonoterapiler, endometrial reseptivitede değişikliklere neden olabilir (261). Ayrıca; erken implantasyon sırasında sitotrofoblastların invazyon yeteneklerinde de azalmaya neden olabilir (191). Yine transfer sırasında vajen ve serviks florasından kontaminasyon nedeniyle, endometrial kavitede artmış inflamatuvar sitokinler olduğu gösterilmiştir (252). Inflamatuvar sitokinlerdeki bu artış artmış preterm eylem, bozulmuş anjiogenezis nedeniyle preeklampsi ve IUGG ile ilişkilendirilebilir. Tüm bunlara karşın, bazı çalışmalarda da kötü perinatal sonuçlarla olan bu ilişki gösterilememiştir (203-205). 1985'de Avusturyalı grup tarafından 244 IVF hastasında yapılan çalışmada düşük doğum ağırlığı ve erken doğum oranı % 19 olarak bulunmuştur. Bu genel toplum yüzdesinden üç kat daha yüksektir (5) 2002'de Schieve ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada ise düşük ve çok düşük doğum ağırlığının YÜT

kullanılarak doğan bebeklerde 1, 8 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (192). Bu sonuçlar IVF gebeliklerinin farklı demografik özellikleriyle ilişkili olabilir. Ayrıca, embriyo transferi sırasında servikal dilatasyon yapılması gereken hastalarda bu durum, servikal yetmezlik ve preterm eyleme zemin hazırlayabilir (253).

Son otuz yılda toplumda kadınlar arasında davranış modellerinde dramatik şekilde değişiklik olmuştur. Artmış fırsatlar kadınlar arasında ilerlemiş eğitim ve kariyer düzeylerini yükseltmiştir. Tüm bu sosyal değişimlerin sonucu olarak evlilik ve çocuk isteği yaşı gecikmektedir. Amerika'da ilk doğum yaşı 1970'de 21, 4 iken 2000 yılında 24, 9'a yükselmiştir. 25-29 yaşları arasında fertilité oranları %4-8 iken, 30-34 yaşlarında %15-19, 35-39 yaş arasında %26-46 ve 40-45 yaş arasında %95 olmaktadır (224). Yaşlı kadınlarda geç yaştakilere göre elde edilen oosit ve embriyo sayısı düşük, embriyo bölünme oranları yüksek ve implantasyon şansı düşüktür (162, 263). Zona pellusidayı eriterek ya da üzerinde delikler oluşturarak (yardımlı tutunma teknikleri), artmış implantasyon oranlarının elde edilmiş olması zona kalınlığı ve enzimlere relatif dirençli embriyo kalitesi ve implantasyon oranlarıyla ilişkilidir (252, 253). Bu dolaylı olarak infertilitenin gebelik sonuçları üzerinde negatif etkileri olabileceğinin kanıtlarındandır. Bizim çalışmamızda kontrol grubumuzun yaş ortalaması  $29.9 \pm 4.7$  iken, infertilite grubunun  $30.8 \pm 4.7$  olarak bulunmuştur ( $p < 0, 05$ ). 1950'lerden bu yana yapılan birçok çalışmada artan anne yaşıyla birlikte prematür doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi perinatal komplikasyonlar arasındaki ilişki gösterilmiştir (190). Bizim çalışmamızda doğumda gebelik yaşı ortalaması infertilite grubunda  $37.6 \pm 2.2$  hafta ve kontrol grubunda  $38.2 \pm 1, 8$  hafta bulunmuştur ( $p < 0, 05$ ). Literatürle uyumlu olan bu sonuç yenidoğan ağırlığında da görülmüştür (infertilite:  $3089.7 \pm 628.3$  vs. kontrol:  $3273.6 \pm 545.6$ ,  $p < 0, 05$ )

Annelerin demografik özelliklerinden vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, infertilite grubundaki değerlerin daha yüksek olduğu görülmüştür. Alt grup değerlendirmesinde bu farkın anovulasyon grubundan kaynaklandığı dikkat çekmektedir. Obeziteye bağlı artan insülin rezistansı ile anovulasyon arasındaki ilişki artık günümüzde iyi bir gerçektir. VKİ yüksek olan gebeler, preeklampsi ve gestasyonel diyabet gibi olumsuz obstetrik sonuçlar açısından risk taşımaktadır ( 226 ).

Bizim çalışmamızda literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak, IVF gebeliklerinde kontrol grubuna göre GDM (%23, 2'e karşın %6, 8), preeklampsi (%6, 4'e karşın %2, 2), IUGG (%8, 8'e karşın %5, 4), kolestaz (%3, 1'e karşın %1, 1), 34 hafta altı preterm doğum (%6, 8'e karşın %3, 3), 34-37 hafta arası preterm doğum (%11, 9'e karşın %6, 6) ve 37 hafta altı preterm doğum oranları (%19, 1'e karşın %9, 8) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0, 05$ ). Sarah ve arkadaşları tarafından yapılan derlemede IVF gebeliklerdeki bu sonuçlar, dört farklı mekanizma ile açıklanmıştır. Bunlar; infertilite etiyolojisine bağlı olabilecek nedenler, infertil hastalarda daha yüksek oranda bulunan kronik hastalıklar, infertilite tedavi protokolleri ve kaybolan ikizler olarak sıralanmıştır (260).

IVF gebeliklerinde infertilite etiyolojisinin katkısını sorgulayan sadece birkaç çalışma bulunmaktadır (136-141). 2008'de Caserta ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 364 erkek faktör nedeniyle intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yapılan hasta, toplumdan rastgele seçilen ek risk faktörü bulunmayan gebelerle karşılaştırılmıştır. Her iki grup ırk, yaş, boy, kilo ve sigara kullanımı ile ilgili olarak benzer özelliklere sahiptir. ICSI grubunda doğumda gebelik yaşı 38, 6 hafta iken, kontrol grubunda 39, 3 hafta olarak saptanmıştır. Preterm doğum oranı ICSI grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%11'e karşın %2, 7). Preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon gibi perinatal komplikasyonlar açısından ise gruplar arasında fark bulunamamıştır. Hasta özelliklerinin benzer olduğu bu çalışmada infertilite nedeninin erkek faktörü olmasına rağmen gruplar arasında çıkan farkın nedenleri konusunda net bir yorum yapılamamıştır (195). Bizim çalışmamızda infertilite nedeni erkek faktörü olan olgular kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, annelerin demografik özelliklerinden yaş ve VKİ anlamlı farklılık göstermemiştir. Ancak GDM (%23, 6), IUGG (% 8, 5), preeklampsi (%4, 8), 34 hafta altı preterm doğum (%7, 4), 34-37 hafta arası preterm doğum (%12, 2) ve 37 hafta altı preterm doğum oranları (%20, 5) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0, 05$ ). Gebelik kolestazı oranlarında ise anlamlı farklılık saptanamamıştır. Erkek faktörde paternal antijenlerde artış mevcuttur (254). Bu durum; antijenlerle ilk kez karşılaşan annedeki artmış preeklampsi insidansını açıklayabilir (254).

IUGG' nin patofizyolojisinde fetal (Kromozomal anomaliler, tek gen bozuklukları, konjenital yapısal anomaliler), plasental (Sınırlı plasental mosaisizm,

kronik ablasyo plasenta, anormal plasentasyon, uterus anomalileri), maternal (Kronik hipertansiyon, preeklampsi, antifosfolipid sendrom, kalıtsal trombofili) ve ekstrinsik (Sigara içimi, alkol, viral enfeksiyonlar) nedenler rol oynamaktadır (236). Büyüme kısıtlanması olan fetus perinatal morbidite ve mortalite açısından artmış risk taşımaktadır (237). Zhu ve arkadaşlarının 2007’de infertilite ve IUGG arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere yaptıkları çalışmada; 50614 kişilik kontrol grubunda IUGG insidansı % 4, 3 olarak saptanmıştır. İnfertilite tanısı alan ancak kendi doğal yollarda gebe kalan 5722 hastada ise IUGG insidansı % 6 olarak bulunmuştur. ICSI yapılan 396 hastada bu oran %7.6 IVF yapılan 1474 hastada ise % 6.3, IUI yapılan 1322 hastada % 7.8 ve hormonal tedavi sonrası gebe kalan 1072 hastada IUGG insidansı % 7.2’dir (223). Bu sonuçlar; bizzat infertilitenin yardımcı üreme tekniklerinden bağımsız olarak IUGG insidansında artışla bağlantılı olduğunu düşündürmüştür. Koyun ve farelerde yapılan çalışmalarda infertilitenin Igf2 gibi normal fetal gelişim ve büyümeyle ilgili genlerin ekspresyonunda bozukluklara neden olabileceği gösterilmiştir (264). İnfertilitenin neden olduğu anormal endometrial reseptivite nedeniyle oluşan bozulmuş plasentasyon, artmış ablasyo plasenta ve plasenta previa oranları IUGG’de artışa neden olmaktadır (266). İnfertilite Pirinen ve arkadaşlarının infertilite etiyolojilerine göre hastaları sınıflayarak yaptıkları çalışmada kontrol grubundaki SGA insidansı %9, 7 iken, alt gruplar arasında % 23, 3 ile sadece açıklanamayan infertilite grubundaki SGA insidansı diğer gruplardan yüksek bulunmuştur (195). Bizim çalışmamızda da IUGG insidanslarının açıklanamayan infertilite (%8, 5), erkek faktörü (%8, 5) ve tubal faktör gruplarında (%13), kontrol grubuna göre (%5, 4) anlamlı olarak yüksek olduğu dikkati çekmiştir ( $p < 0, 05$ ).

Obstetrik kolestazın etyopatogenezi aydınlatmak için yapılan çalışmalarda; etkilenen kadınlarda maternal plazma östrojen düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir (238). Sülfatlanmış progesteron metabolitlerinin sekresyonundaki azalmanın katkısı olabilir (239). Bazı olgular hepatoselüler transport sistemini kontrol eden birkaç mutasyonla ilişkilidir (240). Gösterilen bu mekanizmalarla birlikte kolestazın etyopatogenezi net olarak bilinmemektedir. Gebeliğin intrahepatik kolestazı belirgin genetik etkileşimler nedeniyle insidans açısından toplumlar arasında farklılık gösteren bir komplikasyondur. İnsidansı İtalya’da % 1, İsveç’te % 1.5, Kuzey Amerika’da ise 500-1000 doğumda bir olarak verilmektedir. (78, 79, 83). 2002’de Koiurova arkadaşları



tarafından yapılan bir çalışmada 153 kişiden oluşan IVF grubunda insidans %2, 7 iken, 580 kişilik kontrol grubunda ise % 0, 7'dir (215). Literatürde, sık görülmeyen bu hastalığın IVF endikasyonlarına göre alt gruplarda insidansını araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yönüyle bizim çalışmamız önem taşımaktadır. Olgularımızda kontrol grubunda insidans %1.1 iken, açıklanamayan infertilite (%3.9), kötü over rezervi(%8.1) ve tubal faktör(%5.2) gruplarında insidans anlamlı olarak yüksektir ( $p < 0,05$ ). Fetal ölüm riski taşıyan bu nadir hastalığın etiyopatogenezi ile infertilite arasındaki ilişki de net değildir. Kolestaz ile infertilite arasındaki bağlantı östrojen ve progesteron metabolizmasındaki artmış bozukluklar olabilir (215). Etiyopatogenezinde primer olarak enfeksiyonun rol oynadığı tubal faktörde rastladığımız yüksek kolestaz insidansı ile olan bağlantıyı açıklamak için ek araştırmalara ihtiyaç olabilir.

2005 yılında Birleşik Devletlerde 28.384 bebeğin, yaşamının ilk yılında ölümlerin üçte ikisinden 37 hafta öncesi preterm doğumlar sorumluydu (241). 34 ile 36. gebelik haftaları arasında doğumu tanımlayan geç preterm doğumlar, tüm preterm doğumların yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır. Bu nedenle, en uygun obstetrik ve neonatal yönetim için geç preterm doğuma ilgi artmıştır.

Preterm doğumun mortalitedeki yeri, tıbbi endikasyonlu preterm doğumlar nedeniyle 1996'dan bu yana da hızla artmaktadır (241). Preterm doğumların %30-35'i endikedir, %40-45'i spontan eyleme bağlıdır ve %30-35'i erken membran rüptürünü izler (242). Tıbbi ve obstetrik endikasyonlar içerisinde preeklampsi, fetal distress, ablasyon plasenta, plasenta previa, böbrek hastalıkları, RH izoimmünizasyonu ve konjenital anomaliler en sık nedenlerdir (243). Preterm erken membran rüptürü ise intraamniotik enfeksiyonlar dahil bir dizi patolojik mekanizmadan kaynaklanır (243).

Preterm doğum tüm doğumların %10 kadarını teşkil etmektedir (211). Bizim çalışmamızdaki 1046 hastanın bulunduğu kontrol grubundaki preterm doğum oranı % 9.8 ile dünya literatürüne uygundur. 990 olguluk infertilite grubunda ise 37 hafta altı toplam preterm doğum oranı %29, 4 bulunmuştur. Pirinen ve arkadaşlarının 2012'de yayınladıkları geniş çaplı bir çalışmada bu oranlar sırasıyla % 6, 3 ve % 12, 7'dir (210). Preterm doğum için major risk faktörü kabul edilen önceki doğumunda preterm öyküsü; bu hastalarda sonraki doğumlarında %30-35 arasında civarında artmış riske neden

olmaktadır (249). Ancak in vitro fertilizasyon tedavisi tek başına bu riski 2 katına çıkarmaktadır (250). Relaksin gebelik boyunca; servikal olgunlaşmaya, kollajen yıkımını engelleyerek servikal olgunlaşmada gecikmeye ve myometrial kontraksiyonların inhibisyonuna aracılık eder. YÜT kullanılarak oluşan gebeliklerde, relaksin düzeylerinde beklenen artışın olmaması bu 2 katlık artışı açıklayan nedenlerden birisidir (265). Çalışmamızdaki alt gruplar incelendiğinde 37 hafta altı preterm doğum oranları; kötü over rezervi (%29), anovulasyon (%26, 1), erkek faktörü (%20, 5), tubal faktörde (%20, 8) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kötü over rezervi anne yaşı en yüksek olan gruptur ve preterm doğum oranlarının yüksek olması belki bununla ilişkilendirilebilir (211<sup>1</sup>). Anovulasyon alt grubundaki artmış preterm doğum oranı bu hastaların daha yüksek VKİ'sine ve daha fazla kronik hastalık sahibi olmasıyla ilgili olabilir (211). Ayrıca, bu hastalardaki biyokimyasal olarak gösterilmiş hiperandrojenizm; preterm eylem ve düşük doğum ağırlığıyla ilişkili olabilir (248). Açıklanamayan infertilite hastalarında; kanıtlanabilmiş anatomik ya da hormonal bir defekt bulunmamaktadır. Bu alt grubun kontrol grubu ile karşılaştırılmasında fark olmaması; preterm eylem patogenezindeki ilgili enfeksiyöz ve hormonal mekanizma ile de uyumludur (207).. Pirinen ve arkadaşlarının 255 infertilite olgusunu içeren çalışmalarında ise preterm doğum oranları endometriozis ve anovulasyon gruplarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. 2009 da Stephansson tarafından İsveç'te yapılan başka bir çalışmada YÜT ile gebe kalan 1213 endometriozis hastasında preterm doğum oranı %9, 3 iken, 1.436.000 kişilik kontrol grubunda % 4.98 olarak saptanmıştır (206). Literatürdeki farklı sonuçlar çalışmalardaki olgu sayılarının farklı olmasından kaynaklanabilir. Bizim çalışmamızda anlamlı fark görülmemiş olması bu gruptaki hasta sayısının azlığı ile ilgili olabilir. Ancak birçok çalışmada ortak fikir; endometriozis olgularında rastlanan yüksek preterm doğum oranlarına, endometriumdaki integrinlerin ve HOX genlerinin ekspresyonundan kaynaklanan anormal endometrial reseptivitenin yol açtığıdır (206, 209, 227).

Bizim çalışmamızda tubal faktör grubunda preterm doğum oranları kontrol grubuna göre yüksektir (%20, 8'e karşın %9.8,  $p<0, 05$ ). Bu fark, 34 hafta altı erken preterm doğumlarında daha belirgindir. Kontrol grubunda 34-37 hafta arasında preterm doğum oranı %6.6 iken, tubal faktör grubunda %11, 7 bulunmuştur ( $p>0, 05$ ). Öte yandan kontrol grubunda 34 hafta altı preterm doğum oranı %3, 3 iken, tubal faktör

grubunda %9, 1 olarak saptanmıştır ( $p < 0,05$ ). Tubal faktör infertilitenin enfeksiyon ile ilişkili olabileceği ve enfeksiyonun da daha çok erken preterm doğumlarda rol oynadığı düşünülürse, bu sonuçlar preterm doğum etiopatogeneziyle uyumludur (242). Tubal faktöre bağlı infertilitesi olan hastalarda yapılan metaanalizlerde, hidrosalpenksi olan kadınlarda IVF başarısının, salpenjektomi yapılan veya normal kadınların yarısı kadar olduğu belirlenmiştir. Buna neden olarak salınan inflamatuvar sitokinler sorumlu tutulmuştur (257, 258).

Preterm eylem patogenezinde üzerinde durulan mekanizmalar; lokal progesteron azalması ve intrauterin kanama veya okült intrauterin enfeksiyona bağlı olarak oluşan erken desidual reaksiyon ve plasantasyon sorunları, aslında tüm infertiliteye bağlı artmış obstetrik risklerin patofizyolojisini açıklamaktadır (243).

Preeklampsi etyolojisi ; maternal, plasental ve fetal faktörlerin birkaçını içeren faktörlerin toplamı gibi gözükmektedir (243<sup>1</sup>). Patofizyolojisinde üzerinde durulan mekanizmalar: Uterus damarlarına anormal trofoblastik invazyonun olduğu plasenta implantasyonu (244) ; maternal, paternal (plasental) ve fetal dokular arasındaki immünolojik toleransın uyumsuz olması (245, 246) ; Kalıtıma zemin hazırlayan genlerin yanı sıra epigenetik etkileri içeren genetik faktörlerdir (247). Tüm doğumların %3, 9'unda (267) tanımlanan preeklampsi, anne ölümlerinin önde gelen nedenlerinden birisidir (268). Normal gebeliğin kardiyovasküler veya inflamatuvar değişikliklerine maternal uyum bozukluğu artmış morbidite ve mortaliteye neden olabilir (247). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda %2.2 oranında preeklampsi izlenmiştir. İnfertil olgularda yapılan çalışmalarda preeklampsi oranlarının yüksek olduğu görülmektedir (228). Anne yaşının ileri olması ve nulliparite, bu olgularda preeklampsiye yatkınlığı artırıyor olabilir. Pirinen ve arkadaşlarının çalışmasında infertil olgular alt gruplara ayrıldığında %10.5 ile sadece tubal faktör grubunda preeklampsi insidansının anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (%10.5). Bizim çalışmamızda alt gruplar incelendiğinde; açıklanamayan infertilite (%8.2), erkek faktörü (%4.8), tubal faktör (%6.5) ve anovulasyon gruplarında (%4.3) preeklampsi oranları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir. Açıklanamayan infertilite patogenezinde; standart değerlendirme metodlarıyla açıklanamayan fertilizasyon, implantasyon ve preembriyo gelişim defektleri olduğu düşünülmektedir (271). Açıklanamayan infertilite

grubunda izlenen bu yüksek insidansdaki IUGG ve preeklampsiyi implantasyon defektleri açıklayabilir (236, 244).

Endometriozis, infertilite nedenleri arasında önemli bir yer tutan fakat halen etiyolojisi net olarak açıklanamamış kronik bir hastalıktır (270). Bizim olgularımız incelendiğinde endometriozis grubunda gebelik sonuçları açısından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak 23 olguluk bu grupta IUGG ve preeklampsi insidansının hem kontrol grubuna hem de diğer alt gruplara göre düşük olduğu dikkati çekmektedir. IUGG; endometriosis grubunda % 4, 3 oranında izlenirken, kontrol grubunda bu oran % 5, 4, diğer alt gruplarda % 8 ile 13 arasında değişmektedir. Preeklampsi endometriosis grubunda hiç izlenmemişken, kontrol grubunda bu oran % 2, 2, diğer alt gruplarda % 3, 2 ile 8, 2 arasında değişmektedir. Ivo ve arkadaşlarının 371 endometriozis ve 404 erkek faktör nedenli infertilite hastasını karşılaştırdıkları çalışmada, endometriozis hastalarında daha düşük oranda preeklampsi, gebeliğin indüklediği hipertansiyon ve IUGG insidansı saptanmıştır (255). Buna karşın Olof ve arkadaşları ve Fernando ve arkadaşlarının yaptıkları iki çalışma ise, endometriozis olgularında yüksek preeklampsi ve IUGG insidansı göstermektedir (225, 227). Endometriozisin etyopatogenezinde artmış anjiogenezin rolü olduğu düşünülmektedir (229, 230). Öte yandan maternal ve perinatal morbidite ve mortaliteye ciddi katkısı bulunan preeklampsi ve IUGG'nin temelinde ise anjiogenezis ve plasental implantasyon ile ilgili defektler bulunmaktadır (231-235) Dolayısıyla, literatür sonuçları çelişkili olmakla birlikte endometriozis olgularında preeklampsi ve IUGG'nin daha düşük oranda görülmesi beklenebilir.

Diyabet, gebeliğin en sık tıbbi komplikasyonudur. ABD'de gebeliklerin % 4.2'si diyabetin herhangi bir formu ile birlikte (269). Gebelikte, artmış VKİ ve ileri anne yaşı diyabet için predispozan faktörler arasında sayılabilir. Pirinen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada GDM oranı kontrol grubunda % 10, 6 olarak saptanmış ve kontrol grubu ile IVF grubu ya da IVF alt grupları arasında GDM oranları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmadaki hastaların VKİ'leri karşılaştırıldığında sadece PKOS grubunun % 48'inin VKİ %25'in üzerinde bulunurken, diğer gruplarda VKİ'nin % 20 ile 25 arasında değiştiği gözlenmiştir. Koivuriva ve Reubinoff'un çalışmalarında da kontrol ve IVF grupları arasında GDM insidansı açısından anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir (134, 141). Koivuriva ve arkadaşları PKOS ve hormonal

tedavi kullanılarak gebe kalan IVF grubu ile tubal infertilite grubunu karşılaştırdıklarında ise hormonal tedavi alan grupta GDM insidansının yüksek olduğunu gözlemişlerdir (RR 5, 8, %95 CI 1, 3-27.0). Bizim çalışmamızda pregestasyonel diyabet olguları çalışma dışında bırakılmış olmasına rağmen, kontrol grubunda GDM oranı % 6, 5, infertilite grubunda ise %23, 2 olarak bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Açıklanamayan infertilite (%21, 6), kötü over rezervi (%35, 5), erkek faktörü (%23, 6), tubal faktör(%26) ve anovulasyon (%18, 6) gruplarında GDM oranları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir. Bu gruplardan sadece anovulasyon grubunun VKİ ( $27,9 \pm 5,1$  kg/m<sup>2</sup>) kontrol grubuna göre ( $25,2 \pm 3,9$  kg/m<sup>2</sup>) yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Anne yaşı incelendiğinde ise bu alt gruplardan yalnızca açıklanamayan infertilite ( $31,1 \pm 4,6$ ) ve kötü over rezervi ( $36,0 \pm 4,5$ ) gruplarında kontrol grubuna ( $29,9 \pm 4,7$ ) göre anlamlı yükseklik tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Literatürde tubal ve erkek faktörlerdeki bu yüksek GDM insidansını açıklayabilecek çalışma bulunmamaktadır.

Sonuç olarak; literatürde IVF tedavisi sonrası etiyolojiye göre alt gruplara ayırarak gebelik sonuçlarını inceleyen yayın sayısı oldukça kısıtlıdır. Bizim çalışmamız bu yönüyle literatüre önemli bir katkı sağlayabilir. Bu hastalarda gebelik sonuçlarını öngörmede infertilite nedenlerini ve kullanılan YÜT tekniklerini göz önünde bulundurmak gerekir. Ancak literatürdeki çelişkili sonuçları netleştirmek ve olumsuz obstetrik sonuçlara yol açan faktörleri tam olarak ortaya koyabilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. SONUÇLAR

Kontrol grubuna göre;

- Açıklanamayan infertilite ve kötü over rezervi grubunda yaş ortalaması anlamlı olarak yüksek bulundu.
- Anovulasyon grubunda vücut kitle indeksi anlamlı olarak yüksek bulundu.
- Açıklanamayan infertilite, kötü over rezervi, erkek faktörü ve anovulasyon gruplarında doğumda gebelik yaşı anlamlı olarak düşük bulundu
- Açıklanamayan infertilite, erkek faktörü ve anovulasyon gruplarında yenidoğan ağırlığı anlamlı olarak düşük bulundu.

Gebelik komplikasyonları yönünden infertilite hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; gestasyonel diyabet, preeklampsi, intrauterin büyüme kısıtlılığı, kolestaz, 34 hafta altı preterm doğum, 34 ve 37 hafta arası preterm doğum ve 37 hafta altı toplam preterm doğum oranları arasında anlamlı istatistiksel fark bulundu ( $p < 0,05$ ).

- İntrauterin büyüme kısıtlılığı insidansı; açıklanamayan infertilite, erkek faktörü, tubal faktör gruplarında kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu.
- Gestasyonel diyabet insidansı; açıklanamayan infertilite, kötü over rezervi, erkek faktörü, tubal faktör ve anovulasyon gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulundu.
- Preeklampsi insidansı; açıklanamayan infertilite, erkek faktörü, tubal faktör ve anovulasyon gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulundu.
- Kolestaz insidansı; açıklanamayan infertilite, kötü over rezervi ve tubal faktör gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulundu.
- 37 hafta toplam preterm doğum insidansı; kötü over rezervi, erkek faktör, tubal faktör ve anovulasyon gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulundu.

Bu çalışma sonucunda; infertilite etiyolojisinin perinatal sonuçlar üzerinde değişen oranlarda etkisinin olduğu görüldü. İnfertilite alt gruplarının farklı özelliklerinin değişik mekanizmalar ile perinatal sonuçları etkileyebileceği sonucuna varıldı.

## KAYNAKLAR

1. SPEROFF L, GLASS N. H. KASE R.G. (2007). Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility. 7nd edition. Sayfa:1014
2. 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) .
3. FIVNAT. (1995a) Katları Grossesses. Contracept. Fertil. Seks., 23, 494  $\pm$  497 ; Bergh, T., Ericson, A., Hillensjo, T., Nygren, KG, Wennerholm, UB (1999) Teslimatlar ve İsveç'te 1982 yılında in-vitro fertilizasyon sonrası doğan çocuklar  $\pm$  95: Bir retrospektif kohort çalışma. Lancet, 354, 1579  $\pm$  1585. (MRC Working Party on Children Conceived by IVF, 1990; FIVNAT, 1995a; Bergh et al., 1999).
4. ANANTH CV, JOSEPH KS, OYELESE Y et al. (1989 through 2000). Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, Obstetrics&Gynecology, 2005, vol105 no:5, pt1, pp, 1084-1091)
5. AUSTRALIAN IN VITRO FERTILIZATION COLLABORATIVE GROUP. (1985). High Incidence of preterm births and early losses in pregnancy after in vitro fertilization, Br med J, 1160-1163
6. RUFAT P. et.al, Tasl Force report on the outcome of pregnancies and children conceived by in vitro fertilization, Fertil Steril 324, 330
7. STEPTOE P. C. et al., Observation on 767 clinical pregnancies and 500 births after human in vitro fertization Hum reprod, 89-90
8. SAUNDERS D. M. and LANCASTER P. A. C. , Growth and physical outcome of children conceived by in vitro fertilization Pediatrics 97, 688
9. 1989 IMRC Working Party on Children Conceived by IVF, 1990

10. FRIEDLER S. et al., Births in Israel resulting from in vitro fertilization/embryo transfer 1982, 1989 Natinal registry of the Israel Association for fertlity research, Hum Reprod 1159
11. TAN S. L. et al. Obstetric outcome of in vitro fertilization pregnancies compared with normally conceived pregnancies Am J.Obstetr Gynecol 167, 778
12. TESTART J. et al.; World Collaborative Report on IVFiEt and GIFT 1989 results Hum Reprod362, 369
13. Mcfaul, P. B. et al., (1993). An audit of the obstetic outcome of 148 consecutive pregnancies from assisted conceptive:implications for neonatal services Obstet Gynecol 100, 820-825
14. RUFAT P. et.al, Tasl Force report on the outcome of pregnancies and children concieved by in vitro fertilization, Fertil Steril 324, 330
15. WANG X. J. et al.The obstetric outcome of singleton pregnancies following in vitro fertlization ; hum Reprod, 141-146
16. FIVNAT ; Grosses multiples.Contracept Fertil Sex, 499-502
17. GISSLER M. et al., In vitro pregnancies and perinatal health in Finland 1991\*1193 Hum Repro, 1856
18. TALLO S. L.et al ; Maternal and neonatal morbidity associated with in vitro fertilization, J Pediatr 127, 794-800
19. TANBO T. et al; Obstetric outcome in singleton pregnancies after assisted reproductioni Obstet Gynecol 188-191
20. VERLAENAN H. et al; World Collaborative Report, Singleton pregnancies after IVF, expectations and outcome.Obstet Gynecol 906-910
21. BERGH T. et al., Deliveries and children bor after in vitro fertlization in sweden 1982-1985, Lancet 1579-1585



22. DHONT M. et al., Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction, a case control study, *Obstetric Gynecol*, 688-695
23. JACKSON, REBECCA A. MD ; GIBSON, KIMBERLY A. MD, MPH ; WU, YVONNE W. MD, MPH; CROUGHAN, MARY S. PHD [Review] *Obstetrics & Gynecology*. 103(3):551-563, March 2004. Perinatal Outcomes in Singletons Following In Vitro Fertilization: A Meta-Analysis
25. MAMAN A. et al., 1998, 26. BALEN S. et al., 1993, 27. ; BUITENDIJK S., 1999
28. PAULA KUIVASAARI-PİRİNEN, KAISA RAATIKAINEN, MARITTA HIPPELÄINEN, SEPPO HEINONEN Adverse Outcomes of IVF/ICSI Pregnancies Vary Depending on Aetiology of Infertility
29. RUSSELL MA, CARPENTER MW, COUSTAN, DR.(2007). Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus *Clinical Obstetrics and Gynecology* Volume 50, Number 4, 949–958
30. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 675-84 8) American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl 1): S88-90
31. JANZEN C. Diabetes mellitus and pregnancy. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment* 2003; 326-338
- 31<sup>1</sup>. METZGER BE, BUCHANON TA.(2007). Summary and recommendations of Fifth International Workshop conference on gestational diabetes, S251
32. CUNNINGHAM FG. Diabetes. In: Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD, eds. *WILLIAMS Obstetrics*, 21th ed. McGraw-Hill 2001; 1360-1377
33. ULUDAĞ S, GEZER A. (2005). Gebelik Diabeti. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği, Uzmanlık Sonrası Güncel Gelişmeler Dergisi*. 1 (2): 55-61

34. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Gestational diabetes. ACOG Practice Bulletin 30. Obstet Gynecol 2001; 98: 525–38.
35. SCHOOLCRAFT (2006). Clin Obstet Gynecol
36. SHEFFIELD JS, CASEY BM, LUCAS MJ, REZAİ K, MCINTİRE DD, LEVENO KJ. (1999). Gestational Diabetes: Effects of the degree of hyperglycemia and the gestational age at diagnosis. Soc Gyn Inv: 6: 6A
37. BARTHA JL, MARTİNEZ–DEL-FRESNO P, COMİNO-DELGADO R. (2000). Gestational diabetes mellitus diagnosed during early pregnancy. Am J Obstet Gynecol 182: 346
38. MOST OL, KİM JH, ARSLAN AA, et al; Maternal and neonatal outcomes in early glucose test, Perinat Met, 2009 (Most ve arkadaşları, Bartha ve arkadaşları).
39. WEİSS PAM, HAEUSLER M, KÄİNER F, PURSTNER P, HAAS J. (1998). Toward universal criteria for gestational diabetes: Relationship between seventy-five and one hundred gram glucose loads and between capillary and venous concentrations. Am J Obstet Gynecol, 178: 830
40. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. (1994). Diabetes and pregnancy. ACOG Technical Bulletin. Washington, DC
41. CATALANO PM, AVALONE DA, DRAGO NM, AMİNİ SB. (1993). Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnant women. Am J Obstet Gynecol. Oct; 169(4):874-81.
42. METZGER BE, BUCHANAN TA, COUSTAN DR, DE LEİVA A, DUNGER DB, HADDEN DR, HOD M, KİTZMİLLER JL, KJOS SL, OATS JN, PETTİTT DJ, SACKS DA, ZOUPAS C. (2007). Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Jul; 30 Suppl 2:S251-60.
43. LUCAS MJ, LOWW TW, BOWE L, ET AL. CLASS AL. gestational diabetes mellitus, a meaningful diagnosis. 82, 260, 199

44. JOHNSTONE FD, NASRATT AA, PRESCOTT RJ. (1990) the effect of established and gestasyonel diabetes on pregnancy outcome.obstet gynecol 97.1009
45. WILLIAMS. Obstetrik. sayfa 1109, 10.baskı
46. SİBAİ B, DEKKER G, KUPFERMİNC M. (2005) Preeclampsia. Lancet, 365: 785-799
47. HİGGİNS JR, SWİET M. (2001). Blood Pressure measurement and classification in pregnancy. Lancet, 357: 131-135
48. REDMAN CWG, SARGENT IL. (2001). The pathogenesis of preeclampsia.Gynecol Obstet Fertil, 29: 518-22.
49. SAİTO S, SHİOZAKİ A, NAKASHİMA A, SAKAİ M, SASAKİ Y. (2007). The role of immune system in preeclampsia. Mol Aspect Med, 28: 192-209.
50. JİVRAJ S, ANSTİE B, CHEONG YC, et al. (2001). Obstetric and neonatal outcome in women with a history of recurrent miscarriage: a cohort study. Hum Reprod, 16: 102-106.
51. NEED JA, BELL B, MEFFİN E, JONES WR. (1983). Preeclampsia in pregnancies from donor insemination. J Reprod Immunol, 5: 329-38.
52. HOY J, VENN A, HALLİDAY J, KOVACS G, WAALWYK K. (1999). Perinatal and obstetric outcomes of donor insemination using cryopreserved semen in Victoria, Australia. Hum Reprod, 14: 1760-4.
53. KYROU D, KOLİBİANAKİS EM, DEVROEY P, FATEMİ HM. (2009). Is the use of donor sperm associated with a higher incidence of preeclampsia in women who achieve pregnancy after intrauterine insemination? Fertil Steril, Article in Press.
54. O'BRIEN TE, RAY JG, CHAN WS. (2003). Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systemic overview. Epidemiology, 14: 368-74.
55. WOLF M, SANDLER L, MUNOZ K, HSU K, ECKER JL, THADHANİ R. (2002). First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab, 87: 1563-68.

56. SOYDEMİR F, KENNY L. (2006) Hypertension in pregnancy. *Curr Obstet Gynaecol*, 16: 315-320.
57. DİLDY GA, BELFORT MA, SMULIEN JC. (2007). Preeclampsia recurrence and prevention. *Semin Perinatol*, 31: 135-41.
58. MADAZLI R, AYDIN S, ULUDAG S, OCAK V, TOLUN N. (2003). Maternal plasma levels of cytokines in normal and preeclamptic pregnancies and their relationship with diastolic blood pressure and fibronectin levels. *Acta Obstet Gynecol Scand*
59. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 183: 1-22.
60. SİBAİ B. (2003). Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 102: 181-92.
61. HAUTH JC, EWELL MG, LEVINE RL, ESTERLITZ JR, SİBAİ B, CURET LB. (2000). Pregnancy outcomes in healthy nulliparous women who subsequently developed hypertension. *Obstet Gynecol*, 95: 24-28.
62. BUCHBINDER A, SİBAİ B, CARİTİS S, et al. (2002). Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 186: 422-26.
63. SİBAİ B. (2004). Diagnosis, controversies, and management of HELLP syndrome. *Obstet Gynecol*, 103: 981-91.
64. DOUGLAS KA, REDMAN CWG. (1994). Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ*, 309: 1395-400.
65. VON DADELSZEN, MAGEE LA. (2005). Antihypertensive medications in management of gestational hypertension-preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol*; 48: 441-459 Blankenstein MA. Genetics of preeclampsia

66. SİBAİ B, MERCER BM, SCHİFF E, FRİEDMAN SA. (1994). Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 171: 818-22.
67. XİONG X, DEMİANCZUK NN, BUEKENS P, SAUNDERS LD. (2000). Association of preeclampsia with high birth weight for age. *Am J Obstet Gynecol*, 183: 148-55.
68. RESNİK R. (2002). Intrauterin growth restriction. *Obstet Gynecol*. 99: 490-96.
- 68<sup>1</sup>. (WILLIAMS Obstetrik, sayfa 846-849 10. baskı'dan özet olarak hazırlanmıştır.)
69. JAHN A, RAZUM O, BERLE P. (1998). Routine screening for intrauterin growth retardation in Germany: low sensitivity and questionable benefit for diagnosed cases. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 77: 643-648.
70. MANNİNG FA, HOHLER C, (1991). Intrauterine Growth Retardation Appleto and Lange, 331
71. GARDOSİ J, GEİRSON RT. (1998). Routine ultrasoundin the meethod of choice for dating pregnancy, 105, 993
72. RESNİK R, CREASY RK. (2004). Intrauterin growth restriction. In: Creasy Resnik (eds) *Maternal-Fetal Medisine* (5 nd ed), WB Saunders Company, United States of America, pp 495 512.
73. BASCHAT AA. (2004). Pathophysiology of fetal growth restriction: Implications for diagnosis and surveillance. *Obstet Gynecol Surv*, 59: 617-627.
74. (JOCABSON ve ark., 2008; PAZ ve ark., 1995; PİPER ve ark.. 1996). SMULİEN ve ark. (2000)
75. KLİEGMAN RM. Intrauterine groeth retardation. In Fanroff AA, Martin RJ. (1997). *Neonatal perinatal medicine*, 6. th edition New York Mosby, 203
76. LAUSMAN AY, AL-YASEEN E, SAM E, et al. (2008). Intrahepatic cholestasis of pregnancy in women with a multiple pregnancy: An analysis of risks and pregnancy out-comes *J Obstet Gynaecol Can* 30 (11): 1008

77. SHEİNER ve ark. (2006)
78. GLANTZ A, MARSCHALL H, MATTSSON L. (2004). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 40: 467
79. PATERNOSTER DM, FABRİS F, PALÜ G, et al. (2002). Intra-hepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection. *Acta Obstet Gynecol Scand* 81: 99
80. REYES H. VE ARK. (1997). Intrahepatic cholestasis. A puzzlink disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 12: 211
81. LESLİE ve ark. (2000). Leslie KK, Reznikov L, Simon FR, et al. Estrogens in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 95: 372
82. MULLALLY B, HANSEN W. (2001). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 57: 47
83. REYES H, SJOVALL J: (2000). Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med* 32: 94
- 84 GERMAIN AM, CARVAJAL JA, GLASİNOVİC JC, et al. (2002). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: An intriguing pregnancy-specific disorder. *J Soc Gynecol Invest* 9: 10
85. HAY JE. (2008). Liver disease in pregnancy. *Hepetology* 47(3): 1067
86. GONZALES E, DAVİT-SPERAUL A, BAUSSAN C. (2009). Liver disease related to MDR3 (ABCB4) gene deficiency. *Front Biosci* 14: 4242
- 86<sup>1</sup>: WILLIAMS OBSTETRİK sayfa 1064, 10. baskı
87. LUNZER M, BARNES P, BYTH K, et al. (1986). Serum bile acid concentrations during pregnancy and their relationship to obstetric cholestasis. *Gastroenterology* 91: 825
88. DANN AT, KENYON AP, WIERZBİCKİ AS, et al. (2006). Plasma lipid profiles of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Opstet Gynecol* 107: 106

89. KIRKINEN P, RYYNANEN M. (1995). First-trimester manifestation of intrahepatic cholestasis of pregnancy and high fetoplacental hormone production in a triploid fetus. *J Reprod Med* 40: 471
90. KENYON AP, PIERCY CN, GIRLING J, et al. (2002). Obstetric cholestasis, outcome with active management: A series of 70 cases. *Br L Obstet Gynaecol* 109: 282
91. LOCETELLI A, RONCAGLIA N, ARREGHINI A, et al. (1999). Hepatitis C virus infection is associated with a higher incidence of cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 106: 498
92. PATERNOSTER DM, FABRIS F, PALU G, et al. (2002). Intra-hepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection. *Acta Obstet Gynecol Scand* 81: 99
93. KROUMPOUZOS G, COHEN LM. (2003). Specific dermatoses of pregnancy: An evidencebased systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 188: 1083
94. MATOS A, BERNARDES J, AYRES-DE-CAMPOS D, et al. (1997). Antepartum fetal cerebral hemorrhage not predicted by current surveillance methods in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 89: 803
95. SADLER LC, LANE M, NORTH R. Severe fetal intracranial haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 102: 169, 1995
96. TERG R, CORONEL E, SORDA J, et al. (2002). Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritis of cholestasis, 37, 717
97. RÍOSECA AJ, IVAN KOVIĆ MB, (1994). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case control study of perinatal outcome, *Am J Obstet Gynecol* "170, 890
98. KENYON AP, PIERCY CN. (2002). obstetric cholestasis, outcome with active management. A series of 70 cases *Obstetric Gynecol* 109, 282

99. SHEINER E, OHEL I, LEVY. (2006). Pregnancy outcome in women with pruritus gravidarum *Reprod Öed*, 151
100. LEE RH, INCERPI MH, MILLER DA, et al. (2009). Sudden death in intrahepatic cholestasis of pregnancy, *Obstetric gynecol*, 528
101. GORELIK J, PATEL P. (2006). Genes encoding bile acids, phospholipid and anion transporters are expressed in a human fetal cardiomyocyte culture, *BJOG* 113
102. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS (ACOG). (1996). Management of preterm labor. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). 2003; 1-97. Ventura SJ, Martin JA, Mathews TJ, Clarke SC. Advance report of final natality statistics, 1994. Monthly Vital Statistics Report. MD: National Center for Health Statistics, Hyattsville; 1-86
103. MCINTIRE VE LEVENO, (2008).
104. VENTURA SJ, MARTIN JA, MATHEWS TJ, CLARKE SC. (1996). Advance report of final natality statistics, 1994. Monthly Vital Statistics Report. MD: National Center for Health Statistics, Hyattsville; 1-86
105. FREDERIKSON M. LABOR INHIBITION. DOPP R, ESCHENBACH DA, SCARRA JJ (eds). (1992). *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia: JB Lippincott Co; 3: 87
106. BERKMAN ND, THORP JM JR, LOHR KN, CAREY TS, HARTMANN KE, GAVIN NI, et al. (2003). Tocolytic treatment for the management of preterm labor: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol*; 188: 1648-59
107. JACKSON RA, GIBSON KA, WU YW, CROUGHAN MS. (2004). Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*; 103: 551-63
108. RAMSEY PS, GOLDENBERG RL. (2002). Obstetric management of prematurity. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal-Perinatal Medicine* (7th ed). St Louis: Mosby; 287- 319.



109. DECHERNEY AH, NATHAN L, GOODWIN TM, LAUFER N. (2003). Current Diagnosis & Treatment Obstetrics & Gynecology (9 th Ed). McGraw- Hill Companiens; p.: 275-80
- 109 <sup>1</sup>: WILLIAMS O. sayfa 810. 10. baskı
110. GOLDENBERG RL, CLIVER SP, BRONSTEIN J, et al. (2008 b). Preterm birth, epidemiology and causes of preterm birth, Lancet 371, 75
111. ANANTG CV, VINTZIOLES AM. (1997;2006). Maternal-fetal conditions necessitating a medikal intervation resulting in preterm birth, Am J Obstetrçc Gynecol, 195
112. SVIGOS JM, ROBINSON JS, VIGNESWARAN R. (2008). Çeviri: Cengiz L, Şükür YE. Doğum Şeklini de İçeren Preterm Eylem Tehdidi ve Gerçek Preterm Eylem. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B: Çeviri Editörü: Güner H: Yüksek riskli Gebelikler Yönetim Seçenekleri 3. Baskı: Elsevier Saunders, Öncü Basımevi: Ankara, s.: 1304-20
113. BLOOM SL, YOST NP, MCLNTIRE DD, et al. (2001). Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. Obstet Gynecol 98: 379
114. AMERICAN COLLAGE OF OBSTETRİCIANS AND GYNECOLOGİSTS. (2003). Management of preterm labor. ACOG Practice Bulletin No. 43. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol; 101: 1039-47
115. Dİ RENZO GC, ROURA LC. (2006). European Association of Perinatal Medicine-Study Group on Preterm Birth. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. J Perinat Med; 34: 359-66
116. MOSHER WD, PRATT WF. (1991). Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends, Fertil Steril 56: 192
117. KAHRAMAN S, YAKIN K. (2000). Ovülasyon indüksiyonu. İstanbul Memorial HastanesiYardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi

118. THE ASHRE CAPRI WORKSHOP GROUP. (2000). Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Human Reproduction*; 15(3): 723-732
119. FORTI G, KRAUSZ C. (1998). Evaluation and treatment of the infertile couple. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 83(129): 4177-4188
120. CARMINA E, LOBO RA. IN IN STRAUSS FJ, BARBIERI RL (eds), (2004). *Reproductive endocrinology*. Pennsylvania: Elsevier Inc., 5th ed, pp 939-961.
121. POPOVIĆ-T.B., LOFT A, LINDHARD A, et al. (2003). A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standart' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. *Human Reproduction*; 18(4): 781-787.
122. GÜNALP S, AKTAN E, YÜCEL A (eds). (2002). WHO laboratuvar el kitabı: insan semeni ve sperm servikal mukus etkileşimi değerlendirilmesi. Ankara: Tıp Teknik Yayınevi, 4. baskı, sf. 60-61
123. BARBIERI RL. FEMALE INFERTILITY. IN STRAUSS FJ, BARBIERI RL (EDS). (2004). *Reproductive endocrinology*. Pennsylvania: Elsevier Inc., 5th ed, pp 633-668.
- 123<sup>1</sup> WILLIAMS O. sayfa 810. 10. baskı
124. EVERS JLH, HOONS HW, LOND JA, et al. (1998). Treatment independent pregnancy rate in patients with severe reproductive disorders. *Human Reproduction*; 13(5): 1206-1209.
125. DONNEZ J, CASANAS-ROUX F. (1986). Prognostic factors of fimbrial microsurgery. *Fertil Steril*; 46: 2004
126. STRANDELL A, LINDHARD A, WALDENSTROM U, THORBURN J. (2001). Hydrosalpinx and IVF outcome: cumulative results after salpingectomy in a randomized controlled trial. *Hum Reprod*; 16: 2403-10

127. JOHNSON NP, MAK W, SOWTER MC. (2001). Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilization. Cochrane Database Syst Rev; 3: CD002125
128. THE ASHRE CAPRI WORKSHOP GROUP. (2000). Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. Human Reproduction; 15(3): 723-732.
129. BARBIERI RL. FEMALE INFERTILITY. IN STRAUSS FJ, BARBIERI RL (EDS). (2004). Reproductive endocrinology. Pennsylvania: Elsevier Inc., 5th ed, pp 633-668.
- 129<sup>1</sup> SPEROFF, sayfa 1031, 7 baskı
130. AZZIZ R, WOODS KS, REYNA R, KEY TJ, KNOCHENHAUER ES, YILDIZ BO. (2004). The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J Clin Endocrinol Metab; 89: 2745-9.
131. STEIN IF, LEVENTHAL ML. (1935). Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol; 29: 181-91.
132. ZAWADZKI JK, DUNAIF A. (1992). Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome. In: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Merriam GR (eds). Polycystic ovary syndrome. Boston: Blackwell Scientific Publications; 377-84. 107
133. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PKOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril, 2004; 81: 19-25.
134. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PKOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome(PKOS). Hum Reprod 2004; 19: 41-7.
135. GOLDZIEHER JW, GREEN JA. (1961). The polycystic ovary I. Clinical and histological features. J ClinEndocrinol Metab; 22: 325-38.

136. DUNAİF A, SEGAL KR, FUTTERWEİT W, DOBRJANSKY A. (1989). Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. Diabetes; 38: 1165-74.
137. LEGRO RS, FİNEGOOD D, DUNAİF A. (1998). A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab; 83: 2694-8
138. CROSIGNANI PG, COLLINS J, COOKE ID, DİCZFALUSY E, RUBİN B. (1993). Recommendations of the ESHRE workshop on 'Unexplained Infertility' Anacapri, August 28-9, 1999, Hum Rep 8; 977
- 138<sup>1</sup>. SPEROFF, sayfa 1031, 7 baskı
139. RANDALL JM, TEMPLETON A. (1991). The effects of clomiphene citrate upon ovulation and endocrinology when administered to patients with unexplained infertility, Hum Rep 6; 659
140. COLLINS JA, BURROWS EA, WİLAN AR. (1995). The prognosis for live birth among untreated infertile couples, Fertil Steril 64; 22
141. COLLINS J, ROWE T. (1989). Age of the female partner is a prognostic factor in prolonged unexplained infertility; a multicenter study, Fertil Steril 52; 15
142. TIRAŞ MB, AYBAR F. (2006). İnvitro Fertilizasyon (IVF) – İnteritoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) Endikasyonları. Türkiye Klinikleri, J Surg Med Sci; 2(5): 37-41
143. FİSHEL S, ASLAM I, LİSİ F, RİNALDİ L, TİMSON J, JACOBSON M, GOBETZ L, GREEN S, CAMPBELL A, LİSİ R. (2000). Should ICSI be the treatment of choice for all cases of in vitro conception? Hum Reprod; 15: 1278-83.
144. The practice Committee of the American Society for reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. Fertil Steril 2004; 82: 40-5
145. GUİDİCE LC, KAO LC. (2004). Endometriosis. Lancet; 364: 1789-99.

146. CORNILLIE FJ, OOSTERLYNCK D, LAUWERYNS JM, KONINCKS PR. (1990). Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril*; 53: 978-83.
147. BARLOW DH, GLYNN CJ. (1993). Endometriosis and pelvic pain *Baillieres. Clin Obstet Gynaecol*; 7. 775-90.
148. MAHUTTE NG, ARICI A. (2002). New advances in the understanding of endometriosis related infertility. *J Reprod Immunol*; 55: 73-83.
149. NAPLES JD, BATT RE, SADIGH H. (1981). Spontaneous abortion rate in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol*; 57: 509-12.
150. OLIVE DL, FRANKLIN RR, GRATKINS LV. (1982). The association between endometriosis and spontaneous abortion. A retrospective clinical study. *J Reprod Med*; 27: 333-6.
151. WHEELER JM, JOHNSTON BM, MALINAK LR. (1983). The relationship of endometriosis to spontaneous abortion. *Fertil Steril*; 39: 656-60.
152. BEREK J. S. *İnfertilite* (In), Berek J. S: *İnfertilite*, Adashi E. Y, Hillard P. A Novak *Jinekoloji*, Nobel Kitabevi 12. Baskı 1998; 918-925, İstanbul.
153. KIM AH, ADAMSON GD. (1999). Surgical treatment options for endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*; 42: 633 44.
154. WINKEL CA. (1999). Combined medical and surgical treatment of women with endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*; 42: 645-63.
155. Modified from the revised American Fertility Society classification of endometriosis. (Reprinted with permission from the American Society for Reproductive Medicine. *Fertility and Sterility* 1996; 67(5): 819–820. )
156. HOOGHE MT, DEBROCK S, HILL AJ, MEULEMAN C. (2003). Endometriosis and subfertility: Is the relationship Resolved? *Seminars in Reprod. Med*; 21(2): 243-253

157. OLIVE DL, PRITTS EA. (2001). Treatment of endometriosis. *N Engl J Med*; 345: 266-75.
158. HUGHES E, FEDORKOW D, COLLINS J, VANDERKERCKHON P. (2000). Ovulation suppression for endometriosis (Cochrane review). In: *The Cochrane library*, issue 1. Oxford, England: Update Software
159. BAYER SR, SEIBEL MM, SAFFAN DS, BERGER MJ, TAYMOR ML. (1988). Efficacy of danazol treatment for minimal endometriosis in infertile women: A prospective, randomized study. *J Reprod Med*; 33: 179-83
160. MAHUTTE NG, ARICI A. (2001). Endometriosis and assisted reproductive technologies: are outcomes affected? *Curr Opin Obstet Gynecol*; 13(3): 275-9.
161. SIMON C, GUTIERREZ A, VIDAL A, DE LOS SANTOS MJ, TARIN JJ, REMOHÍ J, PELLICER A. (1994). Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod*; 9(4): 725-9
162. ARICI A, ORAL E, BÜKÜLMEZ O, DULEA A, OLIVE DL, JONESS EE. (1996). The effect of endometriosis on implantation: result from the Yale University in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril*; 65(3): 603-7.
163. DE CROO I, VAN DER ELST J, EVERAERT K, DE SUTTER P, DHONT M. (2000). Fertilization, pregnancy and embryo implantation rates after ICSI in cases of obstructive and non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod*; 15(6): 1383-
164. SCHOOLCRAFT. (2006) *Clin Obstet Gynecol*
165. FERRATI et al. (2011). *Hum Reprod*
166. COCHRANE Database, (2007)
167. A. P. FERRARETTI, A. LA MARCA, B. C. J. M. FAUSER, B. TARLATZIS, G. NARGUND, AND L. (2011). Gianaroli on behalf of the ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition, ESHRE consensus on the definition of 'poor

- response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria, Human Reproduction, Vol. 26, No. 7 pp. 1616–1624
168. WORLD HEALTH ORGANIZATION. (1993). WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. P: 7, Cambridge University Press, Cambridge.
169. GÜNALP S, AKTAN E, YÜCEL A. (2002). (eds). WHO laboratuvar el kitabı: insan semeni ve sperm servikal mukus etkileşimi değerlendirilmesi. Ankara: Tıp Teknik Yayınevi, 4. baskı, sf 6-7-60-61- 62
170. IŞIK A. Z. VİCDAN K. In Vitro Fertilizasyon ve Mikromanüplasyon Uygulamalarında Laboratuvar. 1999: 79, 129, 151.
171. WORLD HEALTH ORGANIZATION SCIENTIFIC GROUP. (1976). Agents Stimulating gonadal function in the human; Report NO. 514
172. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS ConsensusWorkshop Group. Fertil Steril 2004; 81: 19–25.
174. GUZICK DS, OVERSTREET HW, FACTOR LITVAK P, BRAZIL CK, NAKAJIMA ST, COUTIFARS C, CARSON SA. (2001). Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile man, New Eng J Med 345; 1388
175. LINCOLN SR, LONG CA, COWAN BD. (1995). One artificial insemination per cycle with donor sperm is as efficacious as two inseminations, J Assist Reprod Genet, 12; 67
176. CANTINEAU AE, HEINEMAN MJ, COHLEN BJ. (2003). Single versus double intrauterine insemination in stimulated cycles for subfertile couples; a systematic review based on a Cochrane review, Human Reprod, 18, 941
177. AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. (1996). Fertility and Sterility; 67(5): 819–820. )

178. MARANA R, QUAGLIARELLO J. (1988). Distal tubal occlusion: microurgery versus in vitro fertilizatin -a review, Int Fertil 33, 107
179. MARANA R, QUAGLIARELLO J. (1988). Proksimal tubal occlusion: microurgery versus in vitro fertilizatin -a review, Int Fertil 33, 338
- 179<sup>1</sup> WILLIAMS Obst, sf: 1064, 10. baskı
180. AMERİCAN OBSTETRİC AND GYNECOLOGİSTS. (2000b). Intrauterine Growth Resriction, Practice Bulletin No: 12 January
181. BATTAGLIA FC, LUBCHENCO LO. (1967). A practical classification of newborn infants by weight and gestasyonel age, J pediatric 71: 159
182. ULUSAL KAN BASINCI EĞİTİM PROGRAMI. (2000). Gebelikte Yüksek Kan Basıncı Çalışma Grubu Raporu, (WILLIAMS Obstetrik, sayfa: 707, 10. baskı)
- 182<sup>1</sup> WILLIAMS Obst. Sayfa: 809, 810, 10. baskı
183. METZGER BE, BUCHANON TA, COUSTON DR, et al. (2007). Summary and recommadations of the fifth international Workshop-Conference on Gestasyonel Diabetes -Daibetes Care
184. SULEENA K.K.MD - MSCE1 and KURT T. BARNHART, MD - MSCE2. In Vitro Fertilization and Adverse Childhood Outcomes: What We Know, Where We Are Going, and How Will We Get There? A Glimpse into What Lies Behind and Beckons Ahead
185. NYGREN KG, ANDERSEN AN. (2001). Assisted reproductive technology in Europe, 1997. Results generated from Europeanregisters by ESHRE. European IVF-Monitoring Programme (EIM), for the European Society of HumanReproduction and Embryology (ESHRE). Hum Reprod 16(2): 384 –91
186. MUKHOPADHAYA N, ARULKUMARAN S. (2007). Reproductive outcomes after in-vitro fertilization. Curr Opin Obstet Gynecol 19: 113-9
187. CHESCHEİR NC. (2004). Outcomes of multifetal pregnancy reductions. Clin Obstet Gynecol; 47: 134-45



188. BASSO O, WEINBERG CR, BAIRD DD, WILCOX AJ, OLSEN J. (2003). Subfecundity as a correlate of preeclampsia: A study within the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol*; 157: 195-202
189. JOFFE M, LI Z. (1994). Association of time to pregnancy and the outcome of pregnancy. *Fertil Steril*; 62: 71-5
190. OLIVENNES F, RUFAT P, ANDRE B, POURADE A, QUIROS MC, FRYDMAN R. (1993). The increased risk of complication observed in singleton pregnancies resulting from in-vitro-fertilization (IVF) does not seem to be related to the IVF method itself. *Hum Reprod*; 8: 1297-300
191. BASSO O, BAIRD DD. (2003). Infertility and preterm delivery, birthweight, and Caesarean section: a study within the Danish National Birth Cohort. *Human Reproduction*; 18: 2478-84
192. SCHIEVE LA, MEIKLE SF, FERRE C, PETERSON HB, JENG G, WILCOX LS. (2002). Low and very low birth weight in infants conceived with the use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med*; 346: 731–737. [PubMed: 11882728]
193. HELMERHORST FM, PERQUIN DA, DONKER D, KEIRSE MJ. (2004). Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception; a systematic review of controlled studies. *BMJ*; 328: 261–265. [PubMed: 14742347]
194. JACKSON R, GIBSON KA, WU YW, CROUGHAN MS. (2004). Perinatal outcomes in singletons following In Vitro Fertilization: A meta-analysis. *Obstet Gynecol*; 130: 551–563. [PubMed: 14990421]
195. CASERTA D, MARCI R, TATONE C, SCHIMBERNI M, VAQUERO E, LAZZARINI N, FAZI A, MOSCARINI M. (law 40/2004). IVF pregnancies: neonatal outcomes after the new Italian law on assisted reproduction technology
196. ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY IN THE UNITED STATES. (2002). 1998 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril*; 77(1): 18–31.

197. BERGH T, ERICSON A, HILLENSJEO T, NYGREN KG, WENNERHOLM UB. (1999). Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982–95: a retrospective cohort study. *Lancet*; 354: 1579–85
198. DHONT M, DE SUTTER P, RUYSSINCK G, MARTENS G, BEKAERTA. (1999). Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol*; 181: 688 –95.
200. GISSLER M, MALIN SILVERIO M, HEMMINKI E. (1995). In-vitro fertilization pregnancies and perinatal health in Finland 1991–1993. *Hum Reprod*; 10: 1856–61.
201. VERLAENEN H, CAMMU H, DERDE MP, AMY JJ. (1995). Singleton pregnancy after in vitro fertilization: expectations and outcome. *Obstet Gynecol*; 86: 906–10.
202. VON DURING V, MALTAU JM, FORSDAHL F, ABYHOLM T, KOLVIK, ERTZEID G, et al. (1995). [Pregnancy, births and infants after in-vitro-fertilization in Norway, 1988–1991]. *Tidsskr Nor Laegeforen*; 115: 2054–60.
203. MAMAN E, LUNENFELD E, LEVY A, VARDI H, POTASHNIK G. (1998). Obstetric outcome of singleton pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *Fertil Steril*; 70: 240–5.
204. REUBINOFF BE, SAMUELOFF A, BEN-HAIM M, FRIEDLER S, SCHENKER JG, LEWIN A. (1997). Is the obstetric outcome of in vitro fertilized singleton gestations different from natural ones? A controlled study. *Fertil Steril*; 67: 1077–83.
205. DHONT M, DE NEUBOURG F, VAN DER ELST J, DE SUTTER P. (1997). Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: a case-control study. *J Assist Reprod Genet*; 14: 575–80.
206. STEPHANSSON O, KIELER H, GRANATH F, FALCONER H. (2009). Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome. *Human Reproduction*; 24(9): 2341–2347.

207. PANDIAN Z, BHATTACHARYA S, TEMPLETON A. (2001). Review of unexplained infertility and obstetric outcome: a 10 year review. *Human Reproduction*; 16(12): 2593–2597.
208. ISAKSSON R, GISSLER M, TIITINEN A. (2002). Obstetric outcome among women with unexplained infertility after IVF: a matched case-control study. *Human Reproduction*; 17(7): 1755–1761.
209. FERNANDO S, BREHENY S, JAQUES AM, HALLIDAY JL, BAKER G, HEALY D. (2009). Preterm birth, ovarian endometriomata, and assisted reproduction technologies. *Fertility and Sterility*; 91(2): 325–330.
210. PAULA KUIVASAARI-PIRINEN, KAISA RAATIKAINEN, MARITTA HIPPELÄINEN,<sup>1</sup> and SEPPO HEINONEN<sup>1</sup>. Adverse Outcomes of IVF/ICSI Pregnancies Vary Depending on Aetiology of Infertility
211. LYONS CA, GARÍTE TJ. (2002). Corticosteroids and fetal pulmonary maturity. *Clinical Obstetrics and Gynecology*; 45: 35-41.
- 211<sup>1</sup>: WILLIAMS O. (2010). sf: 811
212. BERGH T, ERÍCSON A, HİLLENSJO T, NYGREN KG, WENNERHOLM UB. (1999). Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. *Lancet*; 354: 1579-85.
213. TAN SL, DOYLE P, CAMPBELL S, BERAL V, RÍZK B, BRÍNSDEN P, MASON B, EDWARDS RG. (1992). Obstetric outcome of invitro fertilization pregnancies compared with normally conceived pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*; 167: 778-84.
214. WANG JX, CLARK AM, KÍRBY CA, PHİLÍPSON G, PETRUCCO O, ANDERSON G, MATTHEWS CD. (1994). The obstetric outcome of singleton pregnancies following in-vitro fertilization/gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Tablo 31: Kontrol ve infertilite alt gruplarının 37 hafta altı toplam preterm doğum insidansı açısından değerlendirilmesi. Reprod*; 9: 141-6.

215. SARI KOIVUROVA ANNA-LIISA HARTIKAINEN, LIISA KARINEN, MIKA GISSLER<sup>4</sup>, ELINA HEMMINKI, HANNU MARTIKAINEN, LEENA TUOMIVAARA, AND MARJO-RIITTA JARVELIN. (1990–1995). The course of pregnancy and delivery and the use of maternal healthcare services after standard IVF in Northern Finland
216. REUBINOFF BE, SAMUELOFF A, BEN-HAIM M, FRIEDLER S, SCHENKER JG, LEWIN A Is the obstetric outcome of in vitro fertilized singleton gestations different from natural ones? A controlled study.
217. BASSO O, BAIRD DD. (2003). Infertility and preterm delivery, birthweight, and Caesarean section: a study within the Danish National Birth Cohort. *Hum Reprod*; 18: 2478–84. [PubMed: 14585905]
218. BASSO O, OLSEN J. (2008). Subfecundity and neonatal mortality: longitudinal study within the Danish national birth cohort. *BMJ* 2005; 330: 393–4. [PubMed: 15695499] Zhu et al. Page 7 *Obstet Gynecol*. Author manuscript; available in PMC; December 1.
219. DRAPER ES, KURINCZUK JJ, ABRAMS KR, CLARKE M. (1999). Assessment of separate contributions to perinatal mortality of infertility history and treatment: a case-control analysis. *Lancet*; 353: 1746–9. [PubMed: 10347987]
220. HENRIKSEN TB, BAIRD DD, OLSEN J, HEDEGAARD M, SECHER NJ, WILCOX AJ. (1997). Time to pregnancy and preterm delivery. *Obstet Gynecol*; 89: 594–9. [PubMed: 9083319]
221. JOFFE M, LI Z. (1994). Association of time to pregnancy and the outcome of pregnancy. *Fertil Steril*; 62: 71–5. [PubMed: 8005307]
222. WILLIAMS MA, GOLDMAN MB, (1991). Mittendorf R, Monson RR. Subfertility and the risk of low birth weight. *Fertil Steril*; 56: 668–71. [PubMed: 1915940]

223. JIN LIANG ZHU, PHD, CARSTEN OBEL, PHD, BODIL HAMMER BECH, PHD, JØRN OLSEN, PHD, AND OLGA BASSO, PHD. Infertility, Infertility Treatment and Fetal Growth Restriction
224. MAROULIS GB. (1991). Effect of aging on infertility and pregnancy, *Seminars Reprod Endocrinol* 9: 165
225. IVO A.B., PETRA DE S., TJALINA H., LINDITA I., ZHAN Y., BRIANNA C., JAN J.B. and MARC D. Endometriosis is associated with a decreased risk of pre-eclampsia
226. SHOKOUFEH S., NOSRATOLAH D V. An Overview of Recent Advances in Pathogenesis and Diagnosis of Preeclampsia
227. OLOF S., HELLE K., FREDRIK GB. AND HENRIK F. Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome
228. SHILPI P., ASHALATHA S., MARK H., SILADITYA B., ABHA M. (Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis
229. MACHADO-LINDE F, PELEGRIN P, SANCHEZ-FERRER ML, LEON J, CASCALES P, PARRILLA JJ. (2012). *Reprod Sci.*, 2-methoxyestradiol in the pathophysiology of endometriosis: focus on angiogenesis and therapeutic potential. Oct; 19(10): 1018-29. Epub 2012 Aug 8
230. LASCHKE MW, MENDER MD. (2012). Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis. 2012 Nov; 18(6): 682-702. doi: 10.1093/humupd/dms026. Epub Jun 19.
231. De Wolf F, De Wolf Peeters C, Brosens et al. (1980). The Human Placental Bed; Electron microscopic study of trophoblastic invasion of spiral arteries, *Am J Obstetric Gynecol*, 137, 80
232. MADAZLI R, BUDAK E, CALAY Z. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in pre-eclampsia. *Obstetric and Gynecol* 113: 1217, 20009

233. VICTOR G., EFTERPI D., ANASTASIA K., NIKOLAOS V., DEMETRIOS A. SPANDIDOS and STAVROS S. (2012). Angiogenic factors in placentas from pregnancies complicated by fetal growth restriction (Review), *Molecular Medicine Reports* 6: 23-27
234. AVAGLIANO L, BULFAMANTE GP, MORABITO A, MARCONI AM. (2011). Abnormal spiral artery remodelling in the decidual segment during pregnancy: from histology to clinical correlation. *J Clin Pathol.* 2011 Dec; 64(12): 1064-8. Epub 2011 Aug 11
235. SWIERCZEWSKI A, KOBOS J, PASIŃSKI J, KOWALSKA-KOPREK U, KAROWICZ-BILIŃSKA A. P. (2012). Expression of metalloproteinase MMP-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase TIMP-2 in placenta of pregnant women with intrauterine growth restriction, *Jun*; 83(6): 439-45
236. BASCHAT AA. (2004). Pathophysiology of fetal growth restriction: implications for diagnosis and surveillance *Obstet Gynecol Survey*; 59: 617
237. ADAM R. (2008). The IUGR Newborn *Semin Perinatol*; 32: 219-224
238. LESLIE KK, REZNILOV L, SIMON FR, et al. (2000). Estrogens n intrahepatic kolestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 95, 372
239. MULLALY B, HANSEN W. (2001). Intrahepatic kolestasis of pregnancy; Review of the literature, *Obstetric Gynecol*, 57, 47
240. GERMAIN AM, CARVAJAL JA, GLASINOVIC JC, et al. (2002). Intrahepatic kolestasis of pregnancy: An intriguing pregnancy disorder, *J Soc Gynecol Invest* 9: 10
241. ANANTH CV, JOSEPH KS, OYELESE Y. et al. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons; United States, 1989 through 2000, *Obstetric Gynecol*, 2005
242. GOLDENBERG RL, CLIVER SP, BRONSTEIN J. et al. (2008b). Preterm birth, epidemiology and causes of preterm birth, *Lancet* 371, 75

243. ANANTG CV, VINTZIOLES AM. (1997;2006) Maternal-fetal conditions necessitating a medical intervention resulting in preterm birth, Am J Obstet Gynecol, 195
- 243<sup>1</sup>. WILLIAMS O. (2010). sf: 811
244. FISHER SJ, MCMASTER M, ROBERTS JM. (2009). The placenta in normal pregnancy and preeclampsia. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FM, Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy, 3rd ed. New York, Elsevier In Press
245. LABARRERE C. (1988). Acute atherosclerosis. A histopathological hallmark of immune aggression? Placenta 9: 108
246. BDOLAH Y, PALOMAKI GE, YARON Y, et al. (2006). Circulating angiogenic proteins in trisomy 13, Am J Obstet Gynecol 194(1), 239
247. WARD K, LINDHEIMER MD: Genetic factors in the etiology of preeclampsia/eclampsia.
248. STEFANO P. (2010). Pregnancy in women with PCOS: the effects of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes, Fertil Steril; 94; 5
249. SPONG CY, (2007). Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. Obstet Gynecol. 110
250. KEIRSE MJNC, RUSH RW, ANDERSON ABM, TURNBULL AC. (1978). Risk of pre-term delivery in patients with previous pre-term delivery and/or abortion. Br J Obstet Gynaecol; 85: 81-5.
251. PERRI T, CHEN R, YOELI R, MERLOB P, ORVIETO R, SHALEV Y, BEN-RAFAEL Z, BAR-HAVA I. (2001). Are singleton assisted reproductive technology pregnancies at risk of prematurity? Journal of Assisted Reproduction and Genetics; 18: 245-9.
252. KOBLISCHKE P, KINDAHL H, BUDIK S, AURICH J, PALM F, WALTER I, KOLODZIEJEK J, NOWOTNY N, HOPPEN HO, AURICH C. (2008). Embryo

- transfer induces a subclinical endometritis in recipient mares which can be prevented by treatment with non-steroid anti-inflammatory drugs, *Theriogenology*. 2008 Oct 15; 70(7): 1147-58. Epub, Jul 25.
253. GARSIDE WT, LORET DE MOLA JR, BUCCI JA, TURECK RW, HEYNER S. (1997). Sequential analysis of zona thickness during in vitro culture of human zygotes, correlation with embryo quality, age and implantation, *MOI Reprod Dev* 47, 99
  254. LORET DE MOLA JR, GARSIDE WT, BUCCI J, TUREK RW, HEYNER S. (1997). Analysis of human zona pellucida during culture: correlation with diagnosis and the preovulatory hormonal environment, *J Assist Reprod*
  255. PALMSTIERNA M, MURKES D, CSEMÍCKY G, ANDERSON O, WRAMSBY H, (1998). Zona pellucida thickness variation and occurrence of visible mononucleated blastomers in preembryos are associated with a high rate in ivf *J Assist Reprod* 15, 0
  256. GABRIELSEN A, LINDENBERG S, PETERSEN K. (2001). The impact of the zona pellucida thickness variation of human embryos on pregnancy outcomes in relation to suboptimal embryo development *Hum Reprod*. 16, 2166
  257. CAMUS E, PONCELET C, GOFFINET F, WAINER B, MERLET E, NISAND I, PHILLIPS HJ. (1999). Pregnancy rates after in vitro fertilization in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx, *Hum Reprod* 14, 1243
  258. JOHNSON NP, MAK W, SOWTER MC. (2001). Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilization, *Cochrane database*
  259. K. J. MIDDELBURG<sup>1, 5</sup>, M. J. HEINEMAN<sup>2, 3</sup>, A. F. BOS<sup>4</sup> AND M. HADDERS-ALGRA. (2008). Neuromotor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVF or ICSI—a systematic review. *Human Reproduction Update*, Vol. 14, No. 3 pp. 219–231
  260. SARAH D. MCDONNELL, ZHEN H., SOHAIL M., KELLIE E. M., JOSEPH B., ARNE O. (2009). On behalf of the Knowledge Synthesis Group. Preterm birth and low birth



- weight among in vitro fertilization singletons: A systematic review and meta-analyses, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 146; 138–14
261. TAN O, CARR BR, BESHAY VE, BUKULMEZ O.. (2012). The Extrapituitary Effects of GnRH Antagonists and Their Potential Clinical Implications: A Narrated Review, *Reprod Sci.* Sep 25
  262. Hull Mg, Fleming CF, Hughes AO, McD. (1996). The age related decline in female fekundity, a quantitive controlled study implanting capacity and survival of individual embyros after in vitro fertilization, *Fertil Steril*
  263. ZİEBE S, LOFT A, PETERSON JH, ANDERSON AG, (2001). Linderberg S; Embryo quality and development potential in comprised by age *Acta Obstet Gynecol*
  264. Lİ T, VU TH, ULANER GA, et al. (2005). IVF results in de novo DNA methylation and histone methylation at an Igf2-H19 imprinting epigenetic switch. *Mol Hum Reprod*; 11(September (9) ): 631–40.
  265. MUSHAYANDEBVU TI, GOLDSMİTH LT, VON HS, SANTORO N, THURSTON D, WEİSS G. (1998). Elevated maternal serum relaxin concentrations throughout pregnancy in singleton gestations after superovulation. *ObstetGynecol*; 92(July (1) ): 17–20.
  266. OLİVİENNES et al, 1993; Wang et, (1994); Isakkson and Titinen (1998). The increased risk of complication abserved in singleton pregnancies resulting from IVF does not seem to be releated IVF method itself, *Hum Reprod* 1297-1300,
  267. MARTİN ve ark. (2009). WILLIAMS obstetrif, sayfa 706, 10. baskı
  268. Khan KS W. (2006). WHO analysis of causes of maternal death, A sytematic review, *Lancet*
  269. Khan BF, Davies JK, et al. (2006). Predictors sof glyburide failure in the treatment of gestasyonel daibetes *Obstetric Gynecol*, 1303

270. SPEROFF. 7. baskı, sf: 1104

271. SPEROFF. 7. baskı, sf: 1053

