

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**18-24 HAFTA ARASI İN-VİTRO FERTİLİZASYON (IVF) GEBELER
İLE AYNI HAFTA SPONTAN GEBELERİN FETAL TİMUS VOLÜMÜ
AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Nurgül Selin Kaya

Trabzon-2021

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**18-24 HAFTA ARASI İN-VİTRO FERTİLİZASYON (IVF)
GEBELER İLE AYNİ HAFTA SPONTAN GEBELERİN FETAL
TİMUS VOLÜMÜ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Nurgül Selin KAYA

Tez Danışmanı – Prof. Dr. Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN

Trabzon-2021

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, uzman olmamda büyük emekleri olan başta tez hocam sayın Prof. Dr. E. Seda GÜVENDAĞ GÜVEN olmak üzere tüm hocalarıma,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Her an yanımda hissettiğim, beni yetiştiren, her zaman destekleyen ve bugünlere ulaşmamda en büyük role sahip olan anneme, babama ve kardeşlerime, sevgisini ve desteğini hep yanımda hissettiğim sevgili eşim Sencer KAYA'ya

Teşekkür ederim.

Dr. Nurgül Selin KAYA

ÖZET

Amaç: Yardımcı üreme teknikleri kullanılarak gebe kalan hastalarda preeklampsi, intrauterin büyüme kısıtlılığı, düşük doğum ağırlığı gibi bazı komplikasyonların riskinde artış olmaktadır. In vitro fertilizasyon (IVF) aşamalarında intrastoplazmik sperm enjeksiyonu sırasında sitoplazmik yapıların hasar görebileceği öngörülmektedir. Çalışmamızda ikinci trimester gebelerde fetal timus boyutunun spontan gebeler ile IVF gebelerdeki durumunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç Yöntem: Bu prospektif vaka-kontrol çalışmasında, yüksek riskli gebelik risk faktörü içermeyen 18-24. gebelik haftasında ikinci trimester anomali taraması kapsamında Temmuz 2019 - Temmuz 2020 arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na normal gebelik takibi için başvuran IVF yöntemiyle veya spontan olarak gebe kalan 18-35 yaş aralığında toplam 135 gebe değerlendirildi. Tüm katılımcıların gravida, parite, vücut kitle indeksi, yaşı ve fetüsün ölçümleri kaydedildi. Aynı vizitte VOCAL programı ile ölçülen fetal timus volümleri ve gebelik haftası kaydedildi. Olgular gebelik sürecinde takip edildi ve doğumun olduğu gebelik haftası, doğum şekli, herhangi bir gebelik komplikasyonu olup olmadığı, yenidoğanın cinsiyeti, doğum kilosuna, yoğun bakım ihtiyacı olup olmaması, kord kan gazı pH'ı, kord kan gazı baz açığı, doğum sonrası 1. ve 5. dakika APGAR skorları ayrı ayrı kaydedildi.

Bulgular: Araştırmaya katılmaya gönüllü 135 gebeden dahil edilme kriterlerini sağlayan 74 gebe çalışmaya kabul edildi. IVF sonrası gebe kalan olgularda, spontan gebelik olgularına göre fetal timus boyutu istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Spontan gebelik olgularına göre IVF ile gebelik elde edilen olgularda herhangi bir gebelik komplikasyonu görülme oranı istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,024$).

Sonuç: Bu çalışmamızın sonucunda IVF gebeliklerin anomali taramasına timus volümü ölçümü ekleyerek, IVF gebeliklerde gelişebilecek komplikasyonları daha erken öngörebilmemiz mümkün olacaktır. Böylece riskli hasta grubu saptanarak, bu gebelerin yakın takip altına alınması ve gelişebilecek fetal mortalite ve morbiditenin azaltılması sağlanmış olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Fetal timus volümü, in-vitro fertilizasyon gebelikler

SUMMARY

Objective: In patients conceived using assisted reproductive techniques, there is an increased risk of some complications such as preeclampsia, intrauterine growth restriction, low birth weight. It is assumed that cytoplasmic structures may be damaged during intracytoplasmic sperm injection during in vitro fertilization (IVF). In our study, we aimed to evaluate the second trimester fetal thymus size in spontaneous and IVF pregnant.

Material method: In this prospective case study, 135 pregnant women who applied to the Department of Obstetrics and Gynecology between July 2019 and July 2020 within the scope of second trimester anomaly screening for normal pregnancy follow-up and became pregnant spontaneously or by in vitro fertilization aged between 18-35 at the 18-24 weeks of pregnancy without high-risk pregnancies were evaluated. All participants' gravida, parity, body mass index, age and measurements of the fetus were recorded. Fetal thymus volumes and pregnancy week measured by VOCAL program were recorded in the same visit. The participants were followed up during pregnancy and the pregnancy week, type of delivery, whether there are any pregnancy complications, newborns gender, birth weight, whether there is a need for neonatal intensive care, pH of cord blood, cord blood gas base deficit, 1st and 5th minutes APGAR scores after delivery were recorded separately.

Results: Of the 135 pregnant women who volunteered to participate in the study, 74 pregnant women who met the inclusion criteria were accepted into the study. In cases conceived after IVF treatment, fetal thymus size was statistically significantly lower than in cases of spontaneous pregnancy ($p < 0.001$). Compared to spontaneous pregnancy cases, the rate of any pregnancy complication was found to be statistically significantly higher in cases with IVF pregnancy ($p = 0.024$).

Conclusion: As a result of this study, by adding thymus volume measurement to the anomaly screening of IVF pregnancies, it is possible to predict complications that may develop in IVF pregnancies earlier. Thus, by identifying a group of patients at risk, close monitoring of these pregnant women and reducing fetal mortality and morbidity that may develop will be achieved.

Keywords: Fetal thymus volume, in-vitro fertilization pregnancies

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Yardımcı Üreme Teknikleri	2
2.1.1 In Vitro Fertilizasyon	2
2.2. Timus Bezi	4
2.2.1 Timus Bezinin Embriyolojisi	4
2.2.2 Timus Bezinin Anatomisi.....	5
2.2.3 Timus Bezinin Histogenezi.....	6
2.2.4 Timus Bezinin Gelişimi.....	7
2.2.5 Timus Bezinin Gelişim Defektleri	8
2.2.6 Timus Bezinin Ultrasonografik Olarak Görüntülenmesi	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM	10
3.1 Çalışma Tasarımı.....	10
3.2 Hasta Seçimi	10
3.3 Timus Ölçümü	11
3.4 Diğer Bilgiler.....	11
4. BULGULAR	13
5. TARTIŞMA	16
6. SONUÇ	20
7. KAYNAKLAR	21
8. EKLER	29

KISALTMALAR

AC	: Abdominal çevre
BE	: Baz açığı
BPD	: Bipariyetal çap
EFW	: Tahmini fetüs ağırlığı
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
FL	: Femoral uzunluk
HEV	: High Endothelial Venules
HC	: Kafa çevresi
IL	: Interlöklin
ICSI	: Intrastoplazmik sperm enjeksiyonu
ICSI-ET	: Intrastoplazmik sperm enjeksiyonu-Embriyo transferi
IUGR	: İntrauterin gelişim kısıtlılığı
IVF	: In vitro fertilizasyon
MHC	: Majör histocompatibility complex
RDS	: Respiratuvar distres sendromu
SD	: Standart sapma
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İn-vitro fertilizasyon işleminde transvajinal ultrason eşliğinde oosit toplanması	4
Şekil 2. Fetal timusun ultrasonografik görünümü	9



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Araştırma grubunun bazı demografik/sonografik faktörler açısından dağılımı (n=74)	13
Tablo 2. Araştırma grubunda tüp bebek gebelikleri ile spontan gebeliklerin demografik ve sonografik faktörler açısından karşılaştırılması.....	14
Tablo 3. Araştırma grubunda tüp bebek gebelikleri ile spontan gebeliklerin gebelik komplikasyonları açısından karşılaştırılması	15



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Her yıl dünyada 200.000' den fazla bebek yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile dünyaya gelmektedir ve bu sayı bugün toplamda 5 milyon civarındadır (1-3). Yardımcı üreme tekniği ile 40 yıl önce doğan ilk bebekten bu yana önemli ölçüde ilerleme sağlanmıştır. Yardımcı üreme teknikleri kullanılarak doğan çoğu çocuk sağlıklı olurken, YÜT kullanarak gebe kalanlarda preeklampsi, intrauterin büyüme kısıtlılığı, anormal plasental yerleşim, düşük doğum ağırlığı gibi komplikasyonlarda artış görülmektedir. Bu artış göz önüne alındığında YÜT kullanılarak gebe kalanların çocuklarının olası sağlık risklerini değerlendirmek önemli hale gelmektedir (4).

Fetal immün sistem, gebelik sırasında fetüsün değişen fiziksel ihtiyaçlarına adapte olmasıyla gelişmektedir (5). Timus, fetal bağışıklık sisteminin gelişiminde rol oynayan ana organlardandır (5). Timus, toraks boşluğunun merkezi bölgesinde, kalbin üstünde ve sternumun arkasında bulunan iki loblu bir organdır (6). Timus esasen mezenterik kapsülle çevrili, birçok gelişen lenfosit içeren, T lenfosit gelişiminin birincil bölgesi olan epiteliyal bir organdır (6). Timusun çeşitli fetal ve neonatal hastalıklarda daha küçük olduğu gösterilmiştir (5). Doğum sonrası 3. Haftalarında olan 80 preterm yenidoğan ile yapılan sonografik bir çalışmada ise timus boyutunun küçülmesiyle doğum sonrası enfeksiyon gelişimi arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur (7).

Bu çalışmanın amacı ikinci trimester spontan gebeler ile IVF gebelerdeki fetal timus boyutunun ultrasonografik olarak ölçülerek arada fark olup olmadığını göstermektir. IVF gebeliklerde fetal timus volümünün daha düşük olduğunu öngörmekteyiz. Bu sayede IVF gebelerde riskli hasta grubunu saptanarak, yakın takip altına alınmasını ve fetal mortalite ve morbiditenin azaltılması sağlanacaktır.

Daha önce IVF gebelerde yapılan çalışmada timus ölçümü, retrospektif olarak ve timusun transvers çapından faydalanılarak yapılmıştır (8). Çalışmamızda timus volümü ölçülerek daha objektif ölçüm yapılması amaçlanmıştır ve çalışma prospektif olarak yürütülmüştür. Bu doğrultuda bakıldığında literatürde böyle bir çalışma bulunmamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Yardımcı Üreme Teknikleri

Yardımcı üreme teknikleri, altta yatan sebebin ortadan kaldırılamadığı ve düzeltilemediği infertil çiftlerde, gebeliğin elde edilebilmesi için kullanılan klinik ve laboratuvar teknikleri tanımlamaktadır. Bu teknikler; in vitro fertilizasyon (IVF), intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), gamet intrafallopian transfer, zigot intrafallopian transferi, yumurta bağışlama, taşıyıcı annelik, yumurta ve embriyo dondurulması, in vitro oosit matürasyonu, testiküler sperm ekstraksiyonu ve preimplantasyon genetik tanıdır (9).

2.1.1 In Vitro Fertilizasyon

In vitro fertilizasyon diğer bir ifade ile tüp bebek yöntemi, yardımcı üreme tekniklerinin en yaygın kullanılan şeklidir. In vitro terimi, oositlerin in vivo olarak olgunlaşıp canlı organizma dışında bir petri kabında seçilen sperm ile döllendiği ve sonrasında embriyoların uterusda gebeliğe dönüştüğü anlamına gelmektedir (10).

IVF sırasında olgunlaşan oositler uyarılmış overlerden sonografi eşliğinde transvajinal olarak toplanmaktadır. Daha sonra sperm ve oositler fertilizasyonu başlatmak için in vitro olarak birleştirilmektedir. Başarı elde edildiği takdirde canlı embriyolar yine sonografi eşliğinde transservikal olarak endometriyal kaviteye yerleştirilmektedir (9).

In vitro fertilizasyon, endometriozis, ovulatuvar disfonksiyon, tubal faktörler, luteal defektler, immünolojik nedenler, erkek faktör ve açıklanamayan nedenli infertilite tedavileri için kullanılmaktadır (11). IVF ile oositlerin alınması ve zigotun uterus içine yerleştirilmesi pek çok infertil kadına çocuk sahibi olma fırsatı sağlamaktadır (12). Bugün dünya çapında milyonlarca doğum ve her yıl Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da tüm doğumların % 1-3'ü IVF yardımı ile oluşturulmaktadır (13). IVF, Almanya'da doğumların % 3' ten azını ve Danimarka gibi bazı ülkelerde ise yaklaşık % 6' sını oluşturmaktadır (14).

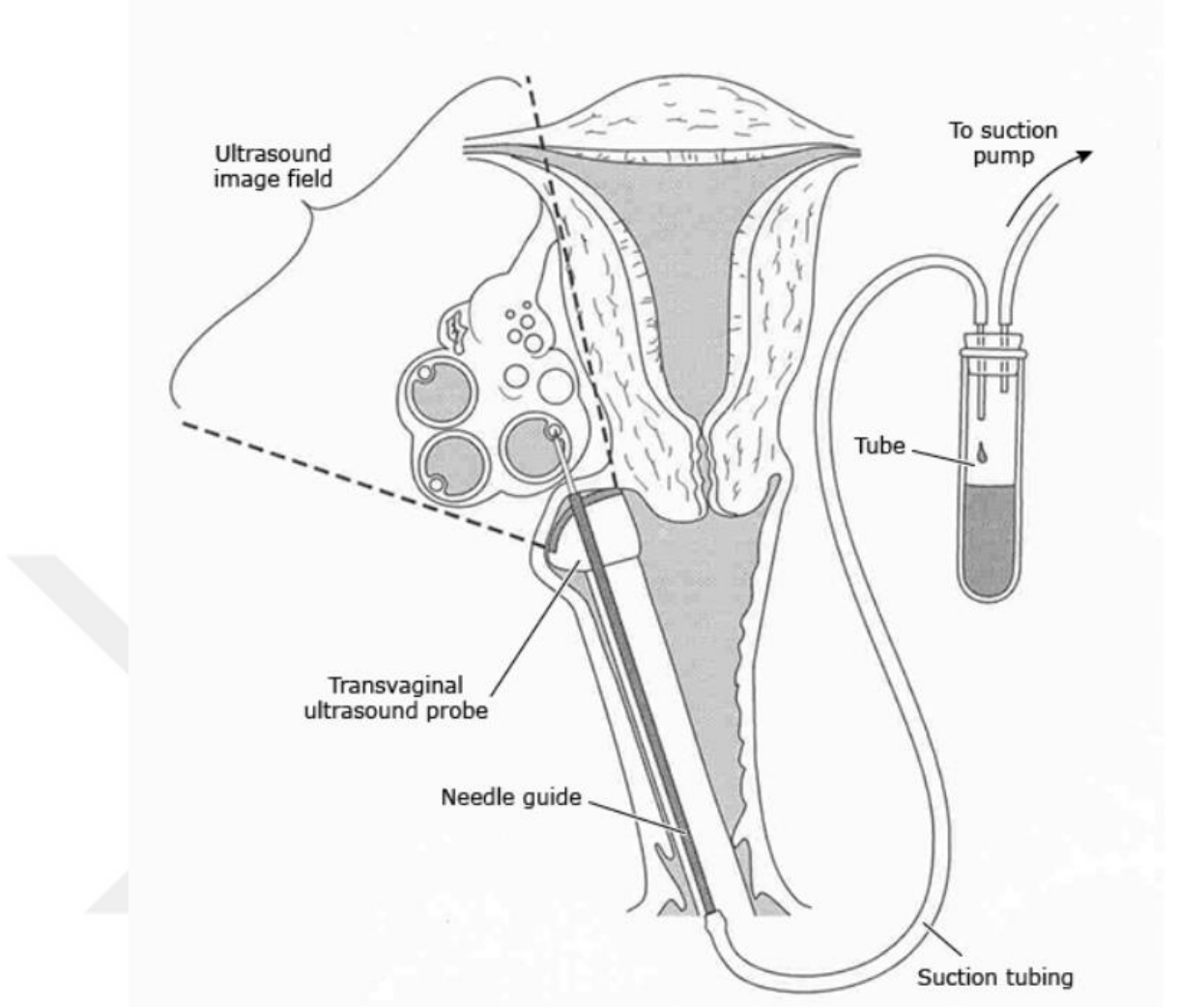
IVF ve embriyo transferinde önce gonadotropinlerle yapılan kontrollü over sitümülasyonu ve oosit indüksiyonu sonrasında oosit toplama işlemi transvajinal

ultrason eşliğinde folikül aspirasyon yöntemi ile gerçekleştirilmektedir. Her bir folikülün içerisine analjezi ve anestezi altında ultrason eşliğinde iğne sokularak folikül içerikleri aspire edilir (15). IVF işlemi sırasında döllenmeyi sağlamak için toplanan oositler kültür ortamında spermatozoa ile karşılaştırılırlar (16). Daha önceki döllenme başarısızlığı ya da erkek faktörlü infertiliteye sahip çiftlerde, mikromanipülasyon ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) kullanımı gerekmektedir (17). İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu, tek bir spermin direkt olarak olgun oosit sitoplazmasına enjekte edildiği tekniği ifade etmektedir.

Oositlerin döllenmesi ve zigotların bölünmesi için 3 ile 5 gün mikroskobik olarak izlenir. Ortaya çıkan embriyolardan 4 ila 8 hücreli olan ya da erken blastokist aşamasında olanlardan annenin yaşına bağlı olarak bir ila üçü vajina ve servikal kanal yoluyla rahim içerisine bir katater yardımıyla transfer edilir. Kalan embriyolar daha sonra kullanılmak üzere sıvı nitrojende saklanır. Hasta birkaç saat boyunca supin (sırt üstü) pozisyonunda yatar (12).

IVF yapılarak canlı doğan ilk bebek 1978 de İngiltere’ de dünyaya gelen Loise Brown’dur. Gebelik 10 Kasım 1977 de bir oositin laparoskopik olarak toplanması, in vitro fertilizasyon ve kültür ortamında normal bölünme ve 8 hücreli embriyonun uterusu 2 gün sonra yeniden implante edilmesiyle oluşturulmuştur (18).

IVF i takiben gelişen çoğul gebeliklerde spontan abortus riski daha yüksektir. Birkaç çalışma, yardımcı üreme teknolojileri kullanılarak doğan çocuklarda, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı riskinin arttığını ve embriyonal tümörler ve kromozomal (moleküler) değişiklikler (gen mutasyonları) dahil olmak üzere daha yüksek doğum kusurları görüldüğünü bildirmiştir (12). Ayrıca plasenta previa, preeklampsi ve ablasyo plasenta oranlarının da IVF ile elde edilen gebeliklerde artmış olduğu gösterilmiştir (9). IVF ile elde edilen gebeliklerden doğan bebekleri genel popülasyon ile karşılaştıran çalışmalar, bu grupta genel popülasyona göre konjenital anomali oranının daha fazla olduğunu göstermiştir (19, 20). Bu risklere bakıldığında IVF ile oluşturulan gebeliklerin spontan gebeliklere göre daha yakın prenatal değerlendirme ile takip edilmeleri gerekmektedir (9).



Şekil 1. İn-vitro fertilizasyon işleminde transvajinal ultrason eşliğinde oosit toplanması

2.2. Timus Bezi

Timus, T lenfositlerin gelişiminde rol oynayan primer lenfoid organdır. Vücudun bağışıklık sisteminde önemli bir yere sahiptir (21).

2.2.1 Timus Bezinin Embriyolojisi

Embriyonel gelişim sırasında 4. haftada embriyo kaudokraniyal ve lateral yönde katlanır. Sekonder vitellüs kesesinin dorsal bölümü bu katlantılar neticesinde embriyonun içine girer. Bu sekonder vitellüs kesesi ilkel gastrointestinal kanalı oluşturur. Bu ilkel gastrointestinal kanal ise ön, orta ve son barsak olarak üç bölüme

ayrılır. Faringeal barsak (farinks), ön barsağın ağızdan özefagotrekeal bileşkeye kadar olan bölümüne verilen isimdir ve baş, boyun, yüz ile birlikte timus buradan gelişir. Nöronal ektodermden kaynak alan nöral krest hücrelerinin farinks mezenşimine gelmesiyle farinks büyümeye başlar. Bu büyüme ve gelişmenin neticesinde embriyonun boyun kısmında iki taraflı kabarık olarak uzanan brankial ve faringeal arkuslar izlenir. 4 çift faringeal arkus bulunmaktadır ve iki arkus arasındaki endodermal alana cep adı verilmektedir. 5 çift de faringeal cep bulunmaktadır ve timus 3. faringeal cepten oluşmaktadır. 6. haftanın başlarında 3. faringeal cebin ventral parçasının endodermal hücreleri timusu, dorsal parçasının endodermal hücreleri ise inferior paratiroid bezi oluşturur. Timus primordiyumunun içini endoderm, dışını ise ektoderm çevrelemiştir. Farinkse timus ve paratiroid bez taslakları gevşek bağla bağlanmış olup bu bağın yavaşça kopmasıyla her iki taslak medial ve kaudal yönde embriyonel dönemin 4-7. haftalarında gerçekleştirecek oldukları göçüne başlar. İnferior paratiroid bez taslağı bu göç sırasında timustan ayrılarak tiroid bezinin dorsal yüzü boyunca uzanır. Timus bez taslakları ise toraks anteriorunda yetişkin bireydeki yerini almak üzere birleşir ve gelişimini puberteye kadar devam ettirir (12, 22-25).

2.2.2 Timus Bezinin Anatomisi

Timus lenfoid sistem organlarından biridir. Erişkinlerde süperior mediastinumda bulunur ve yaşa bağlı olarak boyutu değişkenlik gösterir. Yenidoğan döneminde ağırlığı 10-35 gram arasında olup, pubertede 50 grama ulaşır ve erişkin dönemde atrofiye uğraması neticesinde 10-15 grama kadar gerilemektedir. Parankim dokusu ise yaşla birlikte yağ ve bağ dokusuna dönüşmektedir (26). Timus lobus dekster ve sinister olmak üzere iki loptan oluşur. Bu loplara aynı büyüklükte olmayıp, gevşek yağ doku ile bağlıdırlar ve H şeklinde görünmektedir. Timus anterior komşuluğunda sternum, m. sternohyoideus, m. sternothyroideus köşesi ve trakeal fasya bulunurken, anterolateralinde ise cartilago costales ile mediastinal plevra kenarı ve lateralinde yine mediastinal plevra ile n. phrenicus, son olarak posteriorunda trakea, arcus aorta dalları, sol brachiocephalic ven ve arcus aorta komşuluğundaki fibröz perikard yer almaktadır (27, 28). Timus arteriyel kanlanması, a. thoracica interna' nın lateral ve pericardiophrenic dalları ve a. thyroidea inferior'dan gelen aa. thymicae'lar

tarafından olmaktadır. Timusun venöz drenajından ise sol v. brachiocephalica, v. thoracica interna ve v. thyroidea inferior'a açılan vv. thymicaeler sorumludur (29). Timus farklı olarak afferent lenfatik kanal içermemektedir, parankimal lenfositler efferent lenf kanallarıyla drene olmamaktadır. Lenf kanalları yalnızca kapsül ve fibröz septayı drene etmektedir (30). Timus bezinin inervasyonunda sempatik ve parasempatik lifler yer almaktadır. Sempatik lifler ggl. cervicothoracicum ve ansa subclavia'dan, parasempatik lifler ise n. vagus'tan gelmektedir. Bez kapsülünün duysunu ise n. phrenicus' tan gelen lifler almaktadır (31).

2.2.3 Timus Bezinin Histogenezi

Timus mezenşimal hücreleri, epitelyal hücrelerin çoğalıp, farklılaşarak gelişimini sağlar. Timusta epitelyal growth faktör, insülin benzeri growth faktör 1 ve 2, retinoic asit, FGF- 7 (fibroblast büyüme faktörü) ve 10, hox klas homedomain gibi düzenleyici proteinler epitel ve mezenşim arasındaki etkileşimi düzenler. Timusta kortikal ve medüller olmak üzere iki tip epitelyal hücre bulunmaktadır. Medüller epitelyal hücreler lenfositlerin olgunlaşmasında önemlidir ve bu hücrelere stromal hücreler de denir (32-35).

Epitel hücrelerin bir kısım araştırmacı endodermden, bir kısım araştırmacı ise ektodermden kaynaklandığını düşünmektedir ve geliştiği kaynak tartışma konusu olmakla birlikte son yıllarda fareler üzerinde yapılan çalışmalar endoderm kaynaklı olduğunu göstermektedir (22, 23, 35).

Faringeal mezenşimal hücrelerin bir kısmı mezodermden bir kısmı ise nöral krestten köken alırlar. Nöral krest hücreleri çeşitli organlara göç ederek gelişimlerini sağlayan, merkezi sinir sisteminde oluşan hücrelerdir ve bu hücrelerin göçünün olmaması çeşitli anomali ve malformasyonlar ile birliktelik göstermektedir. Nöral krest hücreleri embriyonun anterior posterior aks oluşuyla birlikte timus ve paratiroid bez bağ dokusunun farklılaşmasında rol oynar. Tavuk embriyoları üzerinde yapılan bir çalışmada nöral krest hücrelerinin yetersizliğinin timusta gelişim geriliğine yol açtığı gösterilmiş (22, 23, 32).

2.2.4 Timus Bezinin Gelişimi

Homebox (Hox) genleri, embriyo anterior posterior aksının ve faringeal bölgenin gelişiminde rol alan genlerdir. Lenfosit öncüllerinin timusa girmesiyle timusun faringeal endodermden ayrılması tetiklenir. T lenfositlerin timus stromasına girmesi sonucunda lenfosit ve epitel hücreleri arasında iki yönlü bir moleküler etkileşim oluşmaktadır. Bu etkileşimin moleküler sinyal iletiminde delta ailesinden Notch görev alır ve her iki hücre grubunun morfolojik ve işlevsel gelişimi için bu etkileşim önemlidir. IL 7/ IL (interlökin) reseptörleri T hücrelerinin gelişmesinde rol oynarlar. Endoderm germ tabakası ve faringeal mezenşim timusun farklılaşmasında önemlidirler (36-40). Timus lobülleri korteks ve medülla olmak üzere iki kısma ayrılmıştır ve T lenfositler timusa girdikten sonra öncelikle kortexe yerleşmektedirler. Korteks T lenfosit seçilme ve farklılaşma yeridir ve burada T lenfositlerin %95' i apoptozise uğramaktadır. Apoptozise uğrayan T lenfositler organizmanın antijenleriyle tepkimeye giren ve işe yaramayan lenfositlerdir ve apoptozise uğramadıkları takdirde otoimmün hastalıklar meydana gelmektedir. Timus lobüllerinin etrafında ağ şeklinde epitel hücreleri bulunmaktadır ve kortexteki kapsüle yakın olanları daha büyük ve özeldir. Bu epitel hücreleri sitoplazmalarında lenfosit bulunmaktadır ve hemşire hücre (nurse cell) adını almaktadırlar. Kortikal epitel hücreler ikinci, medullar epitel hücreler ise üçüncü epitel grubunu oluşturmaktadır. Kortikal epitel hücreler epitel ağını meydana getirmektedir. 'İnterdigitate' dentritik hücreler parmaklı görünümündedirler ve bu hücreler makrofajlarla birlikte medullada, özellikle korteks ve medülla kesişim bölgesinde bulunmaktadır. Burada ayrıca lenfositlerin yoğun olduğu "High Endothelial Venules" (HEV) olarak adlandırılan yapılar da bulunmaktadır. T hücre seçimi ve gelişimde önemli bir role sahip olan MHC antijenleri (majör histocompatibility complex) epitel hücreleri, dentritik hücreler ve makrofajlarda bulunmaktadır. Lenfositler kemik iliğinden köken alarak timusa gelirler ve timus korteks bölgesinden medullaya geçerken yüzey antijenlerinin değişmesi neticesinde farklılaşarak olgunlaşırlar. Bu süreçte yabancı antijenleri tanıyıp kendi antijenlerini tanımama özelliğini kazanırlar. Timusta olgunlaşmasını tamamlayan T lenfositler sonrasında kana salınırlar (12, 26).

2.2.5 Timus Bezinin Gelişim Defektleri

Di George Sendromu (Konjenital timik aplazi ve paratiroid bez yokluğu), büyük olasılıkla gebeliğin 4 ile 6. haftaları arasında maruz kalınan teratojenite ve neticesindeki moleküler sinyal yetersizliğine bağlı olarak 3. ve 4. faringeal ceplerin timus ve paratiroid bezine farklılaşmaması ile meydana gelmektedir. Di George Sendromunda (konjenital timüs aplazisinde) 22q11,2 delesyonu meydana gelmektedir (12, 22-25, 32, 37).

Aksesuar timus dokusu: timus göçü esnasında bir timus dokusunun ayrılarak embriyo boyun bölgesinde kalmasıyla karakterize anomalidir (12, 25).

Yapısal değişimler: timus şeklinde varyasyonlar görülebilmektedir. Bazen timus anterolateral iki yanında ince bir kordon ya da uzantı şeklinde görülebilmektedir (12, 25).

2.2.6 Timus Bezinin Ultrasonografik Olarak Görüntülenmesi

Fetal timusun ultrasonografik olarak ilk defa görüntülenmesi Felker ve arkadaşları tarafından 1989 yılında olmuştur (41). Fetal timus üst mediastende duktal ve aortik arkusun önünde, aksiyel plandaki görüntüde üç damar görüntüsünün önünde yer almaktadır. Fetal akciğerler arasında oval ve hipoekojen bir kitle lezyon olarak görülmektedir ve bazen de ekojenik noktalanmalar içermektedir. Uygun açıyla bakıldığında fetal akciğerler ile timus arasındaki ekojenite farkı daha net olarak ortaya konmaktadır (42). Timus esnek bir yapıya sahip olmasından dolayı komşu yapılarda basıya neden olmamaktadır (43). Fetal hareketlilik pozisyon değişikliğine neden olmakta ve görüntülemeyi zorlaştırmaktadır. Timus yerini bulmayı kolaylaştırmak için Paladini, doppler ultrasonografi ile 'T box' olarak isimlendirilen bir yöntem kullandı. İnternal mammarian arter subklavian arterin bir dalıdır ve klavikula posteriorunda toraks boyunca iner. Toraks internal yüzeyi üzerinden, sternum yanından ve üst altı kostal kartilaj arkasından inerek internal interkostal kaslara karışmaktadır. Renkli doppler ultrasonografi ile her iki internal mammarian arter görüntülenir ve belirledikleri dış sınırların arasında kalan hipoekoik alan timik

alan olarak adlandırılır. Bu yöntem kullanılarak ilk trimesterden itibaren fetal timus görüntülenebilmektedir (44).



Şekil 2. Fetal timusun ultrasonografik görünümü

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Tasarımı

Bu prospektif vaka- kontrol çalışmasında, herhangi yüksek riskli gebelik risk faktörü içermeyen 18-24. gebelik haftasında ikinci trimester anomali taraması kapsamında Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na normal gebelik takibi için başvuran tüp bebek yöntemi ile veya spontan olarak gebe kalan toplam 135 gebe kadın çalışma kapsamında değerlendirildi.

3.2 Hasta Seçimi

Araştırma grubu, gebe polikliniğine rutin gebe takibi için başvuran 18-24 hafta arasında gebe olan, herhangi bir şikâyeti olmayan, 18-35 yaş aralığında ve tüp bebek yöntemi (n=37) ile veya spontan olarak gebe kalan normal gebelerden (n = 37) oluşmaktaydı. Bütün gebelerin ilk değerlendirmede renal, hepatik ve tiroid fonksiyonları normaldi.

Araştırma grubu için dışlama kriterleri şu şekildedir:

(i) endokrinopatiler (diabetes mellitus, hiperprolaktinemi, Cushing hastalığı ve konjenital adrenal hiperplazi dahil), sistemik bir hastalık (örn., Astım), bir kollajen bozukluğu, hiperkolesterolemi, orak hücreli anemi veya neoplazm öyküsü (n=12); (ii) koroner arter hastalığı, anjina veya myokardiyal enfarktüs öyküsü ya da bilinen herhangi bir vasküler, enfeksiyöz veya enflamatuvar hastalık öyküsü olduğunu düşündüren, hipertansiyon, koroner arteritidit öyküsü ve elektrokardiyografik değişiklikler olan hastalar, maternal otoimmün hastalık (n=8); (iii) gebelik öncesi 3 ay içinde IVF işlemi için kullanılan ilaçlar harici herhangi bir ilacın (örn., insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar, oral kontraseptifler, antiandrojenler, statinler, aspirin ve kortikosteroidler) kullanımı (n=4); (iv) çoğul gebelik (n=5); (vi) mevcut sigara ve alkol kullanımı olanlar (n=8); (vii) anormal renal, hepatik ve tiroid fonksiyon testi sonuçları (n=8) ; (viii) çalışmaya katılmayı reddetme (n=2) ; (ix) Anormal fetal bulgular (fetal anomali, ense saydamlık artışı, birinci-ikinci trimester tarama testi bozukluğu) (n=3) ; (ix) normoresponder, açıklanamayan infertilite ya da erkek faktörü nedeni ile ilk tüp tedavisi (ICSI-ET) sonrası gebe kalma kriterini sağlamayan

olgular (n=11). Toplamda 61 olgu araştırma dışlama kriterleri nedeni ile araştırmaya dahil edilmemiştir.

İlk önce normoresponder olup açıklanamayan infertilite ya da erkek faktörü nedeni ile ilk tüp tedavisi (ICSI-ET) sonrası gebe kalan olgular vaka grubu için seçildi. Ardından vaka grubu ile yaş, vücut kitle indeksi, gebelik haftası uyumlu olan olgu kontrol grubu olarak seçilmiştir.

Değerlendirilen 74 olgu; araştırma onam formu imzalatıldıktan ve araştırmaya katılmak için gönüllü oldukları tesbit edildikten sonra araştırmaya kabul edildi. Tüm katılımcıların yaş, gravida, parite, vücut kitle indeksi (VKİ), başvuru sırasında sistolik ve diastolik kan basınçları, 2. trimesterde yapılan BPD (biparietal çap), AC (abdominal çevre), FL (femur uzunluk), EFW (tahmini fetal ağırlık) ölçümü verileri kaydedildi. Bu sırada ölçülen fetal timus volümleri ve gebelik haftası kaydedildi. Doğum verileri, gebelik komplikasyonları olgular gebelikleri boyunca takip edilerek kaydedildi.

3.3 Timus Ölçümü

Timus, fetal göğüs kafesinin superiorunda yer alır. Üç damar görüntüsünü (Superior Vena Cava, Aorta, Pulmoner Arter) içine alan transvers kesit alındığında; fetal sternum, üç damar görüntüsü ve fetal akciğerlerin arasında gözlenir. Ön mediastende; diğer dokulara göre hipoekojen iki loblu bir yapı olarak bulunur. Fetal timus boyutları 3 damar trakea kesitinde 2 boyutlu ve 3 boyutlu VOCAL programı ile VOCAL ölçümü yapabilen VOLUSON E-10 ultrasonografi kullanılarak tek kişi Prof. Dr. Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN tarafından değerlendirildi ve tüm ölçümler kaydedildi.

3.4 Diğer Bilgiler

Araştırma Bölgesi: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ortahisar, Trabzon, Türkiye.

Etik kurul onay: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etki Kurul Başkanlığı tarafından 08.07.2019 tarihinde 2019/205 etik kurul onayı.

Araştırma Tipi: Prospektif vaka-kontrol çalışması.

Araştırma grubu: 12 Temmuz 2019- 12 Temmuz 2020 arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Obstetri polikliniğine başvuran 18-35 yaş arası herhangi bir şikâyeti olmayan gebe olgular.

Araştırma grubu büyüklüğü: Araştırmanın planlanmasında toplamda 200 olgu (100 tüp bebek gebeliği, 100 spontan gebelik olmak üzere) sayısına ulaşılması bekleniyordu. Ancak tüm dünyayı saran COVID 19 pandemisi dolayısı ile polikliniğine başvuran olgu sayısının azalması, tüp bebek tedavisi uygulanan olgu sayısının azalması nedeni ile toplamda 74 olguya ulaşılmıştır.

Bağımlı-bağımsız değişken: Bağımlı değişken serum fetal timus boyutu, tüp bebek gebeliği olup, olmaması. Bağımsız değişkenler: kadın yaşı, gebelik haftası, doğum haftası, doğum kilosu, gebelik komplikasyonları (erken doğum, fetal büyüme bozukluğu, gebeliğin hipertansif hastalıkları), fetal kan gazı pH'ı ve fetal kord kan gazı baz açığı (BE), bebek doğum 1. ve 5. dakika APGAR skoru, yeni doğan yoğun bakım ihtiyacı.

Veri kaynakları: Anket, ultrasonografik ölçüm sonuçları.

Araştırma süresi: 12 ay (12 Temmuz 2019- 12 Temmuz 2020)

İstatistiksel yöntemler: Tüm veriler SPSS 13.0 paket programında kodlanarak girildi. Ki-kare testi ve Student-t testi ile bilgisayar ortamında istatistiksel analiz yapıldı. Tüp bebek gebeliği olan olguların verileri spontan gebelik olan gebeler ile karşılaştırıldı. *P* değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler yüzde, oran ve ortalama $\pm$ SD olarak verildi.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında toplam 74 olgu değerlendirildi. Araştırma grubunun bazı demografik ve sonografik faktörlerine göre dağılımı tablo 1 'de verilmiştir.

Tablo 1. Araştırma grubunun bazı demografik/sonografik faktörler açısından dağılımı (n=74)

Demografik/Sonografik faktörler	
Yaş (yıl)	28.01 ± 4.02
Gravida (sayı)	2.36 ± 1.40
Parite (sayı)	0.93± 0.88
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	25.16 ± 4.89
Ölçüm anında gebelik haftası	20.91 ± 1.82
EFW (g)	435.73 ± 168.91
Fetal timus volümü (cm ³)	0.975 ± 0.708
BPD (mm)	20.91 ± 1.82
FL (mm)	20.88 ± 2.07
HC (mm)	21.08 ± 2.11
AC (mm)	21.34 ± 2.23
Doğum haftası	38.40 ± 1.53
Doğum kilosu (g)	3256.82 ± 592.34
Kordon kan gazı pH	7.34 ± 0.05
Kordon kan gazı BE (mmol/L)	-1.6 ± 1.56
1. dakika APGAR skoru	7.04 ± 1.17
5. dakika APGAR skoru	8.54 ± 0.96
Fetal cinsiyet (K/E)	28/46
C/S oranı (%)	% 73 (54)

Veriler ortalama ± standart sapma veya oran/yüzde (olgu sayısı parantez içinde verilmiştir) olarak verilmiştir.

Araştırma grubunda ortalama timus volümü 0.975 ± 0.708 cm³ olarak bulunmuştur.

Araştırma grubunda tüp bebek gebelikleri ile spontan gebeliklerin demografik ve sonografik faktörler açısından karşılaştırılması tablo 2 'de verilmiştir.

Tablo 2. Araştırma grubunda tüp bebek gebelikleri ile spontan gebeliklerin demografik ve sonografik faktörler açısından karşılaştırılması

Demografik/Sonografik faktörler	Tüp bebek gebeliği grubu (n=37)	Spontan gebelik grubu (n=37)	p
Yaş (yıl)	28.62 ± 3.98	27.41 ± 4.03	0.195
Gravida (sayı)	2.32 ± 1.70	2.41 ± 1.04	0.805
Parite (sayı)	0.92 ± 0.92	0.95 ± 0.85	0.896
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	25.23 ± 5.10	25.09 ± 4.74	0.900
Ölçüm anında gebelik haftası	20.69 ± 1.84	21.13 ± 1.79	0.307
EFW (g)	406.24 ± 167.84	465.22 ± 167.03	0.134
Fetal timus volümü (cm ³)	0.444 ± 0.229	1.505 ± 0.620	<0.001
BPD (mm)	20.75 ± 2.11	21.26 ± 2.17	0.303
FL (mm)	20.63 ± 2.12	21.14 ± 2.02	0.296
HC (mm)	20.89 ± 2.12	21.27 ± 2.12	0.442
AC (mm)	21.02 ± 2.20	21.67 ± 2.25	0.218
Doğum haftası (hafta)	38.65 ± 1.37	38.23 ± 1.66	0.519
Doğum kilosu (g)	3133.75 ± 586.03	3327.14 ± 605.99	0.475
Kordon kan gazı pH	7.32 ± 0.06	7.35 ± 0.05	0.214
Kordon kan gazı BE (mmol/L)	-2.07 ± 1.15	-1.31 ± 1.74	0.284
1. dakika APGAR skoru	7.13 ± 1.36	7.00 ± 1.11	0.817
5. dakika APGAR skoru	8.50 ± 1.07	8.57 ± 0.94	0.872
Fetal cinsiyet (Erkek oranı, %)	% 51.4 (19)	% 73.0 (27)	0.093*
C/S oranı (%)	% 70.3 (26)	% 75.7 (28)	0.337*

Veriler ortalama ± standart sapma veya yüzde (olgu sayısı) olarak verilmiştir. İstatistiksel karşılaştırma için Student t testi kullanılmıştır. * Ki-kare testi kullanılmıştır.

Tüp bebek tedavisi sonrası gebe kalan olgularda, spontan gebelik olgularına göre fetal timus boyutu istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Araştırma grubunda tüp bebek gebelikleri ile spontan gebeliklerin gebelik komplikasyonları açısından karşılaştırılması tablo 3 'de verilmiştir.

Tablo 3. Araştırma grubunda tüp bebek gebelikleri ile spontan gebeliklerin gebelik komplikasyonları açısından karşılaştırılması

Gebelik komplikasyonları	Tüp bebek gebeliği grubu (n=37)	Spontan gebelik grubu (n=37)	p
Preeklampsi (%)	% 5.4 (2)	% 2.7 (1)	>0.05
Güven vermeyen fetal durum (%)	% 18.9 (7)	% 2.7 (1)	0.028
IUGR (%)	% 2.7 (1)	% 0 (0)	>0.05
Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı (%)	% 35.1 (13)	% 10.8 (4)	0.025

Veriler yüzde (olgu sayısı) olarak verilmiştir. İstatistiksel karşılaştırma için Fisher exact Ki-kare testi kullanılmıştır.

Tüp bebek tedavisi sonrası gebe kalan olgularda, spontan gebelik olgularına göre gebelik komplikasyonları istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (güven vermeyen fetal durum $p=0.028$, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı $p=0.025$). Tüp bebek tedavisi sonrası gebe kalan olgularda, spontan gebelik olgularına göre herhangi bir gebelik komplikasyonu çıkma oranı istatistiksel anlamlı olarak yüksek (sırasıyla %27,0 ve %5,4; $p=0.024$) bulunmuştur. Preeklampsi olgularının hepsi hafif preeklampsi olup, güven vermeyen fetal durum olgularında fetal kardiotokografide geç ya da değişken deselerasyon kaydedilmiştir.

5. TARTIŞMA

ICSI' da, hareketsizleştirilmiş spermatozoa içeren enjeksiyon pipeti, zona pellusida ve oolemmadan oosit merkezine doğru nazikçe yerleştirilir. Oolemmayı kırmak için negatif basınç kullanılmaktadır. ICSI güven verici sonuçlarının yanında enjeksiyon tekniği ve anormal spermatozoa enjeksiyonu embriyo kalitesini ve gelişimini etkilemektedir. Travmatik enjeksiyon sonrası sitoplazmanın fiziksel hasarı olasıdır. Oolemmanın kırılmasının sonucu olarak sitoplazmanın pipet içerisine aspirasyonu, spermatazoonun oosit sitoplazmasına iletildiğinin göstergesidir ve ne kadar özen gösterilse de bu sitoplazma aspirasyonundan kaçınılamaz. Bu durumlar neticesinde sitoplazmik yapıların zarar göreceği ve hücrel hasara yol açabileceği öngörülmektedir (45). Bu olası riskler neticesinde ICSI sonrası elde edilen zigotların öldürücü olmayan hücre hasarı ve bozulmuş embriyonel gelişime maruz kalacakları öngörülmektedir (45). Ayrıca yapılan çalışmalarda yardımcı üreme teknikleri kullanılarak gebe kalan hastalarda preeklampsi, intrauterin büyüme kısıtlılığı, anormal plasental yerleşim, düşük doğum ağırlığı gibi bazı komplikasyonların riskinde artış olduğu ortaya koyulmuştur (4, 46-49). Çalışmamızda, IVF aşamalarındaki bozulmuş bu embriyonel gelişime bağlı olarak fetal timus gelişiminin de etkileneceğini ve IVF ile elde edilen gebeliklerde spontan elde edilen gebelikler ile karşılaştırıldığında timus volüm farkı olacağını ortaya koymaya çalıştık. Bununla birlikte IVF ile gebelik elde edilen hastalarda doğal yollarla gebe kalan hastalara göre artmış komplikasyon riskini de karşılaştırarak literatür eşliğinde tartıştık.

Fetal timus ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarda; fetal timus hipoplazisinin fetal intrauterin büyüme kısıtlılığı, preterm membran rüptürüne bağlı olarak koryoamniyonit, kromozal anomali (22q 11.2 delesyonu) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (50-54). Fetal timus yaşa ve strese bağlı involüsyona duyarlı bir organdır (55, 56). Strese bağlı involüsyon, CD 4/8 çift kortikal timositlerin akut kaybı ve doğal T lenfositlerin periferdeki yokluğu ile karakterize olup, enfeksiyon, sepsis, travma, yetersiz beslenme, akut solunum sıkıntısı sendromu ve fiziksel stres gibi durumlarla ilişkilidir (55, 57). Timus korteksinde makrofaj tarafından fagosite edilen lenfositlerin karyoreksisi gerçekleşmektedir (58, 59). Strese bağlı timus involüsyonunun mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının aktivasyonunun yol açtığı kabul görmektedir (60). Akut

involüsyonun histolojik bulgularına karşılık gelen azalmış timus boyutu, enfeksiyona ve spesifik olmayan akut strese bağlı steroid aracılı bir yanıt olarak ortaya çıkmaktadır (61, 62). Timus olgunlaşan bağışıklık sistemi için oldukça önemlidir (63). Yapılan çalışmalarda büyüme kısıtlılığı olan fetüslerde timus gelişiminin bozulmasının yaşam boyu immunolojik yeterlilikteki etkisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da yapılan prospektif çalışmalar yaşamın ilerleyen zamanlardaki bağışıklık fonksiyonunun erken dönemde programlandığını göstermektedir (64). Yapılan bir araştırma sonucu da bebeklik ve çocukluk dönemindeki atopik, otoimmün ve bulaşıcı hastalıklar ile fetal yetersiz beslenme arasındaki ilişkide timusun bir aracı olduğunu düşündürmektedir (65, 66).

Daha önce timus boyutu doğal yolla gebe kalan hastalarda (67, 68), maternal diyabet (69) , romatizmal hastalığı olan gebelerde (70) araştırılmış olmakla birlikte, IVF ile gebelik elde edilen hastalarda 2018 yılında Teresa Gabriela Nau ve arkadaşlarının yaptığı çalışma dışında literatürde çalışma bulunmamaktadır. Nau ve arkadaşlarının çalışmasında IVF yöntemi ile gebe kalan olgularda fetal timus boyutu spontan gebeliklere göre anlamlı olarak daha küçük bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, çalışmamızı desteklemekle birlikte timus boyutu bu çalışmada retrospektif olarak değerlendirilmiş ve timik-torasik oranı (TT oranı) hesaplamak için anteroposterior timik ve intratorasik mediastinal çap ölçümü yapılmış (8). Çalışmamızda ise fetal timus boyutları 3 damar trakea kesitinde 2 boyutlu ve 3 boyutlu VOCAL programı ile VOCAL ölçümü yapabilen VOLUSON E-10 ultrasonografi kullanılarak tek kişi tarafından değerlendirildi ve tüm ölçümler kaydedildi.

Çalışmamızda, herhangi yüksek riskli gebelik risk faktörü içermeyen 18-24. gebelik haftasında 2. trimester anomali taraması kapsamında Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na normal gebelik takibi için başvuran tüp bebek yöntemi ile veya spontan olarak gebe kalan 135 kadın çalışma kapsamında değerlendirildi. Toplamda 61 olgu çalışma dışlama kriterleri nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Araştırma grubu, gebe polikliniğine rutin gebe takibi için başvuran 18-24 hafta arasında gebe olan, herhangi bir şikâyeti olmayan, 18-35 yaş aralığında ve tüp bebek yöntemi (n=37) ile veya spontan olarak gebe kalan normal gebelerden (n = 37) oluşmaktaydı. Bütün gebelerin ilk değerlendirmede renal, hepatik ve tiroid

fonksiyonları normaldi. Araştırma grubunda VOCAL program kullanılarak ölçülen fetal ortalama timus volümü $0.975 \pm 0.708 \text{ cm}^3$ olarak bulundu. Araştırma grubunda tüp bebek gebelikleri ve spontan gebeliklerin demografik ve sonografik özellikleri tablo 2 de karşılaştırılmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Tüp bebek tedavisi sonrasında gebe kalan olgularda, spontan gebe kalan olgulara göre fetal timus boyutu istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu. Doğal yolla gebe kalan olguların sağlıklı fetüslerinde Tangshewinsirikul ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada normal timus aralığı belirlenmiştir (71).

Araştırma grubunda tüp bebek gebelikleri ile spontan gebeliklerin gebelik komplikasyonları açısından karşılaştırılması tablo 3 te gösterilmiştir. Preeklampsi gelişimi IVF ile gebelik oluşturulan grupta daha fazla görülmüş olup iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark ortaya çıkmadı. İki grup intrauterin gelişme geriliği açısından karşılaştırıldığında da IVF ile gebelik oluşturulan grupta spontan gebelik elde edilen gruba göre intrauterin gelişme geriliği daha fazla görülmüş olup yine iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmadı. Tüp bebek tedavisi sonrasında gebe kalan olgularda spontan gebe kalan olgulara göre gebelik komplikasyonları genel olarak karşılaştırıldığında tüp bebek tedavisi sonrasında gebe kalan grupta gebelik komplikasyonları istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu. Daha önceki çalışmalarda YÜT kullanarak gebe kalanlarda preeklampsi, intrauterin büyüme kısıtlılığı, anormal plasental yerleşim, düşük doğum ağırlığı gibi komplikasyonlarda artış görüldüğü gösterilmiş olup bu sonuçlar çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir (4).

Bunun yanında preeklampsinin klinik belirtilerinin ortaya çıkmasından önce fetal timus büyümesinin azaldığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (72). Çalışmamızda ek olarak tüp bebek gebelikleri ile spontan gebeliklerden dünyaya gelen yenidoğanlar erken dönemde yoğun bakım ihtiyacı açısından da karşılaştırıldı. Tüp bebek tedavisi sonrası gebe kalan olgularda, spontan gebelik olgularına göre yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmanın bulguları tüp bebek tedavisi sonrası gebe kalan olgularda, spontan gebelik olgularına göre fetal timus boyutunun istatistiksel anlamlı olarak düşük olduğunu göstermektedir. Küçük timuslu fetüslerin belirlenmesi, klinisyenin

hastayı bu doğrultuda izleme alma, gerekirse hospitalize etme, hem küçük timus hem IVF gebelik olmasına bağlı artan gebelik komplikasyonlarını öngörerek yakın takibe almasına fırsat sağlayacaktır. Gerekli görülen hastalar hospitalize edilerek, akciğer matürasyonu için maternal kortikosteroid uygulamasına ve sonrasında takip sürecinin iyileşmesine katkıda bulunabilir. Diğer taraftan timus volümü küçük hastaların tespiti ile yenidoğan sepsisi ve RDS (respiratuar distres sendromu) için erken müdahale şansı ile perinatal mortalite ve morbiditede düşüşe olanak sağlanabilir. Timus 3 boyutlu bir organ olup literatürde timus ile yapılan çalışmalarda timus boyutu anteroposterior timik ve intratorasik mediastinal çap ölçülerek timik torasik oran ölçülerek gerçekleştirilmiş. Çalışmamızda ise timus boyutu VOCAL program kullanılarak hesaplanıp, çalışmamız prospektif olarak yürütüldü. Bu açıdan bakıldığında çalışmamızın güçlü yönleri arasında, tasarım niteliği, her sonogramın aynı kurumdaki aynı deneyimli uzman tarafından ölçülmesi ve timusun 3 boyutlu olarak gerçeğe en yakın şekliyle ölçülmesi yer almaktadır. Diğer taraftan çalışmamızın sınırlamalarından biri de örneklem sayısının azlığıdır. Tüm dünyayı saran COVID 19 pandemisi dolayısı ile polikliniğine başvuran olgu sayısının azalması, tüp bebek tedavisi uygulanan olgu sayısının azalması nedeni ile hasta sayısı planlanan seviyede toplanamadı.

6. SONUÇ

Bu çalışma, IVF gebelikler ile timus volümü arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Tüp bebek tedavisi sonrası gebe kalan olgularda, spontan gebelik olgularına göre fetal timus boyutu anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

IVF gebelik olgularında, spontan gebelere göre gebelik komplikasyonlarının artmış olması ve fetal timus volümü anlamlı olarak düşük olması nedeniyle IVF' li olgularda fetal timus büyüklüğü ölçümünün antenatal fetal sürveyansı ve yenidoğan yönetimini iyileştirebileceği sonucuna vardık. Ancak hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle bu hipotezin desteklenmesi için daha geniş serili çalışmalara gereksinim olduğu kanaatine vardık.

Çalışmamızda IVF gebeliklerdeki ortalama fetal timus boyutunun spontan gebeliklerdeki fetal timusun yaklaşık üçte biri boyutunda olduğu görülmüştür. IVF yöntemi ile elde edilen gebeliklerde fetüsün timus boyutu etkilenmektedir. Gelecekte IVF yönteminin timus boyutunu etkileyerek timus işlevleri üzerine etkisi olup olmadığını araştıracak çalışmalar yapılmasını önermekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Halliday JL, Ukoumunne OC, Baker HG, Breheny S, Jaques AM, Garrett C, et al. Increased risk of blastogenesis birth defects, arising in the first 4 weeks of pregnancy, after assisted reproductive technologies. *Human reproduction*. 2010;25(1):59-65.
2. ICfMART, de Mouzon J, Lancaster P, Nygren KG, Sullivan E, Zegers-Hochschild F, et al. World collaborative report on assisted reproductive technology, 2002. *Human Reproduction*. 2009;24(9):2310-20.
3. Kissin DM, Jamieson DJ, Barfield WD. Monitoring health outcomes of assisted reproductive technology. *The New England journal of medicine*. 2014;371(1):91.
4. Fauser B, Devroey P, Diedrich K, Balaban B, Bonduelle M, Delemarre-Van De Waal H, et al. Health outcomes of children born after IVF/ICSI: a review of current expert opinion and literature. *Reproductive biomedicine online*. 2014;28(2):162-82.
5. Sciaky-Tamir Y, HersHKovitz R, Mazor M, Shelef I, Erez O. The use of imaging technology in the assessment of the fetal inflammatory response syndrome—imaging of the fetal thymus. *Prenatal diagnosis*. 2015;35(5):413-9.
6. Gordon J, Manley NR. Mechanisms of thymus organogenesis and morphogenesis. *Development*. 2011;138(18):3865-78.
7. Jeppesen D, Hasselbalch H, Nielsen S, Sørensen T, Ersbøll A, Valerius N, et al. Thymic size in preterm neonates: a sonographic study. *Acta Paediatrica*. 2003;92(7):817-22.
8. Nau TG, de Murcia KO, Möllers M, Braun J, Abhari RE, Steinhard J, et al. Foetal thymus size in pregnancies after assisted reproductive technologies. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2018;298(2):329-36.

9. Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham GF. Williams Jinekoloji. Gökhan Y, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015.
10. Choe J, Archer JS, Shanks AL. In vitro fertilization. StatPearls [Internet]. 2020.
11. Klonoff-Cohen H. Female and male lifestyle habits and IVF: what is known and unknown. Human reproduction update. 2005;11(2):180-204.
12. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The Developing Human-E-Book: Clinically Oriented Embryology: Elsevier Health Sciences; 2018.
13. Chandra A, Copen CE, Stephen EH. Infertility service use in the United States: data from the National Survey of Family Growth, 1982-2010: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and ...; 2014.
14. Von Wolff M, Haaf T. In Vitro fertilization technology and child health: risks, mechanisms and possible consequences. Deutsches Ärzteblatt International. 2020;117(3):23.
15. Kwan I, Wang R, Pearce E, Bhattacharya S. Pain relief for women undergoing oocyte retrieval for assisted reproduction. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018(5).
16. Huang Z, Li J, Wang L, Yan J, Shi Y, Li S. Brief co-incubation of sperm and oocytes for in vitro fertilization techniques. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013(4).
17. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. The Lancet. 1992;340(8810):17-8.
18. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. The Lancet. 1978;312(8085):366.

19. El-Chaar D, Yang Q, Gao J, Bottomley J, Leader A, Wen SW, et al. Risk of birth defects increased in pregnancies conceived by assisted human reproduction. *Fertility and sterility*. 2009;92(5):1557-61.
20. Reddy UM, Wapner RJ, Rebar RW, Tasca RJ. Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstetrics & Gynecology*. 2007;109(4):967-77.
21. Thapa P, Farber DL. The role of the thymus in the immune response. *Thoracic surgery clinics*. 2019;29(2):123-31.
22. Blackburn CC, Manley NR. Developing a new paradigm for thymus organogenesis. *Nature Reviews Immunology*. 2004;4(4):278-89.
23. Gordon J, Wilson VA, Blair NF, Sheridan J, Farley A, Wilson L, et al. Functional evidence for a single endodermal origin for the thymic epithelium. *Nature immunology*. 2004;5(5):546-53.
24. Le Douarin N, Corbel C, Martin C, Coltey M, Salaun J, editors. Induction of tolerance by embryonic thymic epithelial grafts in birds and mammals. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*; 1989: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
25. Sadler TW. *Langman's medical embryology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
26. Junqueira L, Carneiro J. *Temel Histoloji*. (Çeviri: Y. Aytekin, S. Solakoğlu). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2006:273-8.
27. Williams PL, Bannister L, Berry M. *Gray's Anatomy*, thirty-eight edition. Churchill Living stone, New York. 1995.
28. Çelik A, Kutlay H. Timus'un Cerrahi Hastalıkları. *Toraks Cerrahisi Bülteni*. 2011:91-102.

29. Shields TW, Locicero J, Ponn RB. Thymic Tumors. General thoracic surgery 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
30. Standring S, Ellis H, Healy J. Gray's Anatomy thirty ninth ed. Churchill Livingstone, London. 2005:980-4.
31. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 1. cilt, 4. baskı. Ankara, Türkiye, Güneş Kitabevi. 2006.
32. Holländer G, Gill J, Zuklys S, Iwanami N, Liu C, Takahama Y. Cellular and molecular events during early thymus development. Immunological reviews. 2006;209(1):28-46.
33. Lee D, Prowse DM, Brissette JL. Association between MousenudeGene Expression and the Initiation of Epithelial Terminal Differentiation. Developmental biology. 1999;208(2):362-74.
34. Nehls M, Kyewski B, Messerle M, Waldschütz R, Schüddekopf K, Smith AJ, et al. Two genetically separable steps in the differentiation of thymic epithelium. Science. 1996;272(5263):886-9.
35. Taghon T, Rothenberg EV, editors. Molecular mechanisms that control mouse and human TCR- $\alpha\beta$ and TCR- $\gamma\delta$ T cell development. Seminars in immunopathology; 2008: Springer.
36. Ataliotis P, Ivins S, Mohun TJ, Scambler PJ. XTbx1 is a transcriptional activator involved in head and pharyngeal arch development in *Xenopus laevis*. Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists. 2005;232(4):979-91.
37. Chisaka O, Capecchi MR. Regionally restricted developmental defects resulting from targeted disruption of the mouse homeobox gene *hox-1.5*. Nature. 1991;350(6318):473-9.

38. Gavalas A, Studer M, Lumsden A, Rijli FM, Krumlauf R, Chambon P. Hoxa1 and Hoxb1 synergize in patterning the hindbrain, cranial nerves and second pharyngeal arch. *Development*. 1998;125(6):1123-36.
39. Mace KA, Hansen SL, Myers C, Young DM, Boudreau N. HOXA3 induces cell migration in endothelial and epithelial cells promoting angiogenesis and wound repair. *Journal of cell science*. 2005;118(12):2567-77.
40. Su D-m, Manley NR. Hoxa3 and pax1 transcription factors regulate the ability of fetal thymic epithelial cells to promote thymocyte development. *The Journal of Immunology*. 2000;164(11):5753-60.
41. Felker R, Cartier M, Emerson D, Brown D. Ultrasound of the fetal thymus. *Journal of ultrasound in medicine*. 1989;8(12):669-73.
42. Chaoui R, Yagel S, Silverman N, Gembruch U. The examination of the normal fetal heart using twodimensional echocardiography. New York: Lippincott; 2002.
43. Kizilcan M, Bilaloglu P, Tamac N. Changes in normal thymus size during infancy: sonographic evaluation. *European Radiology*. 1995;5(1):55-9.
44. Paladini D. How to identify the thymus in the fetus: the thy-box. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011;37(4):488.
45. Dumoulin JC, Coonen E, Bras M, Bergers-Janssen JM, Ignoul-Vanvuchelen RC, van Wissen LC, et al. Embryo development and chromosomal anomalies after ICSI: effect of the injection procedure. *Human Reproduction*. 2001;16(2):306-12.
46. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(10):725-30.
47. Bloise E, Feuer SK, Rinaudo PF. Comparative intrauterine development and placental function of ART concepti: implications for human reproductive

- medicine and animal breeding. Human reproduction update. 2014;20(6):822-39.
48. Royster IV GD, Krishnamoorthy K, Csokmay JM, Yauger BJ, Chason RJ, DeCherney AH, et al. Are intracytoplasmic sperm injection and high serum estradiol compounding risk factors for adverse obstetric outcomes in assisted reproductive technology? Fertility and sterility. 2016;106(2):363-70. e3.
 49. Choux C, Carmignac V, Bruno C, Sagot P, Vaiman D, Fauque P. The placenta: phenotypic and epigenetic modifications induced by Assisted Reproductive Technologies throughout pregnancy. Clinical epigenetics. 2015;7(1):1-20.
 50. Cromi A, Ghezzi F, Raffaelli R, Bergamini V, Siesto G, Bolis P. Ultrasonographic measurement of thymus size in IUGR fetuses: a marker of the fetal immunoendocrine response to malnutrition. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2009;33(4):421-6.
 51. El Haieg D, Zidan A, El Nemr M. The relationship between sonographic fetal thymus size and the components of the systemic fetal inflammatory response syndrome in women with preterm prelabour rupture of membranes. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2008;115(7):836-41.
 52. Musilova I, Hornychova H, Kostal M, Jacobsson B, Kacerovsky M. Ultrasound measurement of the transverse diameter of the fetal thymus in pregnancies complicated by the preterm prelabor rupture of membranes. Journal of Clinical Ultrasound. 2013;41(5):283-9.
 53. Yinon Y, Zalel Y, Weisz B, Mazaki-Tovi S, Sivan E, Schiff E, et al. Fetal thymus size as a predictor of chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2007;29(6):639-43.

54. Chaoui R, Heling KS, Sarut Lopez A, Thiel G, Karl K. The thymic–thoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2011;37(4):397-403.
55. Gruver AL, Sempowski GD. Cytokines, leptin, and stress-induced thymic atrophy. *Journal of leukocyte biology*. 2008;84(4):915-23.
56. Taub DD, Longo DL. Insights into thymic aging and regeneration. *Immunological reviews*. 2005;205(1):72-93.
57. Concordet J-p, Ferry A. Physiological programmed cell death in thymocytes is induced by physical stress (exercise). *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1993;265(3):C626-C9.
58. Toti P, De Felice C, Stumpo M, Schürfeld K, Di Leo L, Vatti R, et al. Acute thymic involution in fetuses and neonates with chorioamnionitis. *Human pathology*. 2000;31(9):1121-8.
59. Van Baarlen J, Schuurman H-J, Reitsma R, Huber J. Acute thymus involution during infancy and childhood: immunohistology of the thymus and peripheral lymphoid tissues after acute illness. *Pediatric pathology*. 1989;9(3):261-75.
60. Jondal M, Pazirandeh A, Okret S. Different roles for glucocorticoids in thymocyte homeostasis? *Trends in immunology*. 2004;25(11):595-600.
61. Damjanov I, Linder J. *Anderson's Pathology-Vol 1*. 1996.
62. De Felice C, Toti P, Santopietro R, Stumpo M, Pecciarini L, Bagnoli F. Small thymus in very low birth weight infants born to mothers with subclinical chorioamnionitis. *The Journal of pediatrics*. 1999;135(3):384-6.
63. Sternberg SS. *Histology for pathologists. Serous membranes*. 1992:499-514.

64. McDade TW, Beck MA, Kuzawa CW, Adair LS. Prenatal undernutrition and postnatal growth are associated with adolescent thymic function. *The Journal of nutrition*. 2001;131(4):1225-31.
65. Ferguson AC. Prolonged impairment of cellular immunity in children with intrauterine growth retardation. *The Journal of pediatrics*. 1978;93(1):52-6.
66. Godfrey K, Barker D, Osmond C. Disproportionate fetal growth and raised IgE concentration in adult life. *Clinical & Experimental Allergy*. 1994;24(7):641-8.
67. Borgelt JM, Möllers M, Falkenberg MK, Amler S, Klockenbusch W, Schmitz R. Assessment of first-trimester thymus size and correlation with maternal diseases and fetal outcome. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2016;95(2):210-6.
68. Zalel Y, Gamzu R, Mashiach S, Achiron R. The development of the fetal thymus: an in utero sonographic evaluation. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*. 2002;22(2):114-7.
69. Dörnemann R, Koch R, Möllmann U, Falkenberg MK, Möllers M, Klockenbusch W, et al. Fetal thymus size in pregnant women with diabetic diseases. *Journal of perinatal medicine*. 2017;45(5):595-601.
70. Warby A-C, Amler S, Jacobi AM, Hammer K, Möllmann U, Falkenberg MK, et al. Imaging of fetal thymus in pregnant women with rheumatic diseases. *Journal of perinatal medicine*. 2014;42(5):635-9.
71. Tangshewinsirikul C, Panburana P. Sonographic measurement of fetal thymus size in uncomplicated singleton pregnancies. *Journal of clinical ultrasound*. 2017;45(3):150-9.
72. Eviston DP, Quinton AE, Benzie RJ, Peek MJ, Martin A, Nanan RK. Impaired fetal thymic growth precedes clinical preeclampsia: a case-control study. *Journal of reproductive immunology*. 2012;94(2):183-9.

8.EKLER

Ek 1: Hasta Anket Formu

"18-24 HAFTA ARASI İN-VİTRO FERTİLİZASYON (IVF) GEBELER İLE AYNI HAFTA SPONTAN GEBELERİN FETAL TIMUS VOLUMU AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI" ADLI ÇALIŞMANIN HASTA ANKET FORMU

AD, SOYAD:			YAŞ:
GRAVİDA:	PARİTE:	YAŞAYAN:	GEBELİK ŞEKLİ: SPONTAN / IVF
KİLO:	BOY:	VKI:	
SİSTEMİK HASTALIK:			TIMUS VOLUMU:
2 LI TEST:		AYRINTILI USG:	
3 LI TEST:		OGTT:	
BPD:	HC:	AC:	FL:

Ek 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

LÜTFEN BU FORMU DİKKATLİCE OKUMAK İÇİN ZAMAN AYIRINIZ

KTÜ Farabi Hastanesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından yürütülen **"18-24 hafta arası in-vitro fertilizasyon (IVF) gebeler ile aynı hafta spontan gebelerin fetal timüs volümü açısından karşılaştırılması"** başlıklı araştırmaya dahil edileceksiniz. Bu araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz açısından bu form düzenlenmiştir ve tarafınıza bir örneği teslim edilecektir. Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir zamanda ya da aşamada çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Bu formdan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

KTÜ Tüp bebek ile oluşan gebelikler ile normal yolla oluşan gebeliklerdeki bebeklerin timusları (bağışıklık organı) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastaneye başvurduğunuzda araştırma için size herhangi bir tedavi yöntemi uygulanmayacaktır. Bu çalışmada herhangi girişimsel bir işlem uygulanmayacak olup ayrıntılı ultrasonografi yapılırken bebek timusu değerlendirilecektir.

Ayrıntılı ultrasonografi; acısız ve karnınıza sürülen kaygan jel ile girişimsel olmayan bir ölçüm yapılmaktadır. Bebeğiniz ve siz herhangi bir radyasyona maruz kalmayacaksınız.

Ayrıntılı ultrasonografi gebelik takiplerinde son adet tarihine göre 18 Hafta ile 23 hafta 6 gün arasında rutin olarak yapılmaktadır ve çalışma için ekstra girişimsel bir işlem söz konusu değildir.

Araştırmada sizin için hedeflenen herhangi bir klinik yarar bulunmamaktadır. Ancak fetal organlarda bir anomali olması halinde tedaviye başlama açısından fayda sağlayacaktır. Araştırma süresince sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda bu durum size ve yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

Yapılacak her türlü tetkik, muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum ya da kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu araştırmada yer almanız durumunda araştırma ile alakalı olarak tarafınıza hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileri gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile sizin kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir.

Araştırmanın süresi 24 ay olarak belirlenmiştir. Tahmini gönüllü sayısı 50 olarak planlanmıştır. Gönüllülerden elde edilecek veriler erken doğum ile fetüs timüs ölçümü arasındaki ilişkiyi değerlendirmemizde yardımcı olacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILIM ONAMI:

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

“18-24 hafta arası in-vitro fertilizasyon (IVF) gebeler ile aynı hafta spontan gebelerin fetal timüs volümü açısından karşılaştırılması” araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (fetal ölçümler, muayene bilgileri, laboratuvar verileri vb.) ;

() Bu çalışmaya gönüllü olarak katılıyorum ve sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum

() Bu çalışmaya gönüllü olarak katılıyorum ve bu çalışmadan elde edilen tüm bilgilerin ileride yapılacak çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.

Tarih:

Doktorunuzun adı ve soyadı : Dr. Nurgül Selin KAYA

Telefon : 0462 377 54 88

: Prof. Dr. Emine Seda G. GÜVEN

Gönüllünün:

Adı Soyadı:

İmza:

Tarih:

Tanıklık edenin :

Adı Soyadı:

İmza:

Tarih:

Sorumlu araştırmacı : Prof. Dr. Emine Seda G. GÜVEN