

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SPONTAN YOLDAN VE YARDIMCI ÜREME
TEKNİKLERİ İLE GEBE KALAN HASTALARIN
MATERNAL , FETAL VE PERİNATAL
ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Şeyhmus TUNÇ

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr.İlgin TÜRKÇÜOĞLU

MALATYA - 2014

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SPONTAN YOLDAN VE YARDIMCI ÜREME
TEKNİKLERİ İLE GEBE KALAN HASTALARIN
MATERNAL , FETAL VE PERİNATAL
ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Şeyhmus TUNÇ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr.İlgın TÜRKÇÜOĞLU

MALATYA - 2014

TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bana her alanda destek olan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım başta bölüm başkanımız ve tez danışmanım Doç.Dr.İlgin TÜRKÇÜOĞLU 'na

Eğitimim sürecinde tüm bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve eğitimimde katkıda bulunan bölümümüzün diğer tüm öğretim üyelerine,

Tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı bünyesinde çalışan hemşire, intörn doktor ve personellere,

Bütün ihtisas sürem boyunca beni manevi olarak destekleyen ve her koşulda yanımda yer alan sevgili eşim Emine TUNÇ 'a,

Dünya tatlısı oğullarım Kağan ve Emir TUNÇ'a

Sahip olduğum her şeyde payları olan ve yaşamımın her döneminde benden desteklerini esirgemeyip bu günlere gelmemi sağlayan sevgili ANNEM ve BABAM' a

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTIMA LİSTESİ.....	IV
TABLO LİSTESİ.....	VI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.İnfertilite	4
2.2.İnfertilite nedenleri.....	4
2.2.1.Kadına ait nedenler.....	5
2.2.2.Erkeğe ait nedenler.....	10
2.2.3.Açıklanamayan infertilite.....	10
2.3.İnfertil çiftin değerlendirilmesi	11
2.3.1.Kadın hastanın değerlendirilmesi.....	11
2.3.2.Erkek hastanın değerlendirilmesi.....	11
2.4.Yardımcı Üreme teknikleri.....	18
2.4.1.Yardımcı üreme tekniklerinin endikasyonları.....	18
2.4.2.Yardımcı üreme teknikleri uygulaması için hasta seçimi.....	21
2.4.3. Yardımcı üreme teknikleri ile over uyarılması.....	22
2.4.4.Kontrollü over hiperstimulasyon protokolleri.....	25
2.4.5.Oosit toplanması.....	28
2.4.6.Fertilizasyon.....	29
2.4.7.Sperm elde etme teknikleri.....	30
2.4.8.İntrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI).....	30

2.4.9.Embriyo transferi.....	31
2.4.10.Gamet/zigot intrafallopian embriyo transferi (GIFT/ZIFT).....	33
2.4.11.Luteal evre desteği.....	34
2.4.12.Yardımcı üreme teknikleri gebeliklerindeki riskler.....	35
2.5.Yardımcı Üreme tekniklerinde perinatal sonuçlar.....	39
2.5.1.İleri anne yaşı.....	39
2.5.2.Preimplantasyon genetik teşhis.....	39
2.5.3.Gebelikte tarama testleri.....	40
2.5.4.Doğumsal anomaliler.....	41
2.5.5.Kromozomal ve genetik anomaliler.....	42
2.5.6.Genomik damgalama(imprinting) bozukluklar.....	42
2.5.7.Çoğul gebelik.....	43
2.5.8.Obstetrik komplikasyonlar.....	44
2.5.9.Preterm eylem ve düşük doğum ağırlığı.....	44
2.5.10.Sezeryan oranı.....	45
2.5.11.Yenidoğan sonrası dönem.....	45
3. MATERYAL-METOD.....	46
4. BULGULAR.....	50
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇ.....	65
7. ÖZET.....	66
8. SUMMARY.....	67
9. KAYNAKLAR.....	68

KISALTMA LİSTESİ

Aİ	: Artifiyel İneeminasyon
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ART	: Asiste Reprodüktif Teknikler
CDC	: Centers of Disease Control and Prevention
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ET	: Embriyo Transferi
E2	: Estradiol
ESHRE	: European Society of Human Reproduction Society
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
GIFT	: Gamet İntrafallopian Transfer
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
GnRH-a	: Gonadotropin Releasing Hormon Agonisti
GnRH-ant	: Gonadotropin Releasing Hormon Antagonisti
HCG	: Human Koryonik Gonodotropin
HSG	: Histerosalpingografi
HMG	: Human Menopousal Gonadotropin
ICSI	: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IUI	: İnteruterin İneeminasyon
IVF	: İn-vitro Fertilizasyon
KS	: Klomen Sitrat
LH	: Lüteinize Edici Hormon

MESA	: Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu
OHSS	: Over Hiperstimulasyon Sendromu
PESA	: Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu
PGT	: Preimplantasyon Genetik Teşhis
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PKT	: Postkoital test
TESA	: Testiküler Sperm Aspirasyonu
TESE	: Testiküler Sperm Ekstraksiyonu
TÖTM	: Turgut Özal Tıp Merkezi
TTTS	: İkizden İkize Transfüzyon Sendromu
TVUS	: Transvajinal Ultrasonografi
YÜT	: Yardımcı üreme teknikleri
ZIFT	: Zigot İntrafallopian Transfer

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1	: İnfertilite nedenleri.....	5
Tablo 2	: Anovulasyon -oligomenore klasifikasyonu.....	6
Tablo 3	: 2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri.....	7
Tablo 4	: Tubo-peritoneal infertiliteye sebep olabilecek patolojiler.....	8
Tablo 5	: Klasik semen analizi.....	14
Tablo 6	: Gebelik türlerine göre fetus sayısı.....	50
Tablo 7	: Gebelik türlerine göre hastaların demografik özellikler.....	52
Tablo 8	: Gebelik türlerine göre eşlik eden hastalıkların dağılımı.....	52
Tablo 9	: Gebelik türlerine göre perinatal sonuçların dağılımı.....	54
Tablo 10	: Gebelik türlerine göre fetal anomalilerin dağılımı.....	55
Tablo 11	: Gebelik türlerine göre doğum türlerinin dağılımı.....	55
Tablo 12	: Gebelik türlerine göre sezeryan endikasyonlarının dağılımı.....	57
Tablo 13	: Gebelik türlerine göre cinsiyet dağılımı.....	58
Tablo 14	: Gebelik türlerine göre neonatal sonuçların dağılımı.....	59

1.GİRİŞ

İnfertilite, çiftlerin bir yıl süre ile korunmaksızın düzenli cinsel ilişkide (haftada iki gün) bulunmalarına rağmen gebe kalamamasıdır. Üreme çağındaki çiftlerin % 10- 15'inde infertiliteye rastlanır. İnfertilitenin sıklığı ve nedenleri bir toplumdaki diğerine farklılık gösterir. Çiftlerin % 30-40'ında erkek , % 40-50'sinde ise kadın infertilitesi mevcuttur. % 10-15 çift ise günümüzdeki mevcut standart tanısal testler ile izah edilemeyen (açıklanamayan) infertiliteye sahiptir (1,2).

Gonadotropinlerin kullanımı ile ovulasyon indüksiyonu alanında gelişmeler olmuştur. Araştırmalar, yeni protokoller ve daha iyi izlem teknikleri, başarılı tedavi yaklaşımları ile sonuçlanmıştır. Günümüzde infertil çiftlere yaklaşımda çeşitli tedavi olanakları vardır.

Artifisyonel inseminasyon (yapay dölleme) 2000 yıldan beri bilinip uygulanan bir yöntemdir. Yeterli cinsel ilişkiyi önleyen anatomik , fizyolojik ve psikolojik bozukluklar yanında yetersiz ve kalitesiz semen , kötü servikal mukus ve immunolojik infertilite gibi kısırlık nedenlerinin çözümü için bu yüzyılın ortalarından beri tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak geçtiğimiz yıllarda infertilite olgularının önemli bir bölümünden sorumlu olan erkek infertilitesi ve immunolojik infertilitede yeterince başarılı sonuçlar elde edilememesi, yardımcı üreme tekniklerindeki gelişme nedeniyle popülaritesini kaybetmiştir.

Son yıllarda İVF teknolojisinin ve bu teknolojik gelişmenin bir parçası olan sperm hazırlama tekniklerinin gelişmesiyle artifisyonel inseminasyon yeniden gündeme gelmiş ve tüpleri açık olan kadınlarda diğer yardımla üreme yöntemlerine göre daha ekonomik bir yöntem olarak karşımıza çıkmıştır. Bu özelliği nedeniyle birçok merkezde İVF, GİFT, ZİFT gibi pahalı yöntemlerden önce uygun olan hastalar belirli bir süre inseminasyon programına alınmakta, şayet sonuç alınmaz ise diğer yöntemlerin denenmesine geçilmektedir. Artifisyonel inseminasyon intravajinal, intraservikal veya intrauterin olarak uygulanabilmektedir. İnvajinal uygulama daha çok yeterli cinsel ilişkiyi önleyen durumların varlığında kullanılmış ve olumlu sonuçlar alınmış, intraservikal uygulama ise gerek erkek infertilitesinde gerekse de immunolojik infertilitede istenilen sonucu vermemiştir. Bu yüzden son yıllarda esas uygulama intrauterin inseminasyona doğru kaymıştır. İnvajinal inseminasyonda amaç daha fazla sayıda hareketli ve normal yapıdaki spermin ovuma ulaşmalarını sağlamaktır.

Bu amaçla başlangıçta işlenmemiş ham semen uterus içine verilmiş, ancak bununla hem başarılı sonuçlar alınamamış , hem de semendeki prostaglandin içeriği nedeniyle bulantı-kusma, şiddetli pelvik ağrı, hipotansiyon ve uterin kasılmalar sonucu spermin geri gelmesi gibi yan etkiler görülmüştür. Bunun üzerine sperm hazırlama teknikleri geliştirilmiş ve seminal plazma ortamdan uzaklaştırılmıştır. Yardımcı üreme teknolojisinin gelişmesinden sonra IVF için kullanılan sperm hazırlama tekniklerinin semenden kaliteli ve normal spermleri ayırdığı göz önüne alınarak intrauterin inseminasyon için de aynı şekilde hazırlanan spermler kullanılmaya başlanmıştır.

Son 20 yılda infertilite alanında çarpıcı gelişmeler ve değişiklikler olmuştur. Bunlardan birisi başarılı tedavi olasılığı ve üreme üzerinde temel çalışma olanaklarını arttıran yardımcı üreme teknikleri (YÜT)'nin gelişmesi ; diğeri ise YÜT hakkında medya tarafından bilgilendirilen çiftlerin sayısındaki artış ve buna paralel olarak yardım arayışı içinde olan çiftlerin başvurularındaki artıştır (3).

İnfertilite tedavisinde, yardımcı üreme teknikleri (YÜT), yüksek başarı nedeni ile yaygın uygulama alanı olan yöntemlerdir. Yoğun çalışma ve gelişen teknolojik imkanlar sayesinde bu prosedürün endikasyonları genişlemiş ve günümüzde YÜT ile oluşan gebeliklerin sayısı önemli derecede artmıştır. Öyle ki A.B.D'de 2009 yılı CDC kayıtlarına göre bu oran, tüm doğumların yaklaşık % 1,4'ünü ve tüm çoğul gebeliklerin % 18'ini temsil etmektedir. Bu sonuçlara göre hastanın taze (dondurulmamış) ve kendi yumurtasının kullanıldığı invitro fertilizasyon (IVF) 'da % 62'si tekil , % 28'i ikiz ve % 4' ü üç ve daha üzeri gebelikler elde edilmiştir (4). 2009 ESHRE verilerine göre Belçika ve Danimarka 'da ise YÜT bebekleri tüm bebeklerin % 3,5 'ini oluşturmaktadır (5). Bu nedenle YÜT ile elde edilen gebeliklerin artan prevalansı, bu gebeliklerin sonuçları ile ilgili endişeleri de artırmaktadır. Daha önceki yıllarda YÜT sonuçları incelenirken en önemli ilgi alanı, canlı doğum oranıydı. Günümüzde ise literatürler ve otörler, YÜT ile oluşan gebeliklerin seyri, antenatal -postnatal sorunları ve gebelik sonuçları üzerine yoğunlaşmaktadır.

YÜT gebelikleri yüksek beklentili gebeliklerdir ve bu durum çoğu zaman gerek hastayı gerekse hekimi psikolojik kaygı açısından etkilemektedir. Hekimin sorumluluğu YÜT ile sadece gebelik sağlamak değil sonrasını da olabildiğince kontrol altında tutmaktır. Anne ve bebek için olası olumsuzluklar, başlangıçta sorgulanmamasına rağmen, birçok infertilite tipi için IVF, standart bir tedavi haline gelmiştir.

YÜT'ne bağlı en bilinen ve risk yaratan durumlardan birisi çoğul gebeliklerdir. Ayrıca bu gebeliklerde artmış kromozomal ve konjenital anomali riski, düşük doğum ağırlığı, tekiz gebeliklerde bile artmış prematür doğum riski, artmış doğum defektleri, sinir sistem gelişimi bozuklukları, preeklampsi, perinatal mortalite, plasenta previa ve artmış sezeryan oranları gibi riskler tartışılmaktadır (6,7).

Hastada tek başına subfertilite durumunun olması bile tedaviden bağımsız olarak, kötü gebelik sonuçlarına katkıda bulunuyor gibi görünmektedir. Bir çok çalışmada tedavisiz gebe kalan subfertil olgularda genel populasyona göre kötü gebelik sonuçlarında artış tespit edilmiştir (8,9). ABD'de spontan abortus oranları, normal gebelikler ile karşılaştırıldığında intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yapılsın ya da yapılmırsın IVF gebeliklerinde benzerdir. Ancak bu oranlar taze fertilize embriyolar kullanıldığında ve hastaların yaşı ile çoğul gebelikler normal populasyona uyarlandığında geçerlidir (10,11). Ancak oluşan bu gebelikler anne ve bebek için güvenli midir ve ne tür riskler taşımaktadır? Bunlar detaylı şekilde incelenmeli ve gelişmeler takip edilmelidir. Tüm bu konular YÜT tedavisine başlarken hastayla paylaşılmalı ve hastanın bilgilendirilmiş onamı alınmalıdır. YÜT gebeliklerinde oluşabilecek maternal, fetal, perinatal sonuçları ortaya konması ve gebeliklerin doğru şekilde yönetilmesi gerekmektedir. Bu nedenle çalışmamızda spontan yoldan ve yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalıp hastanemizde doğum yapan hastaların maternal , fetal ve perinatal özelliklerini retrospektif olarak karşılaştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.İNFERTİLİTE:

İnfertilite, çiftlerin bir yıl süre ile korunmaksızın düzenli cinsel ilişkide (haftada iki gün) bulunmalarına rağmen gebe kalamamasıdır. Üreme çağındaki çiftlerin % 10- 15'inde infertiliteye rastlanır. İnfertilitenin sıklığı ve nedenleri bir toplumdan diğerine farklılık gösterir. Çiftlerin % 30-40'ında erkek, % 40-50'sinde ise kadın infertilitesi mevcuttur. %10-15 çift ise günümüzdeki mevcut standart tanısal testler ile izah edilemeyen (açıklanamayan) infertiliteye sahiptir (1,2).

Son 20 yılda infertilite alanında çarpıcı gelişmeler ve değişiklikler olmuştur. Bunlardan birisi başarılı tedavi olasılığı ve üreme üzerinde temel çalışma olanaklarını arttıran Yardımcı Üreme Tekniklerinin (YÜT) gelişmesi; diğeri ise YÜT hakkında medya tarafından bilgilendirilen çiftlerin sayısındaki artış ve buna paralel olarak yardım arayışı içinde olan çiftlerin başvurularındaki artıştır (3). Diğeri bir nedende 35 yaş üzerinde olup infertilite konusunda yardım arayışı içinde olan kadınların sayısındaki artıştır. ABD'inde her beş kadından biri ilk çocuğuna 35 yaşından sonra sahip olmaktadır ki bu daha öncesine göre önemli bir değişikliktir. Bu artış, daha geniş bir evlenme yaş aralığından ve kadınların iş hayatına bağlı olarak gebeliklerini geciktirmelerinden kaynaklanmaktadır.

2.2.İNFERTİLİTE NEDENLERİ:

İnfertilitenin en sık sebepleri; ovuluar bozukluk, tubal ve peritoneal patoloji ve erkek faktörleridir; uterin patoloji genellikle seyrek görülmektedir ve geri kalanı ise nedeni açıklanamayan infertilitedir (Tablo 1). Her birisinin sıklığı yaşla birlikte değişmektedir. Genç kadınlarda ovulasyon bozuklukları daha siktir, tubal ve peritoneal patoloji genç ve yaşlılarda eşit sıklıktadır. Erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite yaşlı çiftlerde daha sık görülmektedir (12).

Tablo 1 İnfertilite nedenleri (12).

- | |
|--|
| <p>1. Kadına ait nedenler (% 40-50)
-Ovulatuvar Bozukluk (% 30-40)
-Tubal/Peritoneal Faktör (% 20-40)
-Servikal ve immünolojik Faktörler (% 1-2)
-Diğer</p> <p>2. Erkeğe ait nedenler (% 30-40)</p> <p>3. Açıklanamayan (% 10-15)</p> |
|--|

2.2.1.Kadına Ait Nedenler

2.2.1.1.Ovulatuvar bozukluklar: Kadına bağlı infertilitenin % 30-40'ını oluşturur. Anovulasyon, amenore ve adet düzensizlikleriyle kendini gösterir. Düzenli adet öyküsü büyük ihtimalle ovulasyonun var olduğunu gösterir. İnfertil hastalarda ovulasyonun olup olmadığı mutlaka tespit edilmelidir. Ovulasyonun tesbitinde çeşitli yöntemler kullanılabilir.

2.2.1.1.1. Hikaye: Normal olarak ovule olan kadınlar genellikle düzenli adet görürler. Adet miktarı ve süresi genellikle sabittir ve genellikle premenstruel ve menstruel semptomlar eşlik eder.

2.2.1.1.2.Bazal vücut ısı ölçümü: Bazal vücut ısı foliküler fazda düşüktür, ovulasyondan sonra luteal fazda vücut sıcaklığı foliküler faza oranla 0,2-0,5 °C artar. Ovulatuvar kadında bazal vücut sıcaklığında izlenen bu bifazik patern siklusun ilk gününden itibaren, her sabah aynı saatte yapılan ölçümlerle kolaylıkla tespit edilebilir. Bazal vücut sıcaklığının en düşük seviyesi ovulasyondan bir gün önce ya da ovulasyon günü izlenir. Ovulasyondan sonra oluşan korpus luteum tarafından salgılanan progesteronun hipotalamusa termojenik etkisi vardır. Vücut ısısının yükselmeye başlaması, progesteron konsantrasyonu >5ng/ml olduğunda gerçekleşir. En fertil dönem bazal vücut sıcaklığının midsiklus pikinden 7 gün önceki dönemdir.

2.2.1.1.3.LH monitorizasyonu: Ovulasyon LH yükselmeye başladıktan 34-36, LH pikinden 10-12 saat sonra gerçekleşir. Bu nedenle LH yükselmesinin tesbiti ile ovulasyonun varlığı ortaya konabilir (13,14).

2.2.1.1.4.Midluteal serum progesteron ölçümü: Serum progesteron düzeyi genelde foliküler fazda 1 ng/ml'nin altında, LH artışının olduğu gün hafif artış olmakta (1-2 ng/ml) ve ovulasyondan 7-8 gün sonra en yüksek düzeye ulaşmakta, daha sonra da mens öncesi günlerde düşüş olmaktadır. Genel olarak 3 ng/ml'nin üzerindeki düzeyler ovulasyonun oluştuğunun objektif kanıtıdır (15).

2.2.1.1.5.Endometrial biyopsi: Geç luteal dönemde, siklusun 27-28. gününde yapılır. Anovulatuvar kadınlarda endometrium hep proliferatif hatta hiperplazik tiptedir.

2.2.1.1.6.Ultrasonografik monitörizasyon: Seri ultrasonografi (US) takibiyle dominant folikül gelişimi ve ovulasyondan sonra folikülün gerilemesi izlenerek ovulasyon varlığı saptanabilir. Menstrüasyonun 3. günü transvajinal ultrasonografi (TVUS) ile overlerde antral foliküller değerlendirilmelidir. Siklusun 5-7. günü seçilen dominant folikül ovulasyona kadar günde 1-4 mm büyüme gösterir. Ovulasyon genelde folikül çapı 21-23 mm olunca gerçekleşir (16,17). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) anovulasyon-oligomenoreli hastaları 7 gruba ayırmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Anovulasyon-oligomenore klasifikasyonu

Grup 1: Hipotalamo-hipofizer Yetmezlik.

Grup 2: Hipotalamo-hipofizer Disfonksiyon.

Grup 3: Overyan Yetmezlik.

Grup 4: Konjenital veya Akkiz Genital Yol Bozuklukları.

Grup 5: Hipotalamo-hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan hiperprolaktinematik infertil kadınlar.

Grup 6: Hipotalamo-hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olmayan hiperprolaktinematik infertil kadınlar.

Grup 7: Hipotalamo-hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan normoprolaktinematik infertil kadınlar

2.2.1.1.7.Hipogonadotropik hipogonadizm: Hipotalamus yeterli miktarda “Gonadotropin Releasing Hormon” (GnRH) salgılayamaz veya yetersiz pitüiter gonadotropin salınımı ile beraber olan pitüiter bir bozukluk vardır. Öyküde aşırı kilo kaybı, malnütrisyon sorgulanmalıdır. Fizyolojik gecikme, Kallmann sendromu, santral sinir sistemi tümörleri ve hipotalamik/pitüiter disfonksiyon durumlarında görülebilir.Fizyolojik gecikme; fizyolojik ve konstitüsyonel puberte gecikmesi en sık izlenen formudur. Laboratuvar bulgularında FSH, LH <5 mIU/ml, östradiol (E2) < 40 pg/ml’dir ve progesteron çekilme kanaması olmaz. TVUS’de atrofik endometrium saptanır. Tedavide over stimülasyonu için FSH+LH aktivitesindeki HMG uygulamaları yapılmalıdır.

2.2.1.1.8.Polikistik over sendromu: PKOS doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur (18). 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 (19). Günümüzde halen sendromun etiyopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar süregelmektedir. 2003 yılında düzenlenen toplantıda NIH tanı kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve "Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri" oluşturulmuştur (Tablo 3). Sendrom tanısının aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile konulması önerilir (20).

Tablo 3. 2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Oligo-anovulasyon2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları3. Polikistik görünümdeki overler ve diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi |
|---|

2.2.1.1.9.Hipergonadotropik hipogonadizm: Hipergonadotropik hipogonadizm FSH düzeylerinin artması ile karakterizedir (>20 mIU/ml) ve ovaryen yetmezliği gösterir. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Genç kadınlarda nedeni en sık genetikdir (Turner sendromu vb.).

2.2.1.2.Tubo-Peritoneal infertilite nedenleri: Tuba ve peritoneal faktörler kadın infertilitesinin % 20-40'dan sorumludur (21,22,23.). Tubal pasajı değerlendirmede kullanılan en yaygın yöntem histerosalpingografi (HSG) siklusun 6-10. günleri arasında yapılır. HSG'nin tubal tıkanıklığı saptamada sensitivitesi % 80'lerde iken spesifitesi % 90'a yakındır. HSG'de bilateral tubal patoloji saptanmışsa ileri tetkik gerekir (22). Tubal ve peritoneal patolojilerin tanısında en iyi tetkik laparoskopidir. Tubal faktörlerin tedavisi cerrahidir. YÜT'deki başarı oranlarının giderek artmasıyla, tubal faktör infertilitesinde cerrahi yaklaşım endikasyonları giderek azalmaktadır (21).

Tubo-peritoneal infertiliteye sebep olabilecek patolojileri şu şekilde sıralayabiliriz.

Tablo 4- Tubo-peritoneal infertiliteye sebep olabilecek patolojileri

1. Pelvik adhezyonlar
2. Pelvik İnflamatuvar Hastalık
3. Pelvik Operasyonlar
4. Ekstragenital Orjinli Enfeksiyonlar
5. Genital Tuberküloz
6. Endometriozis
7. Tubal Nedenler
 - Tubal Polipler (sadece tubal infertiliteye neden olur)
 - Hidrosalpenks

2.2.1.3.Servikal ve immünolojik infertilite nedenleri: Çiftlerin % 1-2'sinde infertilite nedeni olarak görülür. Servikal mukusun yapısı, sperm geçişini etkiler. Östrojen mukus üretimini artırırken, progesteron baskılar. Ovulasyona yakın servikal mukus miktarı artar, sulu, alkali yapıda ve hücreden fakir olur. Bu dönemde servikal mukusun, elastikiyeti, uzama özelliği artmıştır. Bu özellik Spinnbarkeit testi ile değerlendirilir. Ayrıca mukusun kalitesini gösteren ve östrojen etkisini yansıtan Fern testi pozitiftir.

Servikal faktörün, infertilite üzerine etkisini değerlendiren klasik yöntem post koital testtir (PKT). PKT, ucuz ve kolay yapılabilen bir tetkik olmakla birlikte, testin yapılışında ve değerlendirilmesinde, kabul edilmiş bir standardizasyon yoktur. Yapılan çalışmalarda prognostik değerinin de düşük olduğu gösterilmiştir (24). Ayrıca günümüzde yaygın olarak kullanılan intrauterin inseminasyonla servikal faktör ortadan kaldırılmaktadır. Postkoital testin etkinliğini araştıran, prospektif randomize kontrollü bir çalışmada; 2 yıllık izlem ve tedavi sonrası PKT yapılan ve yapılmayan çiftler arasında, gebelik oranları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (25).

İnfertil kadınlarda otoantikör oranı fertil kadınlardan çok daha fazla bulunmuştur (% 15-45'e karşın % 1-4) (26). İmmünolojik infertilite yönünden değerlendirmek için, antisperm antikörlerin tanısında çok çeşitli testler mevcuttur (sperm aglütinasyon, sperm kompleman bağımlı immobilizasyon, mixed aglütinasyon testleri). Ancak, bu testlerin infertilite tedavisindeki yeri tartışmalıdır.

2.2.1.4. Diğer nedenler: İnfertilite ile ilişkili diğer nedenler ise konjenital uterin anomaliler, edinsel uterin anomaliler, endometrial fonksiyon bozuklukları ve luteal faz defektidir. Uterusun edinsel anomalileri leiomyomlar, endometrial polipler ve intrauterin yapışıklıklardır. Leiomyomların infertilite ile ilişkisi net olarak ortaya konulamamakla birlikte; uterin kontraktiliteye ve komşuluğundaki implantasyon alanında vasküler ve moleküler değişikliğe sebep olarak infertiliteye neden olabilir (27). İnfertilite nedeniyle abdominal myomektomi yapılan 138 hastayı kapsayan 12 prospektif çalışmanın metaanalizinde postoperatif 1 yıl içinde kümülatif gebelik oranları % 57-67 oranında saptanmıştır. Preoperatif saptanan myomların sayısı, boyutu ve lokalizasyonları gebelik sonuçlarını etkilememektedir (28).

Endometrial polip, prevalansı % 3-5 olarak bilinse de, infertilitesi olan kadınlarda asemptomatik endometrial polip görülme sıklığının % 10'lara kadar çıkabileceği bildirilmiştir (29). İnterauterin yapışıklıklar (Ashermann Sendromu) embriyo implantasyonunu engelleyebilir. Cerrahi sonrası hafif ve orta derecede intrauterin adezyonları olan 52 hastada, adhezyolizis sonrası % 90 gebelik oranı bulunmuş ve bu gebeliklerin % 85'i canlı doğumla sonuçlanmıştır (30).

2.2.2.Erkeğe Ait Nedenler

Erkek faktörü olguların yaklaşık yarısından sorumludur. Son 50 yıl içerisinde sperm sayısında giderek bir düşme olduğu bilinmektedir. Bu alanda yapılan pek çok çalışma olmasına rağmen evli erkeklerde bu sorun büyük bir problem olarak sürmektedir. Çünkü subfertil erkeklerin yaklaşık % 25'inde bir neden gösterilememektedir. 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 (31). DSÖ tarafından 7273 evli infertil çift üzerinde, infertilite nedenine göre yapılan bir çalışmada % 41 oranında kadın, % 24 erkek, % 24 kadın ile erkek beraber ve % 11'inde de bir neden gösterilememiştir (32). Buradan da anlaşılacağı gibi evli infertil çiftlerin % 48'inde mutlaka erkek faktörü infertilite nedeni olarak karşımıza çıkabilmektedir.

2.2.3.Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite, kapsamlı bir infertilite değerlendirmesinden sonra tanımlanabilen bir etiyolojinin olmadığı çiftlere konulan tanıdır. İnsidansı standart infertilite değerlendirilmesi uygulanmış bütün infertil çiftlerin % 10-15' i olarak tahmin edilmektedir. Bu çiftlerin tedavisindeki amaç siklus fekditesini arttırmaya yöneliktir. Daha detaylı bir tanısal değerlendirme, infertiliteden sorumlu olduğu düşünülen faktörlerin saptanma şansını artırır. Buna ek olarak, minimal-hafif endometriozis veya luteal faz yetmezliği gibi infertilite ile ilgisi olan faktörleri tedavi edilmeyen hastalar da genellikle izah edilemeyen infertilite kategorisine alınır. Bu hastalardan tedavi almayanlar iki yıllık bir gözlem sonrasında % 35-50 ve üç yıl sonunda ise % 40-70'lik kümülatif gebelik oranlarına ulaşmaktadır. Ancak spontan gebelik için kadının yaşı ve infertilite süresi gözardı edilmemelidir (33,34). Açıklanamayan infertilite olgularında tedavi üreme organlarındaki bilinmeyen bir yetersizliğin üreme sistemindeki kadın ve erkek gametlerini artırarak üstesinden gelinmesini hedefler. Bu yüzden açıklanamayan infertilite tanısı almış hastalarda yardımcı üreme tekniklerinden sıklıkla yararlanılmaktadır. Bunun için tedavide birden fazla folikül geliştirecek şekilde ovulasyon indüksiyonu beraberinde inseminasyon eklenmesi gebe kalma şansını arttıracaktır. Eğer bundan sonuç alınmazsa en kısa sürede IVF ve / veya ICSI gündeme gelecektir (35). IVF ile ilk siklustaki gebelik oranı % 18 olarak tespit edilmiştir (36).

2.3.İNFERİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ

2.3.1.Kadın Hastanın Değerlendirilmesi

2.3.1.1.Anamnez: Anamnezde detaylı olarak yaş; gravida, parite, gebelik sonuçları ve ilişkili komplikasyonlar; siklus uzunluğu ve özellikleri, dismenore varlığı ve şiddeti; infertilite süresi; ilave sorumlu olabilecek medikal faktörler; koitus sıklığı; koitus ile ilgili alışkanlıkları; geçirmiş olduğu hastalıklar; geçirmiş olduğu operasyonlar (özellikle pelvik operasyonlar); sigara, alkol veya diğer madde kullanımları; tiroid hastalık semptomları, pelvik veya abdominal ağrı, galaktore, hirsütismus ve disparoni sorgulanır (37). Fizik muayene: Hastanın fizik ve jinekolojik muayenesi yapılır. Jinekolojik muayenenin USG tetkiki ile tamamlanması her zaman tercih edilen bir husustur.

Yapılacak Tetkikler:

1. Ovulasyonun tetkiki
2. Postkoital test (PKT)
3. Histerosalpingografi (HSG)
4. Laparoskopi
5. Histeroskopi
6. Sonohisterografi

2.3.1.2.Laboratuvar: Menstrüel siklusun 3. günü bazal serum FSH ve E2 seviyelerinin tüm infertil hastalarda bakılması gerekir. FSH ölçümünün, olguların ovulasyon indüksiyonuna vereceği cevabın değerlendirilmesinde etkili, gebelik elde etme oranlarıyla iyi bir uyum gösteren, over rezervini en iyi şekilde ortaya koyan test olduğu kabul edilmektedir (37). FSH değerleri < 15 mIU/ml olan olgularda gebelik oranlarının, 15-24,9 mIU/mL olan olgulara göre 2 kat, 25 mIU/ml olan olgulara göre 6 kat fazla olduğu bildirilmiştir (38). Bazal E2 seviyelerinin < 40 ng/ml olması beklenir. Yüksek E2 seviyelerinin (> 80ng/ml) tesbit edilmesinin, elde edilen oosit sayısında ve gebelik oranlarında azalma ile birlikte olduğunu göstermektedir (39). E2 ve FSH dışında infertil hastalarda LH, 21. gün progesteron, PRL, tiroid fonksiyon testleri ve androjenler (testesteron, serbest testesteron, dihidro-epiandosteronsülfat) değerlendirilir.

2.3.1.3.Histerosalpingografi: İnfertilite araştırmasının temel taşıdır. HSG, uterin kavitenin boyutu ve şekli hakkında bilgi vermektedir. Menstrüel kanamadan 2-5 gün sonra yapılarak, erken gebelik riskini elimine etmek gerekir. % 1 enfeksiyon komplikasyonu mevcuttur. Serviksten girilerek uterus içerisine radyopak bir maddenin verilmesi şeklinde yapılır. Opak madde buradan fallop tüplerine geçer. Fluoroskopi altında görüntüler kaydedilir. Normal uterin kavite, simetrik, üçgen şeklinde, kornual bölgede en geniş ve konturları düz bir yapıdır. İnfertilite araştırmasında erken dönem çekilecek HSG ile uterin anomaliler ve intrauterin lezyonlar, intramural oklüzyonlar ve/veya intramural lezyonlar (tubal açıklık korunmuş olsa dahi), distal tubal oklüzyon ve bu olgularda gebelik açısından prognostik önemi olan intratubal mukozal katlantılar değerlendirilebilir. Proksimal ve distal tubal tıkanıklık bulunup bulunmadığını açık biçimde gösterir. Ayrıca endometrial polipler, fibroidler, septum varlığı ve diğer anomaliler gibi uterusun yapısal patolojileri hakkında da fikir verir. İyi yapılırsa uterus ve tubaların motilitesini de ortaya koyabilir. Tanısal faydasının yanında tedavi edici etkisi de bulunmaktadır.

2.3.1.4.Laparoskopi: Tubal ve peritoneal hastalıkların tanısında “altın standart” laparoskopidir. Laparoskopi sırasında bütün pelvik organlar, subseröz ve intramural myomlar, peritubal ve periovarian adhezyonlar ve endometriozis olup olmadığı görülür. HSG’deki anormal bulguların doğruluğunun saptanması için laparoskopi uygulanmalıdır. Laparoskopi sırasında metilen mavisi veya indigo karmen gibi bir boya maddesi serviksten verilip, fimbrial geçişine bakılarak tubal açıklık değerlendirilir. Bu sırada tüpler ve fimbriyal yapılar daha iyi olarak değerlendirilir. Ayrıca gelişmiş optik ve büyütme sistemi ile operatif cihazlar yardımıyla tubal obstrüksiyon, pelvik adhezyon ve endometriozis tanısı konulup, aynı anda tedavi edilebilir.

2.3.1.5.Histeroskopi: Histeroskopi fertiliteye olumsuz etkisi olan intrauterin patolojilerin tanı ve tedavisinde kesin sonuç veren bir yöntemdir (37). Kadında histeroskopi genellikle ileri evre bir tetkik yöntemi olarak kabul edilmektedir. HSG ve histerosonografiden daha detaylı bilgi verir. Bunlarda gözden kaçırılmış intrauterin patolojiler saptanabilir. Histeroskopi ile intraservikal ve intrauterin lezyonlar değerlendirilir ve aynı seansta cerrahi işlem uygulanabilir (40).

2.3.1.6.Sonohisterografi: Tubal açıklığı değerlendiren bir başka yöntem ise sonohisterografi'dir. Uterus kavitesini değerlendirmede faydalıdır, fakat tubaların durumu hakkında değeri sınırlıdır.

2.3.2.Erkek Hastanın Değerlendirilmesi

Erkeğe bağlı infertilitenin araştırması nispeten daha kolay olup hikaye, fizik muayene ve semen analizine dayanır. Sonuca göre infertilitenin etiyolojisine göre ek testler istenebilir. Bu testleri; ek semen analizi, endokrin değerlendirme, postejakulatuar idrar analizi, ultrasonografi, semen ve spermle ilgili özel testler ve genetik tarama olarak sayabiliriz. Erkekte ilerleyen yaş ile fekunditenin azalması cinsel ilişki sıklığında azalma ve çevresel toksinlere temasdaki kümülatif birikim ile ilişkilidir (41,42). Hastanın öyküsü ayrıntılı olarak alınmalıdır. İnfertilite öyküsü, cinsel yaşam öyküsü, çocukluk çağı hastalıkları ve gelişim öyküsü, enfeksiyonlar, geçirilmiş operasyonlar, gonadal toksinlere maruz kalma, sistemik hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve aile öyküsü alınmalıdır.

Hastanın öyküsü ayrıntılı olarak alınmalıdır. İnfertilite öyküsü, cinsel yaşam öyküsü, çocukluk çağı hastalıkları ve gelişim öyküsü, enfeksiyonlar, geçirilmiş operasyonlar, gonadal toksinlere maruz kalma, sistemik hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve aile öyküsü alınmalıdır.

2.3.2.1.Klasik Semen Analizi

İnfertil çiftlerin % 48'inde erkeğe bağlı bir faktörün olması erkek fertilizasyon potansiyelinin araştırılmasını bir ön koşul olarak beraberinde getirmektedir. Erkek fertilizasyon potansiyelinin araştırılmasındaki ilk adım en az 4 hafta ara ile uygun yapılmış 2 semen analizi olmalıdır (37). Bu konu Dünya Sağlık Örgütü tarafından bir kitap halinde hazırlanmış ve dünyada en çok kullanılan referans kitap haline gelmiştir (Tablo 4) (43). Klasik semen analizi için incelenecek ejakülat en az 48 saatlik cinsel perhiz sonrasında mastürbasyon ile steril bir kaba alınmalı ve cinsel perhiz 7 günü geçmemelidir (44). Örnek laboratuarda alınmalı veya en geç 30 dakika içerisinde tetkik yapılacak laboratuara getirilmiş olmalıdır. Ejakülatın makroskopik muayenesinde görünümü, miktarı, likefaksiyon zamanı, viskozitesi ve pH'sı değerlendirilir. İlk değerlendirme için iki örnek alınmalıdır. İki örnek arası geçen zaman en az 4 hafta olmalıdır.

Tablo 5. Klasik semen analizi (44)

Görünüm:	Homojen, gri-opakt
Viskozite:	<2 cm
Likefaksiyon süresi:	<60 dk
Volüm:	>2 ml
pH:	7,2-8,0
Sperm sayısı:	>20 milyon/ml
Total sperm sayısı:	>40 milyon
Total motilite:	>% 50
İleri hızlı hareket:	>% 25
Morfoloji:	>% 30 DSÖ kriteri(>% 14 Kruger Strict kriteri)
Vitalite:	>% 75
Beyaz küre:	<1 milyon/ml
İmmunobead test:	Motil spermatozooların % 50'den azı immün taneciklere bağlı
MAR Testi:	Motil spermatozooların % 50'den azında partiküller yapışık
Bioasseyler	
Hemizona indeks:	>% 35
HOS Testi:	>% 60
Sperm Penetrasyon Assay:	>% 10
Diğer testler	
Glukozidaz (nötral):	>20 mmol
Çinko (total):	>2,4 mmol
Sitrik asit (total):	>52 mmol
Asit fosfataz (total):	>200 U
Fruktoz (total):	>13 mmol

DSÖ:Dünya Sağlık Örgütü; **HOS Testi:** Hipoosmolar şişme testi; **MAR Testi:** Mikst Aglutinasyon Reaksiyonu Testi.

Bazı semen değişkenleri için terminoloji Şu Őekildedir.

- **Normozoospermi:** Referans değerlerle tanımlanan normal ejakülat
- **Oligozoospermi:** Sperm sayısının 20 milyon/ml'den az olması
- **Astenozoospermi:** İleriye doğru hareketli sperm oranının % 50'den az olması
- **Teratozoospermi:** Normal morfolojideki spermilerin oranının % 30'dan az olması
- **Astenooligozoospermia:** Hareketli spermilerin azlığı ve sayısının 20 milyon/ml'den az olması
- **Azoospermi:** Ejakülatta hiç spermatozoa bulunmaması
- **Aspermia:** Hiç ejakülat bulunmaması
- **Lökospermi:** Ejakülatta lökosit sayısının 1 milyondan fazla olmasıdır (44).

Semen analizinin en önemli kısmını ise mikroskopik inceleme oluşturmaktadır. Bu inceleme hemositometre ile veya 1978 yılında Makler tarafından sperm sayımı için özel tasarlanmış Makler sperm sayım kamarası ile yapılabilir. Bu kamarada yapılan sperm incelemesinde semen örneğinin incelendiği gözeneğın 10 mikrometre derinliğinde olması spermatozoanın tek bir düzlemde serbest hareketine olanak sağlamakta ve bu tek düzlemdeki spermier sayılmaktadır. Ayrıca sayım daha kolay yapılabilmektedir. Makler kamara ile hareketlilik yüzdeleri de daha kesin olarak saptanabilmektedir.

Mikroskopik incelemede sperm sayısı, hareketliliği, yuvarlak hücre sayısı, aglütinasyonun varsa derecelendirilmesi, morfoloji ve yuvarlak hücrelerin sınıflandırılması incelenir.

Sayı; Spermin sayısı, hemositometre kullanılıyorsa seyreltilerek, Makler sayım aleti kullanılıyorsa seyreltilmeden değerlendirilir. Güvenilir bir değerlendirme için ideal olan 100 karedeki spermier sayıdır. Kullanılan alete bağımlı olarak, tek karedeki ortalama sperm sayısı temel alınıp sayım milyon/ml olarak ifade edilir.

Hareketlilik; Dünya Sağlık Örgütü hareketliliği 4 sınıfta değerlendirilmektedir.

- a)Hızlı doğrusal progresif hareket
- b)Yavaş doğrusal ya da doğrusal olmayan hareket
- c)Progresif olmayan hareketlilik
- d)Hareketsiz (43).

Morfoloji; Spermin fertilite kapasitesinin morfolojik inceleme ile etkin bir indeks olarak değerlendirilmesi 1951 yıllarına kadar uzanır. Kruger ve arkadaşları tarafından 'Strict' kriterleri ile morfoloji değerlendirilmesinin tanımlanmasıyla bu parametre giderek artan bir önem kazanmıştır (45). Bu yöntem ilk kez 1986 yılında yayınlanmış ve 1990 yılında Menkveld ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiştir (43). Kısa süre içerisinde rutin incelemede yerini alan bu yöntemin, Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre morfoloji değerlendirilmesi yöntemine olan üstünlüğü de gösterilmiştir. Kruger'e göre morfoloji % 4 den az, % 4-14 ve % 14 den fazla olarak sınıflandırılmaktadır. Normal morfoloji % 4'den az olduğunda IVF ile her oosit başına fertilizasyon oranı % 7,6 iken, % 14'den büyük olanlarda oran % 63,9'a yükselmektedir (46).

2.3.2.2.Endokrin değerlendirme

Endokrin değerlendirme şu erkeklerde yapılmalıdır:Sperm konsantrasyonu 5-10 milyon/ml'nin altında ise, bozulmuş cinsel fonksiyon mevcutsa, özel endokrin bozukluğunu düşündüren bulgular mevcutsa (kılınma azlığı, jinekomasti, galaktore, koku alma bozukluğu).

2.3.2.3.Ultrasonografi

2.3.2.3.1.Transrektal USG: Serum testosteronu normal olan, fizik muayenesinde palpe edilebilen iki taraflı vaz deferensleri bulunan düşük ejakulat volumlü bir hastada TRUSG yapılmalıdır.

2.3.2.3.2.Skrotal ultrasonografi: Palpasyonun çok kesin bilgi vermediği testiküler kitle veya subklinik varikozel varlığını ortaya koymak için skrotal ultrasonografi yapılmalıdır.

2.3.2.4.Özel semen ve sperm testleri

Bu testler, infertil erkeğin rutin değerlendirilmesi esnasında kullanılmazlar.Ancak küçük bir hasta grubunda açıklanamayan infertiliteye katkıda bulunan erkek faktörünün araştırılmasında ve ART teknolojisi gibi bir tedavi yönteminin seçilmesinde yardımcı yöntemlerdir. Bunlar;

- Semende lökosit miktar
- Anti-sperm antikor testleri
- Sperm MAR testi
- HOS testi
- HOP testi
- Eosin testi

2.3.2.5.Genetik

Erkek infertilitesinin % 40'nın nedeni bilinmemekle birlikte, genetik faktörler bu nedenler arasında önemli bir yer tutmaktadır (48). Sayısal ve yapısal kromozomal düzensizliklere, sebebi bilinmeyen oligozoospermik ve azoospermik olgularda sık rastlandığı bilinmektedir (49). Yapılan çok sayıdaki çalışmada oligozoospermik ve azoospermik olgularda kromozomal düzensizlik oranı % 2,1-10,3 arasında verilmektedir (50,51). 94465 yenidoğan erkek çocukta yapılan sitogenetik analiz sonucunda kromozomal düzensizlik oranı % 0,38 (% 0,14 gonozomal, % 0,25 otozomal) olarak bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise oligozoospermik olgularda kromozomal düzensizlik oranı % 6 verilirken, azoospermik olgularda bu oran % 19,6 olarak bildirilmiştir (52).

2.4.YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ:

Steptoe ve Edwards 1978 yılında doğal siklus ile tek bir preovulatuvar insan oositini IVF yaparak ve blastokist evresinde uterusu transferi ile gebelik elde etmişler ve bu gebelik bir term doğumla sonuçlanmıştır (53). Bu başarı infertilite tedavisinde yeni bir çağı başlatmıştır. Geçen 30 yıl içerisinde ovulasyonun uyarılması, oositlerin toplanması, oosit ve embriyo kültürü, embriyoların dondurularak saklanması ve embriyo transfer tekniklerinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1991 yılında sadece YÜT yöntemleri kullanılarak yılda 3200'ün üstünde canlı doğum gerçekleştirilmiştir (54).

IVF işlemi dışardan gonadotropin verilmesi ile yapılan kontrollü over uyarılmasını, transvajinal ultrasonografi altında oosit toplama işlemi, laboratuvarında fertilizasyonu ve embriyoların uterusu transservikal olarak transferini içeren YÜT'den birisidir.

YÜT birçok tekniği kapsamına alır: Gametin intrafallopian tüpe transferi (GİFT) aspire edilen oosit ve spermatozoanın direkt fallop tüplerine yerleştirilmesi , zigotun intrafallopian tüpe transferi (ZİFT) aspire edilen oosit ve spermatozoanın laboratuvarında fertilizasyonu sonucu ortaya çıkan zigotların fallopian tüpe direkt transferi ,sperm ile veya mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu (MESA) veya testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ile elde edilmiş spermlerin intrasitoplazmik olarak injekte edildiği yöntemleri (ICSI), yardımcı embriyo tutunma tekniğini , preimplantasyon genetik teşhisi (PGT), verici oositleri ve embriyoların dondurularak saklanmasını saymak mümkündür.

2.4.1.YÜT ENDİKASYONLARI

YÜT ilk olarak onarılamaz tubal hasarı olan hastalar için planlanmıştır. Ancak günümüzde infertilitenin hemen her nedeninde kullanılmaya başlanmıştır. Endikasyonlarını sıralamak gerekirse:

- Tubal ve peritoneal faktörler
- Endometriyozis
- Erkek faktörü
- Açıklanamayan infertilite
- Uterus faktörü
- Over yetmezliği
- Diğer YÜT endikasyonları

2.4.1.1.Tubal ve peritoneal faktörler

Tubal ve peritoneal patoloji en sık görülen infertilite nedenlerindedir ve infertil çiftlerin yaklaşık % 30-35'inde görülmektedir (55). Tubaların bilateral tıkanıklıkları, motilitelerini engelleyen yapışıklıkları tubal fonksiyonları bozar. Pelvik inflamatuvar hastalıklar, endometriyozis, geçirilmiş cerrahi, dış gebelik gibi hastalıklar tubal fonksiyonu olumsuz etkileyebilir.

2.4.1.2.Endometriyozis

İnfertil çiftlerin yaklaşık % 6'sının tedavi endikasyonu endometriyozistir (56). İnfertilite problemi olan kadınların ise yaklaşık % 40-50'sinde ise endometriyozis bulunduğu gösterilmiştir (57). İnfertiliteyi oluşturma mekanizmasını özetleyecek olursak, pelvik adezyonlara ve endometriyomalara bağlı normal anatominin bozulmasını, normal ovulasyonun, fertilizasyonun ve implantasyon fonksiyonlarının üretimi bozulmuş veya artmış maddeler (prostanoidler, sitokinler, çeşitli büyüme faktörleri) nedeniyle bozulmasını sayabiliriz. Yapılmış pek çok çalışmada endometriyozisli hastalarda over kapasitesinin azaldığı tespit edilmiştir (58). Endometriyozisli hastalarda folikülogenez üzerine negatif etkili olabilecek granüloza hücre bozuklukları görülmektedir. Granüloza hücre apoptozisi, oosit kalitesini belirleyici bir faktördür ve endometriyozis evresi ilerledikçe apoptozisde de artış tespit edilmiştir (59). İleri evre hastalıkta ise bu faktörlere ilave olarak anatomik yapının adezyonlar nedeniyle bozulması sonucunda (evre 3-4) overlerden yumurta atılmasında, peritoneal kaviteye sperm girişinin blokajı ile ve oositin tuba tarafından yakalanmasının engellenmesi sonucunda fertilite oranları iyice azalmaktadır.

2.4.1.3.Erkek faktörü

Günümüzde infertil çiftlerin % 20'sinde erkekteki anormalliklerin tek neden olduğu; % 20-40'ında ise önemli bir etken olarak infertiliteye eşlik ettiği iddia edilmektedir (60). Normal bir spermiogramda ejakülat hacmi >2.0 mL, pH >7.2, likefaksiyon süresi 15 dakika, viskozite <2 cm, sperm konsantrasyonu >20 milyon/ml, total sperm sayısı >40 milyon/ejakülat, motilite yüzdesi (a+b) >%50 (a: ileri hızlı, b: ileri yavaş, c: yerinde hareketli d: hareketsiz), normal morfoloji >%14, lökositler 1×1000000/ml'den az, vitalite >%75 özelliklerini göstermelidir (61).

Şiddetli oligospermi (5 milyon/mL'den az), astenospermi (%5'ten az ileri hareketlilik) veya teratospermi (Kruger kriterlerine göre %4'ten az) erkek infertilitesinde karşılaşılan bozukluklardır. Azospermi ise hiç sperm olmamasıdır. Testiküler ve nontestiküler olabilir. Testiküler (nonobstrüktif) azospermiye sperm hücrelerinde gelişimin durması, germinal aplazi, kriptorşidizm, kemoterapi veya Klinefelter sendromu yol açabilir (62). Bu hastalarda girişimsel yollarla testis ya da epididimden elde edilen spermelerin ICSI'de kullanılması söz konusudur. Nontestiküler (obstrüktif) azospermi konjenital veya kazanılmış olabilir. Vas deferenslerin konjenital yokluğu, ejakulatör kanalların bilateral obstrüksiyonu, akut veya kronik epididimit, seminal veziküllerin ve prostatın inflamatuvar hastalıkları, travma, geçirilmiş cerrahi bu bozukluğa neden olabilir. Nontestiküler (obstrüktif) azospermi düzeltici cerrahi ile büyük oranda tedavi edilebilirken başarısız olunan durumlarda girişimsel yollarla elde edilen spermelerin ICSI'de kullanılması söz konusudur.

2.4.1.4.Açıklanamayan infertilite

İnfertilite araştırmaları sırasında etiyolojide bir neden bulunamayan çiftlere nedeni açıklanamayan infertilite tanısı koyulmaktadır. İnsidansı infertil popülasyonda tanı kriterlerine bağlı olarak % 10-30 arasında değişmektedir (63). Tanı, normal semen analizi, ovulasyonun objektif kanıtları, normal uterus kavitesi ve bilateral tubal açıklık olduğunda koyulur.

Açıklanamayan infertilite, standart değerlendirme metodlarıyla tanısı koyulamayan sperm veya oosit fonksiyon anormallikleri, fertilizasyon, implantasyon veya pre-embriyo gelişim bozukluklarını içermektedir. Tedavi edilmemiş olan açıklanamayan infertil çiftlerde siklus başına gebelik oranları % 2-4 kadardır. Normal fertil çiftlerde siklus başına gebelik oranı % 20-25'dir (64).

2.4.1.5.Uterus faktörü

Asherman sendromu, submüköz myomlar, endometriyal polipler ve kronik endometrit infertiliteye neden olabilen uterus faktörleridir. Yaklaşık olarak % 1 oranında infertilite nedeni olarak görüldükleri iddia edilmektedir (52). Bunlar ile infertilite arasında kesin bir ilişki olmamasına rağmen, uterus kavitesinde endometriyal implantasyonu bozarak infertiliteye veya gebelik kayıplarına sebep verebilecekleri öne sürülmektedir.

2.4.1.6.Over yetmezliği

Over yetmezliği özellikle kadın yaşının ilerlemesiyle ortaya çıkan, oosit sayısında ve üretilen oositin kalitesindeki azalmayı ifade eden bir durumdur. Bu hastalarda YÜT, gebe kalmak için geçen süreyi hızlandırmak için kullanılabilir. Donör oositi ile uygulanan YÜT, ilk olarak erken over yetmezlikli veya menopozlu kadınlar için geliştirilmiştir . Günümüzde donör oositi ile yapılan YÜT, daha çok 42 yaşından büyük veya over kapasitesi testleri sonucunda, kendi oositleri ile ileri derecede başarısızlık düşündüren hastalarda tercih edilmektedir. Yaklaşık % 7.9 oranında infertilite nedeni olarak görülmektedir (56).

2.4.1.7.Diğer YÜT endikasyonları

Kanser veya başka bir medikal hastalık nedeniyle tedavi olacak hastalar, (kemoterapi veya radyoterapi) fertiliteleri tehlike altına girecek ise, tedavi öncesi YÜT ile elde edilecek oosit ve embriyoların dondurularaktan saklanması için adaydırlar.

Geçirilmiş histerektomi varlığında veya gebeliğin sakıncalı olduğu maternal hastalık durumlarında, taşıyıcı anne kullanılarak YÜT uygulanabilir.

Genetik bozukluk veya hastalık riski olan hastaların çocuklarına PGT yapılabilmesi amacıyla YÜT uygulanabilir.

2.4.2.YÜT uygulaması için hasta seçimi

YÜT uygulaması için her iki eşin sağlıklı olması ve gebelik için herhangi bir kontrendikasyon olmaması istenir. YÜT uygulama kararı verilmeden önce çiftler uygulamanın başarı şansı ve olası riskleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Bir YÜT siklusuna başlamadan önce birincil başarı göstergeleri kadın yaşı, over kapasitesi ve önceki üreme performansıdır. Bütün yaş gruplarında gebelik oranları son 15 yılda tutarlı bir şekilde artmıştır; ama, ABD’de 1989 yılından beri toplanan yıllık verilere göre kadın yaşı tek başına en önemli prognostik faktördür (65). Çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre artan yaşla birlikte yaşlanan oositler nedeniyle anöploidi riski artmaktadır (66,67). Bu da eş zamanlı olarak spontan düşük riskini arttırmaktadır. Over kapasitesi, kabaca geriye kalan over folikül havuzunun büyüklüğu ve kalitesi demektir.

Over kapasitesini tayin etmek için adetın 3. günü folikül stimulan hormon (FSH) lm ve klomifen sitrat testi en çok kullanılan yöntemlerdir. nc gün FSH seviyesinin yüksek olması veya anormal klomifen sitrat testi, yaştan bağımsız olarak YÜT başarısı için kötü bir prognostik faktördür (68-70). Bu ve diğer gözlemler yaş ve over kapasitesinin YÜT sonuçları için bağımsız faktör olduğunu göstermektedir (71).

Olası bir erkek faktörünü saptamak için tedavi öncesi sperm incelemesi yapılmalıdır. Sperm morfolojisinin değerlendirilmesi, aynı zamanda ICSI'nin önerilip nerilmeyeceğini de belli eder. Şiddetli oligospermi (5 milyon/mL'den az), astenospermi (% 5'ten az ileri hareketlilik) veya teratospermi (Kruger kriterlerine göre % 4'ten az) varlığında ICSI nerilir.

Her iki partnerin "human immunodeficiency virus" (HIV), hepatit B ve hepatit C infeksiyonu açısından rutin taramaları tıbbi ve laboratuvar ekibinin korunması, YÜT sonucu elde edilecek fetusun korunması ve dondurulmuş embriyolar arasında çapraz kontaminasyon olmaması açısından önerilmektedir. İnteruterin patolojiler ve konjenital anomalileri atlamamak için histerosalpingografi (HSG) yapılmalıdır.

2.4.3.YÜT ve over uyarılması

2.4.3.1.Doğal siklus ile YÜT

İlk IVF gebeliği uyarılmamış doğal bir siklustan toplanan oositle elde edilmiştir (72). Doğal IVF siklusu yapılabilir. Fakat siklus iptal oranı fazladır (% 25-75). Siklus başına başarı şansı oldukça düşüktür (73,74). Oosit toplanması ve fertilizasyon başarılı olsa bile, doğal sikluslarda sadece bir tane olgun oosit ve tek bir embriyo elde edilir. Embriyoları seçmek veya dondurup saklamak gibi bir seçenek yoktur. Doğal IVF siklusu over uyarımına zaten düşük cevap veren hastalar için (1-2 folikül) veya uyarımın medikal sebeplerden dolayı sakıncalı olabileceği durumlarda bir seçenek olabilir. Bu uygulamadaki başarımın düşük olması nedeniyle YÜT uygulayan klinikler, çoklu folikül geliştirmek ve luteinize olmamış oosit toplanmasını sağlamak için ovulasyon indüksiyonu kullanımını benimsemişlerdir. Ovulasyon indüksiyonu ilaçları çoklu folikül gelişimi sağlar ve çok sayıda oosit oluşmasına olanak sağlar. Böylece fertilizasyon olasılığı, transfer edilebilecek ve seçilebilecek embriyo sayısı artar ve başarı şansı artar.

2.4.3.2.Klomifen sitrat (KS)

En ve zu adı verilen 2 farklı izomeri vardır. Enklomifen ovulasyonun uyarılmasından sorumlu daha etkin olan izomerdir. Etkisini intraselüler östrojen reseptörlerini bloke edip, hipotalamohipofizer sistemden gonadotropin salınımını artırarak gösterir.

KS ile yapılacak minimal uyarım, gelişen folikülerin sayısını artırmak için kullanılabilir. Sıklıkla 3-5. günlerde 50-100 mg/gün dozunda başlanır ve tedavi 5-8 gün devam eder. KS tedavisinin avantajları ucuz olması, uygulama kolaylığı ve hiperstimulasyon olasılığının düşük olmasıdır. Dezavantajları ise az sayıda folikül geliştirmesi, servikal mukus ve endometriyum üzerine olan negatif antiöstrojen etkisi, spontan LH çıkışı veya düşük östradiol yanıtına bağlı yüksek siklus iptal oranıdır. YÜT'te tek ajan olarak çok nadiren kullanılır.

2.4.3.3.Klomifen sitrat (KS) ve eksojen gonadotropinler

Tek başına KS tedavisine göre KS (100 mg/gün, 5 gün boyunca) ve eksojen gonadotropinler (Human menopausal gonadotropin (HMG) ve saf gonadotropinler) ile yapılan ardışık tedavi, YÜT sonuçlarında daha başarılıdır (75,76). Over yanıtını takip sıklığı, ilaç maliyeti ve over hiperstimülasyonu riski, gonadotropin saliverici hormon agonisti (GnRH-a) ile yapılan uzun protokole göre daha azdır (77,78). Ardışık KS/gonadotropin kullanımının, uzun protokole göre dezavantajı ise daha az oosit toplanması ve daha az embriyo elde edilmesidir (79).

2.4.3.4.Eksojen gonadotropinler

Ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinler 3 çeşittir: üriner, saf üriner ve saflaştırılmış. Uzun yıllar boyunca kullanılan tek gonadotropin tipi menopozdaki kadınların idrarından elde edilen human menopozal gonadotropinidir (HMG). Bu ilaç FSH ve LH hormonlarını 1:1 oranında içerir. Klasik olarak bir ampul HMG'nin 75 ünite FSH ve 75 ünite lüteinizan hormon (LH) içerdiği kabul edilir. Cilt altı uygulanabilir. Avantajı saf gonadotropinlere göre fiyatının ucuz olmasıdır. Dezavantajı ise belirgin oranda antijenik olabilecek üriner protein içermeleri ve biyolojik aktivitesinin kutudan kutuya farklılık göstermesidir.

Saflaştırılmış üriner FSH, anti-human koryonik gonadotropin(HCG) antikorları ile yapılan immünoafinite yöntemi sayesinde, üriner LH'ın uzaklaştırılması sonucu elde edilmiştir. Üriner FSH'ın bir ampülünde 75 ünite FSH ve 0.001 üniteden az LH vardır. Üriner protein içeriği çok az olduğundan dolayı cilt altı uygulanabilmektedir.

Saflaştırılmış FSH genetik mühendisliği sayesinde, çin hamsterinin over hücre dizilerine alfa ve beta-FSH salgılanımını kodlayan genler yerleştirilir. Bu genler glikolize olmuş biyoaktif dimerik FSH salgılar. Bu FSH immünkromotografi ve anti-FSH monoklonal antikorlar kullanılarak saflaştırılır. Saflaştırılmış FSH prepatları daha kısa yarılanma ömrüne sahip, daha az asidik olan FSH içerirler. Ama östrojen sekresyonunu daha güçlü şekilde uyarırlar (80). Saflaştırılmış gonadotropinlerin avantajı protein içermemeleri, daha tutarlı bir yapıda olmaları ve biyolojik aktivitelerinin kişiden kişiye çok daha az değişiklik göstermesidir.

2.4.3.5.Gonadotropin salıverici (releasing) hormon agonisti (GnRH-a)

GnRH preparatları dekapeptidlerden oluşmakta ve endojen GnRHa'lerinden 2 aminoasit farklılık göstermektedir. Bu değişiklikler yarı ömrünün daha uzun olmasına ve GnRH reseptörüne bağlanma gücünün değişmesine neden olmaktadır. GnRH-a dalgalı olmayan (nonpulsatil) şekilde kullanıldıklarında, akut dönemde hipofizdeki reseptörlerin artan yönde düzenlenmesine bağlı olarak agonistik bir etki gösterir. Bu etki sonucunda gonadotropinlerde bir artış olur. Buna alevlendirici (flare-up) etki denir. Ancak GnRH-a sürekli kullanımı sonucunda, 7-14 gün içinde GnRH reseptörlerinde azalan yönde düzenlenme olur, bazal FSH ve LH salınımı minime iner, folikül gelişimi stimülasyonu durur. Bu etkiyle GnRH-a spontan ovulasyonu önlemekte, tedavi komplikasyonlarını azaltmakta ve ovulasyonu kontrol altına alarak bizim dışardan verdiğimiz ilaçlarla kontrollü over stimülasyonunu uygulamamıza olanak sağlamaktadır.

2.4.3.6.Gonadotropin salıverici (releasing) hormon antagonisti (GnRH-ant'i)

GnRH-ant mevcut GnRH hormonundaki aminoasitlerden birden çoğunun yer değiştirmesiyle ortaya çıkmaktadır. Günümüzde üçüncü nesil GnRH-ant'i setroreliks ve ganireliks kullanılmaktadır. GnRH-ant'leri doz bağımlı şekilde GnRH reseptörlerini bloke ederler. Genellikle çabuk bir şekilde gonadotropin salınımını inhibe ederler.

GnRH-a göre avantajları tedavi süresinin kısalığı, endojen bir erken LH artışını hızla engelleyebildiğinden foliküler evrenin geç aşamasına kadar kullanılabilmesi ve östrojen eksikliğine neden olmamasıdır . GnRH-ant'i tedavisinde, GnRH-a'lerinin eksojen gonadotropin uyarısına verilecek cevabı azaltma ihtimali ortadan kalktığı için, kullanılan uyarı dozu daha azdır (81). Bu nedenden dolayı, daha önce GnRH-a ile başarısız olmuş kötü yanıtli hastalarda başarılı olabılme şansı daha yüksektir. GnRH-ant'lerinde over hiperstimulasyon sendromu (OHSS) riski GnRH-a'lerine göre daha az olduğu iddia edilmektedir (82). GnRH-ant'nin GnRH-a'lerine göre dezavantajı ise GnRH-a kullanımı sırasında serum LH seviyesi folikül gelişimi için yeterli düzeyde kalsa da, düşük dozlarda GnRH-ant kullanımında dahi LH seviyesi folikül gelişimi için yetersiz düzeylere inebilir . Gebelik oranları GnRH-a'e göre daha düşük olduğu iddia edilmektedir. Bu durumun GnRH-ant'in folikülogenez, blastomer oluşumu ve endometriyal gelişmede hücre gelişim düzenini etkilenmesinden kaynaklanmış olabileceği ileri sürülmektedir (83-85).

2.4.4.Kontrollü over hiperstimulasyon protokolleri

2.4.4.1.GnRH-a'lerinin gonadotropinlerle birlikte kullanıldığı uzun protokoller

GnRH-a'leri endojen hipofizer gonadotropin stimülasyonunu azalan yönde düzenlenmesini sağlamak amacıyla kullanılır. Erken LH salınımının engeller ve erken luteinizasyonu önler. Erken luteinizasyon YÜT sikluslarının %20 kadarında henüz oositler toplanmadan siklusların iptal edilmesine neden olur (86). GnRH-a tedavisi ile olguların ancak %2'sinde erken luteinizasyon olur. Bundan dolayı foliküller yeterince olgunlaşana kadar indüksiyon tedavisine devam edilebilir. Elde edilen klinik veriler, tek başına gonadotropin verilen sikluslarla karşılaştırıldığında, toplanan yumurta sayısının ve elde edilen gebelik oranının GnRH-a kullanımında daha yüksek olduğunu göstermiştir (87). Dezavantajı ise GnRH-a tedavisi bazen bir sonraki gonadotropin tedavisine karşı duyarsızlığa neden olup, ihtiyaç duyulan gonadotropin dozunu artırmasıdır. Bu anlamda tedavi maliyeti artmaktadır. Avantajlarının daha fazla olmasından dolayı uzun protokol, daha çok tercih edilen yöntem olmuştur. Uzun protokolde GnRH-a tedavisi luteal faz ortası dönemde, ovulasyondan yaklaşık 1 hafta sonra, adetın 21. günü başlanır. Tedavi erken foliküler dönemde de başlayabilir; Buna uzun-uzun protokol denir. Özellikle şiddetli endometriozis olgularında tercih edilir (88).

GnRH-a'leri olarak löprolid asetat (cilt altı injeksiyon), nafarelin asetat (intranazal), buserelin (cilt altı veya intranazal kullanım) ve triptorelin (cilt altı injeksiyon) kullanılır. Löprolid için en sık tedavi tipi yaklaşık 10 gün boyunca veya adet başlayıncaya kadar veya gonadotropin injeksiyonuna dek 1.0 mg ile tedaviye başlamaktır. Bundan sonra 0.5 mg'a düşürülür ve HCG injeksiyonuna kadar böyle devam edilir. Nafarelin için ise, başlama dozu klasik olarak günde 2 kez 400 ug kadardır ve stimülasyon başladığında 200 ug'a düşer.

GnRH-a tedavisi sonrası overdeki folikül gelişimini uyaracak ilk eksojen gonadotropin dozu, bireysel olarak kadının durumu göz önüne alınarak ayarlanmalıdır. Gonadotropinlerin başlangıç dozu tipik olarak 225 veya 300 IU dir. Kullanılan gonadotropin dozu yaş, kilo, over kapasitesi testlerinin sonuçları ve daha önceki YÜT sikluslarındaki doza verilen cevaba göre ayarlanır.

2.4.4.2.GnRH-a'lerinin gonadotropinlerle birlikte kullanıldığı kısa veya alevlendirici (flare) protokoller

Kısa protokolde löprolid asetat (1.0 mg günlük) adet siklusunun ilk gününde başlanır. Daha sonra gonadotropin injeksiyonuna siklusun 3. günü başlanır. Çok kısa protokol, kısa protokolün bir çeşididir. Bu protokolde GnRH-a tedavisi, ateşleyici etkiyi uyarmak için siklusun ilk 3 günü boyunca verilir ve sonra kesilir. Adetin 3. gününden itibaren tedavi sadece gonadotropin ile devam eder. Bu protokolde erken LH artışları standart kısa veya uzun protokollere göre daha siktir. Çünkü, endojen gonadotropin salgısını baskılamak için daha uzun süre GnRH-a tedavisi gerekmektedir. Bu protokol kısa ve uzun protokole göre daha düşük başarı oranına sahiptir. Nadiren uygulanır (89).

Oral kontraseptifle verilen çok küçük doz GnRH-a protokolü, kısa protokolün bir diğer çeşididir. Oral kontraseptifin 14-21 günlük kullanımı ile over baskılanmasını takiben (günlük 1 hap), üçüncü günden itibaren mikrodoz löprolid (günde 2 kez 40 ug) başlanır. Bu protokolün standart kısa protokole göre belirgin avantajları mevcuttur. Oral kontraseptif kullanımına bağlı olarak korpus luteumdan salınan hormonlar baskılanmaktadır. Buna ilaveten serum progesteron veya androjen konsantrasyonlarında, muhtemelen uygulanan GnRH-a miktarı daha az olduğu için, belirgin bir artışa neden olmamaktadır. Bir diğer nedeni de verilen oral kontraseptif nedeniyle tüm olası korpus luteumların baskılanmış olmasıdır (90).

Bu protokol genellikle serum FSH seviyeleri yüksek ve daha önce kötü cevap verdiği bilinen kadınlarda kullanılır. Bu protokol, daha düşük siklus iptal oranlarına, daha yüksek tepe östradiol seviyelerine, transfer oranlarına ve en önemlisi daha iyi klinik ve devam eden gebelik oranlarına neden olduğu iddia edilmektedir (91).

2.4.4.3.GnRH-Ant'i eklenerek yapılan eksojen gonadotropin uyarısı

Klinikte eş etkinlik ve potansiyele sahip olan setroreliks ve ganireliks adlı iki GnRH-ant'i kullanılmaktadır. GnRH-ant'leri değişken ve sabit olarak iki farklı şekilde uygulanabilir. Değişken dozda erken LH artışını engellemek için günlük cilt altına 0.25 mg uygulanır . Tedaviye genellikle gonadotropin tedavisinden 5-6 gün sonra başlanır (92). En büyük folikül çapı 13-14 mm'e ulaştığında GnRH-ant'i verilmeye başlanır (93). Tedavi HCG gününe kadar devam ettirilir. Sabit dozda ise GnRH-ant'i 3-5 mg doz cilt altına 8. günde, ya da over cevabı hızlı ise daha önce uygulanır. Baskılama etkisini üç günden daha fazla uzatmak gerektiğinde ikinci bir büyük doz (3-5 mg) yapılır. Ya da günlük 0,25 mg lık dozlar uygulanabilir (94). Tedavi, HCG gününe kadar devam ettirilir.

2.4.4.4.Kontrollü over hiperstimulasyon monitörizasyonu

Seri serum östradiol (E2) tayini ve over foliküllerinin transvajinal ultrasonografik değerlendirilmesi ile uyarıya cevap takip edilir (95). Serum E2 seviyesi takibine ilk olarak stimulyondan 3-5 gün sonra başlanır. Bu bize verilen dozun yeterli olup olmadığını gösterir. Sonrasında serum E2 seviyesi takibi ve ultrasonografi ile overler değerlendirilerek alınan cevaba göre hasta 1-3 gün aralıklarla kontrole çağırılır. Genellikle 7-12 günlük bir uyarı dönemi gerekir. Hedef en az 2 tane 17-18 mm çapta folikül elde etmektir. İdeal olanı ilaveten birkaç tane de 14-16 mm arasında folikül olmasıdır. Serum E2 konsantrasyonu foliküllerin olgunluğuna göre değişir (14 mm veya daha büyük follikül başına 200 pg/ml). Endometriyal kalınlığın ve görünümünün YÜT başarısına etkisi henüz tam olarak fikir birliğine varılamamış olsada belli bir endometriyal kalınlığın altında gebelik çok zordur (96). Ultrasonografide 18 mm boyutunda 3 folikül varlığında, folikül sayısı 15'den az, endometriyum 7-14 mm ve üç çizgi görünümünde ise HCG planlanır (97). Foliküler büyümenin 2 mm/gün olması yeterli dozun ve cevabın sağlandığını düşündürür (98).

Hedeflenen cevap ortaya çıktıktan sonra 5000-10000 internasyonel ünite(İÜ) HCG verilmelidir. Eş dozda kullanılan saflaştırılmış HCG yaklaşık 250 ug kadardır (99). HCG verilen gün progesteron bakılmasının prognostik yeri hakkında tartışmalı noktalar mevcuttur. Bazı çalışmalarda progesteron seviyesi 0.9-1.0 ng/mL'den az olduğunda, gebelik oranlarında azalma olduğu gösterilmiş olsa da (100) yapılan diğer çalışmalarda progesteron seviyesi ile gebelik oranları arasında bir bağlantı gözlemlenmemiştir (101).

2.4.5.Oosit toplanması

Oosit toplanması HCG injeksiyonundan 36 saat sonra gerçekleştirilmektedir. Oosit toplanması bir zamanlar laparoskopi ile yapılmış olsada, lokal anestezi altında transvajinal ultrasonografi eşliğinde oosit toplanması artık standart uygulamadır (102). İntravenöz analjezi ve sedasyon kullanılır. İntravenöz anesteziye nadiren gereksinim duyulur.

Oosit toplanması için vajenin steril salin ile birkaç kez yıkanarak hazırlanması uygundur. Mesane sıklıkla verilen intravenöz sıvı nedeniyle doludur ve yumurta toplama öncesi mutlaka kalıcı olmayan bir kateter ile boşaltılmalıdır. Profilaktik antibiyotik tedavisi (doksisisiklin 100 mg, sefoksitin 2 g) toplamadan 30-60 dakika önce yapılabilir (enfeksiyon oranı % 0.3-0.6) (103). Alternatif olarak, oral antibiyotikler işlemden hemen sonra başlanabilir (tetrasiklin, doksisisiklin). Ancak pelvik enfeksiyon riski artmış olan hastalara (pelvik inflamatuvar hastalık, endometriyoma) profilaktik intravenöz antibiyotik verilir.

Plastik steril bir kılıf içinde ki transvajinal ultrasona (5-7 MHz) beraberinde tutturulmuş aspirasyon iğnesi ile foliküller aspire edilir. Özel olarak planlanmış 26-27 nolu iğneler her foliküle keskin olarak girer ve foliküler sıvıyı ve oositleri emer. En uygun vakum basıncında (100-200 mm Hg), folikül duvarları hızlıca kapanır, ama iğne lümenini tıkamazlar. Bazı hekimler özellikle büyük foliküllerde, folikül içine sıvı verip tekrar çekmeyi tercih ederler. Ama avantajı gösterilmediği gibi hem işlem zamanını, hem de analjezik ihtiyacını artırır (104,105).

Boş folikül sendromu yeterince iyi bir foliküler gelişmeye rağmen foliküllerden oosit elde edilememesi durumudur. Siklusların yaklaşık % 0.5-2 kadarında mevcuttur. Böyle bir durumda HCG injeksiyonunun doğru zamanda yapılıp yapılmadığı sorgulanmalıdır. Bazen HCG injeksiyon saatinden önce yapılan aspirasyonlarda da karşılaşılabılır (106).

Oosit toplanması sırasında çok çeşitli komplikasyonlar oluşabilir. İğne yerinden olan vajinal kanama(%8) sık görülür. Tedavi olarak genellikle sıkı bir şekilde kanama bölgesine bastırmak yeterlidir. Nadiren cerrahi işlem gerekebilir (107). Uterus, over veya iliak damarlardan olan kanama, hematoma, infeksiyon, pelvik abse ve bağırsak hasarı oluşabilecek diğer komplikasyonlardır. Kanamalarda tamponlama genellikle etkili olmaktadır. Ama cerrahi işlemde gerekebilir. İnfeksiyonlar antibiyotik tedavisi ile ortadan kaldırılırlar. Ancak pelvik abse olgularında ultrasonografik abse drenajı veya laparotomi gerekebilir.

2.4.6.Fertilizasyon

Erkek faktörü veya düşük fertilizasyon ihtimali mevcut ise konvansiyonel IVF’de mikroinseminasyon veya ICSI ile fertilizasyon sağlanabilir. Erkek faktörü infertilitesi olan YÜT uygulanan çiftlerinin yaklaşık % 80 kadarına ICSI yapılmıştır (56). Oosit toplanmasından hemen önce veya sonra masturbasyon ile semen örneği alınmalıdır. Sperm hazırlamak için en çok kullanılan iki yöntem ‘yüzme’ (swim up) ve ‘döndürerek yoğunluklarına göre ayırma’ (density gradient centrifugation) dır. Her iki yöntem de inseminasyon için yüksek hızdaki hareketli spermleri seçer. Ancak ikinci yöntem, şekil olarak da normal olanları daha iyi ayırır. Semen sonuçları anormal olduğunda döndürerek yoğunluklarına göre ayırma yöntemi daha çok tercih edilir (108). Ayrılan spermler daha sonra kapasitasyon amacıyla yüksek oranda protein içeren medyumda 0.5-4.0 saat bekletilir.

Genelde oosit başına 50-100 bin hareketli sperm, 37 C°’de, % 5’lik karbondioksitli, % 98’lik nemli ortamda, 12-18 saat kadar bekletilir. Sperm penetrasyonu aynı zamanda ikinci mayotik bölünmeyi uyararak, kromatidlerin oosit ve ikinci polar cisimcik arasında dağılmasını sağlar.Fertilizasyon aşaması yaklaşık 24 saat gerektirir ve ilk mitotik bölünmeyle birlikte sona erer (klivaj). Normalde fertilize olmuş bir oositte 2 ayrı pronukleus görülür. Bir tanesi oositden bir tanesi spermden gelir. Perivitellin boşlukta 2 tane polar cisimcik vardır. Hücre sayısı, sitoplazmik fragmentasyon, blastomerlerin şekli ve simetrisi gibi kriterler kullanılarak embriyo kaliteleri değerlendirilip, derecelendirilir. Konvansiyonel IVF tekniği, tipik olarak % 50-70 arasında fertilizasyon oranına sahiptir.

2.4.7.Sperm elde etme teknikleri

Ejakulat olmadığında (aspermi), nadir sperm varlığında veya hiç olmadığında (azospermi) fertilizasyon amacıyla kullanılacak spermelere ulaşmak için bazı yöntemler mevcuttur. Sperm toplama tekniği [açık ya da perkütan (deriden açılmış bir delikten gerçekleştirilen cerrahi müdahale)] ya da sperm elde edildiği bölgeye göre (testiküler, epididimal) isimlendirilir. Sık kullanılan sperm yöntemlerinden bahsedecek olursak;

Mikrocerrahi ile epididimal sperm aspirasyonu (MESA) konjenital vas deferens yokluğu veya düzeltilemez obstruksiyonlarda kullanılır. Testiküler sperm ekstraksiyonu (çıkartılması) (TESE) obstruktif olmayan azospermilerde ve epididimal sperm aspirasyon tekniğinin yetersiz kaldığı veya uygulanmadığı durumlarda kullanılacak bir yöntemdir. Perkütan epididimal sperm aspirasyonu (PESA) ve testiküler sperm aspirasyonu (TESA) daha çok normal spermatogenezli ve obstruktif azospermilerde kullanılan diğer iki yöntemdir.

2.4.8.İntasitoplasmik sperm injeksiyonu (ICSI)

ICSI yönteminde, ilk önce bir injeksiyon pipetiyle seçilmiş tek bir sperm kuyruğuna basılarak hareket etmemesi sağlanır. Daha sonra pipete çekilir.Oositin polar cisimciği saat 6 ve 12'ye gelecek şekilde sabitlenir ve oosite saat 3 hizasında girilir. Pipet zonayı ve oolemmayı geçerek spermi direkt olarak ooplazmaya yerleştirir. ICSI'de akrozom reaksiyonu oluşmasına gerek yoktur.

Endikasyonları;

- Erkek faktörü infertilitesinde (şiddetli oligospermi (5 milyon/mL'den az), astenospermi (% 5'ten az ileri hareketlilik) veya teratospermi (Kruger kriterlerine göre % 4'ten az)
- Cerrahi olarak sperm elde edildiği durumlar (olgun sperm sayısı daha az olacağından)
- PGT planlanan durumlarda (konvansiyonel inseminasyonda poliremaz zincirleme tepkimesi (PCR) sonucunu etkileyebilecek şekilde zonaya fazladan sperm tutunabilir)
- Daha önce IVF başarısızlığı olanlarda ya da fertilizasyon sağlanamayanlarda uygulanabilir.

ICSI'nin beraberinde getirdiği olası riskler ise;

- Doğal seçim engellendiğinden dolayı defektli bir spermatozoa injekte edilebilir.
- İnjesiyon sırasında oositte mayotik band hasarı meydana gelebilir.

2.4.9.Embriyo transferi (ET)

Embriyolar gelişimlerinin herhangi bir aşamasında, zigottan blastokiste kadar, transfer edilebilir. Ancak en çok fertilizasyondan sonra ki 3. gün transferleri tercih edilir. Transfer edilen ideal 3. gün bölünen embriyosu eşit boyutlarda olan 6-8 hücreye sahiptir ve hiç sitoplasmik fragmentasyonu yoktur.

IVF'de embriyo transferinde amaç, gebelik oranını olabildiğince yüksek tutarken aynı zamanda çoğul gebelik oranını azaltmaktır. Başarı oranı transfer edilen embriyo sayısı ile birlikte artar. Ama çoğul gebelik riski de artar (109). Transfer edilecek embriyo sayısını, tüp bebek ünitesi kendi klinik özelliklerine göre belirlemelidir. SART/ASRM'nin önerdiği 2004 yılı embriyo transfer rehberi aşağıdaki gibidir (110) ;

- 35 yaşın altında, istisnai durumlar haricinde en fazla 2 embriyo, prognozu iyi olan çiftlerde (ilk YÜT siklusu, soğukta saklama için yüksek kaliteli embriyo varlığı, daha önce başarılı YÜT denemesi) 1 embriyo ile transfer.
- 35 ile 37 yaş arasında, prognozu iyi olanlarda 2 embriyo, bütün geriye kalanlarda en fazla 3 embriyo ile transfer.
- 38 ile 40 yaş arasında, prognozu iyi olanlarda 3 embriyo, bütün geriye kalanlarda en fazla 4 embriyo ile transfer.
- 40 yaşın üstünde en fazla 5 embriyo ile transfer.
- Yaşa bağlı prognozu kötü olan çiftlerde daha önce birçok kez başarısız denemesi varsa 5'in üstüne ek bir embriyo ilave edilebilir.
- Donör oosit sikluslarında, donörün yaşına göre embriyo transferi tanımlanmıştır.

Kadın yaşı ve embriyo kalitesi implantasyon için en önemli etkidir (111). Soğukta saklanacak çok sayıda embriyo varsa en iyileri seçilebilir. Bu durumda yüksek implantasyon oranı beklendiğinden dolayı, daha az sayıda embriyo transfer edilebilir (112). Aynı nedenden dolayı klivaj aşamasındaki 3. gün embriyo transferi ile kıyaslandığında blastokist transferi yapılacaksa daha az sayıda embriyo verilmelidir (113). Prognozu iyi olan kadınlar (35 yaş altında, daha önce başarılı bir uygulaması olan, fazla sayıda kaliteli embriyosu olan) çoğul gebelik için kuvvetli adaydırlar. Bu yüzden tek embriyo transferi için yapılabilir (114). Genel olarak, eldeki verilere göre, gebelik oranı ve çoğul gebelik riski arasındaki en uygun denge kadın yaşı, embriyo kalitesi ve mevcut dondurulabilir iyi kalitedeki embriyo sayısına göre uygulanacak bir tedaviyle elde edilebilir.

Embriyo transferi servikal kanaldan transfer kateteri ile uygulanır; kateterin proksimal ucuna tüberkülin şırıngası takılır ve kateterin içine de embriyolar koyulur. Hasta dorsal litotomi pozisyonuna alınır. Serviks uygun medyum ile yıkanır ve servikal mukus temizlenir. Uygulamanın durumuna göre sert veya yumuşak bir kateter tercih edilebilir. Uterusun pozisyonu daha önceden bilinirse olabilecek travma daha az olacaktır. En iyi transfer sonuçlarının kateter ucu fundusa dokunmadan, yaklaşık 0.5-1 cm fundusun altında iken yapılırsa alındığı iddia edilmektedir. Fundustan daha yüksekte transferler dış gebelik riskini artırabilir. Daha aşağıdaki transferler servikal implantasyon ile sonuçlanabilir (115). Bu işlemi takiben kateter laboratuvarında ters faz mikroskopu altında incelenerek kateterdeki bütün embriyoların intrauterin kaviteye bırakılıp bırakılmadığı kontrol edilir. Embriyo transferi hasta tarafından kolaylıkla tolere edilebilen ve anesteziye gerek duyulmayan bir işlemdir. Normal olarak kanama ya da transfer sırası ve sonrasında sıvı reflüsü görülmemelidir. Kateterin ucunda kan görülen embriyo transferlerinde gebelik oranlarının düşük olduğu bildirilmiştir (116). Transabdominal ultrasonografi eşliğinde yapılan embriyo transferleri, kör yapılan transferlere göre bazı avantajları vardır. Ultrasonografi rehberliğinde yumuşak kateterin ilerletilmesi, doğru yerleşim alanına ulaşmada ve fundal endometriyumda istenmeyen bir travmaya sebep vermekten koruyabilir. Mesanede idrar olması serviko-uterin bileşkenin doğru düzlemde olmasına yardımcı olacaktır. Embriyo transferinin amacı olabildiğince atravmatik ve çabuk bir şekilde embriyoları uterusu yerleştirmektir. Mümkün ise mukus, kan ve uterus kontraksiyonlardan kaçınılmalıdır.

Önceden bir deneme transferi yapılması, tedaviden önce servikal dilatasyondan fayda görebilecek kadınların seçilmesi için faydalı olabilir. Ultrasonografi eşliğinde düşük hacimlerde, yumuşak kateterler ile yapılan transferler en iyi sonuçları da beraberinde getirmektedir (117,118). Transfer sonrası bir süre istirahat edilmesi geleneksel bir yaklaşım olsa da bunun gebeliği artırdığına dair çok az kanıt vardır (119).

Embriyo transferi öncesinde mikromanipulasyon teknikleri kullanılarak yardımcı tutunma (assisted hatching) uygulanabilir. “Asit Tyrode” ile yapılan zona delinmesi, cam mikro iğne ile kısmi zona diseksiyonu, lazer fotoablasyonu, enzimatik inceltme ve piezo-mikromanupilatör, bu amaçla kullanılacak diğer metodlardır (120). Yardımlı tutunma yönteminin implantasyon ve gebelik oranını artırabileceği fikri, yardımcı fertilizasyon sırasında kazaren olan zona delinmesi işlemi sonrasında daha yüksek implantasyon gözlenmesi üzerine şekillenmiştir (121). Klinik deneylerden elde edilen farklı sonuçlar değişik yardımcı tutunma teknikleri hakkında tam bir değerlendirme yapmaya imkan vermemektedir. Yardımlı tutunma teknikleri, seçilmiş hasta grubunda başarılı olabilir. Ancak, rutin veya evrensel uygulaması, özellikle potansiyel yan etkilerinden dolayı önerilmemektedir. Bu işlem sırasında embriyo zarar görebilir ve monozigot ikiz riski yaklaşık 3 kat artmıştır (122).

2.4.10.Gamet/zigot intrafallopian embriyo transferi

GIFT ve ZIFT, IVF’e alternatif olup oosit ve sperm (GIFT) veya embriyonun zigot evresinde iken (ZIFT) uterus yerine laparoskopik olarak, fallopian tüplerine transfer edilmesi işlemidir. GIFT işleminde uyarım ve oosit toplama aşamaları aynı konvansiyonel IVF siklusunda olduğu gibidir. Hemen sonrasında laparoskopik olarak özel tasarlanmış kateter aracılığıyla fimbriyadan 4 cm içeriye oositler ve sperm transfer edilir. Teknik ZIFT’de de GIFT’in aynıdır. Farklı olarak konvansiyonel IVF laboratuvarında yapılır ve ertesi gün zigot evresinde embriyo transfer edilir. ZIFT’de döllenme izlenebilirken, GIFT’de bu imkan yoktur. GIFT yönteminde döllenme in vitro yerine in vivo ortamda olur.

GIFT ve ZIFT'in ilk yıllarda doğum oranı, konvansiyonel IVF'in üstünde idi. Fakat yıllar geçtikçe, IVF'in başarı oranı giderek arttı. İki bin yılı ABD verilerine göre 100.000 toplam YÜT siklusunun 549 tanesi GIFT ve toplam siklus başına doğum oranı % 24.7 ve 763 tanesi ZIFT ve toplam siklus başına doğum oranı % 29.9'dur (123). Konvansiyonel IVF için 2000 yılında toplam doğum oranı % 31.6'dır (56). Günümüzde, GIFT ve ZIFT teknik olarak embriyo transferinin yapılamadığı durumlarda uygulanmaktadır.

2.4.11.Luteal faz desteği

Erken LH salgılanmasını engellemek amacıyla verilen GnRH-a'leri endojen LH salgısını baskılar. GnRH-a tedavisi HCG injeksiyonu yapıldığı günü sona erse dahi rezidüel endojen LH üzerine olan baskı halen devam eder. Luteal faz sırasındaki anormal düşük luteal LH seviyeleri, luteal fonksiyonu devam ettirmek için yeterli olmayabilir. Endometriyumu implantasyona hazırlamak ve oluşursa erken dönemdeki bir gebeliği desteklemek için önlemler gerekebilir. Endojen LH salgısı GnRH-a tedavisi kesildikten sonra 10 güne kadar baskılanmış kalabilir. Bu dönem genellikle luteal fonksiyon için yeterli süre değildir (124). Her ne kadar GnRH-ant'lerin etki süresi daha kısa olsa da genellikle aynı sonuç ile sonlanırlar. Siklusların hangilerinde luteal faz desteği gerekip gerekmediğini önceden tahmin edebilecek bir yöntem mevcut olmadığından, herkese tedavi verilmesi savunulmaktadır.

Progesteron oral olarak (günlük 300-800 mg), %8 vajinal jel (günlük 90 mg), krem veya tablet (günlük 100-600 mg) ve intramusküler injeksiyon (progesteron in oil) verilebilir. HCG uygulaması genelde üç günde bir 1500-2500 IU şeklinde verilir.

Eldeki bilgi birikimi ışığında, ek eksojen progesteron veya HCG ile luteal destek yapılması GnRH-a'yi ve eksojen gonadotropin ile tedavi edilen hastalarda faydalı olabilir. Teorik olarak, HCG diğerlerine göre bazı avantajlar içerebilir. HCG korpus luteumu uyararak, hem östradiol hem de progesteronun serum konsantrasyonunu artırır. Ancak karşılaştırılmalı çalışmalarda etkinliği progesterona göre farklı değildir. HCG injeksiyonları OHSS riskini artırmaktadır (125). Progesteron, bu yüzden, daha uygun bir seçenek olarak durmaktadır. Oral progesteron uygundur, ama hipnotik ve sedatif yan etkileri olup etkinliği belirsizdir. Kas içi yapılan injeksiyonlar ağırlıdır ve lokal reaksiyonlara, steril abselere yol açabilir: Ama, en yüksek kan progesteron seviyelerini sağlar (126).

Yine de meta-analiz ve diğer randomize çalışmaların sonuçları, vajinale göre intramusküler yapılanlarda daha iyi sonuçlar alındığını göstermektedir (124). En uygun tedavi süresi net olarak saptanamamıştır. Böyle bir bilginin eksikliğinden dolayı çoğu kişi, normal luteal – plasental görev geçişinin olduğu gestasyonel 7.-8. haftaya kadar desteğe devam edilmesini önermektedir.

2.4.12.YÜT gebelik riskleri

Çoğul gebelik riskinin yanı sıra YÜT gebeliklerinde dış gebelik riski ve OHSS riski vardır.

2.4.12.1.Çoğul gebelik

Gebe uterusun iki veya daha fazla sayıda fetus içermesi çoğul gebelik olarak tanımlanır. Tekiz gebeliklerle kıyaslandığında 5-10 kat daha fazla bir risk taşımaktadır. YÜT uygulamalarında birden fazla sayıda embriyo transferi, ikiz ve üzerindeki yüksek sayılı çoğul gebelik insidansını artırmaktadır. İkiz gebeliğe bağlı kötü perinatal riskler arasında preeklampsi, preterm doğum, gestasyonel diyabet, düşük doğum ağırlıklı bebekler, fetal gelişim geriliği, yapısal ve kromozomal anomaliler sayılabilir (127). İkizden ikize transfüzyon sendromu (TTTS), ikiz eşinin kaybı ve yapışık ikizler ise daha az oranda görülebilen perinatal risklerdir (127). Çoğul gebeliklerin önemli komplikasyonu olan preterm doğumlarda, % 60 gibi yüksek rakamlara ulaşabilen perinatal ölüm ve nörolojik bozukluklar bildirilmektedir (128). Çözüm olarak en etkili yöntem tek embriyo transferidir. Eğer birden fazla embriyo transferi yapılacaksa hastalara bilgi verilip, seçme hakkı verilmelidir. Çoğul gebelikler riskli gebelik grubunda değerlendirilerek yakın ve sıkı takipleri gerekmektedir.

2.4.12.2.Dış Gebelik

YÜT uygulanarak elde edilen gebeliklerde, dış gebelik riski yaklaşık 2 kat artmıştır (129). Dış gebelikten sorumlu mekanizmalar tam olarak açıklığa kavuşturulamamış ise de yanlışlıkla tüpe yapılan embriyo transferleri en mantıklı sebeplerden biridir. Tubal faktör endikasyonu ile IVF yapılan kadın sayısı fazladır. Bu yüzden de tubal faktör olan kadınlarda dış gebelik riski artmıştır. Muhtemelen tüpe geçen embriyoların tekrar kaviteye dönme ihtimallerinin düşük olması dış gebeliğin nedeni olabilir. Teknik olarak zor olan transferlerin ayrı bir risk faktörü olduğu iddia edilmektedir (130).

Embriyolardan birinin uterusu birinin de tüpe yerleştiği heterotopik gebelikler, spontan gebeliklerde oldukça nadirdir (yaklaşık 10000 gebelikte 1). Ama ovulasyon indüksiyonu veya YÜT uygulamaları sonrası çok daha siktir(131).

2.4.12.3.Over hiperstimülasyon sendromu (OHSS)

OHSS luteal faz veya erken gebelikte görülen, nadir bir komplikasyondur. En sık görülen formu; gonadotropin veya klomifen sitrat kullanılarak yapılan foliküler gelişimin uyarılmasını takiben HCG uygulanmasından birkaç gün sonra ortaya çıkar. OHSS vasküler kaçak sendromunu andıran bir tabloyu oluşturur. Abdominal dolgunluk, abdominal ağrı, mide bulantısı, kusma, ishal ve nefes darlığı semptomları ile kendini gösterir. İki önemli faktör OHSS'nin gelişiminde önemli rol oynar. Yüksek dozlarda gonadotropin kullanımına bağlı serum östradiol seviyeleri hızla yükseldikçe, gelişen folikül sayısı ve toplanan yumurta sayısı fazlaştıkça OHSS riski de artar (132). OHSS riski, oositlerin olgunlaşmasını sağlamak amacı ile veya luteal desteği devam ettirmek için yüksek veya tekrarlayan dozlarda HCG verilmesi durumunda da artar (133). Gebelik, kısmen çoğul gebelikler, OHSS süresini ve şiddetini artıran bir faktördür.

Hızla yükselen serum östradiol konsantrasyonunda gonadotropin uyarımını kesip, HCG injeksiyonunu serum östradiol seviyeleri plato yada düşüş gösterinceye kadar geciktirmek suretiyle OHSS riski azaltılabilir (90). Bu işleme HCG ertelemesi (coasting) denir. Bu işlem çok uzatılmadıkça (3 günden fazla) YÜT sonuçlarının etkilenmediği iddia edilmektedir (134).

OHSS riskini azaltmak için HCG dozlarını azaltmak düşünülebilir . Siklus ortasında HCG veya GnRH-a'i uygulamasından bağımsız olarak luteal faz desteği için HCG yerine progesteron verilmesi OHSS riskini azaltabilir (135).

OHSS semptomları şiddetlenen ve embriyo transfer tarihi yaklaşarlarda, semptomlar tedavi edilinceye kadar tüm embriyoların dondurulması planlanabilir. Her ne kadar taze siklusa göre donma ve çözme sikluslarında gebelik oranları daha düşük olsa da, şiddetli bir hastalık tehlikesi varlığında bu göz ardı edilebilir. Ancak OHSS olgularında en iyi embriyolar donduruldukları için siklus başına gebelik oranlarının çok da değişmediği iddia edilmektedir (135).

İntravenöz albümin ile yapılan profilaktik tedavi (20-50g) yüksek riskli hastalarda oosit toplama sırasında uygulanabilir (136). Beş randomize çalışmayı içeren bir meta analizde profilaktik albümin tedavisinin OHSS riskini azalttığı gözlenmiştir (137).

2.4.12.4.YÜT ile elde edilen fetuslarda karşılaşılan sorunlar

YÜT ile elde edilmiş yeni nesilleri inceleyen çalışmalarda, çocuklarda doğum defektlerinde bir artışın, prematürite, düşük doğum ağırlığı, nörolojik gelişimde gecikme ve hem genetik hem de epigenetik anormallikler açısından endişeler mevcuttur.

YÜT sonrası doğan çocuklarda her ne kadar çoğu çalışmada genel popülasyona göre benzer büyük malformasyon sıklığı bulunmuş olsa da (%2-3) (138), Avustralya’da yapılan bir çalışmada, konvansiyonel IVF veya ICSI ile elde edilen gebeliklerde normal popülasyona göre 2 kat daha fazla kromozomal bozukluk saptanmıştır (139).

Birkaç çalışmada YÜT ile gebelik elde edilen kadınlarda prematürite ve düşük doğum ağırlığı açısından artmış risk olduğu öne sürülmüştür (140). Bu sonuç tek başına YÜT gebeliklerindeki çoğul gebeliklere bağlanamaz. İki bin yılında ABD’de doğan tekiz bebeklerde düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve termde düşük doğum ağırlığı için artmış bir risk saptanmıştır (141). IVF gebeliklerinden elde edilen tekiz gebelikleri irdeleyen iki ayrı Avrupa kaynaklı çalışmada, prematürite ve düşük doğum ağırlığının 3-5 kat arttığı iddia edilmiştir (142). Bir çalışmada da konvansiyonel IVF sonrası prematürite riskinin, uterus veya diğer infertilite faktörlerine bağlı olarak arttığı öne sürülmüştür (140).

YÜT sonrası başta serebral felç olmak üzere bazı diğer nörolojik sekellerin sıklığında artış görüldüğü rapor edilmiştir. Bu durum çoğunlukla YÜT siklusları sonucunda görülen çoğul gebeliğe, prematüriteye ve düşük doğum ağırlığına bağlı olabilir (143). Bu bulgular endişeleri artırmakla birlikte, gereksiz yere kaygıya neden olmamalıdır.

2.4.12.5.Meme ve over kanseri

Olgu-kontrol çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre fertilite ilaçlarının nullipar ve subfertil kadınlarda sınırdan (borderline) seröz over tümörlerinde bir artışa sebep olabileceği, ancak invaziv kanser için böyle bir riskin tespit edilemediği iddia edilmektedir (144).

Her ne kadar bazı çalışmalarda fertilitite ilaçlarının meme kanseri riskini artırmadığı öne sürülse de (145) bir olgu kontrol çalışmasında eksojen gonadotropinlerin uzun veya defalarca kullanımı durumunda (6 siklus veya üstü) riskin artabileceği rapor edilmiştir (146). Genel olarak bakıldığında, eldeki mevcut bilgi birikimi güven vericidir. Eksojen gonadotropin tedavisi ile meme ve over kanseri arasında kanıtlanmış bir ilişki yoktur. Ancak uzun dönem çalışmalara ihtiyaç vardır. Başarı şansı az ise uzun sürecek tedavilerden uzak durulabilir.

2.4.12.6.YÜT Gebelik Sonuçları

YÜT uygulamalarında başarı oranları, farklı ölçümler ve tanımlamalar kullanılarak ifade edilebilir. En çok kullanılan 2 terim, embriyo transferi başına gebelik ve canlı doğum oranlarıdır. Gebeliklerin yaklaşık % 18 kadarı düşük (% 15.5), tetiklenmiş abortus (% 0.9), ölü doğum (% 0.6) veya ektopik gebelik (% 0.7) ile sonlanır (56). Gebelik veya canlı doğum oranları başlanan siklus başına, toplanan oosit başına veya transfer edilen embriyo başına hesaplanabilir. Siklusların yaklaşık % 14 kadarı, gonadotropin uyarısına yetersizlik (% 11.8) veya fazla (% 0.5) cevap yüzünden, YÜT'ne eşlik eden tıbbi hastalık nedeniyle (% 0.14) ya da hastanın kişisel sorunlarından dolayı (% 1.6) iptal edilebilir (78). Burada başlanan siklus başına iptal edilen siklus oranına bakılabilir.

Başarı oranları bazen tanıya ve infertilite nedenine görede farklılık göstermektedir. Her ne kadar tanıların tanımlanması farklılık gösterse de tubal faktörlü, ovulatuvar disfonksiyonlu, endometriyozisli veya açıklanamayan infertilitelilerde başarı şansı daha fazladır. Tahmin edilebileceği gibi over kapasitesinin azaldığı hastalarda başarı şansı daha düşüktür. Uterus faktörlü hastalarda veya birden fazla infertilite faktörü olanlarda başarı şansı ortalamanın altındadır. Bütün yaş grupları için, daha önce canlı doğumu olanlarda veya ilk kez YÜT uygulanacaklarda başarışansı nullipar ve önceden başarısız YÜT uygulaması olanlara göre daha fazladır (78).

YÜT gebeliklerinde meydana gelen en sık komplikasyon çoğul gebeliktir ve riski giderek artmaktadır. YÜT sonrası çoğul gebelik oranı ve çoğul gebeliğin toplam canlı doğumlara oranı önemli parametrelerdendir. Transfer edilen embriyo sayısı arttıkça bir noktaya kadar başarı oranı da artmaktadır: Ancak bir noktadan sonra sadece çoğul gebelik riski artmaktadır (78). Genç kadınlarda hem başarı şansı, hem de çoğul gebelik riski daha fazladır.

2.5.YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİNDE PERİNATAL SONUÇLAR

2.5.1. İleri anne yaşı

YÜT'nin gebeliklerinin bir kısmı ileri yaşlarda uygulanmaktadır. Modernleşme süresinde kadınların iş -sosyal alanda ve yaşam tarzındaki değişiklikler, evlenme yaşını ve evlilikte çocuk sahibi olmak için girişim yaşını artırmıştır. Avrupa'da uygulana IVF tedavilerinin % 40 -60'ı ICSI tedavilerinin ise % 30-65'i otuz beş yaş üstündeki kadınlarda uygulanmaktadır. Doğal yolla gebeliklerde bile gebelik yaşının artmasıyla kromozal anomaliler, abortus imminens, konjenital anomaliler, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, plasenta previa, plasenta dekolmanı, preterm eylem riski, erken membran rüptürü, düşük ağırlıklı doğum, sezeryan, perinatal kayıp risklerinin arttığı bilinmektedir. 2006 'da CDC veritabanına göre tüm gebeliklerinin % 15,8'inde spontan abortus olduğu bildirilmiştir (147).Tıpkı gebelik oranlarında olduğu gibi spontan abortus oranları da özellikle yumurta yaşından güçlü şekilde etkilenirken, altta yatan diğer infertilite nedenlerinden de etkilenme olasılıkları vardır.

Ayrıca hastaların ileri yaşa bağlı olarak kronik hastalık oranları da artmış olup bunlarda gebelik sonuçları üstüne olumsuz etkiler yapmaktadır. YÜT'e bağlı gebeliklerdeki komplikasyonlar incelenirken çoğu çalışmada bu yüzden maternal yaşa bağlı oluşabilecek etkiler istatistiksel olarak kontrol altına alınmış ve sonuçta YÜT'ne bağlı kötü obstetrik sonuçlar ortaya konulmuştur (148).

2.5.2.Preimplastasyon Genetik Anöploid Taraması-Preimplastasyon Genetik Teşhis (PGD)

Erken dönem embriyolarda, floresan insitu hibridizasyon tekniği kullanarak kromozom sayısı değerlendirilebilmektedir. Önceden IVF'e kötü yanıt veren olgularda ileri gebelik yaşı gibi tekrarlayan kayıpları olan kadınların % 60'sından kromozal sayısal bir bozukluk olduğu gösterilmiş, morfolojik olarak iyi olan bu embriyolarda, bu kromozomal bozuklukların İVF başarısını da ciddi oranda azalttığı düşünülmekteydi (149-152). Preimplastasyon Genetik Anöploid taraması (PGD) İVF başarısını artırmakta, daha az sayıda embriyo transferini sağlamakta ve de anöploidiye bağlı gebelik kaybını azaltmakta, trizomik bebek doğurma olasılığını azaltmaktadır denmekteydi (150).

Hatta bir çalışmada polar cisimcikte kromozom analizi uygulanan PGD uygulanmış 109 canlı sağlıklı doğmda gebelik süresi , doğum kiloları , neonatal gelişimleri incelenmiş , PGD uygulamasının herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığı bildirilmiştir (149,150). Ancak günümüzde PGD/preimplantasyon tarama tekniklerinin obstetrik -neonatal sonuçlar üzerine yeterli çalışma bulunmamaktadır. Son olarak ESHRE PGD çalışma grubu'nun bildirisine PGD bebeklerinde ICSI gebeliklerdeki sorunlarla karşılaşıldığı bildirilmiştir (153). Günümüzde , önceden ortaya atılan özellikle tekrarlayan IVF başarısızlıklarında yapılması önerilen sözde genetik olarak normal embriyoların transferini savunan " preimplantasyon genetik tanı(PGD) " hipotezini güncel randomize kontrollü çalışmalar çürütmüştür. Bu nedenle PGD'nin sadece kalıtsal hastalıklar açısından bireysel risk taşıyan bireylerde ve durumlarda yapılması gerektiği konusunda konsensus oluşmuştur.

2.5.3.Gebelikte Tarama Testleri:

Tekiz IVF gebelikleri , spontan gebeliklerle karşılaştırıldığında insan koryonik gonodotropin seviyesi % 20 daha fazla , unkonjuge estriol seviyesi % 10, alfafeto-protein seviyesi % 5 daha düşük olarak bulunmuştur (154,155). Bu da sağlıklı fetusleri olmasına rağmen spontan gebelik olan aynı yaştaki kadınlara göre trizomi 21 riski 2-3 kat artırmaktadır. İkinci trimester taramasındaki bu değişikliğinin sebebi bilinmemektedir, ancak çok sayıda oluşan korpora lutea , çok sayıda implantasyon yerleşimine , kullanılan ilaçlara bağlı olabilir.

Aynı sorun 1.trimester taramasında da vardır; IVF gebeliklerde PAPP-A seviyeleri düşük, serbest insan koryonik gonodotropin seviyeleri ise yüksek olarak bulunmuştur. Ultrasonografik ense kalınlığı (NT) ölçümü ise IVF ve spontan gebelikler arasında farklı bulunmamaktadır (156,157). YÜT gebelikleri için tarama test sonuçlarıyla ilgili çalışmaların artması ileride bu durumlar için cut-off değerleri bilinmesine yardımcı olabilir. YÜT gebeliklerinde tarama test sonuçları değerlendirilirken YÜT'e bağlı değişiklikler olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır ve gebe bu konuda bilgilendirilmelidir.

2.5.4.Doğumsal Anomaliler

IVF sonrasında doğumsal defektlerin arttığı bildirilmiştir. IVF gebeliklerinde , konjenital anomali olmadığına ve olduğuna dair birçok yayın mevcuttur. Yeni bazı yayınlarda bu çocuklarda hipospadias haricindeki genitouriner defektler, nöral tüp defektleri, yarık damak, yarık dudak, gastrointestinal defektler , iskelet -kas sistemi defektleri , kromozomal defektler ve kardiyovasküler defektlerde artma bildirilmiştir (158,159). Yalnız bu serilerin tamamı , yetersiz örnek boyutu , standart bir "doğum defekti klasifikasyon sistemi"nin olmaması , potansiyel kafa karıştırıcı faktörler üzerindeki bilgilerin yetersizliği , farklı populasyonlardaki doğum defektlerinin taranmasındaki bilgiler dikkat farklılıkları gibi bazı metodolojik problemler nedeniyle sınırlı bilgiler vermektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde IVF uygulaması sonucunda major doğumsal defektlerin % 6,2 oranında saptandığı ve spontan gebeliklere göre istatistiksel olarak riskin (OR :1.30, % 95 CI:1-1,67) arttığı bildirilmiştir. IVF gebeliklerinde özellikle kardiyovasküler ve kas -iskelet sistemi anomalileri de artmıştır. Ayrıca Beckwith -Wiedeman Sendromu ve Angelman sendromu başta olmak üzere bazı özel sendromlar IVF gebeliklerinde spontan gebeliklere göre artmıştır (160-162). ICSI gebeliklerde spontan gebeliklere göre artmış doğum defektleri bildirilmiştir. ICSI sonrası major malformasyon oranı % 8,7 olarak bildirilmiştir (OR:1,24, % 95 CI:1,02-1,50). Özet olarak günümüzde YÜT ile oluşan konsepsiyonlar, konjenital anomalili çocuk sahibi olma riskinde yaklaşık % 30 ' luk artışa yol açıyor gibi görünmektedir. Yani populasyondaki baseline risk olan % 2-4 'lük risk, YÜT gebeliklerinde yaklaşık 1/3 oranında artmaktadır (163).

YÜT gebeliklerinde doğumsal defektlerin etiyolojinde rol alabilecek etkenler:

- Ovulasyon indüksiyonu-hiperstimulasyon
- İnvitro sperm penetrasyonu
- İnvitro maturasyon
- Manipulasyon
- Ebeveynde kalıtsal defekt
- İnfertilite

2.5.5.Kromozomal ve Genetik Anomaliler:

IVF gebeliklerinde kromozomal bozukluklarının artabildiği bildirilmiştir (164-166). Kromozomal ve genetik anomaliler ile ilgili elimizde bilgiler seyrek olmakla birlikte, çalışmalarda IVF gebeliklerinden doğan infantlarda mozaisizm gibi karyotip anomalilerinin prevalansından artış gösterilememiştir ve tek başına bu endikasyon için (IVF gebeliği) prenatal tanı önerilmemektedir. ICSI özellikle erkek infertilitesine bağlı nedenlerde kullanılmaktadır .Erkek infertilitesi birçok durumda genetik bozukluklara sekonder olarak ortaya çıkmaktadır. Bu erkeklerde Y kromozomuna mikrolelesyonlar, kromozomal aberasyonlar ve kromozom sayı bozuklukları sık görülmektedir. ICSI uygulanan gebeliklerde de bu bozukluklar daha sık görülmekte olup bu fetuslar genetik olarak daha iyi değerlendirilmelidir.

2.5.6.Genomik Damgalama(imprinting) bozukluklar

Genomik damgalama , sadece bir ebeveynden gelen alel ile oluşan bir süreç olarak tanımlanır. Anne veya babaya spesifik bir dışavurumdur. Anormal genin anneden veya babadan gelmesine göre bu fenomen değişmektedir. Asla iki gen birden anlatım yapmaz. İnsanda en az 70 gen sadece bir alele sınırlı aktif transkripsiyon yapmaktadır. Bu genler , erken embriyonik gelişim ,plasental gelişim ve sinir sisteminin gelişiminden sorumludur. Genel olarak spesifik damgalama genlerinden sadece maternal allelden aktive olanlar fetal gelişimi iletirken sadece babadan gelen alel ile aktif olanlar plasental gelişimi destekler. Damgalama sürecindeki anormallikler ; damgalanan gendeki DNA mutasyonları , baskılanan geni kapsayan kromozom bölgesindeki delesyon ve duplikasyonlar , uniparental disomi ve DNA metilasyonundaki değişiklikler gibi birkaç moleküler mekanizma ile olmaktadır. DNA metilasyonu normalde erken embriyogenez sırasında olmaktadır. Günümüzde , YÜT ' nin damgalama genlerinde etki etmesi ile endişeler artmaktadır. Bu endişelerin temelinde şu durum yatmaktadır. Damgalama işlemi mayoz sırasında belirlenmektedir. Spesifik alelin metilasyonundaki değişiklikler ile gen sessiz hale gelmektedir. Kadınlarda mayozun 1.evresi ovulasyonda, 2.evresi ise fertilizasyonda tamamlanmaktadır. Bu nedenle YÜT ile ilişkili manipulasyonlar ve süreçler sırasında hem mayoz 1 hem de mayoz 2 'de bu olay savunmasız hale gelmektedir.

Damgalama sendromları 1/12000 ' den daha az gözlenmektedir. Günümüzde 9 adet damgalama sendromu bilinmekte olup epidemiyolojik çalışmalar bunlardan 3 tanesinin YÜT ile bağlantılı olduğunu göstermiştir. Bunlardan Beckwith-Wiedemann sendromu (167), Angelman sendromu (1/15000) ve maternal hipometilasyon sendromudur (168). Angelman sendromu , ileri düzeyde mental gerilik paternal damgalama ve maternal ekspresyon gözlenen bir durumdur.

2.5.7.Çoğul Gebelik

Gebelik şansını artırmak için artırılan embriyo transferi sayısı , çoğul gebelikleri artmasına neden olmuştur. YÜT gebeliklerinde normal gebeliklere göre , ikiz gebelik oranı 22 kat ,üçüz oranıysa 50 kat artmıştır. Buna bağlı gelişen oluşan çoğul gebeliklerde en önemli komplikasyon , erken doğum eylemi ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerdir. Ayrıca bu gebeliklerde doğumsal defektler de artmakta , gebelik izlenimi güçleşmekte , annede genel obstetrik komplikasyonlar ve sezeryan oranları artmaktadır (169-172). Günümüzde bu sorunu çözmek için atılan en önemli adım tek embriyo transferidir. 35 yaşın altındaki kadınlarda , tek embriyo transfer edilenlerle, çok sayıda embriyo transferi arasında çok önemli farklılıklar olmadığı bildirilmiştir (172). Embriyo transfer sayısında hasta beklentisi de önemli rol oynadığından çoğul gebeliğin getirdiği sonuçlar ve transfer riskleri hastayla detaylı şekilde konuşulmalıdır. Uygulanabilecek bir diğer yöntem transferden sonra yapılan multifetal reduksiyondur. Multifetal reduksiyon işlemi istenmeyen çoğul gebeliklerde bir alternatif olabilir. Bu işleme bağlı total gebelik kaybı % 5,9 olarak bildirilmektedir. İşlemin uygulayıcı ve tekniğe bağlı olarak kayıp oranları değişmektedir (1/200). İşlem sonrası gebelik kaybı < 4 hafta % 0,8 , 4-8 hafta % 1,6 , > 8 hafta % 3' tür.

Çoğul gebelik elde edilen durumlardaki önemli bir risk faktörü de koryonisitedir. Monozigotik monokoryonik ikizlerin perinatal mortalite riskleri daha fazladır. YÜT kullanılan gebelerde monokoryonik monozigotik ikiz olma riski % 4,5 iken , spontan gebeliklerde risk % 0,45'tir (173). Büyük bir IVF merkezinin 8 yıllık deneyimlerine göre YÜT gebeliklerinde " monokoryonik diamniyotik " implantasyonun arttığı , " monokoryonik monoamniyotik" implantasyon oranının artmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada dikoryonik dikoryonik diamniyotik gebelikler değerlendirilmemiştir. Monozigotik ikizlerdeki bu artış , invitro kültür ortamı ve kültür süresi ile ilişkili gibi görünmektedir. ICSI yada asiste hatching gibi embriyo manipulasyonları bu riske katkıda bulunabilirler (174).

Çoğul gebelikler , hem yüksek perinatal mortaliteye , hem de yüksek malformasyon ihtimaline sahiptir. Perinatal mortalite , çoğul gebeliklerde , tekizlere göre 10 kat fazladır. Tüm doğumların % 2,3 , preterm infantların % 12,2 , neonatal ölümlerin % 15,4 , fetal ölümlerin % 9,5'i ikizdir (175).

2.5.8.Obstetrik komplikasyonlar

YÜT yardımıyla oluşan tekil gebelikler arasında bile perinatal mortalite , gestasyonel diyabet , preeklampsi , ölü doğum , düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği, doğum indüksiyonu ve sezeryan ile doğum oranı , preterm eylem gibi gebelik komplikasyonlarında risk artışı İVF ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte riskin mutlak artışı genel olarak küçük olup böyle gebeliklerin çoğu normal seyretmektedir. Tekil gebeliklerdeki bu risk artışı bir çalışmada 1,5-3 kat olarak bildirilmiştir (176-178). Perinatal mortalite ve ölü doğumlar , düşük doğum ağırlığı ve çoğul gebelik gibi etmenlerden etkilenerek 4 kata kadar atmaktadır (179). 2006 yılında IVF gebeliklerde sonrasında ölü doğum oranı ABD'de % 0,7 bulunmuştur (180). 36 bin gebelikte yapılan bir çalışmada plasentasyon bozukluklarının arttığı , plasenta dekolmanı 2,4 kat , plasenta previa 'nın da 6 kat arttığı bildirilmiştir (181).

2.5.9.Preterm eylem ve Düşük doğum ağırlığı

Son zamanlarda embriyo transfer sayısındaki birtakım sınırlamalara rağmen YÜT gebeliklerinden sonra doğal gebeliklere göre (ICSI yapılsın veya yapılmıyın) tekil IVF gebeliklerinde , preterm eylem ve düşük doğum ağırlığı (<2500 gr) riski 2 kat fazladır (182). Preterm eylem riski ,infertilite süresiyle konsepsiyon arasında geçen zamana bağlı olarak doğru orantılı olarak artmaktadır. Bu suretle ,yardımcı üreme tekniklerini uygulamasının , öyküsünde erken doğum hikayesi olan olgularda gibi preterm eylem için bir predispozan risk oluşturabileceği bildirilmelidir. YÜT uygulanmış kadınlara tekil gebelik dahi olsa bile , artmış riskler konusunda bilgilendirme yapılmalıdır. 2006 CDC verilerine göre preterm doğum oranı bu seride tekizlerde % 12,5 , çoğul gebelikle başlayan tekizlerde % 18,3 , ikizlerde % 63,3 ve 3 ve üzeri gebeliklerde ise % 95,3 olarak bildirilmiştir. Aynı oranlar düşük doğum ağırlığı için tekizlerde % 8,5 , çoğul gebelikle başlayan tekizlerde % 16,9, ikizlerde % 56,6 ve 3 ve üzeri gebeliklerde % 89,9 olarak verilmiştir (183).

2.5.10.Sezeryan oranı

YÜT gebeliklerindeki komplikasyonların yüksek olması , sezeryan oranlarını da artırmaktadır. Sezeryan oranlarındaki artış özellikle tekil YÜT gebeliklerde belirgindir. YÜT gebeliklerinde elektif sezeryan riski 1,92 (% 95 CI:1,49-2,48) ,acil sezeryan riski 1,47 (% 95 CI:1,09-1,98)'dir. Genel sezeryan riskiyse 2 kat artmıştır (OR:2,13, %95 CI:1,72-2,63). YÜT gebelikleri yüksek beklentili gebelikler olduğundan bunlarda daha fazla hospitalizasyon ve daha fazla müdahale (artmış doğum eylemi induksiyonu veya sezeryan gibi) uygulanmaktadır (183,184).

2.5.11.Yenidoğan sonrası Dönem

YÜT gebeliklerinde yenidoğan sonrası dönem ile ilgili yapılan çalışmalar ay sayıdadır. Bu çalışmaların genel sonuçları, metodolojik açısından çok eleştirebilir. Bu nedenle net bir yargıya varmak zordur. Ancak İVF'nin serebral palsi gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı halen net olarak açıklanamamıştır. 2009 yılında yayınlanan bir meta -analiz çalışmasında İVF yolu ile elde edilen 19,000 ve doğal yolla doğan 430,000 den fazla çocuk değerlendirilmiş ve serebral palsi ile YÜT gebelikleri arasındaki risk ilişkisi 2 kat olduğu kaydedilmiştir (OR:2,18 ,% 95 CI. 1,71-2,77). Bu ilişki , İVF gebeliklerinde preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve çoğul gebeliğin artmış oranlarından kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Otörler , subfertilitenin yada erken dönemde ikiz eşinin kaybolmasının da(wanishing twin) bunda rolü olabileceğini konusunda hemfikirlerdir (185). YÜT gebelikleri ile oluşan bebeklerin genel sağlık durumlarındaki sorunlar nedeniyle hastaneye daha fazla başvurduğu bildirilmiştir (186). Erkek çocukların arasında ürolojik sebebler dikkat çekmektedir.

3.MATERYAL -METOD

Çalışma Nisan 2009- Şubat 2013 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına doğum yapmak üzere başvuran 6369 hastada gerçekleştirildi. Hastalarla ilgili veriler hastanemiz bilgisayar kayıt sistemlerinden retrospektif olarak tarandı. Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH)-IVF/ICSI ile elde edilen gebelikler çalışma grubuna dahil edildi. Kontrol grubu ise spontan yolla gebe kalıp bu süre aralığında doğum yapan hastalardan seçildi. Kontrol grubu sistematik örnekleme ile seçildi. 6369 hastanın retrospektif taranması sonucunda 151 olgunun IVF gebeliği olduğu saptandı. Belirtilen tarih aralığında doğum yapan 6218 spontan gebelik olgusuna başvuru tarihi ve sırasına göre sıra numarası verilmiş ve sistematik örnekleme ile toplamda 262 olgu olacak şekilde her 1/23. olgu (6218/262) kontrol grubuna dahil edilmiştir (187,188).

13/04/2013 günlü ve 28617 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikteki, "Retrospektif çalışmalar bu Yönetmeliğin kapsamı dışındadır." maddesi nedeniyle etik kurula başvurulmadı.

Çalışma ve kontrol grubundaki hastalar kendi arasında gebelik sayısı (tekil, ikiz, üçüz gebelik), maternal yaş, doğum anındaki gebelik haftası, gebelik öyküsü (gravidite, parite, abortus, dilatasyon/küretaj, yaşayan sayısı), eşlik eden sistemik hastalıklar, preterm doğum , erken membran rüptürü, intrauterin gelişme geriliği , oligohidroamniyoz , gestasyonel diyabet, polihidroamniyoz , hipertansif hastalık (gestasyonel HT, hafif preeklampsi, ciddi preeklampsi, HELLP sendromu), malprezentasyon (makat, transvers, ayak, oblik geliş), intrauterin fetal ölüm, fetal anomali, doğum şekli ve sezeryan endikasyonları açısından karşılaştırıldı. Çalışma ve kontrol grubundaki hastalardan doğan bebekler ise yenidoğan sayısı, fetal cinsiyet, doğum ağırlığı, 1.ve 5.dakika Apgar skoru, umbilikal kord pH ve baz açığı değerleri, anomali varlığı, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış ve perinatal ölüm açısından karşılaştırıldı.

Gebelik sayısı ultrasonografiye (USG) göre uterus içinde bulunan fetus sayısı olarak kabul edildi. Hastalar tekil, çoğul gebelik olarak karşılaştırıldı. Çoğul gebelik de kendi arasında ikiz ve üçüz gebelik olarak karşılaştırıldı .

Gebelik yaşı gün olarak hesaplandı. Gebelik haftasının belirlenmesinde bilinen son adet tarihi esas alınmakla beraber, son adet tarihi tam olarak belirlenemeyen hastalarda erken fetal USG'den yararlanıldı. IVF gebeliklerinde ise son adet tarihi transfer tarihinden 2 hafta önceki tarih olarak kabul edildi. Ayrıca gebelik haftaları 33 ve altı, 33-36, 37 hafta ve üstü olarak gruplandırıldı .

Gravidite daha önceki toplam gebelik sayısı, parite daha önceki 500 gramın üzerinde bebek doğurulan gebelik sayısı, abortus 20.haftadan önce veya 500 gramın altında gebelik kaybı olarak kabul edildi. Dilatasyon/küretaj ise hastanın kendi isteği ile 10.haftadan daha küçük gebeliğin sonlandırılması olarak kabul edildi. Yaşayan sayısı, hastanın tüm doğumları sonrası yaşayan canlı bebek sayısı olarak tanımlandı.

Çalışma ve kontrol grubu olgularının özgeçmiş ve mevcut hastalıkları tarandı. Gruplar Tip 1 diyabet mellitus (DM) , tip 2 DM , kronik hipertansiyon (HT) , kalp hastalığı ve renal hastalık açısından karşılaştırıldı.

Çalışma ve kontrol grubu olgularının perinatal sonuçları tarandı. Preterm doğum, doğum haftası 37 haftadan küçük olan doğumlar olarak kabul edildi. Prematür preterm membran rüptürü (PPRM) 37 haftadan önceki membran rüptürü olarak değerlendirildi. Ultrasonografide fetal ağırlık 10. persantilin altında olan fetüsler intrauterin gelişme geriliği (IUGR) olarak değerlendirildi. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) tanısı 24–28. haftalarda yapılan 50 gram tarama testi pozitif (140 ve üzeri) olup 100 gram glukoz yükleme testlerinde (açlık kan şekeri 92, 1.saat 180, 2.saat 153 , 3.saat 140 ve üzeri) en az iki değer eşik değer üzerinde olması veya 75 gram glukoz yükleme testinde (açlık kan şekeri 92, 1.saat 180, 2,saat 154 ve üzeri) ise en az bir değer eşik değer üzerinde olması ile konuldu. Ultrason ile ölçülen amniyon sıvı miktarı en derin vertikal cepte 2 cm'den küçük ise oligohidroamniyoz, en derin vertikal cepte 8 cm'den fazla ise polihidroamniyoz olarak değerlendirildi. Gebelik öncesi ve gebeliğin ilk 20 haftasında kan basıncı normal olan ancak 20.haftadan sonraki dönemde sistolik kan basıncı 140 ve üzeri, diastolik kan basıncı 90 ve üzeri olan gebelere, gebeliğe bağlı hipertansiyon teşhisi konuldu. Hipertansiyon ile birlikte 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzeri proteinüri varlığında preeklampsi tanısı konuldu.

Preeklampsinin şiddetli bir formu olan Hemolysis-Elevated Liver enzymes-Low Platelets (HELLP) sendromu ise, hemoliz (hemoglobin seviyesi 10g/dL'den düşük ve total bilirubin düzeyi 1.2 mg/dL'den yüksek, laktat dehidrojenaz (LDH) değeri 600 IU/L'den yüksek), yükselmiş karaciğer enzimleri (aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinin 72 IU/L'den yüksek olması, LDH değeri 600 IU/L'den yüksek) ve trombosit sayısında azalma (trombosit değerinin; $\leq 50.000 \text{ mm}^3$ (Class 1), $> 50.000 \text{ mm}^3$ ile $\leq 100.000 \text{ mm}^3$ arasında olması (Class 2), ya da $\leq 150.000 \text{ mm}^3$ (Class 3)) ile tanı konuldu. Gebelik yada lohusalık sırasında pre-eklampsi kriterlerini taşıyan hastalarda nörolojik hasar olmadan gelişen konvülsiyon ve/veya koma durumuna eklampsi tanısı konuldu. Malprezentasyon, klinik değerlendirme ve USG ile tesbit edildi. İntrauterin ex fetus tanısı ve fetal anomaliler USG ile tespit edildi.

Sezeryan endikasyonlarından geçirilmiş uterin cerrahi endikasyonuna; eski sezeryan, mükerrer sezeryan ve miyomektomi operasyon öyküsü, malprezentasyon endikasyonuna ; makat , ayak, oblik ve transvers geliş, hipertansif hastalıklar endikasyonuna ise preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu dahil edildi.

Doğum ağırlığı gram olarak saptandı ve 1500 gram altı, 1500-2500 gram, ve 2500 gram üstü olarak gruplandırıldı. APGAR değerlendirmesinde 1. ve 5. dakika apgar değeri ortalamaları alındı. Doğum esnasında umbilikal kord kanından kord pH ve baz açığı çalışıldı. Spontan grubta 172 , IVF grubta 47 hastadan kan gazı alınmadığı saptandı. Kan gazı alınanlardan spontan grubta 10 , IVF grubunda 8 hastada numunelerin yetersiz veya sonuç pıhtılı gelmesi nedeniyle bu hastaların kord PH ve baz açıkları hesaplanamadı. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış ise doğumdan hemen sonra veya bebek anne yanına verildikten sonra herhangi bir nedenle bebeğin yenidoğan yoğun bakım ünitesine gönderilmesini içeriyordu. Perinatal ölüm, gebeliğin 22. haftası ve sonrasında , doğumda ve yenidoğan hayatının ilk 7 günü içinde gerçekleşen ölümler olarak kabul edildi.

3.1.İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18.0 paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sayısal değişkenlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak sunuldu. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson Ki- Kare analizi ve Fisher'in Kesin Ki-Kare analizi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogrov Smirnov testi ile test edildi. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4.BULGULAR

Çalışmamız kapsamında 6369 hasta retrospektif olarak tarandı. Bu hastaların 151'nin IVF ile gebe kalıp doğum yapan hastalar olduğu saptandı. Kontrol grubu olarak spontan yolla gebe kalıp doğum yapan 262 hasta sistematik örnekleme ile çalışmamıza dahil edildi.

Gruplar kendi aralarında çoğul gebelik oranları açısından karşılaştırıldı. IVF'li hastaların % 47'sinde (71/151) tekil , % 53'ünde (80/151) çoğul gebelik mevcuttu. Spontan yolla gebe kalan hastalara bakıldığında % 95'inde (249/262) tekil, % 5'inde (13/262) çoğul gebelik saptandı. Saptanan bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,0001). IVF gebeliklerinin % 49'u (74/151) ikiz, % 4'ü (6/151) üçüz gebelik idi. Spontan yolla gebe kalan hastalardaki çoğul gebeliklerin hepsi ikiz gebelik idi. Üçüz gebelik saptanmadı. Elde edilen bulgular tablo 6 'de gösterilmiştir.

Tablo 6:Gebelik türlerine göre fetus sayısı			
	IVF(n:151)	Spontan(n:262)	P
Tekil gebelik (n,%)	71 (% 47)	249 (% 95)	0,0001
Çoğul gebelik (n,%)	80 (% 53)	13 (% 5)	
-İkiz gebelik (n,%)	74 (% 49)	13 (% 5)	
-Üçüz gebelik (n,%)	6 (% 4)	0 (% 0)	

IVF ve spontan yolla gebe kalan hastaların yaş ortalamaları sırasıyla; 32,2±6,06 yıl ve 28,7±5,84 yıl olarak hesaplandı. IVF'li hastaların yaş ortalaması spontan yolla gebe kalan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,0001). IVF ve spontan yolla gebe kalan hastalar kendi aralarında tekil ve çoğul gebelik olarak karşılaştırıldığında ; tekil gebeliklerde hastaların yaş ortalamaları sırasıyla 33,7 ± 5,94 ve 28,7 ± 5,9 iken, çoğul gebeliklerde sırasıyla 30,9 ± 5,89 ve 28,4 ± 4,78 olarak hesaplandı. Bu oran tekil gebeliklerde IVF grupta anlamlı olarak yüksek iken çoğul gebeliklerde gruplar arasında anlamlı değildi(sırasıyla p=0,0001, p=0,161).

IVF ve spontan yolla gebe kalan hastalarda ortalama gebelik yaşı sırasıyla; 240 ± 28 gün ve 257 ± 23 gün olarak hesaplandı. IVF'li hastalarda gebelik haftasının spontan yolla gebe kalan gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı ($p=0,0001$). IVF ve spontan yolla gebe kalan hastalar kendi aralarında tekil ve çoğul gebelik olarak karşılaştırıldığında; tekil gebeliklerde hastaların gebelik yaşı ortalamaları sırasıyla 248 ± 26 gün ve 258 ± 23 gün iken , çoğul gebeliklerde sırasıyla 233 ± 28 gün ve 242 ± 15 gün olarak hesaplandı. Bu oran tekil gebeliklerde IVF grubta anlamlı düşük iken çoğul gebeliklerde gruplar arasında anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,272$). IVF 'li hasta grubunda erken preterm (< 34 hafta) doğum oranı en fazla iken , spontan yolla gebe kalan grupta termde (≥ 37 hafta) doğum oranı en fazla idi ($p=0,001$). Tekil gebeliklerde IVF ve spontan gebelikler karşılaştırıldığında IVF gebeliklerinde geç preterm ($34-37$ hafta) doğum oranı (%50,7 vs %36,9) daha fazla iken, spontan gebeliklerde 37 hafta üstü termde doğum oranının daha fazla olduğu tesbit edildi (%51 vs %31) ($p=0,011$). Çoğul gebeliklerde ise her iki grupta geç preterm ($34-37$ hafta) doğum oranı fazla idi ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (%65 vs %76,9 $p=0,672$). IVF ve spontan yolla gebe kalan hastaların median gravidaları sırasıyla ; 1(1-6), 2(1-11) pariteleri ise 0(0-3), 1(0-10) idi. Gravidite ve parite açısından bakıldığında spontan yolla gebe kalıp doğum yapan hastalarda IVF'li hasta grubuna göre bu sayıların anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,0001$, $p=0,0001$). Abortus, dilatasyon/küretaj açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,798$, $p=0,542$). IVF ve spontan yolla gebe kalan hasta gruplarında median yaşayan sayısı sırasıyla; 0(0-3) ve 1(0-8) olarak hesaplandı. Spontan yolla gebe kalıp doğum yapan hastalarda yaşayan sayısının IVF'li hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,0001$). Elde edilen sonuçlar tablo 7'de gösterilmiştir. IVF hastalarının % 72,1'i (109/151) primer infertil , % 27,9 'u (42/151) sekonder infertil idi.

Tablo 7:Gebelik türlerine göre hastaların demografik özellikler			
	IVF(n:151)	Spontan(n:262)	P
Yaş (yıl) *	32,2 ± 6,06	28,7 ± 5,84	0,0001
Gebelik Yaşı (gün)*	240 ± 28	257 ± 23	0,0001
< 34 hafta (n,%)	55 (% 36,4)	42 (% 16)	} 0,0001
34-37 hafta (n,%)	47(% 31,1)	56 (% 21,3)	
≥ 37 hafta (n,%)	49 (% 32,4)	164 (% 62,5)	
Gravidite* *	1 (1-6)	2 (1-11)	0,0001
Parite * *	0 (0-3)	1 (0-10)	0,0001
Abortus * *	0 (0-5)	0 (0-5)	0,798
Dilatasyon/küretaj **	0 (0-1)	0 (0-2)	0,542
Yaşayan * *	0 (0-3)	1 (0-8)	0,0001

*Ortalama ± Standart sapma

**Ortanca(minimum-maksimum)

Mevcut hasta gruplarında Tip 1 DM, Tip 2 DM, kronik HT, kalp hastalığı ve renal hastalıkların dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0,366, p=0,557, p=0,148, p=0,956, p=0,366). Elde edilen bulgular tablo 8'te özetlenmiştir.

Tablo 8:Gebelik türlerine göre eşlik eden hastalıkların dağılımı			
	IVF(n:151)	Spontan(n:262)	P
Tip 1 DM (n,%)	1 (% 0,7)	0 (% 0)	0,366
Tip 2 DM (n,%)	2 (% 1,3)	1 (% 0,4)	0,557
Kronik HT (n,%)	5 (% 3,3)	3 (% 1,1)	0,148
Kalp hastalığı (n,%)	3 (% 2)	5 (% 1,9)	0,956
Renal hastalık (n,%)	1 (% 0,7)	0 (% 0)	0,366

Preterm doğum IVF 'li grupta % 67,5 (102/151) hastada , spontan grupta ise % 37,4 (98 /262) hastada izlendi. IVF'li grupta spontan yolla gebe kalan gruba oranla preterm doğumun anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p=0,0001$). IVF ve spontan yolla gebe kalan hastalar kendi aralarında preterm eylem açısından tekil ve çoğul gebelik olarak karşılaştırıldığında; tekil gebeliklerde hastaların preterm eylem oranı sırasıyla % 47,8 (34/71) , % 34,9 (87/249) iken, çoğul gebeliklerde sırasıyla % 85 (68/ 80) , % 84,6 (11/13) olarak hesaplandı. Tekil ve çoğul gebeliklerde ayrı ayrı preterm eylem sıklığı IVF ve spontan gebeliklerde benzer olarak saptandı (sırasıyla $p=0,06$, $p=0,985$). Prematür preterm membran rüptürü IVF'li grupta % 19,9 (30/151), spontan grupta ise %12,2 (32/262) hastada izlendi. IVF'li grupta spontan yolla gebe kalan gruba göre prematür preterm membran rüptürünün anlamlı olarak daha sık olduğu görüldü ($p=0,036$). Gruplar kendi arasında tekil ve çoğul gebelik olarak kıyaslandığında ise anlamlı farklılık saptanmadı (tekil $p= 0,444$, çoğul $p=0,725$). İntrauterin gelişme geriliği, oligohidroamniyoz açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,305$, $p=0,873$). Gestasyonel diyabet IVF'li grupta %19,2 (29/151) hastada, spontan yolla gebe kalan grupta ise % 8,8 (23/262) hastada saptandı. IVF'li hasta grubunda spontan yolla gebe kalan gruba göre gestasyonel diyabetin anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldüğü saptandı ($p=0,002$). IVF ve spontan yolla gebe kalan hastalar kendi aralarında gestasyonel diyabet açısından tekil ve çoğul gebelik olarak karşılaştırıldığında ; tekil gebeliklerde hastaların gestasyonel diyabet oranı sırasıyla % 19,7 (14/ 71) , % 8,8 (22/ 249) iken , çoğul gebeliklerde sırasıyla % 18,8 (15 / 80) , % 7,7(1 /13) olarak hesaplandı. Bu oran tekil gebeliklerde IVF grupta anlamlı olarak yüksek iken, çoğul gebeliklerde gruplar arasında anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,010$, $p=0,454$). Polihidroamniyoz , hipertansif hastalık (gestasyonel HT, hafif preeklampsi, ciddi preeklampsi, HELLP sendromu) ve intrauterin fetal ölüm açısından mevcut gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,265$, $p=0,464$, $p=0,059$). Malprezentasyon (makat, transvers, ayak, oblik geliş) IVF 'li grupta % 27,8 (42/151) hastada, spontan grupta ise % 9,9 (26/ 262) hastada izlendi . IVF'li grupta spontan yolla gebe kalan gruba oranla malprezentasyonun anlamlı olarak daha fazla görüldüğü saptandı ($p=0,0004$). Malprezentasyonlardan makat geliş IVF'li grupta spontan gruba göre anlamlı olarak yüksek izlendi ($p= 0,0001$). Makat gelişin, gruplar arasında en sık rastlanan malprezentasyon şekli olduğu saptandı.Elde edilen bulgular tablo 9'de gösterilmiştir.

Tablo 9 :Gebelik türlerine göre perinatal sonuçların dağılımı

	IVF(n:151)	Spontan(n:262)	P
Preterm doğum (n,%)	102 (% 67,5)	98 (% 37,4)	0,0001
Prematür preterm membran rüptürü (n,%)	30 (% 19,9)	32 (% 12,2)	0,036
İntrauterin gelişme geriliği (n,%)	10 (% 6,6)	25 (% 9,5)	0,305
Oligohidroamniyoz (n,%)	12 (% 7,9)	22 (% 8,4)	0,873
Gestasyonel Diyabet Mellitus (n,%)	29 (% 19,2)	23 (% 8,8)	0,002
Polihidroamniyoz (n,%)	4 (% 2,6)	3 (% 1,1)	0,265
Hipertansif hastalık (n,%)	21 (% 13,9)	30 (% 11,5)	0,464
1-Gestasyonel HT (n,%)	6 (% 4)	7 (% 2,7)	0,56
2-Hafif Preeklampsi (n,%)	7 (% 4,6)	8 (% 3,1)	0,40
3-Ciddi Preeklampsi (n,%)	8 (% 5,3)	14 (% 5,3)	0,98
4-HELLP Sendromu (n,%)	0 (% 0)	1 (% 0,4)	1,00
Malprezentasyon (n,%)	42 (% 27,8)	26 (% 9,9)	0,0004
1-Makat geliş (n,%)	32 (% 21,2)	17 (% 6,5)	0,0001
2-Transvers geliş (n,%)	8 (% 5,3)	5 (% 1,9)	0,07
3-Ayak geliş (n,%)	2 (% 1,3)	1 (% 0,4)	0,55
4-Oblik geliş (n,%)	0 (% 0)	3 (% 1,1)	0,30
İntrauterin fetal ölüm (n,%)	3 (% 2)	11 (% 4,2)	0,059

IVF ile ve spontan yoldan elde edilen gebeliklerde görülen fetal anomalilerin oranı gruplar arasında benzerdi (Tablo 10).

Tablo 10: Gebelik türlerine göre fetal anomalilerin dağılımı			
	IVF(n:151)	Spontan(n:262)	P
Nöral tüp defekti (n,%)	0 (% 0)	5 (% 1,9)	0,065
Kalp anomalisi (n,%)	1 (% 0,7)	2 (% 0,8)	1,000
Renal anomali (n,%)	2 (% 1,3)	0 (% 0)	0,214
Diyafragma hernisi (n,%)	1 (% 0,7)	0 (% 0)	0,463

Doğum şekli açısından bakıldığında, sezaryen ile doğum IVF'li hasta grubunda %93,6 (142/151) hastada, spontan yolla gebe kalan grupta ise %62,2 (163/262) hastada mevcuttu IVF 'li hasta grubunda sezaryen ile doğum anlamlı olarak daha fazla saptandı (p=0,0001). Elde edilen bulgular tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Gebelik türlerine göre doğum türlerinin dağılımı			
	IVF(n:151)	Spontan(n:262)	P
Normal vajinal yolla doğum (n,%)	9 (% 6,4)	99 (% 37,8)	0,0001
Sezaryen (n,%)	142 (% 93,6)	163 (% 62,2)	

Sezaryen endikasyonları açısından bakıldığında IVF'li hasta grubunda en sık rastlanan sezaryen endikasyonu % 41,7 (63 /142) hasta ile çoğul gebelik, ikinci sırada %18,5 (28/142) hasta ile IVF gebelik olması, üçüncü sırada ise % 11,3 (17 / 142) hasta ile geçirilmiş uterin cerrahi idi.Spontan yolla gebe kalan grupta sezeryan; en fazla % 26,8 (70 /163) hasta ile geçirilmiş uterin cerrahi , ikinci sırada % 7,3 (19 /163) hasta ile fetal distress, üçüncü sırada ise % 6,1 (16 /163) hasta ile malprezentasyon tanısıyla yapıldığı saptandı.

Plasenta previa nedeniyle sezeryan ise sadece spontan yolla gebe kalan hasta grubunda % 2,3 (6/163) olguda saptandı. Gruplar kendi arasında kıyaslandığında ise IVF'li hasta grubunda sezaryen endikasyonlarından çoğul gebelik, IVF gebelik ve ileri anne yaşı spontan yolla gebe kalan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,0001$, $p=0,0001$, $p=0,013$). Spontan yolla gebe kalan grupta ise geçirilmiş uterin cerrahi, malprezentasyon ve plasenta previa IVF'li gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,0001$, $p=0,03$ $p=0,02$). Elde edilen bulgular tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12: Gebelik türlerine göre sezeryan endikasyonlarının dağılımı			
	IVF(n:142)	Spontan(n:163)	P
Geçirilmiş uterin cerrahi (n,%)	17 (% 11,3)	70 (% 26,8)	0,0001
Fetal Distress (n,%)	8 (% 5,3)	19 (% 7,3)	0,064
Malprezentasyon (makat,ayak,transvers geliş) (n,%)	5 (% 3,3)	16 (% 6,1)	0,03
CPD (Sefalopelvik uyumsuzluk) (n,%)	1 (%0,7)	15 (%5,7)	0,0008
Çoğul gebelik (n,%)	63 (% 41,7)	10 (% 3,8)	0,0001
Hipertansif hastalıklar (preeklampsi,eklampsi, HELLP sendromu) (n,%)	7 (% 4,6)	7 (% 2,7)	0,79
Plasenta previa (n,%)	0 (% 0)	6 (% 2,3)	0,02
Plasenta dekolmanı (n,%)	1 (% 0,7)	6 (% 2,3)	0,126
IVF gebelik (n,%)	28 (% 18,5)	0 (% 0)	0,0001
İri bebek (n,%)	1 (% 0,7)	6 (% 2,3)	0,126
İleri anne yaşı(ilk doğum) (n,%)	8 (% 5,3)	1 (% 0,4)	0,013
Maternal pelvis kırığı (n,%)	1 (% 0,7)	0 (%0)	0,46
Prematürite (n,%)	1 (% 0,7)	5 (% 1,9)	0,220
Maternal kalp hastalığı (n,%)	1 (% 0,7)	0 (% 0)	0,46
İlerlemeyen eylem(n,%)	0 (% 0)	1 (%0,4)	1,00

Her iki grupta da erkek cinsiyeti daha fazla saptanmakla beraber gruplar arasında bebeklerin cinsiyetleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,228$). Elde edilen bulgular tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13: Gebelik türlerine göre cinsiyet dağılımı			
	IVF (n:237)	Spontan (n:275)	P
Erkek (n,%)	135 (% 57)	142 (% 51,6)	0,228
Kız (n,%)	102 (% 43)	133 (% 48,4)	

Neonatal sonuçlardan ortalama doğum kilosunun IVF grubunda (2086 ± 817 gr), spontan yolla gebe kalan gruba göre (2723 ± 796 gr) anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (p=0,0001). IVF grubunda fetal ağırlıklar en sık 1500-2500 gr arasında yer alırken (% 47,7 (113/237)) ,spontan yolla gebe kalan grupta fetal ağırlıklar sıklıkla 2500 gr'ın üzerinde idi (% 64 (176/275 fetus) (p=0,0001).

Apgar skoru 1. ve 5.dakika değerleri, kord pH'sı ve baz açığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırası ile p=0,427, p=0,298, p=0,356, p=0,525). Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış; IVF'li hasta grubunda % 39,7 (94/237) hastada , spontan yolla gebe kalan grupta % 22,2 (61/275) hastada saptandı. IVF'li hasta grubunda yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış sayısı spontan yolla gebe kalan gruba göre anlamlı olarak daha fazla saptandı (p=0,0001). Perinatal ölüm ; IVF'li hasta grubunda % 12,2 (29/237) hastada, spontan yolla gebe kalan grupta % 6,2 (17/275) hastada saptandı. IVF'li hasta grubunda perinatal ölüm sayısı spontan yolla gebe kalan gruba göre anlamlı olarak daha fazla saptandı (p=0,016). Elde edilen bulgular tablo 14 'de gösterilmiştir.

Tablo 14: Gebelik türlerine göre neonatal sonuçların dağılımı

	IVF(n:237)	Spontan(n:275)	P
Doğum kilosu(g) *	2086 ± 817	2723 ± 796	0,0001
< 1500 gr (n,%)	49 (% 20,7)	21 (% 7,6)	} 0,0001
1500-2500 gr (n,%)	113 (% 47,7)	78 (% 27,4)	
2500 gr > (n,%)	75 (% 31,6)	176 (% 64)	
Apgar 1.dk *	6,83 ± 1,72	6,70 ± 1,94	0,427
Apgar 5.dk *	8,81 ± 1,83	8,61 ± 2,26	0,298
Apgar 5.dk <7 (n,%)	28 (% 11,8)	27 (% 9,8)	0,467
Kord pH *	7,30 ± 0,10	7,28 ± 0,14	0,356
Baz açığı*	-5,3 ± 5,07	-5,77 ± 5,95	0,525
Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış (n,%)	94 (% 39,7)	61 (% 22,2)	0,0001
Perinatal ölüm (n,%)	29 (% 12,2)	17 (% 6,2)	0,016

*Ortalama±standart sapma

5.TARTIŞMA

İnfertilite tedavisinde, yardımcı üreme teknikleri (YÜT), yüksek başarı nedeni ile yaygın uygulama alanı olan yöntemlerdir. Akademik kaygılar nedeni ile ilk evlenme yaşı ve ilk çocuk sahibi olma yaşının kadınlar arasında ertelenmesi, infertilite sıklığını artırarak yardımcı üreme tekniklerinin kullanımını artırmıştır. YÜT ile kalınan gebeliklerin artan prevalansı ,bu gebeliklerin sonuçları ile ilgili endişeleri de artırmaktadır.Daha önceki yıllarda YÜT sonuçları incelenirken en önemli ilgi alanı,canlı doğum oranıydı. Günümüzde ise literatürler ve otörler, YÜT ile oluşan gebeliklerin seyri, antenatal-postnatal sorunları ve gebelik sonuçları üzerine yoğunlaşmaktadır.

YÜT gebelikleri yüksek beklentili gebeliklerdir ve bu durum çoğu zaman hastanın ve/veya hekimin kaygısını artırmaktadır. Hekimin sorumluluğu sadece YÜT ile gebeliksaflamak değil, gebelik sürecini de takip etmektir. Anne ve bebek için olası olumsuzluklar, başlangıçta sorgulanmamasına rağmen, birçok infertilite tipi için IVF, standart bir tedavi haline gelmiştir. YÜT tekniklerine bağlı en bilinen ve risk yaratan durumlardan birisi çoğul gebeliklerdir. Ayrıca bu gebeliklerde artmış kromozomal ve konjenital anomali riski, düşük doğum ağırlığı, tekiz gebeliklerde bile artmış prematür doğum riski, artmış doğum defektleri, sinir sistem gelişimi bozuklukları, preeklampsi, perinatal mortalite, plasenta previa ve artmış sezeryan oranları gibi riskler tartışılmaktadır(6,7)

Çalışmamızda çoğul gebelik oranı IVF gebeliklerinde % 53 oranı ile spontan gebeliklerden anlamlı olarak fazla bulunmuştur. IVF gebeliklerinin % 49'u ikiz gebeliklerden, % 4'ü üçüz gebeliklerden oluşmakta idi. Spontan yolla gebe kalan hastaların % 5'inde çoğul gebelik saptandı ve hepsi ikiz gebelik idi. IVF'li hastalarda çoğul gebelik yaklaşık 10-11 kat fazla izlendi. Amerika Birleşik Devletleri'nde, YÜT'nin kullanımının artmasına bağlı olarak, 1980 yılına göre 2001'de ikiz gebelik oranı %59, üçüz doğum oranı % 40,1 artmıştır(189). Nayeri ve arkadaşlarının İran'da 109 YÜT bebeğini değerlendirdikleri çalışmada çoğul gebelik oranı % 40,3 olarak bildirilmiştir(190). Bizim çalışmamızda IVF gebeliklerinde çoğul gebelik oranları literatüre göre daha fazla olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki yüksek çoğul gebelik oranının hastanemizin üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım hizmeti veren referans hastanesi olmasına bağlı olduğu kanısındayız. IVF gebeliklerinde artmış çoğul gebelik oranlarından, gebelik şansını artırmak için, transfer edilen embriyo sayısının artırılması sorumlu tutulmaktadır.

YÜT gebeliklerinde normal gebeliklere göre, ikiz gebelik oranı 22 kat, üçüz oranıysa 50 kat artmıştır (169-172). Çoğul gebelik oranlarını azaltmak için tek embryo transferi önerilmektedir. Bu yaklaşımla birden fazla embriyo transferine göre gebelik oranlarının anlamlı etkilenmediği ancak çoğul gebelik oranlarının azaldığı bildirilmiştir (172).

Çalışmamızda anne yaşı IVF gebeliklerinde, spontan gebeliklere göre, anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Literatüre baktığımızda Dhont ve arkadaşları, Belçika'da 1992-1997 yılları arasında, YÜT ile gebe kalan 3057 tekil ve 1241 ikiz gebelik ile spontan yolla gebe kalan 322787 tekil ve 3983 ikiz gebelikte perinatal sonuçları karşılaştırılan vaka-kontrollü çalışmada, YÜT ile gebe kalan grupta anne yaşının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (191). Tough ve arkadaşları, IVF/ICSI ile gebe kalan 56 hasta ile spontan yolla gebe kalan 917 hastada yaptıkları çalışmada IVF/ICSI grubunda anne yaşını anlamlı olarak daha yüksek bulmuştur (193). Ancak Ochsenkühn ve arkadaşları, 1991-1996 yılları arasında YÜT ile gebe kalan 322 tekil ve 78 ikiz gebe, spontan yolla gebe kalan 322 tekil ve 78 ikiz gebe üzerinde yaptıkları vaka-kontrollü çalışmada anne yaşında anlamlı fark bulmamıştır (192). Bizim çalışmamızda ve diğer çalışmalarda saptanan IVF gebeliklerindeki artmış maternal yaşın, infertilite sürecine bağlı gecikmiş gebelik yaşından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çoğul gebelik ve ileri anne yaşı gebelik sürecinde bazı komplikasyonların görülme sıklığını artırmaktadır. Çoğul gebeliklerde en önemli komplikasyon, erken doğum eylemi ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerdir. Ayrıca bu gebeliklerde doğumsal defektler de artmakta, gebelik izlemi güçleşmekte, annede genel obstetrik komplikasyonlar ve sezeryan oranları artmaktadır (169-172). Anne yaşının artması abortus, kromozomal anomaliler, konjenital anomaliler, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, plasenta previa, plasenta dekolmanı, preterm eylem, erken membran rüptürü, düşük doğum ağırlığı, sezeryan ve perinatal kayıp riskini artırmaktadır (147). Ayrıca ileri anne yaşı, kronik hastalık görülme sıklığını arttırabilir ve bu durum gebelik sürecini ve sonuçlarını olumsuz etkileyebilir.

Çalışmamızda IVF gebeliklerinde doğum anındaki ortalama gebelik yaşını daha düşük, preterm doğum oranları ve prematür preterm membran rüptürü oranlarını daha fazla saptadık. IVF gebeliklerinde erken preterm doğum (<34 hafta) ve geç preterm doğum (34-37 hafta) oranlarını spontan gebeliklere göre anlamlı olarak daha yüksek saptadık.

Çalışmamızda, IVF gebeliklerinde çoğul gebelik sıklığının preterm doğum oranına etkisini elimine etmek için, çoğul gebelikler çıkarılarak tekiz gebeliklerde yapılan analizde, doğum anındaki gebelik yaşı IVF gebeliklerinde anlamlı olarak düşük saptanırken, preterm doğum oranı IVF grubunda % 13 daha fazla bulunmuş ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ochsenkühn ve arkadaşları, IVF/GIFT gebelikleri ve spontan gebelikleri karşılaştırdıkları çalışmada doğum anındaki gebelik yaşını ve preterm doğum oranlarını benzer olarak saptamışlardır (192). Ancak Tough ve arkadaşları IVF/ICSI ile ve spontan yolla gebe kalan hastaları karşılaştırdıkları çalışmada, IVF/ICSI gebeliklerinde doğum anındaki gebelik yaşını anlamlı olarak düşük, preterm doğum oranlarını ve PPROM oranlarını anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (193). Jackson ve arkadaşları, 12283 IVF ile ve 1,9 milyon spontan yolla elde edilen tekil gebeliklerde yaptıkları meta-analizde, IVF grubunda preterm doğum riskini 2 kat artmış olarak tesbit etmişlerdir (194). Helmerhorst ve arkadaşları, 1985-2002 yılları arasında IVF ve IUI dahil yardımcı üreme teknikleri ile ve spontan yolla gebe kalan olguların perinatal özelliklerini karşılaştıran 25 çalışmayı (17 kontrollü, 8 kontrolsüz) içeren derlemede, yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen tekil gebeliklerde preterm doğum riskini 2,04 kat, çoğul gebeliklerde preterm doğum riskini 1,07 kat artmış bulmuşlardır(195). McDonald ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınlanan, IVF veya ICSI ile ve spontan yolla elde edilen tekil gebelikleri karşılaştıran vaka-kontrol ve kohort çalışmalarını dahil ettikleri derlemesinde, IVF gebeliklerinde 33 haftadan küçük preterm doğum riski 2,99 kat, 37 haftadan küçük preterm doğum riski 1,93 kat artmış bulunmuştur(197). McDonald ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınlanan, 31032 IVF/ICSI tekil gebeliği ile 81119 spontan tekil gebeliği karşılaştıran 17 çalışmayı içeren derlemesinde, preterm doğum riski 1,84 kat artmış bulunmuştur. Ayrıca IVF/ICSI tekil gebeliklerinde geç preterm doğum ve orta preterm doğum (32-33 haftadan küçük) riski de artmış bulunmuştur (198). McDonald ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınlanan 4385 IVF/ICSI ikiz gebeliği ve 11793 spontan ikiz gebeliği karşılaştıran, 20 çalışmayı içeren derlemede, IVF ikiz gebeliklerde preterm doğum riskini 1,23 kat artmış bulmuşlardır (199).

Preterm doğum oranlarında artma nedeni hala tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, muhtemel nedenler olarak; IVF teknolojisinin kendisine has etmenler, infertilite öyküsünün kendisi, doktor ya da hastanın anksiyetesi sorumlu tutulmaktadır. IVF gebeliklerinde, çoğul gebeliklerden bağımsız olarak, tekil gebeliklerde de preterm doğum oranları artmış görünmektedir.

Bu durumda yardımcı üreme tekniklerinin kullanılması preterm doğum için risk faktörü olarak kabul edilmeli ve hastalar artmış preterm doğum riski konusunda bilgilendirilmelidir.

Çalışmamızda IUGR, polihidramnios ve oligohidramniyos gelişme sıklığı IVF ve spontan gebeliklerde benzer olarak saptanmıştır. Literatürde tekil gebelikler için, IVF ile gebe kalanlarda IUGR oranlarında artma saptanırken (198), ikiz gebeliklerde IUGR oranları IVF ve spontan gebeliklerde benzer bulunmuştur (199,200). Polihidramniyos ve oligohidramniyos oranları da literatürde benzer bulunmuştur (200, 202, 203). Gebelikte ortaya çıkan gestasyonel diabetes, gestasyonel hipertansiyon, hafif preeklampsi, şiddetli preeklampsi ve HELLP Sendromu açısından bakıldığında, çalışmamızda gestasyonel diabetes oranı tüm IVF gebeliklerinde artmış olarak saptandı ancak hipertansif hastalıklar açısından IVF ve spontan gebelikler arasında fark saptanmadı. Tekil gebeliklerde gestasyonel diyabet oranı IVF grubunda daha fazla iken, çoğul gebeliklerde gestasyonel diyabet oranı IVF ve spontan gebeliklerde benzer bulundu. Fahri ve arkadaşları, tekil gebeliklerde gestasyonel diyabet sıklığı açısından IVF ve spontan gebeliklerde bir fark saptamazken (201), Ochsenkühn ve arkadaşları tekil spontan gebeliklerde gestasyonel diyabet görülme sıklığını IVF/GİFT gebeliklerine göre daha fazla bulmuşlardır (192). Jackson ve arkadaşları, 12283 IVF ve 1,9 milyon spontan yol ile gebe kalan tekil gebenin dahil edildiği geniş hasta serisine sahip meta-analizde, IVF gebeliklerinde gestasyonel diyabet riskinin 2 kat arttığını saptamışlardır (194). İkiz gebeliklerde ise gestasyonel diyabet sıklığı IVF ve spontan gebeliklerde benzer bulunmuştur (192, 200). Yapılan çalışmalarda, gebeliğin indüklediği hipertansiyon sıklığı açısından, IVF ve spontan gebeliklerde fark saptanmamıştır (192, 193, 200, 201, 203)

IVF gebeliklerinde, spontan gebeliklere göre, malprezentasyon oranlarında artış ve sezaryenle doğum oranlarında artış saptadık. Diğer araştırmacıların yaptığı çalışmalarda da IVF gebeliklerinde malprezentasyon oranları artmış olarak saptanmıştır (191,194). IVF gebeliklerde artmış malprezentasyon oranları, bu grupta preterm doğum oranlarının artmasına bağlı olabilir. Sezaryenle doğum oranları bazı çalışmalarda IVF ve spontan gebeliklerde benzer saptanırken (192, 200, 201), diğer çalışmalarda IVF gebeliklerinde artmış olarak saptanmıştır (191, 203). Geniş hasta serisine sahip bir meta-analizde IVF gebeliklerinde sezeryan ile doğum 2,13 kat, elektif sezeryan 1,92 kat ve acil sezeryan 1,47 kat yüksek saptanmıştır(194). IVF gebeliklerinde sezeryan oranlarının artması çoğul gebelik oranlarının, preterm doğum oranlarının ve malprezentasyon oranlarının artmasına bağlı olabilir. Ayrıca IVF gebelikleri infertilite süreci sonunda elde edilmiş, yüksek beklentili gebeliklerdir ve elektif sezeryan oranları da artmıştır (183,184).

Yenidoğan ağırlıklarını IVF gebeliklerinde daha düşük saptadık. Düşük doğum ağırlığı oranı 1,7 kat, çok düşük doğum ağırlığı oranını 2,7 kat artmış olarak saptadık. Meta-analizlerde ve derlemelerde IVF tekil gebeliklerde düşük doğum ağırlığı oranı 1,62 ile 1,8 kat, çok düşük doğum ağırlığı oranı 1,79 ile 3,78 kat artmış olarak saptanmıştır (194-197). Çoğul gebeliklerde ise düşük doğum ağırlığı oranı 1,03 ile 1,14 kat artmış olarak saptanırken, çok düşük doğum ağırlığı riski 0.95 olarak tesbit edilmiştir (195, 199). Çalışmamızda yenidoğanın 1. ve 5. dakika apgar skoru, kord kanı P_H değeri ve baz açığı IVF ve spontan gebeliklerde benzer saptanmıştır. Ochsenkühn ve arkadaşları da 1. ve 5.dakika apgar skorun, kord kanı pH'sı ve baz açığını IVF ve spontan gebeliklerde benzer saptamışlardır (192).

Çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış oranlarını IVF gebeliklerinde 1,78 kat artmış olarak saptadık. Perinatal ölüm oranlarını da 1,96 kat artmış olarak saptadık. Çalışmalarda tekil ve çoğul IVF gebeliklerinde yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış oranları artmış olarak saptanmıştır (195, 200, 203, 204). Geniş hasta serisine sahip meta-analizde tekil IVF gebeliklerinde yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış oranlarının 1,6 kat arttığı saptanmıştır (194). Bazı vaka-kontrollü çalışmalarda perinatal ölüm oranları IVF ve spontan gebeliklerde benzer bulunsa da (192, 203), daha geniş hasta serilerine sahip meta-analiz ve derlemelerde, tekil IVF gebeliklerinde perinatal ölüm oranları 2,2 ile 2,4 kat artmış saptanmıştır (194, 197). Çoğul gebeliklerde de perinatal ölüm oranları çalışmalarda yüksek olarak saptanmıştır (200, 204).

Yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı ile ovulasyon indüksiyonu-hiperstimulasyon, invitro maturasyon, manipülasyon, ebeveynde kalıtsal defekt ve infertilitenin kendisine bağlı fetal malformasyon görülme sıklığının artabileceği düşünülmektedir. Biz çalışmamızda fetal malformasyon oranlarını tekil ve çoğul IVF ve spontan gebeliklerde benzer saptadık. Ancak daha geniş hasta serileri ile yapılmış, vaka-kontrollü ve kohort çalışmalarının dahil edildiği derlemede tekil IVF gebeliklerinde konjenital malformasyon görülme sıklığının 1,41 kat arttığı tesbit edilmiştir (197). Yeni yayınlarda bu çocuklarda hipospadias haricindeki genitoüriner defektler, nöral tüp defektleri, yarı damak, yarı dudak, gastrointestinal defektler, kas-iskelet sistemi defektleri, kromozomal defektler ve kardiyovasküler defektlerde artma bildirilmiştir (158,159). Ayrıca Beckwith-Wiedeman Sendromu ve Angelman sendromu başta olmak üzere bazı özel sendromların IVF gebeliklerinde spontan gebeliklere göre artmış olduğu tesbit edilmiştir (160-162).

6.SONUÇ

Sonuç olarak IVF gebeliklerinde hem maternal hem de fetal riskler artmıştır. IVF gebeliklerinde maternal yaş daha ileri ve çoğul gebelik oranları daha fazladır. Preterm doğum oranları IVF gebeliklerinde çoğul gebelikten bağımsız olarak artmıştır. Preterm doğum oranlarındaki artışa bağlı olarak perinatal sonuçlar olumsuz etkilenmekte, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış ve perinatal ölüm oranları artmaktadır. IVF gebeliklerinde gestasyonel diabet görülme sıklığı ve sezaryenle doğum oranları artmaktadır.

7.ÖZET

SPONTAN YOLDAN VE YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ İLE GEBE KALAN HASTALARIN MATERNAL,FETAL VE PERİNATAL ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Giriş ve Amaç: Çalışmamızda spontan yoldan ve yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalan hastaların maternal , fetal ve perinatal özelliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Nisan 2009- Şubat 2013 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında doğum yapan 6369 gebenin elektronik kayıtları değerlendirildi. Kontrollü Ovaryan Hiperstimulasyon (KOH)-IVF/ICS ile gebe kalan olgular çalışma grubuna dahil edildi. Kontrol grubu spontan gebe kalan olgulardan sistematik örnekleme ile oluşturuldu. İki grup maternal, fetal ve perinatal özellikler açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma grubuna 151 olgu, kontrol grubuna 262 olgu dahil edildi. Çalışma grubunda maternal yaş ($32,2 \pm 6,06$ vs $28,7 \pm 5,84$ yıl, $P=0.0001$) anlamlı olarak daha fazlaydı. Eşlik eden maternal sistemik hastalık oranları her iki grupta benzerdi. Çalışma grubunda çoğul gebelik (% 53 vs %5 $P=0.0001$), preterm doğum (% 67,5 vs % 37,4 $P=0,0001$), 34 haftanın altında doğum (%36.4 vs % 16 $p=0,0001$), preterm prematür membran rüptürü (% 19,9 vs % 12,2 $P=0,036$), gestasyonel diyabet (% 19,2 vs % 8,8 $P=0,002$), malprezentasyon (%27,8 vs %9,9 $P=0,0004$) oranları anlamlı olarak daha fazlaydı. İntrauterin gelişme geriliği, oligohidramnios, polihidramnios, hipertansif hastalık, intrauterin fetal ölüm ve fetal anomali oranları her iki grupta benzer idi. Doğum anındaki ortalama gebelik yaşı (240 ± 28 gün vs 257 ± 23 gün $P=0,0001$) ve ortalama doğum ağırlığı (2086 ± 817 gr vs 2723 ± 796 gr $P=0.0001$) çalışma grubunda anlamlı olarak daha azdı. Ortalama kord P_H , baz açığı, 1. ve 5. dakika APGAR skoru gruplar arasında benzerdi. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış(% 39,7 vs % 22,2 $P=0,0001$) ve perinatal ölüm oranları (% 12,2 vs % 6,2 $P=0,016$) çalışma grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı.

Sonuç ve Yorum: IVF gebeliklerinde maternal ve fetal ve perinatal riskler artmaktadır. Artmış çoğul gebelik oranlarından bağımsız olarak preterm doğum oranları ve buna bağlı olarak da perinatal yoğun bakım ünitesine yatış ve perinatal ölüm oranları artmıştır. IVF gebeliklerinde gestasyonel diyabet sıklığı ve sezaryenle doğum oranları artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: IVF, Gebelik, Fetal Anomali, Preterm Doğum

8.SUMMARY

Aim: We aimed to compare fetal, maternal and perinatal outcome of pregnancies obtained by assisted reproductive technologies and spontaneous pregnancies.

Materials and Methods: We analysed the electronic records of 6369 pregnant women who gave birth on dates April 2009 through February 2013, at Inonu University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology. Controlled Ovarian Hyperstimulation- IVF/ICSI pregnancies were included to the study group. Control group was formed from spontaneous pregnancies selected via systematic sampling. Two groups were compared for fetal, maternal and perinatal characteristics.

Results: One-hundred and fifty-one and 262 cases were included to the study and control groups respectively. Mean maternal age was significantly higher in the study group ($32,2 \pm 6,06$ vs $28,7 \pm 5,84$ years, $P=0.0001$). The rates of accompanying maternal systematic diseases were similar in the groups. The rates of multiple pregnancies (% 53 vs %5 $P=0.0001$), preterm birth (% 67,5 vs % 37,4 $P=0,0001$), delivery under 34 weeks (%36.4 vs %16 $p=0,0001$), preterm premature rupture of membranes (% 19,9 vs % 12,2 $P=0,036$), gestational diabetes (% 19,2 vs % 8,8 $P=0,002$) and malpresentation (%27,8 vs %9,9 $P=0,0004$) were significantly higher in the study group compared to the controls. The rates of intrauterine growth retardation, polyhydramnios, oligohydramnios, hypertensive diseases, intrauterine fetal death and fetal anomaly were similar in the study and control groups. The mean age of pregnancy at the time of birth (240 ± 28 days vs 257 ± 23 days $P=0,0001$) and the mean birth weight (2086 ± 817 gr vs 2723 ± 796 gr $P=0.0001$) were significantly lower in the study group compared to the control group. The mean cord P_H , base deficit, 1 and 5 minutes Apgar score were similar in the groups. Intensive care unit stay (% 39,7 vs % 22,2 $P=0,0001$) and perinatal death rate (%12,2 vs % 6,2 $P=0,016$) were higher in the study group.

Conclusion: Maternal, fetal and perinatal risks are elevated in IVF pregnancies. Independent from elevated multiple pregnancy rates, preterm birth rates and related neonatal intensive care unit stay and perinatal death rates are increased in IVF pregnancies. Gestational diabetes mellitus and cesarean births are elevated in IVF pregnancies.

Key Words: IVF, Pregnancy, Fetal Anomaly, Preterm Birth

9.KAYNAKLAR

1. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Öneroğlu LS. Erkeğe bağlı infertilite, Androloji. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ed. Ankara:Güneş:1996;s:1119-1129,1287
2. Shoham Z, Di Carlo C, Patel A, Conway GS, Jacobs HS. Is it possible to run a successful ovulation induction program based solely on ultrasound monitoring? The importance of endometrial of endometrial measurements. Fertil Steril:1991;56:p:836-841
3. Speroff L, Glass NH, Kase RG. Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility. 7nd edition. 2007:p:84, 171, 213, 236, 1013, 1026, 1142, 1143, 1075, 1097, 1133
4. <http://www.cdc.gov>.(Accessed 4/22/2009)
5. Nyboe Andersen ,A,Goossens,V,Bhacctarya,S,et al.Asisted reproductive technology and intrauterine inseminasyon in Europa ,2005 :result generated form European registers by ESHRE.The Eurpoean IVF monitoring Programme(EIM) ,for the E oripean Society o Human Reproductin and Embriyology(ESHRE).Hum Reprod 2009;24-1267
6. Clear-Goldman J,Malone FD,Vidaver J ,Ball RH ,Nyberg DA ,Comstock CH,et ,at;FASTER Consortium .Imoact of maternal age on obstetric outcome.Obstet Gynecol.2005;105(5 Pt 1):983-90.
7. Deveroy P,Van Steirteghem A.A review of ten years experience of ICSI .Hum Reprod update 2004;10:19-28
8. Zhu ,JL,Obel ,C,Hammer Beach,B,et al.İnfertility,infertility treatment and fetal growth restriction .Obstet,Gynecol 2007;110,1326
9. Schieve,LA,Tatham,L,Peterson ,HB,et al .Perinatal outcome among singleton infants conceived using asisted reproductive technology in the United States.Obstet Gyonecol 2003;101:959
10. Schieve,LA,Tatham,L,Peterson ,HB,et al.Spontaneous abortion among pregnancies conceived using assisted reproductive technology in the United States.Obstet Gynecol 2003;101:9595
11. Pezeshki,K,Feldman ,J,Stein ,DE,et al.Bleeding and spontaneous abortion after therapy for infetility.Fertil Steril 2000 ;74:504
12. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Solues MR. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. Am J Obstet Gynecol 1999;181:952-5
13. World Health Organization. Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol 17b luteinizing hormone, follicle stimulating hormon and progesteron. Am J Obstet Gynecol 1980;138:383-90.
14. Hoff JD, Quigley ME, Yen SS. Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. J Clin Endocrinol Metab 1983;57:792-6.
15. Novak's Gynecology 13th ed. Chp. 27, Jonathan S. Berek. Lippincott Williams & Wilkins, 2004

- 16 . Preovulatory follicular size: a comparison of ultrasound and laparoscopic measurements. *Fertil Steril* 1980;34:24-6.
17. Kerin JF, Edmonds DK, Warnes GM, Cox LW, Seamark RF, Matthews CD, et al. Morphological and functional relations of graafian follicle growth to ovulation in women using ultrasonic, laparoscopic and biochemical measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88(2):81-90.
18. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-9.
19. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-91.
20. 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.
21. Mol BWJ, Swart P, Bossuyt PMN, van der Veen F. Is hysterosalpingography an important tool in predicting fertility outcome? *Fertil Steril* 1997;67:663-6.
22. Swart P, Mol BW, van der Veen F, van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PM. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995;64:486-90.
23. Musich J, Behrman S. Surgical management of tubal obstruction at the uterotubal junction. *Fertil Steril* 1983;40:423-40. 50
24. Jette NT, Glass RH. Prognostic value of the postcoital test. *Fertil Steril* 1972;23:29-32.
25. Guidice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;364:1789-99.
26. Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;129:4177-88.
27. Richards PA, Richards PD, Tiltman AJ. The ultrastructure of fibromyomatous myometrium and its relationship to infertility. *Hum Reprod Update* 1998;4:520-5.
28. Vercellini P, Maddelena S, De Giorgi O. Abdominal myomectomy for infertility: a comprehensive review. *Hum Reprod* 1998;13:873-9.
29. Shalev J, Meizner I. Predictive value of transvaginal sonography performed routine diagnostic hysteroscopy for evaluation of infertility. *Fertil Steril* 2000;73:412-7.
30. Ismajovich B, Lidor A, Confino E, David MP. Treatment of minimal and moderate intrauterine adhesions (Asherman's syndrome). *J Reprod Med* 1985;30(10):769-72.
31. Hirsh AV. The investigation and therapeutic options for infertile men presenting in assisted reproduction: In: Brinsden PR (Ed.). *The Bourn Hall guide clinical and laboratory practice*. 2nd ed, New York: Parthenon Publishing. 1999;p.27-52.
32. World Health Organization: WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. P:7, Cambridge University Press 1993, Cambridge.

33. Rousseau S, Lord J, Lepage Y, Van Lampenhout J. The expectancy of pregnancy for 'normal' infertile couples. *Fertil Steril* 1983;40:768-72.
34. Templeton AA, Penney GC. The incidence, characteristics and prognosis of patients whose infertility is unexplained. *Fertil Steril* 1982;37:175-82.
35. Navot D, Muasher SJ, Oehinger S, Liu HC, Veeck LL, Kreiner D, et al. The value of in vitro fertilization for the treatment of unexplained infertility. *Fertil Steril* 1984;41:260-4.
36. Evers JLH, Hoons HW, Lord JA. Treatment independent pregnancy rate in patients with severe reproductive disorders. *Hum Reprod* 1998;13(5):1206-9.
37. Speroff L, Glass N, H. Kase R. *Clinical gynaecologic endocrinology and infertility*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2005:pp.84-133
38. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1989;51:651-4.
39. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1995;64:1136-40.
40. Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Hum Reprod* 1996;11(9):1892-6.
41. Mol BWJ, Swart P, Bossuyt PMN, van der Veen F. Is hysterosalpingography an important tool in predicting fertility outcome? *Fertil Steril* 1997;67:663-6.
42. Günalp S, Enginsu E, Şahin A. Erkeğe bağlı infertilite, Androloji. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T ve ark (Editörler). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi'nde*. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996.s.1119-29,1287.
43. Kerin JF, Edmonds DK, Warnes GM, Cox LW, Seamark RF, Matthews CD, et al. Morphological and functional relations of graafian follicle growth to ovulation in women using ultrasonic, laparoscopic and biochemical measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88(2):81-90
44. Günalp S, Aktan E, Yücel A (Eds.). WHO laboratuvar el kitabı: İnsan semeni ve sperm servikal mukus etkileşimi değerlendirilmesi. Ankara: Tıp Teknik Yayınevi, 4. baskı, 2002; s.6-62.
45. Kruger TF, Menkveld R, Stander FS, Lombard CJ, Van der Merwe JP, Van Zyl JA, et al. Sperm morphologic features as a prognostic factor in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1986;46:1118-23.
46. Menkveld R, Stander FSH, Kotze TJW, Kruger TF, Van Zyl JA. The evaluation of morphological characteristic of human spermatozoa according the strict criteria. *Hum Reprod* 1990;27(5):586-92.
47. Bonde JP, Ernst E, Jensen TK, Hjollund NH, Kolstad H, Henriksen TB, et al. Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet* 1998;352:1172-8.
48. De Kretser DM. Male infertility. *Lancet*. 1997;349:p:787-90

49. Chandley A. Chromosome anomalies and Y chromosome microdeletions as casual factors in male infertility. *Hum. Reprod.* 1998;13:p:45-50
50. Koulischer L, Schoysman R. Chromosomes and human infertility. I. Mitotic and meiotic chromosome studies in 202 consecutive male patients. *Clin. Genetic* 1974;5:p:116-26
51. Vannn Assche E, Bonduelle M, Tournaye H. Cytogenetics of infertile men. In: Steirteghem AV, Devroey P, and Liebaers I, editors. *Genetics and Assisted Human Conception.* *Hum Reprod.* 1996;(11)4:p:1-24
52. Chandley A.C. Chromosomal basis of human infertility. *Br Med Bull.* 1979;35(18):p:1186
53. Steptoe PC, Edwards RG, PurdyJM. Clinical aspects of pregnancies established with cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynaecol* 87: 757- 768, 1980.
54. Assisted reproductive technology in the United States and Canada: 1991 results from the Society for Assisted Reproductive Technology generated from the American Fertility Society Registry, *Fertil Steril* 59: 956- 62, 1993.
55. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Soules MR. The pattern of infertility diagnoses in women of advances reproductive age. *Am J Obstet Gynecol* 181: 952- 957, 1999.
56. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. *JAMA* 1992; 268:1275.
57. Arici, A. and E. Oral, M. Diamond, K. Osteen. *The peritoneal environment in endometriosis, Endometrium and endometriosis.* Massachussets, Blackwell Science: 161-173, 1997.
58. Hock, D. L., K. Sharafi. ‘‘Contribution of diminished ovarian reserve to hypofertility associated with endometriosis.’’ *J Reprod Med* 46: 7-10, 2001.
59. Nakahara, K. , H. Saito. ‘‘Ovarian fecundity in patients with endometriosis can be estimated by the incidence of apoptic bodies.’’ *Fertil Steril* 69: 931-5, 1998.
60. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, Lopes P, Tabaste JM, Spira A. Incidence and main causes of infertility in a resident population of three French population. *Hum Reprod* 6: 811- 814, 1991.
61. Report on optimal evaluation of the infertile male infertility: American Urological Association, Inc. American Society for Reproductive Medicine, 2001.
62. K. Aydos. Azospermi olgularında yaklaşım. sayfa 12-17, 2007. 6813. Crosignani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfalusy E, Rubin B. Recommendations of the ESHRE workshop on ‘unexplained infertility’. Anacapri, August 28-9, 1992, *Hum Reprod* 8: 977-980, 1993.
63. Randall JM, Templeton A. The effects of clomphina citrate upon ovulation and endocrinology when administired to patients with unexplained infertility. *Hum Reprod* 6: 659- 664, 1991.

64. Navot D, Laufer N, Kopolovic J, Rabinowitz R, Birkenfeld A, Lewin A, Granat M, Margalioth EJ, Schenker JG. Artificially induced endometriyal cycles and establishment of pregnancies in the absence of overies. *New England J Med*, 314: 806- 811, 1986.
65. Steptoe PC, Edwards RG, PurdyJM. Clinical aspects of pregnancies established with cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynaecol* 87: 757- 768, 1980.
66. Assisted reproductive technology in the United States and Canada: 1991 results from the Society for Assisted Reproductive Technology generated from the American Fertility Society Registry, *Fertil Steril* 59: 956- 62, 1993.
67. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Soules MR. The pattern of infertility diagnoses in women of advances reproductive age. *Am J Obstet Gynecol* 181: 952- 957,1999.
68. Paulson R. İn vitro fertilization. *UpToDate* 2007.
69. Arici, A. and E. Oral, M. Diamond, K. Osteen. The peritoneal environment in endometriosis, *Endometrium and endometriosis*. Massachussets, Blackwell Science: 161-173, 1997.
70. Hock, D. L., K. Sharafi. ‘‘Contribution of diminished ovarian reserve to hypofertility associated with endometriosis.’’ *J Reprod Med* 46: 7-10, 2001.
71. Nakahara, K. , H. Saito. ‘‘Ovarian fecundity in patients with endometriosis can be estimated by the incidence of apoptic bodies.’’ *Fertil Steril* 69: 931-5, 1998.
72. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, Lopes P, Tabaste JM, Spira A. Incidence and main causes of infertility in a resident population of three French population. *Hum Reprod* 6: 811- 814, 1991.
73. Report on optimal evaluation of the infertile male infertility: American Urological Association, Inc. American Society for Reproductive Medicine, 2001.
74. K. Aydos. Azospermi olgularında yaklaşım. sayfa 12-17, 2007. 68
75. Crosignani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfalusy E, Rubin B. Recommendations of the ESHRE workshop on ‘unexplained infertility’. Anacapri, August 28-9, 1992, *Hum Reprod* 8: 977-980, 1993.
76. Randall JM, Templeton A. The effects of clomphina citrate upon ovulation and endocrinology when administired to patients with unexplained infertility. *Hum Reprod* 6: 659- 664, 1991.
77. Navot D, Laufer N, Kopolovic J, Rabinowitz R, Birkenfeld A, Lewin A, Granat M, Margalioth EJ, Schenker JG. Artificially induced endometriyal cycles and establishment of pregnancies in the absence of overies. *New England J Med*, 314: 806- 811, 1986.
78. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, 2001 assisted reproductive technology success rates, U. S Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA, 2003.
79. Maroulis GB. Effect of aging on fertility and pregnancy. *Seminars Reprod Endocrinol* 9: 165- 169, 1991.

80. Pellestor F, Andreo B, Arnal F, Humeau C, Demaille J. Maternal aging and chromosomal abnormalities new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. *Hum Genet* 112: 195-203, 2003.
81. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwalks Z. Follicle Stimulating hormon levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 51: 651- 654, 1989.
82. Toner J, Philbut CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal follicle Stimulating hormon level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 55: 784- 791, 1991.
83. Bukman A, Heineman MJ. Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. *Hum Reprod Update* 7: 581- 590, 2001.
84. Akande VA, Fleming CF, Hunt LP, Key SD, Jenkins JM. Biological versus chronological ageing of oocytes, distinguishable by raised FSH levels in relation to the success of IVF treatment. *Hum Reprod* 17: 2003- 8, 2002.
85. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 2: 366- 370, 1978.
86. Paulson RJ, Sauer MV, Francis MM, Macaso TM, Lobo RA. In vitro fertilization in instimulated cycles; the University of Southern California experience. *Fertil Steril* 57: 290-293, 1992.
87. Ng EH, Chui DK, Tang OS, Lau EY, Yeung WS, Chung HP. In vitro fertilization and embryo transfer during natural cycles. *J Reprod Med* 46: 95- 99, 2001.
88. Diamond MP, Hill GA, Webster BW, Herbert CM, Rogers BJ, Osteen KG, Maxson WS, Vaughn WK, Wentz AC. Comparison of human menopausal gonadotropin, clomphine citrate, and combined human menopausal gonadotropin –clomphine citrate stimulation protocols for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 46: 1108- 1112, 1986.
89. Dor J, Ben-Shlomo I, Levran D, Rudak E, Yunish M, Mashiach S. The relative success of gonadotropin-releasing hormone analogue, clomphine citrate, and gonadotropin in 1.099 cycles of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 58: 986- 990, 1992.
90. Weigert M, Krischker U, Pöhl M, Poschalko G, Kindermann C, Feichtinger W. Comparison of stimulation with recombinant follicle –stimulating hormone and recombinant luteizing to stimulation with a gonadotropin –releasing hormone agonist protocol: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 78: 34- 39, 2002.
91. Williams SC, Gibbons WE, Muasher SJ, Oehninger S. Minimal ovaryen hyperstimulation for in vitro fertilization using sequential clomphine citrate and gonadotropin with or without the addition of a gonadotropin –releasing hormon antagonist. *Fertil Steril* 78: 1068- 1072, 2002.
92. Toner JB, Brzyski RG, Oehninger S, Veeck LL, Simonetti S, Muasher SJ. Combined impact of the number of pre-ovulatory oocytes and cryopreservation on IVF outcome. *Hum Reprod* 6: 284- 9, 1991.
93. Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Tabarelli C, Ferlini F, Peri T, Parmegiani L. Comparison of controlled ovaryen stimulation with human menopausal gonadotropin of recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 80: 390- 397, 2003.

94. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonist in ovaryen stimulation. *Hum Reprod* 8: 279- 290, 2002.
95. Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod* 17: 874- 875, 2002.
96. Hernandez ER. Embryo implantation and GnRH antagonist: embryo implantation: the rubicon for GnRH antagonist. *Hum Reprod* 15: 1211- 1216, 2000.
97. Meldrum D. GnRH agonists as adjuncts for in vitro fertilization. *Obstet Gynecol* 44: 314-316, 1989.
98. Daya S. Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev*, Jul 18, 2007.
99. Urbancsek J, Withhaus E. Midluteal buserilin is superior to early follicular phase buserilin in combined gonadotropin –releasing hormone analog and gonadotropin stimulation in vitro fertilization. *Fertil Steril* 65: 966- 971, 1996.
100. Ron EI R, Herman A, Golan A, Soffer Y, Nachum H, Caspi E. Ultrashort gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) protocol in comparison with the long-acting GnRH –a protocol and menotropin alone. *Fertil Steril* 58: 1164- 1168, 1992.
101. Gonen Y, Jacopson W, Casper RF. Gonadotropin supression with oral contraceptive before in vitro fertilization. *Fertil Steril* 53: 282- 287, 1990.
102. Scott RT, Navot D. Enhancement of ovaryen responsiveness with microdoses of gonadotropin –releasing hormone agonist during ovulation induction of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 61: 880- 885, 1994.
103. Albano C, Smitz J, Camus M, Riethmüller-Winzen H, Van Steirteghem A, Devroey P. Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ovaryen hyperstimulation. *Fertil Steril* 67: 917- 921, 1997.
104. Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M. Comparision of agonistic flare –up-protocol and antagonistic multipl dose protocol in ovaryen stimulation of poor responders: results of a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 16: 868- 870, 2001.
105. Olivennes F, Alvarez J, Bouchard P, Fanchin R, Salat-Baroux J, Frydman R. The use of a GnRH antagonist (Cetrorelix) in a single dose protocol in IVFembryo transfer: adose finding study of 3 versus 2 mg. *Human Reproduction*, 13: 2411-2414, 1998.
106. Kwan I, Bhattacharya S, McNeil A, van Rumste MM. Monitoring of stimulated cycles in assisted reproduction. *Cochrane review*, Apr 16, 2008.
107. Levent M. Senturk, C. Tamer Erel. Thin endometrium in assisted reproductive technology. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 20: 221-228, 2008.
108. Ludwig M, Doody KJ, Doody KM. Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction. *Fertil Steril* 79: 1051- 1059, 2003.

109. Shulman A, Ghetler Y, Beyth Y, Ben-Nun I. The significance of an early (premature) rise of plasma progesterone in in vitro fertilization cycles induced by a "long protocol" of gonadotropin releasing hormone analogue and human menopausal gonadotropins. *J Assists Reprod Genet* 13: 207- 211, 1996.
110. Givens CR, Schriock ED, Dandekar PV, Martin MC. Elevated serum progesterone levels on the day of human chorionic gonadotropin administration do not predict outcome in assisted reproductive cycles. *Fertil Steril* 62: 1011- 1017, 1994.
111. Ditkoff EC, Plumb J, Selick A, Sauer MV. Anesthesia practices in the United States common to in vitro fertilization (IVF) centers. *J Assist Reprod Genet* 14: 145- 149, 1997.
112. Bennett SJ, Waterstone JJ, Cheng WC, Parsons J. Complication of transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration: a review of 2670 consecutive procedures. *J Assists Reprod Genet* 10: 72- 77, 1993.
113. Tan SL, Waterstone J, Wren M, Parsons J. A prospective randomized study comparing aspiration only with aspiration and flushing for transvaginal ultrasound-directed oocyte recovery. *Fertil Steril* 58: 356- 360, 1992.
114. Ndukwe G, Thornton S, Fishel S, Dowell K, al-Hassan S, Hunter A, Thornton S. Predicting empty follicle syndrome. *Fertil Steril* 66: 845- 847, 1996.
115. Tureck RW, Garcia CR, Blasco L, Mastroianni L Jr. Perioperative complications arising after transvaginal oocyte retrieval. *Obstet Gynecol* 81: 590- 593, 1993.
116. Van der Zwalm P, Bertin-Segal G, Geerts L, Debauche C, Schoysman R. Sperm morphology and IVF pregnancy rate: comparison between Percoll gradient centrifugation and swim-up procedures. *Hum Reprod* 6: 581- 588, 1991.
117. Templeton A, Morris JK. Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization. *New Engl J Med*, 339: 573- 577, 1998.
118. American Society for Reproductive Medicine, Guidelines on number of embryos transferred. Birmingham, Alabama, 2004.
119. Shulman A, Ben-Nun I, Ghetler Y, Kaneti H, Shilon M, Beyth Y. Relationship between embryo morphology and implantation rate after in vitro fertilization treatment in conception cycles. *Fertil Steril* 60: 123- 126, 1993.
120. Salha O, Dada T, Levett S, Allgar V, Sharma V. The influence of supernumerary embryos on the clinical outcome of IVF cycles. *J Assists Reprod Genet* 17: 335- 343, 2000.
121. Schoolcraft WB, Gardner DK. Blastocyst culture and transfer increases the efficiency of oocyte donation. *Fertil Steril* 74: 482- 486, 2000.
122. Martiainen H, Orava M, Lakkakorpi J, Tuomivaara L. Day 2 elective single embryo transfer in clinical practice: better outcome in ICSI cycles. *Hum Reprod* 19: 1364- 1368, 2004.
123. Yovich JL, Turner SR, Murphy AJ. Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancies in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 44: 318- 321, 1985.
124. Willadsen SM. A method for culture of micromanipulated sheep embryos and its use to produce monozygotic twins. *Nature* 277: 298- 302, 1979.

125. Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK. Embryo transfer: techniques and variables affecting success. *Fertil Steril* 76: 863- 870, 2001.
126. Mansour RT, Aboulghar MA. Optimizing the embryo transfer technique. *Hum Reprod* 17: 1149- 1153, 2002.
127. Woolcott R, Stanger J. Ultrasound tracking of the movement of embryoassociated airbubbles on standing after transfer. *Hum Reprod* 13: 2107- 2112, 1998.
128. Cohen J, Alikani M, Trowbridge J, Rosenwaks Z. Implantation enhancement by selective assisted hatching using zona drilling of human embryos with poor prognosis. *Hum Reprod* 7: 685- 691, 1992.
129. Heshlag A, Paine T, Cooper GW, Scholl GM, Rawlinson K, Kvapil G. Monozygotic twinning associated with mechanical assisted hatching. *Fertil Steril* 71: 144- 146, 1999.
130. Society for Assisted Reproductive Technology. The American Society for Reproductive Medicine, Assisted Reproductive Technology in the United States and Canada: 2000 results generated from the American Society for Reproductive Medicine /Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril* 81: 1207- 1221, 2004.
131. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a metaanalysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 17: 2287- 2299, 2002.
132. Mochtar MH, Hogerzeil HV, Mol BW. Progesterone alone versus progesterone combined with HCG as luteal support in GnRHa\HMG induced IVF cycles: a randomized clinical trial. *Hum Reprod* 11: 1602- 1605, 1996.
133. Ludwig M, Diedrich K. Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF. *Acta Obstet Gynecol Scand* 80: 452- 466, 2001.
134. American collage of Obstetricians and Gynecologist: Special problems of multiple gestation. Education Bulletin No: 253, 1998.
135. .M. N. Çicek, L. Mollamahmutoğlu. A'dan Z'ye Yardımcı üreme teknikleri. Bölüm 35 sayfa 414, 2009.
136. Lesny P, Killick SR, Robinson J, Maguiness SD. Transcervical embryo transfer as a risk factor for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 72: 305- 309, 1999.
137. Grochowski D, Wolczynski S, Kuczyński W, Domitrz J, Szamatowicz J, Szamatowicz M. Correctly timed coasting reduces the risk of ovarian hyperstimulation syndrome and gives good cycle outcome in an in vitro fertilization program. *Gynecol Endocrinol* 15: 234- 238, 2001.
138. Whelan JG, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 73: 883- 896, 2000.
139. Pattinson HA, Hignett M, Dunphy BC, Fleetham JA. Outcome of thaw embryo transfer after cryopreservation of all embryos in patients at risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 62: 1192- 1196, 1994.
140. Aboulghar M, Evers JH, Al-Inany H. Intravenous albumin for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome: a Cochrane review. *Hum Reprod* 17: 3027- 3031, 2002.

141. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *New England J Med* 346: 725- 730, 2002
142. Peri T, Chen R, Yoeli R, Merlob P, Orvieto R, Shalev Y, Ben-Rafael Z, BarHava I. Are singleton assisted reproductive technology pregnancies at risk of prematurity. *J Assist Reprod Genet* 18: 245- 249, 2001.
143. Bergh T, Ericson A, Hillensjö T, Nygren KG, Wennerholm UB. Deliveries and children born after in-vitro fertilization in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. *Lancet* 354: 1579-1583, 1999.
144. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, Purdie DM, Risch HA, Vergona R, Wu AH. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-controlled studies. *Am J Epidemiol* 155: 217- 224, 2002. . Venn A, Watson
145. L, Bruinsma F, Giles G, Healy D. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilization. *Lancet* 354: 1586- 1590, 1999.
146. Burkman RT, Tang MT, Malone KE, Marchbanks PA, McDonald JA, Folger SG, Norman SA, Strom BL, Bernstein L, Ursin G, Weiss LK, Daling JR, Simon MS, Spirtas R. Infertility drugs and the risk of breast cancer: findings from the National Institute of Child Health and Human Development Woman's Contraceptive and Reproductive Experiences Study. *Fertil Steril* 79: 844- 851, 2003.
147. Luke ,B,Brown,MB,Grainger ,DA,et al.The effect of early fetal losses on singleton asisted -conception pregnancy outcomes.*Fertil Steril* 2009;91:2578
148. Cleary-Goldman ,J,Malone ,FD,Vidayer ,J,Ball RH ,Nyberg DA,Comstcok ,CH,et al:FASTER Consortium.Impact of maternal age on obstetric outcome.*Obstet Gynecol* .2005;105(5 Pt 1):983-90
149. Verlinsky, Y,Cieslak ,J,Ivakhnenko, V, Lifchez,A,Strom, C,Kuliev,A.Birth of healthy children after preimplantation diagnosis of common aneuploidies by polar body fluorescent in situ hybridization analysis.*Preimplantation Genetic Group.Fertil Steril* ,1996;96(1):126-9
150. Donoso ,P,Staessen ,C,Fauser BC,Devroey,P,Current value of preimplantation genetic aneuploidy screening in IVF.*Hum Reprod Update* .2007;13(1):15-25
151. Strom ,CM,Strom S,Levine E,Gingberg ,N,Barton ,j,Verlinsky,Y.Obstetric outcomes in 102 pregnancy after preimplantation genetic diagnosis.*Am J Obstet Gynecol* 2000 ;182(6):1629-32
152. Findikli N,Kahraman S,SaglamY,Beyazyurek C,Sertyel S,Karlikaya G,Karagozöglu H,Aygun B.Embryo aneupolidy screening for repeated implantation failure and unexplained recurrent miscarriage.*Reprod Biomed Online*, 2006;13(1):38-46
153. Sermon KD,Michiels A,Harton G ,Moutou C,Repping S,Scriven PN,SenGupta S,Traeger-synodinos J,Vesela K,Viville S,Wilton L,Harper JC.ESHRE PGD Consortium data collection VI:cycles from january to december 2003 with pregnancy follow -up to October 2004.*Hum Reprod*.2007;22(2):323-36

154. Frischman GN,Canick JA,Hogan JW,Hackett RJ,Kellner LH,Saller DN.Serum triple-marker screening in vitro fertiliation and naturally conceived pregnancies.Obstet Gynecol 1997 ,90:98 101
155. Heinonen S,Ryynanen M,Kirkinen P,Hippelainen M,Saarikoski S.Effect of in vitro fertilization on human chorionic gonodotropin serum concentrations and Down's syndrome screening.Fertil Steril 1996;66:398-403
156. Liao AW,Heath V,Kametas N,Spencer K,Nicolaides KH.First -trimester screening for trisomy 21 in singleton pregnancies achieved by asistws reproduction .Hum Reprod 2001;16(7):1501-1504
157. Maymon R,Shulman A,Serial first and second trimester Down's syndrome screening test among IVF-ET versus naturally conceived singletons.Hum Reprod.2001;17(4):1081-1085
158. Reefhuis ,J ,Honein ,MA ,Schieve ,LA,et al.Asisted reproductive technology and major structural birth defektcin the United States.Hum Reprod 2009 ;24:360
159. El-Chaar ,D,Yang,Q ,Gao,j, et al.Risk of birth defekts increased in pregnancies conceived by assisted human reproduction.Fertil Steril 2009;92:1557
160. Zadori J,Kozinsky Z,Zadori J,Orvos H,Katona M,et al.The Incidence of major birth defects following in vitro fertilization.J.Asist Reprod Genet 2003;20:131-2
161. Edwards RG,Ludwig M,Are major defects in children conceived in vitro due to innate problems in patients or to induced genetic damage? Reprod Biomed Online 2003;7(2):131-8
162. Angell RR,Aitken RJ,Van Look PF,Lumsden MA,Templeton AA.Chromosome abnormalities in hu-man embryose after in vitro fertilization.Nature.1983;26;303(5915);336-8
163. Sutcliffe, AG,Ludwing M.Outcome of assisted reproduciton .Lancet .2007;370:351
164. The ESHRE Capri Workshop Group ,Intrasitoplazmik sperm injection(ICSI) in 2006 :Evidence and Evolution .Hum Reprod Update .2007 Jul 14.
165. Kent-First MD,Hol S,Muallem A,Ofir R,Manor D,Blazer S ,et al.The incidence and possible relevance of Y-linked microdeletions in babies born after intracytoplasmic sperm injeciton and their infertilite fathers.Mol Hum Reprod 1996;2:943-50
166. Retzliff MG,Hornstein MD,.Is intracytoplasmic sperm injection safe? Fertil Steril 2003;80;851-9
167. Lim D,Browdin,SC,,Tee,L,et al.Clinical and moleculer genetic features of Beckwith-Wiedemann syndrome associated reproductive technologies.Hum Reprod 2008 ;23:2826
168. Amor ,DJ,Halliday ,J,A,reviw of known imprinting sydromes and their association with asissted reproduction technologies.Hum Reprod 2008;23-2826
169. Jain T,Missmer SA ,Hornstein MD.Trends in embriyo tranfer pracitce and in outcome of the use of assisted reproductive tehcnology in the United States.N Engl J Med 2004;350:1639-45
170. Pandian Z,Bhattacharya S,Templeton A.A Review of unexplained infertility and obstetrics outcome :1 10 years review .Hum Reprod 2001;16:2593-7

171. Wenstrom KD, Syrop CH, Hammitt DG, Van Voorhis BJ. Increased risk of monozygotic twinning associated with assisted reproduction. *Fertil Steril* 1993;60:510-4
172. Donoso P, Verpost W, Papanikolaou EG, Liebaers I, Fatemi HM, Sermon K, Staessen C, Vander Elst J, Devroey P. Cycles for women <36 years does not reduce delivery rate. *Hum Reprod* .2007 .Apr;22:1021-5
173. Blickstein I. Estimation of iatrogenic monozygotic twinning rate following assisted reproduction: pitfalls and caveats. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ;192 ;365-8
174. Knopman J, Krey LC, Lee J, et al. Monozygotic twinning: an eight-year experience at a large IVF center. *Fertil Steril* 2010;9;502
175. Gardner MO, Goldenberg RL, Cliver SP, Tucker JM, Nelson KG, Copper RL. The origin and outcome of preterm twin pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1995 Apr;85(4):553-7.
176. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004 ;103(3):551-63
177. Sun LM, Walker MC, Cao HL, et al. Assisted reproductive technology and placenta-mediated adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2009;114:818
178. Healy DL, Breheny S, Halliday J, et al. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria, Australia. *Hum Reprod* 2010 ;25-265
179. Isborg K, Ingerslev HJ, Henriksen TB. IVF and stillbirth: a prospective follow-up study. *Hum Reprod* 2010;25:1312
180. Baker VL, Luke B, Brown MB, et al. Multivariate analysis of factors affecting probability of pregnancy and live birth with in vitro fertilization: an analysis of the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertil Steril* 2010; 94:1410.
181. Stromberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnstrom O, Koster M, Stjerqvist K. Neurological sequelae in children born after in vitro fertilisation: a population-based study. *Lancet* 2002;118:1819
182. Klemetti R, Sevón T, Gissler M, Hemminki E. Health of children born as result of in vitro fertilization. *Pediatrics* 2006;118:119
183. Isaksson R, Gissler M, Titinen A. Obstetric outcome among women with unexplained infertility after IVF: a matched case-control study. *Hum Reprod*. 2002;17(7):1755-61
184. Kozinsky Z, Zadori J, Orvos H, Katona M, et al. Risks of cesarean section in singleton pregnancy after assisted reproductive techniques. *J Reprod Med* 2003;48:160-4
185. Hvitdtjorn D, Schieve L, Schendel D, et al. Cerebral palsy, autism spectrum disorders and developmental delay in children born after assisted conception: a dysitemic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009 ;163:72
186. Ericson A, Nygren KG, Olausson PO, Kallen B. Hospital care utilization of infant born after IVF. *Hum Reprod* 2002;17:929-32

187. Baykul, 1999, s.258 İstatistik metodlar ve uygulamalar. Ankara: Anı Yayıncılık.
188. Yazıcıoğlu ve Erdoğan, 2004, s.40 Spss uygulamalı bilimsel araştırma yöntemleri. Ankara: Detay Yayıncılık.
189. Müngen E, Tütüncü L. İkizden fazla sayıdaki çoğul gebelikler. *Perinataloji* 2001;3:149-56.
190. Nayeri F, Aghahosseini M, Alyasin A, Nili F. Outcome of newborns conceived through artificial reproductive techniques in Tehran Iran. *IJRM*. 2006; 4: 57-62.
191. Dhont M, De Sutter P, Ruysinck G, Martens G and Bekaert, A. Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: A case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:688-95
192. Ochsenkuhn R, Strowitzki T, Gurtner M, Strauss A, Schulze A, Hepp H, et al. Pregnancy complications, obstetric risks, and neonatal outcome in singleton and twin pregnancies after GIFT and IVF. *Arch Gynecol Obstet* 2003;268:256–61.
193. Tough S, Tofflemire K, Newburn-Cook C, Fraser-Lee N, Benzie K. Increased risks of pregnancy complications and adverse infant outcomes associated with assisted reproduction. *International Congress Series 1271 (2004)* 376–379
194. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004;103:551–63.
195. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004;328:261.
196. Schieve LA, Ferre C, Peterson HB, Macaluso M, Reynolds MA, Wright VC. Perinatal outcome among singleton infants conceived through assisted reproductive technology in the United States. *Obstet Gynecol* 2004;103:1144–53.
197. McDonald SD, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of singleton pregnancies achieved by in vitro fertilization: a systematic review and metaanalysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27:449–59.
198. McDonald SD, Han Z, Mulla S, et al. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;146:138–48 [review].
199. McDonald SD, Han Z, Mulla S, et al. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;148:105–13.
200. Moini A, Shiva M, Arabipour A, Hosseini R, Chehrazi M, Sadeghi M. Obstetric and neonatal outcomes of twin pregnancies conceived by assisted reproductive technology compared with twin pregnancies conceived spontaneously: a prospective follow-up study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 165 (2012) 29–32

201. Farhi A, Reichman B, Boyko V, Hourvitz A, Ron-El R Lerner-Geva L. Maternal and neonatal health outcomes following assisted reproduction. *Reproductive BioMedicine Online* (2013) 26, 454– 461
202. Christopher P, Betty V, Oh W, P. Rubin L, B. Seifer D, V. Haning R. Maternal and neonatal morbidity associated with in vitro fertilization. *The Journal of pediatrics* 1995;127:794-800.
203. Manouro A, Korakaki E, Hatzidaki E, Bıkouovarakıs S, Papageorgiou M, Giannakopoulou C. Perinatal outcome of twin pregnancies after in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 1079--1084
204. Vasario E, Borgarello V, Bossotti C, Libanori E, et al. IVF twins have similar obstetric and neonatal outcome as spontaneously conceived twins: a prospective follow-up study. *Reproductive BioMedicine Online* (2010) 21, 422– 428