



T.C.

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**YARDIMCI ÜREME TEDAVİSİ İLE ELDE EDİLEN
GEBELİKLERDE TAZE VE DONDURULMUŞ EMBRİYO
TRANSFERİNİN MATERNAL VE PERİNATAL SONUÇLARA
ETKİSİ**

TUĞÇE ÇIRACI

UZMANLIK TEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. ARIF SERHAN CEVRİOĞLU

2023-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**YARDIMCI ÜREME TEDAVİSİ İLE ELDE EDİLEN
GEBELİKLERDE TAZE VE DONDURULMUŞ EMBRİYO
TRANSFERİNİN MATERNAL VE PERİNATAL SONUÇLARA
ETKİSİ**

TUĞÇE ÇIRACI
UZMANLIK TEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. ARIF SERHAN CEVRİOĞLU

2023-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Program türü :Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı :Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Tez Sahibi :Tuğçe Çıracı

Sınav Tarihi : **Saat:**

Tez Başlığı : Yardımcı Üreme Tedavisi İle Elde Edilen Gebeliklerde Taze ve Dondurulmuş Embriyo Transferinin Maternal ve Perinatal Sonuçlara Etkisi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)	Prof. Dr. Arif Serhan Cevrioğlu		
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez .././2023 tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.././2023

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 11/01/2023 tarih ve 216290 sayılı onay olarak hazırlanmıştır.

Tarih:

.../.../...

Tuğçe ÇIRACI

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım, tez yazım aşamasında danışmanlık yapan Prof. Dr. Arif Serhan Cevrioğlu'na, çalışma isteği hiç sönmeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Selçuk Özden'e, her daim bilgilerimize yenisini ekleyen Prof. Dr. Nermin Akdemir'e, hocalığının yanı sıra bana abilik yapan Prof. Dr. Mehmet Sühha Bostancı'ya, bize akademik nosyon katan Doç. Dr. Hilal Uslu Yuvacı'ya ve yıllar sonra bile her vakamda saygı ile anacağım Dr. Öğretim Üyesi Osman Köse'ye teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince ve tez yazım aşamamda beni yönlendiren kıdemlim Dr. Emrullah Sezer'e, veri toplama aşamasında bana yardım eden SEAH ÜYTE sekreter ve ebelerine, asistanlık eğitimim süresinde bilgilerini benimle paylaşan birlikte yeni tecrübeler kazandığım uzman abi ve ablalarım, asistan arkadaşlarıma, klinik ebe, hemşire, sekreter ve personellerine teşekkür ederim.

Eğitim-öğretim hayatım boyunca her daim yanımda olan beni destekleyen anneme, babama, kardeşime ve eşime teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Tuğçe ÇIRACI

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İnfertilite	2
2.2 İnfertil Çifte Yaklaşım.....	2
2.3. Kadın İnfertilitesi	4
2.3.1. Fizik muayene.....	5
2.3.2. Laboratuvar tetkikleri	5
2.3.3. Görüntüleme teknikleri	7
2.4. Erkek İnfertilitesi.....	8
2.5. Yardımcı Üreme Teknikleri Endikasyonları	8
2.5.1. Ovulatuvar bozukluklar	8
2.5.2. Tubal patolojiler.....	9
2.5.3. Düşük overyan rezerv (DOR).....	9
2.5.4. Endometriozis	10
2.5.5. Açıklanamayan infertilite	11
2.6. Yardımcı Üreme Teknikleri Tedavi Protokolleri	12
2.6.1. Doğal siklus	12
2.6.2. GnRH analogları ile KOH	12
2.6.2.1. GnRH agonistleri ile standart long protokol	12
2.6.2.2. Oral kontraseptifler ile kombine long protokol.....	14
2.6.2.3. GnRH agonistleri ile ultra long protokol	14
2.6.2.4. GnRH agonistleri ile short protokoller.....	14

2.6.2.5. GnRH agonistleri ile mikrodoz protokolü	14
2.6.4.6. GnRH antagonistleri ile KOH.....	15
2.7. Monitörizasyon ve Ovulasyonun Tetiklenmesi.....	16
2.8. Oosit Pick-up.....	17
2.9. Fertilizasyon	18
2.10. Embriyo Transferi	18
2.11. Dondurulmuş Embriyo Transferi	19
2.12. Luteal Faz Desteği.....	19
2.13. Preimplantasyon Genetik Test (PGT)	20
2.14. YÜT ve Gebelik	21
2.14.1. Fetal sonuçlar.....	21
2.14.2. Maternal sonuçlar	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	41
6. KAYNAKLAR	52
7. EK	63
7.1. EK-1	63
ÖZGEÇMİŞ	64

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

AFC	: Antral folikül sayımı
AGA	: Doğum ağırlığı gebelik yaşına uygun/Appropriate for gestational age
AMH	: Anti Müllarian Hormon
BMI	: Beden kitle indeksi
CCCT	: Klomifen Sitrat Challenge Test
C/S	: Sezaryen
DM	: Diyabetes mellitus
E ₂	: Östrodiol
FET	: Dondurulmuş çözölmüş embriyo transferi / Frozen embriyo transferi
GDM	: Gestasyonel diyabetes mellitus
hCG	: Human Koryonik Gonadotropin
HSG	: Histerosalpingografi
HT	: Hipertansiyon
HY	: Hormonal yöntem
ICSI	: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
IL	: İnterlökin
IUI	:İntra uterin inseminasyon
IVF	: In vitro fertilizasyon
KOH	: Kontrollü overyan hiperstimulasyon
KOK	: Kombine oral kontraseptif
LBW	: Düşük doğum ağırlığı
LGA	: Doğum ağırlığı gebelik yaşına göre büyük/ Large for gestational age
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
OHSS	: Overyan hiperstimülasyon sendromu
OPU	: Oosit toplama - Oosit pick up
PGT	: Preimplantasyon genetik test
PIH	: Gebeliğe bağlı hipertansiyon hastalıkları
PKOS	: Polikistik over sendromu
POR	: Zayıf overyan yanıt

POY	: Premature overyan yetmezlik
PPROM	: Prematür preterm membran rüptürü
SAT	: Son adet tarihi
SERM	: Seçici östrojen reseptör modülatörü
SGA	: Doğum ağırlığı gebelik yaşına göre düşük/ Small for gestational age
SIS	: Salin infüzyon sonografisi
TET	: Taze embriyo transferi
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
USG	: Ultrasonografi
VLBW	: Çok düşük doğum ağırlığı
YDYBÜ	: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi
YÜT/ART	: Yardımcı üreme teknikleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Folikülogenezde AMH, östriol, inhibin-B salgı zamanlaması	6
Şekil 2.2. Endometriozis evrelemesi	10
Şekil 2.3. Standart long protokol	13
Şekil 2.4. GnRH antagonist protokolleri	15
Şekil 4.1. Annelerin yaş dağılımının histogram grafiği.....	28
Şekil 4.2. Tekil ve ikiz bebeklerin ağırlık dağılımı	35



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. İnfertil hasta anamnezi	3
Tablo 4.1. Yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebelik sayıları	27
Tablo 4.2. TET ve FET yapılan grupların bazı özellikleri	29
Tablo 4.3. TET ve FET yapılan grupların demografik özellikleri	30
Tablo 4.4. TET ve FET yapılan grupların obstetrik bilgileri	31
Tablo 4.5. Tekil gebeliklerdeki luteal faz desteği	31
Tablo 4.6. İkiz gebeliklerdeki luteal faz desteği.....	32
Tablo 4.7. Tekil gebeliklere ait doğum bilgileri.....	33
Tablo 4.8. İkiz gebeliklere ait doğum bilgileri.....	34
Tablo 4.9. Sezaryen endikasyonları	35
Tablo 4.10. Tekil gebeliklerde görülen maternal gebelik komplikasyonları.....	36
Tablo 4.11. İkiz gebeliklerde görülen maternal gebelik komplikasyonları.....	37
Tablo 4.12. Tekil gebeliklerin doğum sonrası YBÜ yatış durumları	38
Tablo 4.13. Tekil bebeklerin YBÜ yatış nedenleri	38
Tablo 4.14. İkiz gebeliklerin doğum sonrası YBÜ yatış durumları	39
Tablo 4.15. İkiz bebeklerin YBÜ yatış nedenleri.....	39
Tablo 4.16. PCOS hastaların tedavi ve sonuçları	40

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Taze embriyo transferi (TET) ve frozen (dondurulmuş) embriyo transferi (FET) sonrasında oluşan IVF gebeliklerinde, farklı embriyo transfer (ET) yönteminin maternal ve perinatal sonuçlara etkisini göstermeyi planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Nisan 2017 - Mart 2022 tarihleri arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Teknikler Merkezi'nde ET'i yapılan 1506 hastanın dosyası tarandı. Canlı doğum yapan 147 hastanın 136'sı çalışmaya dahil edilerek TET ve FET yapılmasına göre iki grup oluşturuldu. FET sikluslarında endometrial hazırlık için estrogen ve sonrasında estrogene progesteronun eklendiği hormonal yöntem (HY) kullanıldı. Her iki gruptaki kadınların gebelik ve doğum sonrası 6 aylık postpartum izlemdeki verileri kaydedildi. Gruplar maternal, fetal ve yenidoğan bebeklerin perinatal sonuçları yönünden karşılaştırıldı.

BULGULAR: Gruplar yaş, beden kitle indeksleri, infertilite nedenleri ve ek hastalıkları yönünden benzerdi. Hastaların % 45,3'üne TET, %54,7'sine FET yapıldı. Biyokimyasal gebelik pozitiflikleri %19,21'e %17,71 olarak ve canlı doğum oranları %10,41'e %9,22 olarak benzer sonuçlandı ($p= 0,457$; $p= 0,721$). Her iki grupta çoğul gebelik oranları benzerdi. Gebelik gün sayısı, preterm doğum, doğum ağırlığı, bebek cinsiyetleri yönünden TET ve FET grupları arasında fark yokken, doğum ağırlığı gebelik yaşına göre büyük (LGA) bebek oranının FET grubunda daha fazla olduğu görüldü ($p=0,038$). FET yapılan grupta gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar (PIH)'ın görece daha fazla görüldü ($p= 0,097$). FET sonrası doğan bebeklerde yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YDYBÜ) yatış oranı daha yüksekti ($p= 0,022$).

SONUÇ: IVF tedavisinde HY ile endometrial hazırlık sonrasında FET yapılmasını takiben oluşan gebeliklerde, TET gebeliklerine göre PIH, LGA fetüs ve YDYBÜ'ne yatış risklerinin daha fazla olabileceği belirlendi. Konu hakkında daha sağlıklı değerlendirme yapabilmesi için TET, HY sonrası FET ve doğal sıklusta FET uygulanan kadınlarda yapılmış geniş serili olgu gruplarının verilerinin karşılaştırıldığı prospektif, randomize, kontrollü araştırma sonuçlarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Dondurulmuş embriyo transferi, in-vitro fertilizasyon, maternal sonuçlar, perinatal sonuçlar, taze embriyo transferi.

ABSTRACT

THE EFFECT OF FRESH AND FROZEN EMBRYO TRANSFER ON MATERNAL AND PERINATAL RESULTS IN PREGNANCY BY ASSISTED REPRODUCTIVE THERAPY

INTRODUCTION AND AIM: We planned to show the effect of different embryo transfer (ET) methods on maternal and perinatal outcomes in IVF pregnancies after fresh embryo transfer (TET) and frozen embryo transfer (FET).

MATERIAL AND METHODS: The files of 1506 patients who underwent ET at Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Center for Assisted Reproductive Techniques between April 2017 and March 2022 were scanned. 136 of 147 patients who gave live birth were included in the study and two groups were formed according to TET and FET. For endometrial preparation in FET cycles, estrogen and then hormonal method (HY) in which progesterone is added to estrogen was used. The data of the women in both groups during the 6-month postpartum follow-up after pregnancy and delivery were recorded. The groups were compared in terms of maternal, fetal and perinatal outcomes of newborn babies.

RESULTS: The groups were similar in terms of age, body mass index, causes of infertility and comorbidities. TET was performed in 45,3% of the patients and FET was performed in 54,7% of the patients. Biochemical pregnancy positivity was 19,21% vs. 17,71%, and live birth rates were similar as 10,41% vs. 9,22% ($p=0,457$; $p=0,721$). Multiple pregnancy rates were similar in both groups. While there was no difference between the TET and FET groups in terms of days of gestation, preterm birth, birth weight, and baby gender, the rate of babies with a large for gestational age (LGA) was higher in the FET group ($p=0,038$). Pregnancy induced hypertension (PIH) were relatively higher in the FET group ($p=0,097$). The rate of hospitalization in the neonatal intensive care unit (NICU) was higher in babies born after FET ($p=0,022$).

CONCLUSION: It was determined that the risks of PIH, LGA fetus and hospitalization to the NICU may be higher in pregnancies following FET after endometrial preparation with HY in IVF treatment, compared to TET pregnancies. Prospective, randomized, controlled research results are needed to compare the data of large-series case groups in women who underwent TET, FET after HY, and FET in the natural cycle in order to make a healthier assessment on the subject.

Keywords: Fresh embryo transfer, frozen embryo transfer, in-vitro fertilization, maternal outcomes, perinatal outcomes.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, çiftlerin korunmadan haftada 2-3 kez düzenli cinsel ilişkiye rağmen 35 yaşından genç kadınlarda 1 yılda, 35 yaşından fazla kadınlarda 6 aydan fazla gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır. Dünya sağlık örgütü verilerine göre dünya çapında 48 milyon çift, 186 milyon kişi infertildir. Dünya genelinde %10-15 oranında çift infertiliteden etkilenmektedir. İnfertilitenin nedenleri %40-50 kadına ait nedenler olabileceği gibi %30-40 erkeğe ait nedenler olabilirken %10-15 lik bir popülasyonda infertilitenin nedeni açıklanamamaktadır. Bu oran ve infertilite nedenleri toplumdan topluma farklılık göstermektedir.

Dünyada ilk IVF ile elde edilen gebelik sonrası canlı doğum 1978 de bildirilmiştir. Bu infertil hastalar için büyük bir umut kaynağı olmuştur. Dondurulmuş embriyo transferi sonrası ise elde edilen gebelik sonrası canlı doğum ise 1984 yılında Zeilmaker ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Embriyo kriyoprezervasyon tekniklerinin gelişmesi, kullanımının yaygınlaşması, sonuçlarının iyi olması dondurulmuş siklusların taze sikluslara göre daha çok tercih edilmesine hatta ‘freze all’ yaklaşımının gelişmesine neden olmuştur (Sha ve ark., 2018).

Günümüzde artan teknoloji, değişen çevre şartları ve yaşam standartları infertilite tedavisinde yardımcı üreme teknikleri (YÜT) kullanımını ve buna bağlı olarak YÜT gebeliklerini artırmıştır. 1978’den bu yana 5 milyondan fazla IVF gebeliği dünyaya gelmiştir. Gelişmiş ülkelerde gebeliklerin %1,5-5,9’u YÜT ile elde edilen gebeliklerdir(Evansve ark., 2014). YÜT gebeliklerinin artması tedavi protokolleri, gebelik seyirleri ve gebelik sonuçları açısından değerlendirme ve çalışmalar yapmaya itmiştir. Literatürde tedavi protokolleri, bu protokollerin gebelik seyrine etkileri, maternal ve fetal sonuçları değerlendirmek üzere yapılmış birçok çalışma vardır. Bu çalışmada kliniğimizde YÜT ile elde ettiğimiz gebeliklerdeki taze veya dondurulmuş embriyo transferinin maternal ve perinatal sonuçlar ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite

İnfertilite, çiftlerin korunmadan haftada 2-3 kez düzenli cinsel ilişkiye rağmen 35 yaşından genç kadınlarda 1 yılda, 35 yaşından fazla kadınlarda 6 aydan fazla gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2013). Dünya Sağlık Örgütü 2020 verilerine göre dünya çapında 48 milyon çift, 186 milyon kişi infertildir.

İnfertilitenin nedenleri %40-50 kadına ait nedenler olabileceği gibi %30-40 erkeğe ait nedenler olabilirken çiftlerin %20-25'inde hem erkek hem kadına ait nedenler beraber izlenir. %10-15 lik bir populasyonda ise infertilitenin nedeni açıklanamamaktadır (Yumru ve Öndeş, 2011). Bu oranlar ve infertilite nedenleri toplumdan topluma farklılık göstermektedir.

2.2 İnfertil Çifte Yaklaşım

NICE 2013 klavuzunda infertil çiftin araştırma ve tedavi kararı iki tarafı da etkilediği için birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu durumun çiftlerdeki stresi arttıracığı, çiftlerin ilişkilerini ve cinsel yaşamlarını negatif yönde etkileyebileceği göz ardı edilmemelidir.

Çiftler öncelikle yaş, geçmiş gebelik öyküsü, infertilite süresi, menstrual siklus düzeni, koitus sıklığı, dismenore, disparoni, galaktore, hirsütizm semptom varlığı, mevcut olan sistemik ek hastalıklar, aile öyküsü, geçirilmiş operasyon öyküsü, alkol sigara kullanımı ve meslek açısından sorgulanmalıdır. İnfertil hasta anamnezi tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Sigara, aşırı kafein ve alkol tüketimi, obezite gibi yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin fertilitate üzerine etkisi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Tablo 2.1. İnfertil hasta anamnezi (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2021'den kullanılmıştır.)

Fertilite Öyküsü	<ul style="list-style-type: none">• Fertilite süresi• Koitus sıklığı• Cinsel işlev bozukluğu (erektil disfonksiyon, vajinismus, disparoni, libido azalması...)
Jinekolojik Öykü	<ul style="list-style-type: none">• Mens düzeni (menarş yaşı, siklus süresi, kanama miktarı, dismenore varlığı...)• Pap smear – HPV testi• Cinsel yolla bulaşan hastalık, pelvik inflamatuvar hastalık varlığı• Kronik pelvik ağrı, disparoni
Obstetrik Öykü	<ul style="list-style-type: none">• Gebelik sayısı (gravida, parite, yaşayan, ektopik gebelik, abort, kimyasal gebelik)• Daha önce almış olduğu infertilite tedavisi• Varsa önceki gebelik komplikasyonları (GDM, hipertansif bozukluklar, preterm doğum, IUGR, plasental anomaliler, fetal anomali...)
Tıbbi Geçmiş	<ul style="list-style-type: none">• Sistemik hastalıklar (endokrin, genetik, psikiyatrik...)• Galaktore, hirsütizm varlığı• Kullandığı ilaçlar – ilaç alerjisi• Geçirilmiş cerrahi öyküsü
Soygeçmiş/ Aile Öyküsü	<ul style="list-style-type: none">• Erken menapoz• Genetik bozukluk• Endokrinopati• Tekrarlayan gebelik kayıpları• Kanser
Sosyal Yaşam	<ul style="list-style-type: none">• Meslek• Sigara, alkol, uyuşturucu madde kullanımı• Diyet ve egzersiz
Erkeğe ait öykü	Fertilite öyküsü, ürolojik öykü, cinsel işlev bozukluğu, tıbbi geçmiş, sosyal yaşam, aile öyküsü

Sigara içmek fertil dönemdeki erkeklerde daha düşük semen hacmine, düşük total sperm sayısına ve daha yüksek sperm hareketliliğine neden olmaktadır (Tang ve ark.,2019). Kadınlarda ise sigara kullanımının folliküllerin kaybı, gebe kalma

süresinde uzama, gebe kaldıktan sonra artan abort riski ve doğumda fetal problemler üzerinde etkisi vardır (Silvestris ve ark., 2018).

Artmış vücut kitle indeksi sperm motilitesi ve konsantrasyonundaki azalma ile ilişkilidir (Hammoud ve ark., 2007 ; Martini ve ark., 2009). Ayrıca spermelerde DNA hasar artışı olduğu saptanmıştır (Chavarro ve ark., 2010). Obezitenin kadınlar üzerindeki etkisi ise birçok nöroendokrinolojik mekanizmayı etkilemesi, hipotalamus hipofiz over aksın bozulması, bunlara bağlı olarak ovulasyonun ve endometrial implantasyonun etkilenmesidir. Obez kadınlarda insülin direnci, hipertansiyon, kardiyovasküler açıdan artmış risk, anovulasyon, gebe kalma süresinde artış, infertilite, abort riskinde artış, kötü neonatal sonuçlar görülmektedir. (Silvestris ve ark., 2018; Talmor ve Dunphy, 2015).

Aşırı alkol tüketimi artan oksitadif stres ile ilişkili olduğu düşünülerek sperm morfolojisinde ve sperm motilitesinde değişiklikler yapmaktır ayrıca erkeklerde libidoda azalma, testis atrofisi gibi etkileri de vardır. Kadınlar üzerinde ise etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte FSH ve östrojen seviyeleri üzerinden hormonal dalgalanma yaparak implantasyonda azalma, abort riskinde artış, gebelikte ise fetal ölüm riskinde artış ile ilişkilidir (Sharma ve ark., 2013).

Yapılan çalışmalarda günde 500 mg'dan fazla kafein tüketen kadınlarda gebe kalmayı geciktirdiğine, gebelik öncesi ve erken gebelikte 100 mg'lık kafein tüketiminin nedeni bilinmeyen tekrarlayan düşüklere neden olduğu gösterilmiştir (Bolúmar ve ark., 1997 ; Stefanidou ve ark., 2011).

2.3. Kadın İnfertilitesi

Anne karnındaki 20 haftalık bir dişi fetüste oosit sayısı 6-7 milyondur. Doğum zamanında bu sayı yaklaşık 1-2 milyona düşerken puberteye gelindiğinde oosit sayısı 400.000, 37 yaşında bu sayı 25.000 civarındadır (Block, 1952). Her bir menstruel siklusta 5-15 follikül gelişmeye başlar. Genellikle 1 tanesi dominant foliküle dönüşerek ovüle olur. Puberteden menapoza kadar 400-500 follikül ovule olabilir (Kuyucu ve Tap, 2009). Fertilite 20-30 yaşlarında en yüksek seviyelerde iken 32 yaşından sonra kademeli olarak azalır, 37 yaşından sonra hızlı bir düşüş dönemine girer (American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on

Gynecologic Practice and Practice Committee, 2014). Folikül sayısı 1000 altına indiği zaman ise menapoz gerçekleşir. Bu nedenle detaylı bir anamnez sonrası fizik muayene ve gerekli değerlendirme testleri yapılmalıdır.

2.3.1. Fizik muayene

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine'a göre ilk değerlendirme için hastaya yeterince zaman ayrılmalıdır. Hastanın fizik muayene değerlendirmesi sırasıyla aşağıdakileri içermelidir.

- Nabız, tansiyon, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi değerlendirilmelidir.
- Cilt bulgularında hirsütizm, akontazis nigrikans... gibi patolojiler
- Baş-boyun muayenesinde tiroid büyümesi veya herhangi bir nodül varlığı,
- Meme muayenesinde meme gelişimi, kitle, renk değişimi,
- Batın muayenesinde geçirilmiş cerrahi insizyonlar/skar izleri, ele gelen kitle,
- Pelvis muayenesinde dış genitalya, vajen, serviks, uterus, adneksler, cul-de-sac'da nodülerite, hassasiyet değerlendirilmelidir.

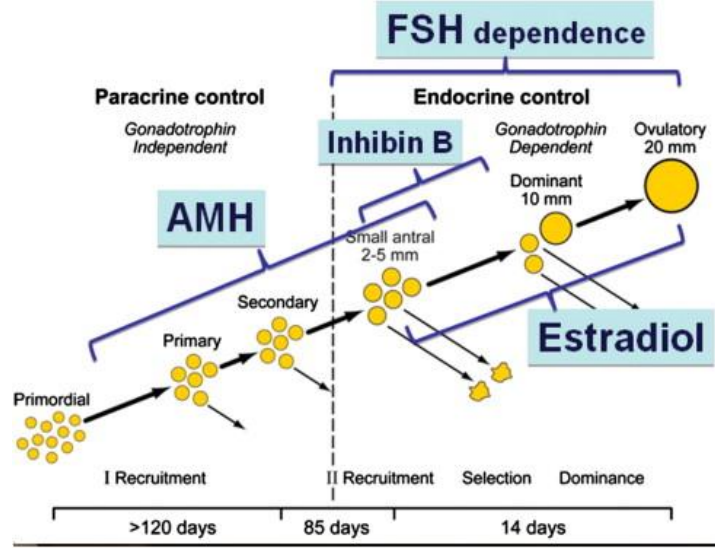
Eğer hastanın pap-smear testi yoksa alınmalıdır.

Fizik muayene sonrası USG ile uterus boyutu, şekli, pozisyonu, endometrium kalınlığı, overler, adneksler incelenmelidir.

2.3.2. Laboratuvar tetkikleri

Öncelikle tam kan sayımı kan grubu ve Rh tayini yapılmalıdır. Hepatit B, Hepatit C, HIV, toxoplasma, rubella, CMV serolojileri bakılmalıdır. Reprodüktif potansiyel hakkında fikir sahibi olmamıza yarayan over rezervini gösteren idael bir test olmamakla birlikte bazal FSH düzeyi, bazal östradiol düzeyi, serum anti müllerian hormon (AMH) düzeyi, İnhibin-B düzeyi gibi biyokimyasal testler ve klomifen sitrat challenge test (CCCT) gibi provakatif testler over rezervini gösteren testlerdir.

Yaş artışı ile birlikte azalan folikül miktarına bağlı olarak granüloza hücreleri tarafından daha az inhibin-b ve AMH salgılanır. İnhibin-B seviyesindeki bu azalma FSH seviyesinde artışa sebep olur. Bu nedenle AMH, inhibin-b ve FSH (erken foliküler faz) over rezervi için kullanılan biyokimyasal belirteçlerdir (Steiner ve ark., 2017). Folikülogenez ve hormon salınımı zamanlaması şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Folikülogenezde AMH, östriol, inhibin-B salgı zamanlaması (La Marca ve ark., 2009'dan kullanılmıştır)

Bazal FSH seviyesi, östradiol seviyesi ile birlikte menstural siklusun 2-4. gününde bakılmalıdır. Östriol seviyesi FSH düzeyini yorumlamaya yardımcıdır. Erken foliküler faz döneminde östriol seviyesinin arttığı (>60-80 pg/mL), serum FSH düzeyinin normal olduğu (<10 IU/L) durumlarda gonadotropin stimülasyonuna daha düşük yanıt oranı, daha fazla iptal edilen IVF siklusu ve daha düşük gebelik oranları olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (Licciardi ve ark., 1995).

AMH üretimi preantral ve küçük antral foliküllerdeki granüloza hücreleri tarafından gerçekleşir. Bu nedenle AMH oosit miktarı ve kalitesi ile ilişkisi önemli bir parametredir. Yaş ile birlikte azalan folikül sayısı sonucu AMH düzeyinde de azalma izlenir (van Rooij ve ark., 2002). AMH değerinin 1.0 ng/mL ile 3.5 ng/mL aralığında olması ovulasyon protokollerine iyi yanıt vereceğini, 1.0 ng/mL'nin altında olması sınırlı yanıt ile kısıtlı oosit elde etme şansını, 0.5 ng/mL'nin altında olması üçten fazla oosit elde edilemeyeceğini, gebelik şansının az olduğunu öngörmemizi sağlarken 3.5 ng/mL'den fazla olması stimülasyona güçlü bir yanıt verme dolayısıyla overyan hiperstimülasyonu açısından dikkatli olmamız konusundan bizi yönlendirir (Toner ve Seifer, 2013).

Over rezervi testleri haricinde infertilite nedeniyle başvuran bir kadında menstrual siklusun 21. gününde daha doğru bir söylemle beklenen adet tarihinden 7 gün önce kanda serum progesteron düzeyine bakılmalıdır. Luteal faz serum progesteron seviyesinin 3 ng/mL'den fazla olması o siklusta ovulasyon olduğunu göstermektedir (Wathen ve ark., 1984).

2.3.3. Görüntüleme teknikleri

Fizik muayene sonrası mutlaka vajinal USG yapılarak uterus, endometrium ve overler değerlendirilmelidir. USG'de antral folikül sayımı (AFC) over rezervini gösteren bir diğer parametredir. Trans vajinal USG ile 2 -10 mm arasındaki antral folikül sayısı AMH ile korele bir şekilde over rezervi hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar. IVF için yapılan çalışmalar AFC ile toplanan oosit sayısı arasında uyum olduğunu fakat AFC'nin oosit kalitesini öngörmediğini göstermiştir (Fleming ve ark., 2015).

Uterin kavite ve tubal geçişi değerlendirmek için en sık kullanılan yöntem olan histerosalpingografi (HSG), serviksten geçilerek kateter yardımıyla uterin kaviteye kontrast madde verilmesi eş zamanlı floroskopi ile görüntü alınması işlemidir. İntrauterin konturleri ve endometrial kaviteyi değerlendirmemizi sağlayarak intrauterin adezyon, sineşi, polip veya myom varlığını, konjenital uterin anomalileri (uterin septum, unikornuat uterus, bikornuat uterus) saptayabiliriz. Ayrıca tubal geçiş ile tubal obstrüksiyon, peritubal adezyonlar, salpenjitis isthmica nodosa veya hidrosalpink varlığını değerlendirebiliriz. Yapılan bir metaanalizde HSG'nin tubal oklüzyon için sensitivitesi %94 spesifitesi %92 olduğu gösterilmiştir (Maheux-Lacroix ve ark., 2014).

Salin infüzyon sonografisi (SIS), ofis şartlarında USG eşliğinde intrauterin salin infüzyonu verilerek uterin kaviteyi değerlendirmemizi sağlar. Douglasta mayi izlenmesi tubal geçiş olduğunu gösterir fakat tek taraf ya da çift taraf ayrımı yapılamaz.

Histeroskopi, endometrial kaviteyi, tubal ostiumları, endoservikal kanalı değerlendirmemizi sağlayan minimal invaziv bir yöntemdir. Tanısal ve terapötik amaç ile kullanılır.

Laparoskopik kromopertubasyon ile tubal geçiş kontrolü yapılabildiği gibi tanısal laparoskopi fimbrial veya pelvik adezyonlar, hidrosapinks, endometriozis tanısı ve tedavisi için tercih edilebilecek bir yöntemdir.

2.4. Erkek İnfertilitesi

Tüm infertilite içerisinde erkek faktörü yaklaşık %30-40lık bir orana sahiptir. Anamnez sonrası uygulanacak başlıca test semen analizidir. Semen analizi ile testislerdeki spermatozoa üretimi, kanal açıklığını ve ejakülatın makroskopik ve mikroskopik değerlendirmesini içerir. Semen analiz parametreleri DSÖ tarafından 2021 yılında 6.baskısı yayınlanan insan semenin incelenmesi ve işlenmesi için laboratuvar el kitabındaki parametreler şeklinde kabul edilmektedir.. (Boitrelle ve ark., 2021)

2.5. Yardımcı Üreme Teknikleri Endikasyonları

İnfertilite sebebi ile başvuran hastaların önce etiyopatogenezinde yer alan neden düzeltilmeye çalışılmalıdır. İyi bir anamnez ve değerlendirme sonrası bir yıllık boyunca düzenli ilişkiye rağmen gebelik elde edilemediği durumlarda hasta popülasyonuna göre önce IUI sonrasında IVF ya da birinci tercih olarak IVF planlanmalıdır. IVF endikasyonları ovulatuvar disfonksiyon, tubal faktörler, uterin ve servikal patolojiler, endometriozis, erkek faktör, azalmış over rezervi, açıklanamayan infertilite, diğer nedenler (kemo-radyoterapi planlanan hastalar, genetik veya kromozomal hastalığı olanlar) şeklinde sıralanabilir.

2.5.1. Ovulatuvar bozukluklar

Ovulatuvar disfonksiyon kadınlara ait infertilite sebeplerinin %30'dur. Normal bir menstural siklus 21-35 gün aralığındadır. Onulatuvar disfonksiyonu olan hastalarda oligomenore veya amenore izlenir (Hamilton-Fairley ve Taylor, 2003). En sık nedeni polikistik over sendromudur. Yoğun egzersiz, yeme bozuklukları, stres gibi düzeltilbilir nedenler ovulatuvar disfonksiyona neden olabilirken hiperprolaktinemi, PKOS, hipo/hipertrioidizm, Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi gibi endokrinolojik sebepler, Sheehan sendromu, Turner sendromu, hipotalamik/ hipofiz tümörleri, bazı ilaçlar (kortikosteroidler, progestinler, antipsikotik-antidepresan ilaçlar) da ovulatuvar disfonksiyona neden olmaktadır (Munro ve ark., 2022).

2.5.2. Tubal patolojiler

Tubal patolojilerin en sık nedeni pelvik adezyonlardır. Pelvik adezyonlara ise gonore klamidya gibi enfeksiyöz nedenler yok açabildiği gibi endometriozis, geçirilmiş cerrahi operasyonlar da pelvik adezyonlara yol açmaktadır. Bir pelvik enfeksiyon atağı sonrası tubal hasar yaklaşık %12 iken üç atak sonrası bu oran %54'lere kadar çıkmaktadır (Muzii ve ark., 2010). Bu durum oosit ve spermin tubal geçişini engelleyerek infertiliteye neden olmaktadır. Ayrıca tubanın distal obstrüksiyonu ile hidrosalpinks gelişerek tubal sperm geçişi engellenir. Ayrıca hidrosalpinks durumunda endometrial alana tubadaki içeriğin akışı ile endometrial yapı ve reseptivite etkilenecek implantasyona engel olur (Ng ve ark., 2000). 1386 katılımcı ile yapılan bir metaanalizde hidrosalpinks mevcut olup salpenjektomi yapılan hastaların klinik gebelik oranları tedavi almayanlara göre daha fazla saptanmıştır (Melo ve ark., 2020).

2.5.3. Düşük overyan rezerv (DOR)

Artan yaş ile birlikte over rezervi yani overin işlevsel kalitesi başka bir deyiş ile üretilen oosit sayısı ve kalitesi azalmaktadır. Bu nedenle kadın yaşı fertilizasyon için önemli bir kriterdir. Düşük overyan rezervi zayıf doğurgalık ile ilişkilidir. DOR için net bir tanım yoktur. Premature overyan yetmezlik (POY) ve zayıf overyan yanıt (POR) şeklinde iki gruba ayrılabilir (Cohen ve ark.,2015).

POY 40 yaşından önce amenore gelişmesi durumudur, erken menapoz olarak da adlandırılabilir. POY, 40 yaş altı kadınlarda, ≥ 4 ay amenore, azalmış serum östradiol seviyesi, artmış FSH seviyesi ile karakterizedir (De Vos ve ark., 2010). POY nedenleri genetik, otoimmün, iatrojenik, toksin veya virüslerdir (Goswami ve Conway, 2005).

2011 yılında ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) tarafından Bologna'da düzenlenen konsensusda POR için Bologna kriterleri ile ortak bir tanım ortaya çıkmıştır. Buna göre ileri anne yaşı (≥ 40) veya POR için risk faktörü , anormal yumurtalık rezerv testi (USG'de AFC $<5-7$ veya AMH $<0,5-1,1$ ng/ml) ve önceki stimülasyon protokolünde POR (siklus iptali veya elde edilen oosit sayısının

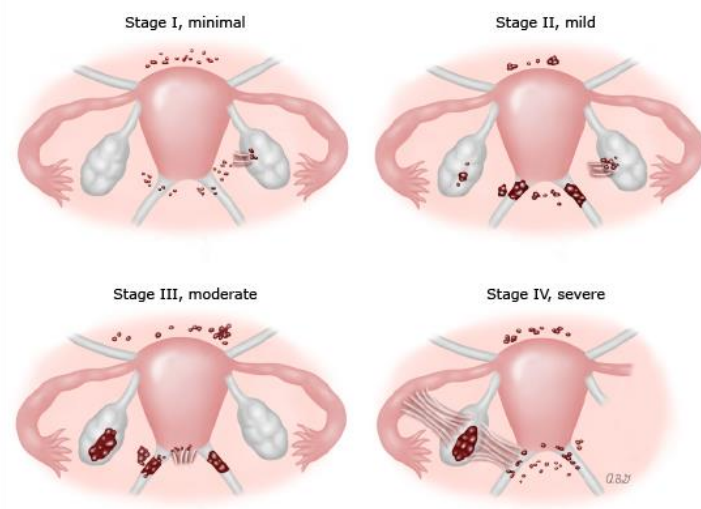
≤ 3 olması) olarak 3 kriter belirlenmiş, bu 3 kriterden en az ikisinin karşılanması durumunda tanı konulmaktadır (Ferraretti ve ark., 2011).

Bologno kriterleri içerisinde geçen ‘POR için risk faktörü’ tanımının net bir şekilde belirtilmemiş olması ve DOR ile ilişkili olabilecek diğer faktörlerin değerlendirmeye alınmamasından dolayı Poseidon (**P**atient-**O**riented **S**trategies **E**ncompassing **I**ndividualized **O**ocyte **N**umber) sınıflaması yapılmıştır. Bu sınıflama prognozu düşük olan hastalar yaş, over rezerv testleri, ve stimülasyona verilen over yanıtı ile 4 gruba ayrılmaktadır (Drakopoulos ve ark., 2020).

2.5.4. Endometriozis

Endometriozis sıklıkla periton, over ve rektovajinal alanda endometrial stroma ve glandların ektopik yerleşimidir (Burney ve Giudice, 2012). Genel prevalansı %0,8 ile %6 arasında değişkenlik göstermektedir. İnfertil kadınlardaki prevalans ise %20 ile %50 aralığındadır (Tanbo ve Fedorcsak, 2017). Endometriozis şekil 2.2’de gösterildiği gibi milimetrik implantlardan, derin implantalara, ciddi anatomik bozukluklara yol açabilecek kadar farklı evrelerde izlenebilir.

Endometriozisin fertilité üzerindeki etkisi mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte folikülogenezi etkilediği, overyan disfonksiyona, luteal faz defektine, oositkalitesinde azalmaya, fertilizasyonda azalmaya neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Gupta ve ark., 2008).



Şekil 2.2. Endometriozis evrelemesi (UpToDate.com Erişim tarihi:28/03/2023)

Endometriozisin fertilitte üzerindeki etkisi mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte folikülogenezi etkilediği, overyan disfonksiyona, luteal faz defektine, oositkalitesinde azalmaya, fertilizasyonda azalmaya neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Gupta ve ark., 2008).

Yapılan çalışmalar endometriozisi olan kadınların periton sıvısında aktif makrofaj, makrofajların salgıladığı tümör nekroz faktörü (TNF)- α , interleükin (IL) -1, IL-6, IL-8, IL-10, monosit/makrofaj kökenli growth faktör miktarlarının fazla olduğunu göstermişlerdir (Rana ve ark., 1996). Bu sitokin fırtınası otoantikorlar üzerinden endometrial reseptivite ve endometrial implantasyon üzerine olumsuz etki yapmaktadır. Ayrıca ileri evre endometriozis pelvik adezyonlara neden olarak anatomide değişikliğe, buna bağlı olarak oositin overden atıldıktan sonra fimbrial tutunmasına ve endometriuma ulaşmasındaki kadarki yolculuğunda sorunlar oluşturmaktadır.

2.5.5. Açıklanamayan infertilite

Herhangi bir etiyolojik sebeple infertilitenin nedeninin belirlenememesi durumu açıklanamayan infertilite olarak adlandırılır. İnfertil hasta popülasyonunda %10-15 sıklığa sahiptir. Spontan gebelik şansı kadın yaşı ve infertilite süresi arttıkça azalmaktadır (Mol ve Hart, 2020). Açıklanamayan infertilitede neden belirlenemediği için tek tip tedavi protokolü yoktur. Amaç siklus başına gebe kalma şansını yani fekundabiliteyi artırmaktır. Gebe kalmayı ve gebeliği etkileyecek yaşam tarzı değişiklikleri mutlaka tedaviye eklenmelidir. Bu hastalarda spontan gebelik şansı olduğu için tedaviye daha düşük bütçeli tedavi seçenekleri ile başlanmalıdır. Ovulasyon indükleyecek ajan kullanmaksızın zamanlanmış cinsel temas veya IUI, ya da oral veya parenteral ajan kullanımını sonrası IUI ilk etapta planlanmalı, eğer negatif sonuç alındıysa tedavide IVF basamağına geçilmelidir. 40 yaş altı açıklanamayan infertilite nedeniyle IVF yapılan hastalarda siklus başına canlı doğum oranı %25-%43 arasındadır (Gunn ve Bates, 2016).

2.6. Yardımcı Üreme Teknikleri Tedavi Protokolleri

2.6.1. Doğal siklus

Menstrual siklusun herhangi bir stimüle edici ajan içermeksizin takibi sonucu doğal bir oosit seçimi ve luteal faz desteği olmaması doğal siklusun temelidir. Doğal seçim nedeniyle oosit kalitesinin daha iyi olduğu ve endometrial etkilenmenin daha az olması nedeniyle embriyo başına implantasyon oranının daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Siklus başına tek oosit ve tek embriyo elde edilmesi, buna bağla olarak gebelik elde etmedeki sürenin uzaması dezavantajlarıdır. Diğer bir dezavantaj ise erken LH pikine bağlı siklus iptalidir. Bu nedenle modifiye doğal sikluslarda human koryonik gonadotropin (hCG) kullanımı ile siklus iptalleri azalmıştır (Von Wolff, 2019).

2.6.2. GnRH analogları ile KOH

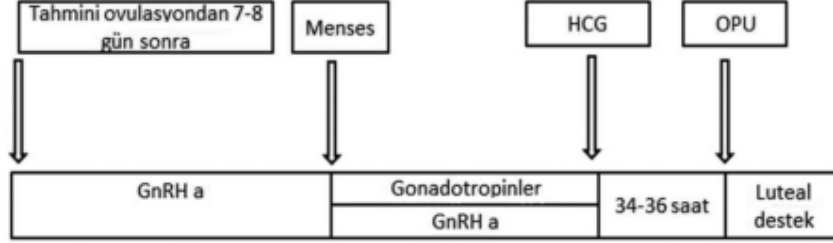
GnRH (Gonadotropin salgılatıcı hormon), hipofiz ve overler üzerinden gonodotropin ve seks steroidlerin sekresyonunu düzenleyen hormondur. GnRH agonist ve antagonistleri IVF tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. GnRH agonistleri buserelin, goserelin, histrelin, deslorelin, triptorelin, löprolid; GnRH antagonistleri ise certrorelix asetate, ganirelix asetattır.

GnRH agonistleri, GnRH antagonistlerinden farklı olarak hipofizer gonodotropinlerin hızlıca salınımına, buna bağlı olarak gonadotropin pikine (flare up) neden olmaktadır. Flare up etkisi sonucu GnRH'nın inhibisyon etkisi 7-14 gün sonra ortaya çıkar. Bu etkinin avantajı antagonist protokollerde overyan hiperstimülasyon sendrom (OHSS) riski olan hastalarda hCG yerine GnRH analogu ile tetiklenme (agonist trigger) yapılmasıdır (Castillo ve ark.,2020). GnRH analogları YÜT dışında leiomyoma, endometriozis, bazı artmış menstrual kanama durumlarında da kullanılmaktadır (Demirel ve ark., 2006).

2.6.2.1. GnRH agonistleri ile standart long protokol

Bir önceki siklusun mid-luteal fazında yani tahmini adet tarihinden 7 gün önce GnRH agonistlerine başlanır. Hipofiz tarafından üretilen gonodotropin baskılanır. Böylelikle siklus öncesi erken FSH yükselmesi baskılanarak dominant folikül seçimi gecikir. Ekzojen gonadotropinlerle birlikte folikül senkronizasyonu sağlanmış olur.

Ayrıca endojen gonadotropin sekresyonunun baskılanması ile kontrolsüz erken LH piki ve ovulasyon önlenmiş olur. Şekil 2.3 de tedavi protokolü gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Standart long protokol (Gürgan ve ark., 2017'den kullanılmıştır)

Flare etkisi GnRH agonistlerinin başlangıcından sonra yaklaşık 5-7 gün sürer. Baskılanan östrojen ve progesteronun etkisi ile vajinal kanama gerçekleşir. Down regülasyonun sağlandığını anlamak için kanamanın 3. günü veya agonistlerin 14. günü kanda östrodiol (E₂) seviyesine bakılır. Östrodiol seviyesi <30 pg/dL ve USG'de 10 mm üzerinde folikül izlenmemesi down regülasyonun sağlandığını gösterir. Eğer down regülasyon sağlanamamışsa ovülasyon indüksiyonu öncesi GnRH agonistlerinin dozu artırılabilir veya kullanım süresi 5-7 gün daha uzatılabilir. USG'de 3 cm altında kist görülmesine rağmen östrodiol seviyesi < 30 pg/dL ise ovulasyon indüksiyonu başlanabilir. Fakat östrodiol seviyesi >30 pg/dL ise ve USG'de 3 cm üzerinde kistik yapı varsa GnRH agonist kullanımı 7-10 gün süre ile devam etmiş olmasına rağmen supresyon gerçekleşmediyse transvajinal yolla kist aspirasyonu ve agonist kullanımını 7 gün uzatma uygulanabilir.

GnRH agonistler günlük subkutan, intranasal veya intramuskuler-depo form şeklinde uygulanabilir. Günlük uygulandığı takdirde hCG gününe kadar kesilmeden kullanılır. Tedavide sıklıkla subkutan formlar triptorelin asetat 100mcg/gün ve löprolid asetat 0,5-1 mg/gün kullanılır.

GnRH agonist kullanımının dezavantajları daha fazla gonadotropin ihtiyacının olması, flare etkisi sonucu basit over kistlerinin oluşabilmesi, tedavinin daha uzun sürmesidir. Ayrıca uzun süreli tedavi alan hastalarda östrojen baskılanmasından

dolayı sıcak basması, vajinal atrofi gibi yan etkiler izlenebilmektedir (Tehraninejad ve ark., 2010).

2.6.2.2. Oral kontraseptifler ile kombine long protokol

GnRH agonist long protokole ek olarak öncesinde tedaviye kombine oral kontraseptif (KOK) ajanlar eklenir. Öncesinde tedaviye KOK eklenmesi GnRH analoglarının flare etkisi ile oluşan over kistlerini önlemektedir. Ayrıca daha kısa sürede hipofizin baskılanmasını ve tedavide daha az gonadotropin kullanılmasını sağlamaktadır (Biljan ve ark., 1998).

2.6.2.3. GnRH agonistleri ile ultra long protokol

Ultra long protokollerde 3-6 ay öncesinde GnRH analogları başlanır. Özellikle endometriozis ve adenomyozisi olan hastalarda gebelik sonuçlarını iyileştirdiğine dair çalışmalar vardır (Lan ve ark., 2021; Tomassetti ve ark., 2021).

2.6.2.4. GnRH agonistleri ile short protokoller

GnRH analoglarına tedavi planlanan silklusta mensturasyon döneminde başlanır. Amaç flare etkisini overyan stimülasyon için kullanmaktır. Genellikle düşük overyan rezervi olan ya da tedaviye iyi yanıt beklenmeyen hastalarda kullanılmaktadır. GnRH analoguna adet 1. günü başlanır, 3. gün GnRH analog dozu yarıya düşürülür ve tedaviye gonadotropinler eklenir. hCG gününe kadar devam edilir.

Ultra short protokol ise short protokolünde GnRH analoglarının 3-7 gün süreyle daha kısa kullanıldığı modifiye bir protokoldür.

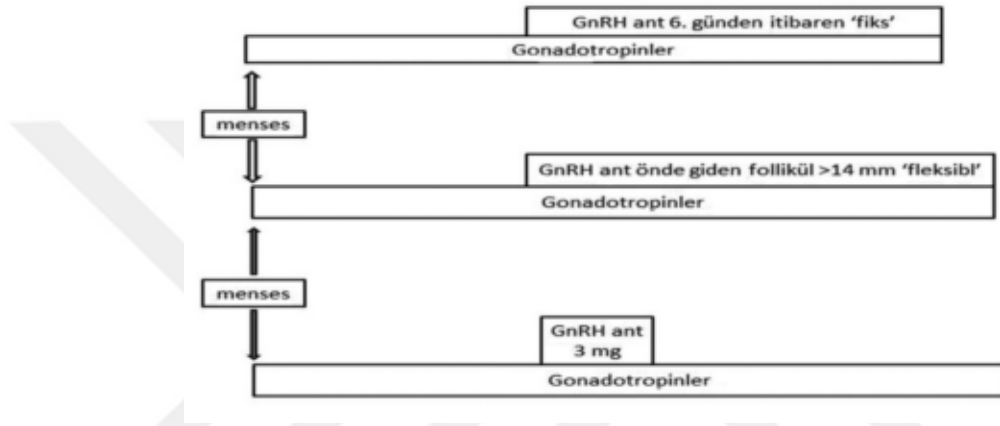
2.6.2.5. GnRH agonistleri ile mikrodoz protokolü

Hem flare etkisinden hem de erken LH piki riskini azaltmak için kullanılan bir protokoldür. Önceki siklusta KOK başlanır, 3-5 gün ara verildikten sonra 40mcg löproid asetat 2x1 başlanır. 2 günden sonra tedaviye yüksek doz gonadotropin eklenerek hCG gününe kadar tedaviye devam edilir. Hem ilk etapta flare etkisi ile oosit stimülasyonu gerçekleşir hem de 5 gün sonundaki baskılanma ile erken ovulasyon baskılanmış olur. Düşük over rezervli veya stimülasyona düşük yanıt veren hastalarda kullanılmaktadır.

2.6.4.6. GnRH antagonistleri ile KOH

GnRH antagonistleri kompetitif inhibisyon mekanizması ile etki ettiği için hızlı ve kısa süreli (8 saat) etki eder. Öncesinde ek tedaviye gerek olmadığı gibi sonrasında da etki sürekliliği için devam eden dozlara ihtiyaç vardır.

Cetroreliks ve ganireliks etki ve potansiyel olarak eş değer antagonistlerdir. Farklı uygulama protokolleri vardır, şekil 2.4 da gösterilmiştir.



Şekil 2.4. GnRH antagonist protokolleri (Gürkan ve ark., 2017'den kullanılmıştır)

Menses ile gonadotropin ile overyan stimülasyona başlanan hastanın takiplerinde folikül büyüklüğü 13-14 mm'ye ulaştığı zaman tedaviye GnRH antagonistleri eklenir. hCG uygulanacağı güne kadar her gün subkutan yolla 0,25 mg uygulanır. Bu uygulama şekli esnek (fleksible) protokol olarak adlandırılır.

Fiks uygulamada ise tedavinin sabit bir gününde genellikle 6. folikül ölçümünden bağımsız tedaviye 0,25 mg GnRH antagonistleri eklenerek hCG gününe kadar kullanıma devam edilir.

Sabit doz uygulamada ise tedavinin 8. gününde subkutan 3-5 mg GnRH antagonisti uygulanır. 3 mg tek doz GnRH antagonisti LH pikini 96 saat öteleyebilir. Bu nedenle 3 günden fazla gerekli olan baskılanmada ikinci doz (3-5 mg) uygulama gerekebilir. İkinci doz yerine 0,25 mg'lik günlük doz ile tedaviye devam edilebilir.

Yapılan bir metaanalizde sabit protokol ve esnek protokol karşılaştırıldığında erken LH piki açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır fakat kullanılan antagonist ve gonadotropin toplam dozu esnek protokolde anlamlı olarak daha az bulunmuştur (Al-Inany ve ark., 2005).

PKOS'lu hastalarda long protokol GnRH analogları ve GnRH antagonist tedavi protokol sonuçlarının karşılaştıran bir metaanalizde; GnRH antagonist tedavide tedavi süresinin daha kısa olduğu, daha düşük doz gonadotropin kullanıldığı, overyan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gelişme riskinin daha az olduğu ve daha düşük sayıda oosit tıolandığı gösterilmiştir. Bununla birlikte her iki grupta klinik gebelik, çoğul gebelik oranı, canlı doğum sayısı, iptal edilen siklus oranında farklılık saptanmamıştır (Kadoura ve ark., 2022)

2.7. Monitörizasyon ve Ovulasyonun Tetiklenmesi

Kontrollü overyan stimülasyona başlanan hastada tedavi etkinliği, folikül takibi, hCG zamanlaması ve OHSS riski açısından araklı transvajinal USG ile folikül takibi ve serum E₂ değer takibi yapılmalıdır. Serum E₂ değer takibine stimülasyona başladıktan 3 ile 5 gün sonrasında başlanır. Serum E₂ değeri folikül büyüklüğüne ve sayısına göre değişmektedir. ≥ 14 mm folikül başına serum E₂ seviyesinde 200 pg/ml artış olmaktadır. Ayrıca foliküllerdeki çap artışının 2 mm/gün olması tedavi doz ve yanıtının yeterli olduğunun göstergesidir. Tedavide amaç 2 ve daha fazla, 17-18 mm boyutunda folikül elde edilmesidir. Tedavi süreci genellikle bir hafta ile 12 gün arasında sürmektedir. Tedavi takiplerinde USG ile folikül takibi yanısıra endometrial kalınlık takibi yapılır. Foliküllerin maturasyonu sağlandığı zaman yani USG'de en az 2 adet 17-18 mm ve üzeri folikül izlendiği ve endometrial kalınlık 7-14 mm ve triple line izlendiği zaman ovulasyon tetiklenmesi planlanır. Ovulasyonun tetiklenmesi tedavi almayan normal sikluslarda LH'nin spontan yükselmesi ile gerçekleşir. LH piki ile oositin metafaz-2 safhasına geçişi uyarılmaktır. LH pikini sağlamak için üriner hCG, rekombinant hCG veya rekombinat LH kullanılabilir. ESHRE 2019 guideline'ında üriner hCG ile rekombinant hCG kullanımı arasında fark olmadığı fakat oosit maturasyonu için rekombinant LH kullanmanın önerilmediği güçlü kanıt düzeyi ile gösterilmiştir (Ovarian Stimulation TEGGO, 2020).

Ayrıca antagonist siklularda ovulasyonun tetiklenmesi için GnRH analoglarının flare up etkisinden yararlanılmaktadır. Özellikle OHSS gelişme riski olan siklularda riski azaltmak amacı ile kullanılır. Taze transfer planlanan hastalarda GnRH agonistleri ile oosit maturasyonu önerilmemektedir (Ovarian Stimulation TEGGO, 2020). Zayıf yanıt veren hastalar için dual trigger yani hCG ile eş zamanlı olarak GnRH analog kullanılarak oosit matürasyonu sağlanabilmektedir.

2.8. Oosit Pick-up

YÜT'ün en önemli aşamalarından birisi oosit pick-up (OPU) işlemidir. Bu işlem overyan hiperstimülasyon ile gelişimi indüklenen oositlerin maturasyonu sonrası foliküllerin aspire edilmesidir. İlk başlarda abdominal yapılan bu işlem yerini tranvajinal USG eşliğinde vajinal yolla yapılmaya bırakmıştır.

OPU çoğunlukla intravenöz sedasyon veya lokal anestezi altında yapılmaktadır. Ovulasyonun tetiklenmesi ile aspirasyon arasındaki süresi 35-38 saat olmalıdır (Weiss ve ark., 2014). İşlemden önce vajen ılık serum fizyolojik ile temizlenmelidir. Povidin iyot ve serum fizyolojik ile irrigasyonu karşılaştırıldığında serum fizyolojik kullanımında daha yüksek gebelik oranı izlenmiştir (Van Os ve ark., 1992). Başka bir çalışmada ise povidon iyotun oosit ve embriyolar için toksik olduğu gösterilmiştir (Hershlag ve ark., 2003). İşlemden sıklıkla 17-18 gauge, tek lümenli iğne kullanılmaktadır. Çift lümenli iğneler aspirasyon ve irrigasyon için daha kolay kullanımlıdır. Kesin bir netlik olmamakla birlikte folikül 100-200 mmHg arasındaki bir basınç ile aspire edilir. Aspire edilen foliküller sıvı 37°C'lik tüplere toplanarak laboratuvara gönderilir (ESHRE Working Group on Ultrasound in ART, 2019). İşlem sonrası USG ile batın içi kanama değerlendirilmelidir. OPU'ya bağlı komplikasyonlar oldukça nadir görülür. En sık görülen komplikasyon lateral fornikslerdeki OPU iğnesinin geçişine bağlı olan kanamalardır. ESHRE raporlarına göre toplam komplikasyon görülme oranı %0,17 iken bunların %0,11 kanama, %0,013 enfeksiyon oluşturmaktadır (De Geyter ve ark., 2018). Komşu organ ve büyük vasküler yapı yaralanmaları nadir olarak görülmektedir.

2.9. Fertilizasyon

OPU işlemine eş zamanlı eşten semen örneği alınır. Alınan örnekten 'swim up' (yüzme) veya 'density gradient centrifugation' (döndürülerek yoğunluklarına ayırma) yöntemleri ile yüksek hızlı hareketli spermeler seçilir. Density gradient centrifugation yöntemi ile hızlı spermelerin yanısıra şekil olarak da normal olan spermeler seçilir (Ludwig ve ark., 2003). Oosit ve spermeler fertilizasyon için hazırlandıktan sonra konvansiyonel IVF tekniği için her oosit, 50-100 bin hareketli sperm ile 37°C, %98 oranında neme sahip, %5 oranında CO₂ içeren ortamda 12-18 saat bekletilir. %50-70 oranında fertilizasyon gerçekleşir.

Erkek faktör nedeniyle IVF planlananların %80'inde ICSI uygulanmaktadır. Ejakulat olmadığı veya azospermi gibi sperm yokluğu durumlarında sperm elde etmek için farklı cerrahi yöntemler uygulanmaktadır. ICSI yöntemi ile her oosit içerisine seçilmiş sperm pipet yardımı ile direkt olarak enjekte edilir. ICSI yöntemi erkek infertilitesi dışında başarısız IVF denemesinden sonra kullanılabilir. IVF ile ICSI karşılaştıran çalışmalarda ICSI ile daha yüksek fertilizasyon elde edilmesine rağmen klinik sonuç açısından ek avataj sağlanmadığı gösterilmiştir (Işıkoğlu ve ark., 2021).

IVF ve ICSI işleminden 24 saat sonra zigot içerisinde çift pronükleus izlenmesi fertilizasyonun gerçekleştiğini gösterir. Oluşan embriyolar inkübatör içerisinde invitro kültür ortamında 2-5 gün gözlenirler. En hızlı gelişim gösteren, gebelik elde etmede en potansiyele sahip embriyo transfer için seçilir, diğer iyi kalitedeki embriyolar sonrasında kullanmak için dondurulur (Balaban ve Urman, 2003).

2.10. Embriyo Transferi

Embriyolar zigottan blastokiste kadar her aşamada transfer edilebilir. Sıklıkla 6-8 eşit boyutlarda hücreye sahip olan sitoplazmik fragmantasyonu olmayan 3. gün embriyosu tercih edilir. Blastokist (5.-6. gün embriyosu) transferi daha çok iyi gelişen embriyoyu seçmek, implantasyon oranını arttırmak için tercih edilmektedir.

İşlem hasta anestezi almadan, litotomi pozisyonunda, dolu mesane ile transabdominal USG eşliğinde yapılır. Sağlık Bakanlığı mevzuatı doğrultusunda 1 veya 2 adet embriyo transferi gerçekleştirilir. Transferden 10 gün sonra β -hCG ölçümü yapılır.

2.11. Dondurulmuş Embriyo Transferi

Embriyolar, bir siklusta transfer edilecek embriyo sayısından daha fazla iyi kalitede embriyo elde edilmesi, OHSS riski gelişmesi, pregenetik tanı testi yapılması amacı ile transfer öncesi uygun koşullarda laboratuvar ortamında dondurularak saklanabilmektedir. Dondurulmuş çözülmüş embriyo transferi (FET) ile IVF kümülatif gebelik oranlarında artış, maliyette düşüş sağlanmaktadır. Farklı tedavi protokolleri mevcuttur. En yaygın kullanılan endometrial hazırlık için östrojen ve progesteron kullanılan hormon tedavisi ile FET (HT FET) sikluslarıdır. HCG ile indüklenen sikluslar olduğu gibi spontan ovulasyon takibi (doğal siklus) ile FET yapılan tedavi protokolleri mevcuttur. 3815 FET siklusu kapsayan bir Cochrane incelemesinde tedavi protokollerinin gebelik ve canlı doğum açısından birbirine tercih edilmesi konusunda net bir kanıt elde edilememiştir (Ghobara ve ark., 2017).

2.12. Luteal Faz Desteği

Menstrual siklusta gelişen korpus luteumdan üretilen hCG'ye yanıt olarak progesteron salınımı endometrial proliferasyonu sağlar. YÜT tedavilerinde GnRH analogları ile hipofiz baskılanarak kontrollü bir şekilde overyan stimülasyon gerçekleştirilir. Korpus luteumun baskılanması yetersiz hCG ve progesteron üretimi ile dolayısıyla luteal faz kusuru ile sonuçlanır. Progesteron seviyesinin düşük olması implantasyon başarısının düşük olması ile ilişkilidir. Bu nedenle implantasyon başarısını ve gebelik oranlarını arttırmak için progesteron, hCG, GnRH agonistleri ile luteal faz desteklenmelidir. Progesteron takviyesine genellikle oosit toplama günü veya embriyo transfer günü başlanmalıdır. Progesteronun oral, vajinal, subkutan ve intramuskuler kullanım formları bulunmaktadır. Çeşitli çalışmalar yapılmış olmasına rağmen kullanım şekli ve dozu ile ilgili net bir konsensus yoktur. Vajinal jel olarak 90 mg/gün, vajinal tablet veya krem olarak 100-600 mg/gün, oral olarak 300-800mg/gün, subkutan olarak 25mg/gün, intramuskuler olarak 25-50 mg/gün kullanım dozları vardır (Taylor ve ark., 2020).

Oral yolla progesteron kullanımı ilk etapta karaciğerde yıkıma uğraması nedeniyle vajinal yolla kullanılan progesterona göre biyoyararlanımı düşüktür. Oral yolla alınan progesteronun uykuya meyil, uyuşukluk gibi yan etkileri vardır. Vajinal yolla kullanılan progesteronun biyoyararlanımı daha yüksek olması ve daha az yan etki

görülmesi nedeniyle daha çok tercih edilmektedir. Vajinal akıntı, irritasyona sekonder kızarıklık gibi yan etkilere neden olmaktadır. İntramuskuler progesteron uygulamaları yağlı bir enjeksiyon olması nedeniyle ağrılıdır, lokal reaksiyonlar, steril apse gibi yan etkiler görülebilmektedir, bu nedenle intramuskuler progesteron desteği önerilmemektedir (Fatemi, 2009).

Oral didrogesteron ile vajinal progesteron jelin karşılaştırıldığı bir çalışmada oral didrogesteronun biyoyararlanımının yüksek olduğu, benzer etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (Griesinger ve ark., 2018). Ayrıca 2016 da yayınlanan bir metaanalizde oral didrogesteronun vajinal progesteron kadar etkili olduğu ve daha kolay tolere edildiği bildirilmiştir (Barbosa ve ark., 2016).

HCG luteal fazda korpus luteum devamlılığını dolayısıyla progesteron salgılanmasını sağlar. Bu nedenle luteal faz desteği olarak tedavide yeri vardır. Fakat OHSS riskini arttırdığı için pek kullanılmamaktadır. Ayrıca yapılan Cochrane analizinde progesteron kullanımını hCG ve progesteron + hCG kullananlar ile karşılaştırıldığında devam eden gebelik oranı ve canlı doğum açısından fark olmadığı gösterilmiştir (van der Linden ve ark., 2011).

Luteal faz desteği olarak estrogen kullanımı ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. İmplantasyonu arttırdığını gösteren çalışmalar olsa da son yapılan metaanalizlerde estrogen ve progesteronun kullanımının sonuçları değiştirmediği tespit edilmiştir (Kolibianakis ve ark., 2008).

2.13. Preimplantasyon Genetik Test (PGT)

Oosit için polar cisimden, embriyo için blastomer veya blastokist trofoektoderm hücrelerden bir veya iki nükleus alınarak kromozomal yapı incelenir. PGT-M tek gen hastalıklarında veya taşıyıcı olduğu bilenen genetik hastalık durumlarında oosit veya embriyoyaya aktarım olup olmadığının tespitinde uygulanmaktadır. Mozaisizm varlığında yanlış pozitiflik ve negatif sonuçlar görülebilir. Ayrıca yapılan randomize kontrollü bir çalışmada blastomer biyopsisinden yapılan PGT sonrası implantasyon oranlarında azalma olduğu izlenmiştir (Scott ve ark., 2013). Diğer yandan PGT-A anöploidi açısından ileri yaş kadınlarda, normal morfolojide embriyo transferine rağmen başarısız IVF denemesi olan, tekrarlayan gebelik kayıpları olan, ya da ciddi

erkek faktör nedeni olan çiftlere önerilmektedir. Öploid olduğu kanıtlanan embriyo transferinin daha az düşük ile sonuçlandığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

2.14. YÜT ve Gebelik

IVF'in klinik kullanımında yaygınlığının artması ile birlikte infertil çiftlerin büyük bir kısmı için en iyi hatta ilk tercih olmuştur. IVF sonrası ilk doğum 1978'de rapor edilmiştir. IVF'de gebelik sayıları kadar canlı doğum oranları da önem teşkil etmektedir. Gebeliklerin %0,5'si ektopik gebelik ile, %17'si de abortus ile, %0,7'si ölü doğum ile sonuçlanmaktadır. 2015 ABD verilerine göre canlı doğum oranı taze sikluslarda siklus başına %29, donma çözme sikluslarda transfer başına %44 idi. Ayrıca 2015 ABD verilerine göre embriyo transferi sonrası elde edilen gebeliklerin %22,7'si taze embriyo transferi, %16,8'i donma çözme embriyo transferi sonucu elde edilen çoğul gebeliklerdir (Taylor ve ark., 2020). Spontan gebeliklerde çoğul gebelik insidansı %3 iken bu oran YÜT tedavileri ile artış göstermektedir. Çoğul gebeliklerdeki artış ile maternal ve neonatal risklerdeki artışı da yanında getirmektedir. Çoğul gebeliklerin yanı sıra tekil YÜT gebeliklerde de gebelik komplikasyonlarında artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar neticesinde IVF ile elde edilen gebeliklerde maternal açıdan preeklampsi, gestasyonel diyabetes mellitus, plasenta previa, plasenta dekolmanı, postpartum hemoraji, sezaryen ile doğum insidanslarından artış, fetal açıdan ise preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal gelişim kısıtlılığı, doğum defektleri, genetik anormallikler, gecikmiş nörolojik gelişim, perinatal mortalitede artış gündeme gelmiştir.

2.14.1. Fetal sonuçlar

IVF ile elde edilen tekil ve ikiz gebelikler karşılaştırıldığında ikiz gebeliklerdeki gebelik yaşının yaklaşık 3 hafta önce olduğu ve doğum ağırlığının 800-1000 gr daha az olduğu görülmüştür (Pinborg, 2005). Ayrıca Danimarka'da yapılan kohort çalışmasında IVF ikiz gebeliklerde 37. gebelik haftasında önce erken doğum riskinin 10 kat, 32. gebelik haftasından önce erken doğum riskinin 7 kat arttığı gösterilmiştir (Pinborg ve ark., 2004). 25 çalışmanın dahil edildiği sistematik bir incelemede ise spontan ve IVF ikiz gebeliklerin rölatif riskler sırasıyla çok erken doğum (<32. hafta) için 0,95 erken doğum (<37. hafta) için 1,07, çok düşük doğum ağırlığı (VLBW)

(<1500 gr) için 0,89, düşük doğum ağırlığı (LBW) (<2500 gr) için 1,03, SGA ve sezaryen ile doğum için 1,2, yenidoğan YBÜ yatış için 1, perinatal mortalite için 0,58 olarak benzer sonuçlar elde edilmiştir. Aynı çalışmada spontan ve IVF tekil gebeliklerde ise çok erken doğum için 3,2, erken doğum için 2, çok düşük doğum ağırlığı için 3, düşük doğum ağırlığı için 1,7, SGA için 1,4, sezaryen ile doğum için 1,5, yenidoğan YBÜ yatış için 1,2, perinatal mortalite için 1,68 rölatif risk gösterilerek IVF gebeliklerin sonuçlarının daha olumsuz olduğu saptanmıştır (Helmerhorst ve ark., 2004). Yapılan bir kohort çalışmasında dondurulmuş ET ile elde edilen gebelikler ile taze ET ve spontan yolla elde edilen tekil gebelikler karşılaştırıldığında gebelik yaşına göre büyük doğum ağırlığı (LGA) ve makrozomi (>4500 gr) açısından anlamlı olarak fark bulunmuştur (Pinborg ve ark., 2014).

YÜT gebeliklerinde doğum defekti, konjenital anomali açısından birçok çalışma yapılmıştır. IVF tekil ve çoğul gebelikler için spontan konsepsiyona göre artmış risk gösteren metaanalizler mevcuttur. Ayrıca YÜT ile gebe kalmış bir kadının daha sonra spontan gebeliğinde de %25 rölatif risk artışı gösterilmiştir (Taylor ve ark., 2020).

YÜT gebelik sonuçlarında araştırılan diğer bir husus ise kromozomal anomalidir. Yapılan araştırmalar kromozomal anomali riskini spontan gebeliklerle benzer oranda bulmuştur. Fakat genomik imprinting mekanizmasında baskın gen aktarımında YÜT ile imprinting hastalıklara yatkınlık artabileceği düşünülmüştür. Fakat bu sendromlar nadir olarak görüldüğü için bir netlik sağlanmasa da diğer imprinting hastalıklara göre Angelman Sendromu, Beckwith-Wiedemann Sendromu ve maternal hipometilasyon sendromunun YÜT ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Amor ve Halliday, 2008).

YÜT çocuklarında genel metabolik sağlığın ve kardiyovasküler sistemin bozulduğunu gösteren kohort çalışmalarında çocukların periferik yağ dokusunun daha fazla olduğu, sistolik ve diyastolik kan basıncının daha yüksek ölçüldüğü (sistolik kan basıncı 109 ± 11 / 105 ± 10 mm Hg, diyastolik kan basıncı 61 ± 7 / 59 ± 7 mmHg), BMI ve açlık insülin konantrasyonları arasında anlamlı fark yokken açlık glukoz seviyeleri arasında anlamlı yükseklik saptanmıştır (Taylor ve ark., 2020).

IVF'in ileri dönem serebral palsi gelişmesinde risk faktörü olup olmadığı tartışmalı bir konudur. 5680 IVF çocuğun ileri dönemdeki nörolojik problemlerinin incelendiği bir araştırmada anne yaşından bağımsız olarak IVF sonrası doğan çocuklarda serebral palsi riski 3,7 iken tekil IVF çocuklarında bu riskin 2,8 artığı gösterilmiştir (Strömberg ve ark., 2002).

2.14.2. Maternal sonuçlar

YÜT ile elde edilen gebeliklerde bazı preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal büyüme geriliği gibi komplikasyonların yanı sıra preeklampsi, plasenta previa, plasenta dekolmanı gestasyonel diyabet, sezaryen ile doğum daha sık görülmektedir. IVF ile elde edilmiş gebeliklerde preeklampsi %10,3, plasenta previa %2,4, plasenta dekolmanı %2,2, gestasyonel diyabet %6,8, sezaryen ile doğum %26,7 oranında görülmektedir. Aynı zamanda IVF ile elde edilen gebeliklerde spontan gebeliklere göre rölatif risklerde sırasıyla 1,6, 2,9, 2,4, 2,0, 2,1 artış saptanmıştır (Hoffman ve ark.,2020).

FET sikluslarında korpus luteum oluşmadan elde edilen gebeliklerde gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklarında risk artışı olduğu gösterilmiştir (Lawrenz ve ark., 2020). Yapılan başka bir çalışmada korpus luteum olan ve olmayan IVF gebeliklerdeki maternal dolaşım adaptasyonları (arteriyal kompliyansa artış, karotis- femoral nabız dalga hızında düşüş ve geçiş süresinde artış) ve preeklampsi riskindeki artış araştırılmıştır. Korpus luteumun olmaması yani programlanmış donmuş embriyo transferinde gebeliğin erken döneminde maternal dolaşımı adaptasyonunun bozulduğu bu nedenle preeklampsi insidansında artış görülebileceği öngörülmüştür (von Versen-Höyneck ve ark., 2019). Frozen embriyo transferi yapılan gebelikler ile taze dondurulmuş embriyo transferi yapılan tekil gebelikleri karşılaştıran 26 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde FET gebeliklerinde gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklarda artmış rölatif risk (1,29; %95 CI 1,07- 1,56) saptanmıştır. Aynı zamanda yapılan bu metaanalizde dondurulmuş embriyo gebeliklerinde yüksek doğum ağırlığı ve LGA açısından; taze embriyo gebeliklerinde ise preterm eylem, düşük doğum ağırlığı, SGA açısından artmış RR bulunmuştur. Konjenital anomali, perinatal mortalite açısından fark bulunmamıştır (Maheshwari ve ark., 2018).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 01.04.2017 ile 31.03.2022 tarihleri arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Korucuk Kampüsü Üremeye Yardımcı Teknikler Merkezi'nde yardımcı üreme tedavisi ile gebelik pozitifliği elde edilip canlı doğum yapan tüm hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Çalışma öncesinde çalışmanın yapılacağı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu'ndan 11.01.2023 tarih ve 216290 sayılı etik kurul onayı alındı.

Bu süreçte taze veya dondurulmuş transfer yapılan 1506 hasta dosyası taranarak 277 sayıda hastanın transfer sonrası β -hCG test pozitifliği olduğu, 147 hastanın 20. gebelik haftasını geçen gebeliği olduğu saptandı. Bunlardan 136 inin bilgilerine ulaşılabildi. Bu 136 hasta taze ve dondurulmuş embriyo transferi yapılmasına göre iki gruba ayrıldı. Bütün hastaların yaş, boy-kilo-BMI, meslek, infertilite süresi, önceki gebelik öyküsü (gravida, partite, abort, yaşayan sayısı), mevcut ek hastalık, infertilite nedenleri, sigara-alkol öyküsü gibi demografik bilgileri toplandı. Taze embriyo transferi yapılan grupta gebelik testi ve 7-8. Haftalarda yapılan USG kontrolünde fetal kalp atımı pozitif saptanan gebelerde 10. haftaya dek progesteron uygulamasına devam edildi. FET sikluslarında endometrial hazırlık için oral estrogen başlanıp, endometrial kalınlığın istenilen düzeye ulaştığı kadınlarda, embriyo dondurma gününe göre transfer öncesinde estrogene progesteronun eklendiği hormonal yöntem (HY) kullanılmaktadır. HY sonrası gebelik oluşan kadınlarda, 7-8. haftalarda yapılan USG kontrolünde, fetal kalp atımı saptanan gebelerde östrojen tedavisi kesilip, 10. haftaya dek progesteron uygulamasına devam edildi. Her iki gruptaki kadınların gebelik, doğum ve doğum sonrası 6 aylık postpartum süreçte elde edilen verileri kaydedildi. Elde edilen veriler tekil/çoğul gebelik, doğum şekli, doğum şekli sezaryen ise sezaryen endikasyonu, gebelik yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyet, gestasyonel diyabet, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, kronik hipertansiyon süperempoze preeklampsi, prematür preterm membran rüptürü (PPROM), gebelikte serklaj öyküsü, gebelik kolestazi, plasental anomali gelişmesi

açısından karşılaştırıldı. Ayrıca bu gruplarda canlı doğan bebeklerin doğum sonrası yenidoğan yoğun bakım yatışı varlığı, yatış süresi, yatış endikasyonları incelendi.

Doğum ağırlığı 2500 gr – 4000 gr arası normal doğum ağırlığı kabul edildi. 4000 gramdan fazla olan doğum ağırlığı büyük doğum ağırlığı (makrozomi), 1500 - 2500 gram arası olan doğum ağırlığı düşük doğum ağırlığı (LBW), 1500 gram altı doğum ağırlığı çok düşük doğum ağırlığı (VLBW) olarak sınıflandırıldı.

Bebegin gebelik yaşına göre doğum ağırlığı %10-90 arasında ise doğum ağırlığı gebelik yaşına uygun (AGA, appropriate for gestational age), doğum ağırlığı gebelik yaşına göre %90'dan fazla ise doğum ağırlığı gebelik yaşına göre fazla (LGA, large for gestational age), %10'un altında ise doğum ağırlığı gebelik yaşına göre düşük (SGA, small for gestational age) olarak nitelendirildi. Bunun için fetal büyüme hesaplama kullanıldı (Hadlock ve ark., 1991).

Gebelik haftası bilinen son adet tarihine göre hafta ve gün olarak hesaplandı. Gebelik haftaları 37.-41. gebelik haftası term doğum, 37. gebelik haftası öncesindeki doğumlar preterm olarak kabul edildi. Preterm doğum haftaları 32.-36. gebelik haftası, 28.-31. gebelik haftası, 28. gebelik haftasından daha küçük gebelik haftası olarak gruplandırıldı. 37. gebelik haftasından önce su gelişi olması PPRM olarak kabul edildi.

Doğum şekli olarak hastaların vajinal doğum veya sezaryen ile doğum oranlarına bakıldı. Sezaryen ile doğumu gerçekleştiren hastaların sezaryen endikasyonları gruplandırıldı.

Çalışmada hastaların öncelikle sistemik hastalıkları (diyabetes mellitus (DM), kronik hipertansiyon (HT), hipotiroidi ve diğer sistemik hastalıklar) sorgulandı.

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) tanısı 24.-28. gebelik haftalarında oral glukoz tolerans testi (OGTT) pozitifliği olan hastalara konuldu.

Hipertansif hastalıklar kronik hipertansiyon, gebelik hipertansiyonu (gestasyonel hipertansiyon), preeklampsi, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon (kronik hipertansiyon süperempoze preeklampsi) ve eklampsi olarak sınıflandırıldı. Kronik hipertansiyon, gebelikten önce veya gebeliğin ilk 20. haftası tanı alan, postpartum

dönemde 6 haftadan daha uzun süren hipertansiyon durumu kronik hipertansiyon durumu olarak kabul edildi. Gestasyonel hipertansiyon, gebeliğin 20. haftasından sonra sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzeri, diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzeri olması olarak kabul edildi. Preeklampsi, hipertansiyon ile beraber proteinüri (spot idrarda +1 protein olması, spot idrar protein/kreatinin oranı $\geq 0,3$ mg/L olması veya 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg protein olması) veya trombositopeni (<100000 /mikrolitre) veya böbrek yetmezliği (serum kreatinin konsantrasyonu $>1,1$ mg/dL ya da 2 katına çıkması) veya bozulmuş karaciğer enzimleri (transaminazların 2 katına çıkması) veya akciğer ödemi ve görme ile ilgili semptomların olması olarak kabul edildi. Kronik hipertansiyon süperempoze preeklampsi, kronik hipertansiyonu olan gebelere preeklampsinin eşlik etmesi durumu olarak kabul edildi. Eklampsi, preeklampsi tanısını alıp konvülsiyon geçirmesi olarak kabul edildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Retrospektif kohort tipteki araştırmada taze ve donmuş embriyo transferi yapılan gebelerin verisi retrospektif olarak kayıtlardan alındı. Elde edilen verinin analizinde SPSS v.23 programı kullanılmıştır. Sayısal verinin normal dağılıma uyup uymadığına histogram grafiğine, skewness, kurtosis değerine bakılarak ve Shapiro-Wilk testi yapılarak (p değeri $<0,01$ bulundu) karar verildi. Normal dağılım göstermediği görülerek non parametrik testler uygulandı. Araştırma verisi değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar kullanılarak sayı, yüzde, minimum, maksimum, mean (ortalama), standart sapma, 1.çeyrek, 3.çeyrek, median (ortanca) değerleri hesaplandı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi (Pearson ve Fisher'in kesin testi) kullanıldı. rxc şeklindeki tablolarda gruplar arası birleştirme yapılamayan durumlarda Mehta ve Patel'in geliştirdiği Fisher'in kesin testi kullanıldı (Mehta ve Patel, 1983). Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney-U Testi kullanıldı. Analizler %95 güven aralığında yapıldı ve $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi (ÜYTE) merkezimizde 01.04.2017-31.03.2022 tarihleri arasında toplam 1506 kadına transfer yapıldı. Transfer yapılanların % 45,3'ü (n=682) taze embriyo transferi (TET) olup, bu transferlerin %19,2'sinde (n=131) b hcg pozitifliği tespit edildi ancak %10,4'ünde (n=71) doğum gerçekleşti. 1506 transferin %54,7'si (n=824) dondurulmuş embriyo transferi (FET) olup, bu transferlerin de %17,7'sinde (n=146) b hcg pozitifliği tespit edilmiş olup %9,2'sinin (n=76) doğumu gerçekleşti. Taze embriyo transferi sonucu gerçekleşen 71 doğumun %88,7'si (n=63) tekil, %11,3'ü (n=8) çoğul gebelik; dondurulmuş embriyo transferi sonucu gerçekleşen 76 doğumun %84,2'si (n=64) tekil, %15,8'i (n=12) çoğul gebelikti. Çoğul gebeliklerin hepsi ikiz gebelikti, üçüz gebelik yoktu. Gebelerin taze ve donmuş embriyo transfer türleriyle b-hcg pozitifliği, doğum gerçekleşme durumu ve doğum sonucu tekil veya ikiz olmaları arasında anlamlı fark yoktu. Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

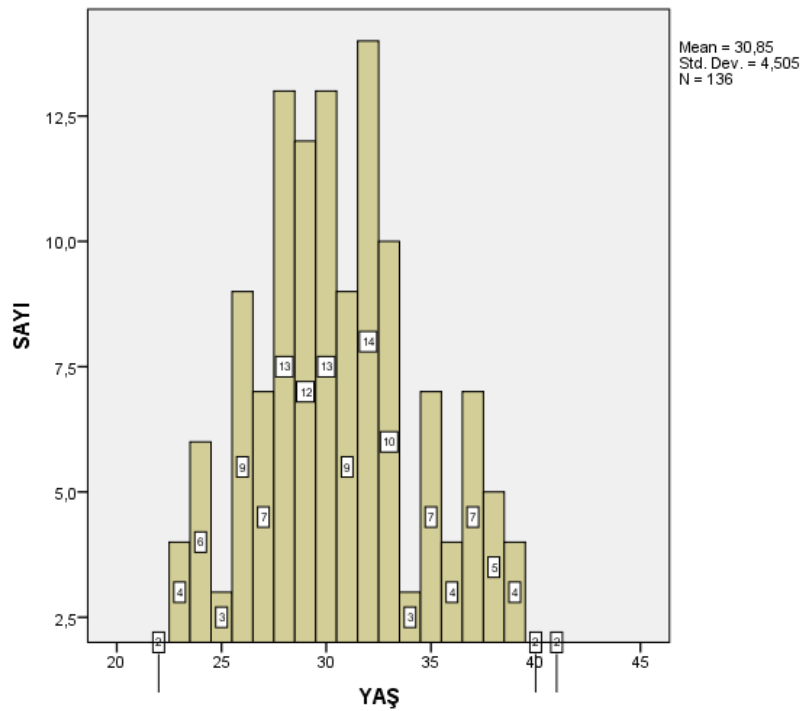
Tablo 4.1. Yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebelik sayıları

Özellik (n=1506)	Embriyo transfer türü		
	Taze ET (n=682)	Dondurulmuş ET (n=824)	p değeri
Biyokimyasal gebelik	131 (%19,21)	146 (%17,71)	0,457
Canlı doğum	71 (%10,41)	76 (%9,22)	0,721
- Tekil canlı doğum	63 (%88,7)	64 (%84,2)	0,424
- Çoğul canlı doğum	8(%11,3)	12(%15,8)	

Toplam 147 doğumun %7,5'inin (n=11) verisine doğumun başka hastanede gerçekleşmesi veya ebeveynlere telefonla ulaşılamaması nedeniyle çalışmaya %92,5 (n=136) doğum dahil edildi. 136 hastanın % 52,9'una (n=72) frozen

embriyo, %47,1'ine (n=64) taze embriyo transferi yapıldı. 136 doğumun 117'si tekil 19'u ikiz olmak üzere toplam 155 bebek doğurtuldu.

Annelerin yaş ortalaması+standart sapması (ortalama±SS) 30,85±4,50 (minimum=22; maksimum=41; 1.çeyrek=28,00; ortanca=30,00; 3.çeyrek=33,75) yıldı. Annelerin yaş dağılımı histogramı şekil 1'de gösterildi. Babaların yaş ortalaması 33,79±4,47 (minimum=25; maksimum=53; 1.çeyrek=23,100; ortanca=34,00; 3.çeyrek=36,75) yıldı. Annelerin yaş dağılımı histogramı şekil 4.1'de gösterildi.



Şekil 4.1. Annelerin yaş dağılımının histogram grafiği

Beden kitle indeksi (BMI) 23,80±3,72 SS (minimum=15,90; maksimum=33,50) idi. İnfertilite süresi ortalama 5,31±3,43 (minimum=1; maksimum=20) yıldı. Annelerin TET, FET durumlarıyla yaşları ve infertilite süreleri, infertilite tipleri, BMI'leri, infertilite nedenleri, FSH ve E2 seviyeleri, bebek sayısı ve doğum şekilleri arasında anlamlı fark yoktu. TET yapılan gebelerle FET yapılan gebelerin AMH değerleri arasında anlamlı fark vardı, FET yapılan gebelerin AMH değeri daha yüksekti (p=0,001). Tablo 4.2'de grupların özellikleri gösterildi.

Tablo 4.2. TET ve FET yapılan grupların bazı özellikleri

Özellik (n=136)	TET (n=64)	FET (n=72)	p değeri
Yaş, infertilite süresi			
Yaş, yıl	31,28±4,10	30,46±4,82	0,253
İnfertilite süresi, yıl	4,76±2,98	5,79±3,73	0,097
İnfertilite tipi, n (%)			
Primer	49 (76,6)	50 (69,4)	0,352
Sekonder	15 (23,4)	22 (30,6)	
Annelerin BKİ			
BKİ	23,92±3,56	24,32±3,87	0,698
İnfertilite nedenleri, n (%)*			
Açıklanamayan neden	28 (43,8)	34 (47,2)	0,115
Erkek faktör	14 (21,9)	25 (34,7)	
Düşük overyan rezerv	16 (25,0)	7 (9,7)	
Tubal faktör	5 (7,8)	5 (6,9)	
Endometriozis	1 (1,6)	1 (1,4)	
Seks hormonları			
AMH	2,51±1,90	4,53±5,01	<u>0,001</u>
FSH	6,35±5,60	5,46±2,35	0,094
E2	45,30±25,16	38,32±15,22	0,266
Bebek sayısı, n (%)			
Tekil	56 (87,5)	61 (84,7)	0,641
İkiz	8 (12,5)	11 (15,3)	
Doğum şekli, n (%)			
NSVD	10 (15,6)	5 (6,9)	0,107
C/S	54 (84,4)	67 (93,1)	

*Gözlere düşen sayı yetersiz olduğundan Fisher'in kesin testi kullanıldı.

Annelerin TET, FET durumlarıyla meslekleri, sigara içme, alkol kullanma, kronik hastalıkları arasında fark yoktu. TET, FET yaptıran gebelerin eşlerinin sigara içme ve alkol kullanmaları arasında anlamlı fark yoktu. Tablo 4.3'de gösterildi.

Tablo 4.3. TET ve FET yapılan grupların demografik özellikleri

Özellik (n=136)	TET (n=64)	FET (n=72)	p değeri
Annenin Mesleği, n (%)*			
Ev hanımı	42 (65,6)	48 (66,7)	0,491
Serbest meslek	7 (10,9)	7 (9,7)	
Öğretmen	6 (9,4)	3 (4,2)	
Bankacı	4 (5,6)	4 (5,9)	
İşçi	4 (6,3)	4 (5,6)	
Sağlık personeli	1 (1,6)	6 (8,3)	
Annenin sigara içme durumu, n (%)*			
İçiyor	6 (9,4)	3 (4,2)	0,191
İçmiyor	58 (90,6)	69 (95,8)	
Annenin alkol kullanma durumu, n (%)*			
Kullanıyor	1 (1,6)	2 (2,8)	0,544
Kullanmıyor	63 (98,4)	70 (97,2)	
Babanın sigara içme durumu, n (%)			
İçiyor	26 (40,6)	27 (37,5)	0,709
İçmiyor	38 (59,4)	45 (62,5)	
Babanın alkol kullanma durumu, n (%)*			
Kullanıyor	2 (3,1)	4 (5,6)	0,684
Kullanmıyor	62 (96,9)	68 (94,4)	
Annenin ek hastalık durumu, n (%)			
Var	6 (9,4)	9 (12,5)	0,561
Yok	58 (90,6)	63 (87,5)	
Ek hastalıklar (n=15), n (%)*			
Hipotiroidi	3 (50,0)	5 (55,6)	0,894
Kronik hipertansiyon	1 (16,7)	2 (22,2)	
DM	- (-)	1 (11,1)	
Diğer	2 (33,3)	1 (11,1)	

*Gözlere düşen sayı yetersiz olduğundan Fisher'in kesin testi kullanıldı.

Gebelerin TET, FET durumlarıyla gravida, abort, ektopik gebelik, parite ve yaşayan çocuk sayıları arasında fark yoktu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. TET ve FET yapılan grupların obstetrik bilgileri

Özellik (n=136)	TET (n=64)	FET (n=72)	p değeri
Gravida, n (%)			
0	49 (76,6)	50 (69,4)	0,274
1	12 (18,8)	13 (18,1)	
2+	3 (4,7)	9 (12,5)	
Abort, n (%)*			
0	52 (81,3)	56 (77,8)	0,887
1	9 (14,1)	13 (18,1)	
2+	3 (4,7)	3 (4,2)	
Ektopik, n (%)*			
0	63 (98,4)	70 (97,2)	1,000
1+	1 (1,6)	2 (2,8)	
Parite, n (%)			
0	61 (95,3)	61 (84,7)	0,043
1+	3 (4,7)	11 (15,3)	
Yaşayan, n (%)			
0	61 (95,3)	62 (86,1)	0,069
1+	3 (4,7)	10 (13,9)	

*Gözlere düşen sayı yetersiz olduğundan Fisher'in kesin testi kullanıldı.

Hastaların %6,6'sına (n=9) agonist, %88,2'sine (n=120) antagonist ve %5,1'ine (n=7) ise dual stimülasyon tedavi protokolleri uygulandı. Tekil gebelerin TET ve DET durumlarına göre yapılan luteal faz destek çeşitleri arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Tekil gebeliklerdeki luteal faz desteği

Özellik (n=117)	TET (n=56)	FET (n=61)	p değeri
luteal faz desteği, n (%)			
Doğal siklus	- (-)	2 (3,3)	0,527
Progesteron vajinal tablet	4 (7,1)	2 (3,3)	
Mikronize progesteron	16 (28,6)	17 (27,9)	
Didrogesteron	2 (3,6)	5 (8,2)	
Progesteron vajinal jel	34 (60,7)	35 (57,4)	

*Gözlere düşen sayı yetersiz olduğundan Fisher'in kesin testi kullanıldı.

İkiz gebelerin TET ve FET durumlarına göre yapılan luteal faz destek çeşitleri arasında anlamlı fark yoktu. (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. İkiz gebeliklerdeki luteal faz desteği

Özellik (n=19)	TET (n=8)	FET (n=11)	p değeri
luteal faz desteği, n (%)			
Doğal siklus	-(-)	-(-)	0,697
Progesteron vajinal tablet	1(12,5)	-(-)	
Mikronize progesteron	1 (12,5)	1 (9,1)	
Progesteron vajinal jel	6 (75,0)	10 (90,9)	

*Gözlere düşen sayı yetersiz olduğundan Fisher'in kesin testi kullanıldı.

Gebelerin ortalama gebelik gün sayısı 263,99±15,42 (minimum=180; maksimum=286) gün olup TET yapılan tekil bebek doğuran gebelerin ortalama gebelik gün sayısı 268,04±10,51 (minimum=238; maksimum=286); ikiz doğum yapan gebelerin ortalama gebelik gün sayısı 246,38±14,56 (minimum=222; maksimum=266) idi. FET yapılan tekil bebek doğuran gebelerin ortalama gebelik gün sayısı 264,82±1,04 (minimum=180; maksimum=284); ikiz doğum yapan gebelerin ortalama gebelik gün sayısı 251,55±19,88 (minimum=199; maksimum=270) idi. Tekil bebeklerin TET ve FET durumlarıyla cinsiyetleri, ağırlık grupları, ağırlıkları, doğum haftaları ve normal ve SGA ağırlık sınıfında olma durumları arasında anlamlı fark yoktu. Tablo 4.7'de gösterildi.

Tekil bebeklerin (n=117) doğum ağırlığı ortalama 3191,92±584,12 (minimum=750; maksimum=4830) gramdı. Tekil bebeklerden TET yapılanların doğum ağırlığı ortalama 3140,18±479,95 (minimum=2100; maksimum=4090) gram, FET yapılanların doğum ağırlığı ortalama 3239,43±666,11 (minimum=750; maksimum=4830) gramdı (Tablo 4.7). Doğum ağırlığı normal dağılım göstermediği için nonparametrik test olan Mann Whitney-U kullanıldı. Yapılan analizde tekil bebeklerin TET ve FET yapılma durumlarına göre ağırlıkları arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.7).

Doğum ağırlıkları açısından TET ve FET gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark sonuçlanmamıştır. Tekil bebeklerin haftasına göre doğum ağırlıklarına bakıldığında

FET ve TET gruplarında LGA olup olmama arasında anlamlı fark vardı ($p=0,038$), 11 LGA bebeğin %81,8'i ($n=9$) FET, %18,2'si ($n=2$) TET idi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Tekil gebeliklere ait doğum bilgileri

Özellik (n=117)	TET (n=56)**	FET (n=61)**	p değeri
Cinsiyet, n (%)			
Kız	28 (50,0)	28 (45,9)	0,658
Erkek	28 (50,0)	33 (54,1)	
Doğum ağırlığı, ortalama			
	3140,18±479,95	3239,43±666,11	0,266
Ağırlık grupları, n (%)*			
4000 ve üstü	1 (1,8)	4 (6,6)	0,413
2500-3999	48 (85,7)	51 (83,6)	
1500-2499	7 (12,5)	5 (8,2)	
1499 ve altı	- (-)	1 (1,6)	
Ağırlık grupları, n (%)*			
4000 üstü	1 (1,8)	4 (6,6)	0,366
3999 ve altı	55 (98,2)	57 (93,4)	
Haftasına göre Doğum Ağırlık, n (%)			
AGA	47 (83,9)	46 (75,4)	0,360
SGA	7 (12,5)	6 (9,8)	0,647
LGA	2 (3,6)	9 (14,8)	0,038
Doğum haftası, n (%)*			
<28 hafta	- (-)	1 (1,6)	0,728
28-31 hafta	- (-)	- (-)	
32-36 hafta	10 (17,9)	13 (21,3)	
37-41 hafta	46 (82,1)	47 (77,1)	
Doğum haftası, n (%)			
<37 hafta	10 (17,9)	14 (22,9)	0,495
37-41 hafta	46 (82,1)	47 (77,1)	
Doğum şekli, n (%)			
Vajinal doğum	10 (17,9)	5 (8,2)	0,11
Sezaryen ile doğum	46 (82,1)	56 (91,8)	

*Gözlere düşen sayı yetersiz olduğundan Fisher'in kesin testi kullanıldı. **Sütun yüzdesi gösterildi.

İkiz bebeklerin TET ve FET durumlarıyla cinsiyetleri, ağırlık grupları, ağırlıkları, doğum haftaları ve ağırlık sınıfları arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 4.8).

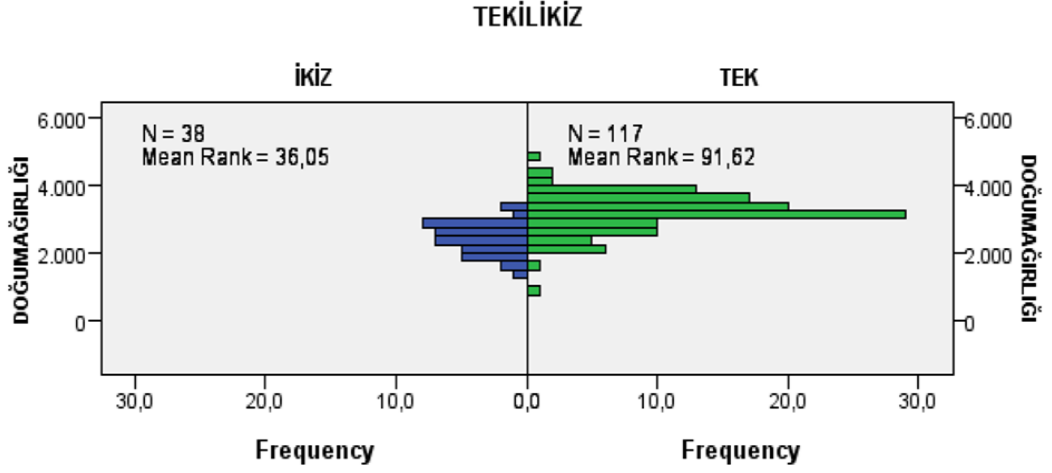
İkiz bebeklerin (n=19+19=38) doğum ağırlığı ortalama 2419,73±480,11 (minimum=1260; maksimum=3265) gramdı. İkiz bebeklerden TET yapılanların doğum ağırlığı ortalama 2403,44±406,47 (minimum=1650; maksimum=2850) gram, FET yapılanların doğum ağırlığı ortalama 2431,59±536,44 (minimum=1260; maksimum=3265) gramdı (Tablo 4.8). Doğum ağırlığı normal dağılım göstermediği için nonparametrik test olan Mann Whitney-U kullanıldı. Yapılan analizde ikiz bebeklerin taze ve dondurulmuş embriyo transferi yapılma durumlarına göre ağırlıkları arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,824) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. İkiz gebeliklere ait doğum bilgileri

Özellik (n=38)	TET (n=16)**	FET (n=22)**	p değeri
Cinsiyet, n (%)			
Kız	4 (25,0)	8 (36,4)	0,457
Erkek	12 (75,0)	14 (63,6)	
Doğum ağırlığı, ortalama			
	2403,44±406,47	2431,59±536,44	0,824
Ağırlık grupları, n (%)*			
4000 üstü	- (-)	- (-)	0,851
2500-3999	7 (43,8)	11 (50,0)	
1500-2499	9 (56,3)	10 (45,5)	
1499 ve altı	- (-)	1 (4,5)	
Ağırlık sınıfı, n (%)			
AGA	13 (81,3)	12 (54,5)	0,087
SGA	3 (18,8)	9 (40,9)	0,178
LGA	- (-)*	1 (4,5)	1,000
Doğum haftası, n (%)*			
<28 hafta	- (-)	- (-)	0,588
28-31 hafta	2 (12,5)	2 (9,1)	
32-37 hafta	12 (75,0)	14 (63,6)	
38-41 hafta	2 (12,5)	6 (27,3)	
Doğum şekli, n (%)			
Vajinal doğum	-(-)	-(-)	
Sezaryen ile doğum	8	11	

*Gözlere düşen sayı yetersiz olduğundan Fisher'in kesin testi kullanıldı. **Sütun yüzdesi gösterildi.

Tekil bebeklerle (Median=3200, n=117) ikiz bebekler (median=2440, n=38) arasında doğum ağırlıkları açısından anlamlı fark vardır ($p<0,01$) (şekil 4.2).



Şekil 4.2. Tekil ve ikiz bebeklerin ağırlık dağılımı

Tekil gebelerin taze veya dondurulmuş embriyo transferine göre doğum şekilleri (NSD/CS) arasında (n=0,11) anlamlı fark yoktu. İkiz gebelerin hepsi (n=19) C/S ile doğdu. Sezaryen endikasyonları tablo 4.9'da gösterildi.

Tablo 4.9. Sezaryen endikasyonları

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)
C/S Endikasyonu		
İsteğe bağlı	26	19,1
Çoğul gebelik	17	12,5
Sefelopelvik uyumsuzluk	16	11,8
Fetal distress	10	7,4
İlerlemeyen eylem	10	7,4
Makrozomik fetüs şüphesi	8	5,9
Oligohidroamnios	8	5,9
Eski C/S	7	5,1
Makat geliş	6	4,4
Preeklampsi	4	2,9
Preterm eylem	4	2,9
Geçirilmiş uterin cerrahi	3	2,2
Plasental anomali	2	1,5

Gebelerin %25'inde (n=34) gebelik komplikasyonu gelişmiştir (tekil doğum yapan gebelerin 27'sinde, ikiz doğum yapan gebelerin 7'sinde). Tekil gebelerin taze embriyo transferi yapılan grubunda %16,1 dondurulmuş embriyo transferi yapılan grupta %29,5 oranında gebelik komplikasyonu görüldü (p=0,085). Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar TET grubunda %3,6, FET grubunda %11,4 oranında, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmadı (p=0,097). TET grubunda bir hastada hem GDM hem plasental anomali görüldü; FET grubunda ise bir hastada DM ve GHT, bir hastada GDM ve preeklampsi birlikte görüldü. İkiz gebeliklerde ise TET yapılan grupta bir hastada GDM ve gebelik kolsetazı; FET yapılan grupta bir hastada serklaj sonrası PPRM geliştiği görüldü. Tablo 4.10 ve tablo 4.11'de gebelik komplikasyonları gösterildi.

Tablo 4.10. Tekil gebeliklerde görülen maternal gebelik komplikasyonları

Özellik (n=117)	TET (n=56)	FET (n=61)	p değeri
Komplikasyon, n (%)			
Yok	47 (83,9)	43 (70,5)	0,085
Var	9 (16,1)	18 (29,5)	
Komplikasyonlar, n (%)*			
Gebeliğe bağlı HT Hastalıklar	2 (3,6)	7 (11,4)	0,097
KHT	-(-)	1 (1,6)	
GHT	1 (1,8)	3 (4,9) ^b	
Preeklampsi	-(-)	3 (4,9) ^c	
SüperemposePE	1 (1,8)	1 (1,6)	
DM	-(-)	1 (1,6) ^b	
GDM	5 (8,9) ^a	6(9,8) ^c	0,867
PPROM	- (-)	3 (4,9)	
Serklaj	1 (1,8)	2 (3,3)	
Plasental Anomali	2 (3,6) ^a	-(-)	

*Gözlere düşen sayı yetersiz olduğundan Fisher'in kesin testi kullanıldı. ^{a,b,c} Birden fazla komplikasyon aynı hastada görülmüştür.

Tablo 4.11. İkiz gebeliklerde görülen maternal gebelik komplikasyonları

Özellik (n=19)	TET (n=8)	FET (n=11)	p değeri
Komplikasyon, n (%)*			
Yok	3(37,5)	9 (81,8)	0,074
Var	5 (62,5)	2 (18,2)	
Komplikasyonlar, n (%)*			
Gebeliğe bağlı HT Hastalıklar	2 (25,0)	1 (9,1)	0,54
GHT	2 (25,0)	-(-)	
Preeklamsi	-(-)	1 (9,1)	
GDM	2 (25,0) ^a	-(-)	
PPROM	-(-)	1 (9,1) ^b	
Serklaj	1 (12,5)	1 (9,1) ^b	
Gebelik kolestazi	1 (12,5) ^a	-(-)	

*Gözlere düşen sayı yetersiz olduğundan Fisher'in kesin testi kullanıldı. ^{a,b} Birden fazla komplikasyon aynı hastada görülmüştür.

Toplam 155 bebekten (117+19+19) 27'sinin yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatışı oldu. 27 bebeğin 12'si tekil doğum, 15 tanesi ikizdir. YBÜ'de kalan 27 bebeğin 10 tanesi taze, 17 tanesi donmuş embriyo transferiydi. 1 tekil, 2 ikiz gebelik (toplam 3) bebeği YBÜ yatışı sırasında öldü. 3 bebeğin de ölüm nedeni prematürite idi. Toplam 12 tekil bebeğin yoğun bakımda kalma süresi ortalama 7,08±3,94 (minimum=1; maksimum=15) gündü. 15 ikiz bebeğin yoğun bakımda kalma süresi ortalama 9,20±6,14 (minimum=3; maksimum=27) gündü. Yoğun bakım ihtiyacı olan toplam 27 bebeğin %55,5'i (n=15) 7 gün ve daha az, % 44,5'i (n=12) ise 8 gün ve daha fazla yattı.

Tekil gebelerin embriyo transfer türlerine göre YBÜ ihtiyaç durumları arasında anlamlı fark vardı (p=0,02), taze embriyo transferiyle doğan bebeklerin YBÜ ihtiyacı %3,6 iken donmuş embriyo transfer yöntemiyle doğan bebeklerin %16,4'dü. Tekil gebelerin embriyo transfer türlerine göre YBÜ'de yatış gün sayıları arasında anlamlı fark yoktu (p=0,152) (Tablo 4.12). Yenidoğanların YBÜ'ye yatış endikasyonları tablo 4.13'de gösterildi.

Tablo 4.12. Tekil gebeliklerin doğum sonrası YBÜ yatış durumları

YBÜ ihtiyacı							
Embriyo transfer türü	Toplam		Yok		Var		P
	n	%	n	%	n	%	
Taze ET	56	100,0	54	96,4	2	3,6	0,022
Frozen ET	61	100,0	51	83,6	10	16,7	

Yatış günü							
Embriyo transfer türü	Toplam		≤7 gün		≥8 gün		p
	n	%	n	%	n	%	
Taze ET	2	100,0	-	-	2	100,0	0,152
Frozen ET	10	100,0	7	70,0	3	30,0	

Tablo 4.13. Tekil bebeklerin YBÜ yatış nedenleri

YBÜ Yatış Nedeni (n=117)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yok	105	89,7
PM	7	6,0
Hipoglisemi	2	1,7
Solunum Sıkıntısı	3	2,6

İkiz gebelerin embriyo transfer türlerine göre YBÜ ihtiyaç durumları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,25$). İkiz gebelerin embriyo transfer türlerine göre YBÜ gün sayıları arasında anlamlı fark vardı ($p=0,041$). İkiz taze embriyo transferiyle doğan bebeklerin YBÜ’de 8 ve daha fazla gün yatışı %75,0 iken donmuş embriyo transfer yöntemiyle doğan bebeklerin %14,3’tü. Tablo 4.14’de ikiz bebeklerin YDYBÜ yatış durumları gösterildi. Yenidoğanların YBÜ’ye yatış endikasyonları tablo 4.15’de gösterildi.

Tablo 4.14. İkiz gebeliklerin doğum sonrası YBÜ yatış durumları

YBÜ ihtiyacı							
	Toplam		Yok		Var		P
Embriyo transfer türü	n	%	n	%	n	%	
Taze ET	16	100,0	8	50,0	8	50,0	
Frozen ET	22	100,0	15	68,2	7	31,8	

Yatış günü							
	Toplam		≤7 gün		≥8 gün		p
Embriyo transfer türü	n	%	n	%	n	%	
Taze ET	8	100,0	2	25,0	6	75	0,04
Frozen ET	7	100,0	6	85,7	1	14,3	

Tablo 4.15. İkiz bebeklerin YBÜ yatış nedenleri

YBÜ Yatış Nedeni (n=38)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yok	23	60,6
Prematürite	11	29,0
Hipoglisemi	1	2,6
Solunum Sıkıntısı	3	7,8

Doğum sonrası tekil ve ikiz gebeliklerde TET grubunda perinatal ölüm olmamıştır, FET grubunda ise tekil gebeliklerde %1,63 oranında, ikiz gebeliklerde ise %9 oranında görüldü.

Gebelik öncesi PCOS (polikistik over sendromu) tanısı olanlarla olmayan hastaların taze/dondurulmuş embriyo transferi yaptırma durumları arasında anlamlı fark vardı, %72,9'una (n=35) dondurulmuş embriyo transferi yapıldı (p=0,001). PCOS tanılı hastalarda gebelik komplikasyonu gelişmesi açısından, PCOS olmayan hastalara göre istatistiksel olarak fark yoktu (p=0,214). PCOS olan hastaların bebeklerinin %25'inin, PCOS olmayan hastaların bebeklerinin %11,4'ünün YBÜ ihtiyacı oldu (p=0,039). Tablo 4.16'da gösterildi.

Tablo 4.16. PCOS hastaların tedavi ve sonuçları

Özellik (n=136)	PCOS		p değeri
	Yok	Var	
TET	51 (58,0)	13 (27,1)	0,001
FET	37 (42,0)	35 (72,9)	
Gebelik komplikasyonu Yok	69 (78,4)	33 (68,8)	0,214
Gebelik komplikasyonu Var	19 (21,6)	15 (31,2)	
YBÜ İhtiyacı Yok	78 (88,6)	36 (75,0)	0,039
YBÜ İhtiyacı Var	10 (11,4)	12 (25,0)	

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

IVF kullanımını yaygın ve giderek yaygınlaşmakta olan bir yardımcı üreme tekniğidir. Dondurulmuş embriyo transferi overyan hiperstimülasyon ve kümülatif gebelik oranlarını arttırmak için sıkça kullanılan bir yöntemdir. Ayrıca dondurulmuş embriyo transferinde fizyolojik olarak embriyo implantasyonu daha iyi taklit edilmektedir. Taze embriyo transferi sırasında overyan hiperstimülasyona bağlı artan kan östrojen seviyelerinin yüksek olması spiral arterlerin invazyonunu engelleyerek, plasental kan akışını bozar, plasental hipoperfüzyona neden olarak fetal büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkilediği düşünülmektedir (van Duijn ve ark., 2021). Gebelik ve yenidoğan sonuçlarını iyileştirmesi açısından günümüzde FET, TET'e göre daha tercih edilebilir bir yöntem olmuştur. Dondurulmuş embriyo transferi ve taze embriyo transferinin gebelik seyirleri, antenatal ve postnatal sonuçları ile ilgili literatürde çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Çalışmamızda 1506 transfer yapılan hasta dosyası incelenmiştir. Bu hastalardan taze embriyo transferi yapılanlar ve dondurulmuş embriyo transferi yapılanlar arasında biyokimyasal gebelik oranları %19,12'ye (131/682) %17,71 (146/824), canlı doğum oranları ise sırasıyla %10,41'e (71/682) %9,22 (76/824) olarak bulunmuş, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,457$ ve $p=0,721$). Çin'de yapılan tek merkezli bir çalışmada biyokimyasal gebelik oranı FET için %33,9 iken TET için %38,1 ile anlamlı bir fark olmamasına karşın klinik gebelik oranı FET grubunda %26'ya karşı %33 ile anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,035$). Bu farklılık canlı doğum sayı ve oranlarını etkilememiştir (FET sikluslarında 68 (%19,7), TET sikluslarında 91 (%24,3)) (Chen ve ark. 2022). İran'da yayınlanan bir çalışmada ise toplamda 2872 IVF yapılan hastadan taze ve dondurulmuş embriyo transferi ile elde edilen 669 gebelik ve sonuçları taranmıştır. Klinik gebelik (%35,4'e %47,7), canlı doğum (%15,6'ya %38,7) oranları FET grubunda taze ET grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$; $p=0,0001$) (Zargar ve ark., 2021). IVF başarısı maternal yaş, paternal yaş, ebeveynlerin sigara içmesi, ek hastalıkları, infertilite nedenleri, sperm morfolojisi, oosit ve embriyo kalitesi, endometrial reseptivite gibi birçok nedenden etkilenmektedir. Her iki çalışma

gruplarında yaş ortalamaları, infertilite tipleri benzer olmasına karşın infertilite nedenlerinde erkek faktör nedeniyle IVF yapılan hasta popülasyonun daha fazla bu farklı sonuçları açıklayabilir. Bizim çalışmamızda %34,7 oranında düşük overyan rezervli hasta grubu yer alıyordu. Yine aynı çalışmada taze ET grubunda çoğul gebelik insidansı %35,5 ile FET 'e (%15,5) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,024) (Zargar ve ark., 2021). Bizim çalışmamızda TET gebeliklerinde %11,3, FET gebeliklerinde %15,8 ile görece olarak daha yüksek idi. Yu ve arkadaşların yaptığı çalışmada taze embriyo transferinde %20,8, dondurulmuş embriyo transferinden %16,8 ikiz gebelik elde edilmiştir (Yu ve ark., 2022).

Çalışmamızda çoğul gebeliklerin preterm doğum oranına dolayısıyla diğer parametrelere etkisini elimine etmek için çoğul gebelikler çıkarılarak tekil gebelik ve çoğul gebelik sonuçları ayrı değerlendirilmiştir. Tekil gebeliklerde doğum ağırlıkları taze embriyo transferinde ortanca değerleri 3140,18±479,95 gr, dondurulmuş embriyo transferinde 3239,43±666,11 gr olarak bulunmuştur (p=0,266). Düşük doğum ağırlığı (1500-2500 gr) olan bebekler TET grubunda %12,5 ile görece daha yüksek bulunmasına karşın doğum ağırlık grupları açısından anlamlı farklılık yoktur (p=0,413). Aynı şekilde makrozomi (>4000 gr) açısından bakıldığında zaman FET grubunda daha fazla görülmesine rağmen bu farklılık anlamlı sonuçlanmamıştır (p=0,366). Fakat haftasına göre doğum ağırlığı açısından değerlendirildiğinde FET yapılan grupta LGA daha fazla görülmüştür. Bu da istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,038). Aynı zamanda preterm doğumun FET grubunda TET grubuna göre görece daha yüksek olması doğum ağırlığı gebelik yaşına göre büyük olan bebeklerin daha fazla olması ile örtüşmektedir. ABD'de yapılan bir çalışmada IVF ile 2 kez gebe kalan 7795 kadının ilk ve ikinci gebelik sonuçları taze ve dondurulmuş embriyo transferi ve sonuçları açısından değerlendirilmiş, birinci doğumdaki LGA yüzdeleri taze/taze ve taze/dondurulmuş gruplarında sırasıyla %9,8 ve %9,2, dondurulmuş/taze ve dondurulmuş/dondurulmuş gruplarda sırasıyla %13,1 ve %15,8 bulunmuştur. İkinci doğumlardaki LGA yüzdeleri ise taze/taze ve dondurulmuş/taze gruplarında sırasıyla %14,2 ve %15,4 ve taze/dondurulmuş ve dondurulmuş/dondurulmuş gruplarda sırasıyla %20,8 ve %21,0 olarak bulunmuştur. İlk doğumda LGA olmadığı durumlarda ikinci doğumdaki LGA yüzdesinin azaldığı yine de frozen gruplarında LGA'nın daha yüksek görüldüğü izlenmiştir (sırasıyla taze/dondurulmuş ve

dondurulmuş/dondurulmuş gruplarda sırasıyla %17,5 ve %15,2; taze/taze ve dondurulmuş/taze gruplarında sırasıyla %11,0 ve %9,4). Bu çalışmaya göre ilk gebeliklerde TET ile karşılaştırıldığında FET gebeliklerde LGA riskinde 1,74 kat (%95 CI 1,45-2,08; $p<0,001$) artış, ilk gebeliklerde LGA olmayanlarda 2. gebelikte taze/dondurulmuş grubunda 1,7 kat, dondurulmuş/dondurulmuş grubunda 1,4 kat LGA riski arttığı görülmüştür (Luke ve ark., 2017). Yine yapılan başka bir çalışmada maternal BMI ve dondurulmuş embriyo transferinin LGA için bağımsız risk faktörü olduğu; sigara, hipertansiyon, GDM, transfer edilen embriyo sayısının LGA riskini önemli ölçüde etkilemediği gösterilmiştir. IVF sonrası plasentaların daha ağır olduğu, plasental boyut artışının glikoz iletimini destekleyerek LGA gelişimine neden olabileceği öne sürülmüştür (Korosec ve ark., 2016). Bunların aksine 2022’de yayınlanan 127.525 FET döngüsünün dahil edildiği retrospektif bir çalışmaya göre ise FET insidansının zamanla artmasına rağmen LGA insidansının azaldığı; maternal BMI, etnik köken, parite sayısının LGA için bağımsız risk faktörünün olduğu; FET gebeliklerde LGA riskinin artmasının nedeninin henüz bilinemediği bu nedenle LGA riskini azaltmak için diğer nedenlerin üzerinde durulmasını önermişlerdir (Roshong ve ark., 2022). Madrid’de yapılan retrospektif kohort çalışmasında LGA taze ET sonrası %6 iken FET sonrası %20,6, makrozomi (<4000 gr) TET’te %0,9 iken FET gebeliklerinde %8,2 oranında görülmüştür (her iki parametre için $p<0,001$). FET yapılan gebelerde 3,4 kat (%95 CI 2,2-5,4; $p=0,001$), morula aşamasındaki embriyo transferinin blastosit aşamasındaki embriyo transferine göre 2 kat (%95 CI 1,07-3,8 $p<0,05$) artmış LGA riski olduğu saptanmıştır. LGA nedeninin kriyoprezervasyon yöntemleri ile ilişkili olabileceği öngörülse de yapılan bazı çalışmalar etkilemediğini göstermiştir (Trobo ve ark., 2023).

Wennerholm ve arkadaşlarının 2013 yılında Kuzey Amerika’da yaptığı bir kohort çalışmasında tekil spontan gebelikler ile tekil taze ve donma çözme embriyo transferinin perinatal sonuçlar üzerindeki etkisi gösterilmiştir. Çalışmaya spontan yolla gebelik sonrası doğan 331794 bebek, taze transfer sonrası doğan 41748 bebek, FET sonrası doğan 6579 bebek çalışmaya dahil edilmiştir. FET sonrası doğan tekil bebeklerde doğum ağırlığı ortalaması 3552 ± 635 gr ve gebelik yaşı $277,7\pm15,3$ gün, TET ile doğan tekil bebeklerde 3419 ± 636 gr ve gebelik yaşı $276,4\pm16,2$ gün ile anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,0001$). Yapılan bu çalışmada FET ile doğan

tekil bebeklerde daha düşük oranda LBW (%4,7'ye %6,3) ve preterm doğum (%7,9'a %9,7), daha düşük SGA oranı (%3,4'e %5,3), daha yüksek LGA oranı (%4,9'a %3), daha fazla makrozomi (>4500 gr) olduğu bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlıdır (bütün parametreler için $p < 0,0001$). Ayrıca bu çalışmada FET gebeliklerinde TET gebeliklerine göre rölatif risk LGA için 1,45 (1,27-1,67; $p < 0,0001$), makrozomi için 1,58 (1,39-1,80; $p < 0,0001$), SGA için 0,72 (0,62-0,83; $p < 0,0001$) hesaplanmıştır (Wennerholm ve ark., 2013). 10 yıllık, 112432 tekil gebeliğin veri incelemesi yapılan bir çalışmada taze ve dondurulmuş embriyo transferi sonrası elde edilen gebeliklerde düşük doğum ağırlığı açısından FET gebeliklerinde risk TET'e göre daha düşüktü (%6,2'ye %9,4; aRR 0,73 %99,5 CI 0,66-0,96). Yine bu çalışmaya göre dondurulmuş embriyo transferi makrozomi için (%15,1'e %8,9; aRR 1,64 %99,5 CI 1,53-1,76) artmış risk faktörü olarak saptanmışken preterm eylem (%8,5'e %9,4, aRR 0,96 %99,5 CI 0,88-1,03) ve konjenital anomali açısından anlamlı bir farklılık ve artmış rölatif risk saptanmamıştır (Maheshwari ve ark., 2016). 31 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde FET ile elde edilen gebeliklerde TET ile elde edilen gebeliklere kıyasla LBW oranında azalma (RR 0,74 %95 CI 0,69-0,79) olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak dondurulmuş ET grubunda daha yüksek LGA riski (RR 1,58, %95 CI 1,31-1,90) bulunmuştur. ayrıca maternal gebelik komplikasyonları da değerlendirilmiş; FET sonrası elde edilen gebeliklerde artmış gebeliğe bağlı hipertansif hastalık gelişme riski (RR 1,44, %95 CI 1,16-1,78; $p < 0,01$), düşük plasenta previa riski (RR 0,61, %95 CI 0,43-0,88; $p = 0,02$), düşük dekolman plasenta riski (RR 0,63, %95 CI 0,47-0,85) olduğu görülmüştür. Ayrıca GDM ve PPRM için taze ve dondurulmuş embriyo transferi sonrası risk artışı izlenmemiştir (Sha ve ark.,2018). Zargar ve arkadaşlarının İran'da yaptığı 2021 de yayınlanan bir çalışmada toplamda 2872 IVF yapılan hastadan taze ve dondurulmuş embriyo transferi ile elde edilen 669 gebelik ve sonuçları taranmıştır. Taze ET ve donma çözme ET grubunda GDM (%24,6'e %23,6), preeklampsi (%7,6'ya %7,3), plasenta previa (%5,1'e %4,7) birbirlerine yakın oranlarda izlenmiştir. Ortalama doğum ağırlığı ortalaması 3200 ± 1800 gr olarak FET grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (TET grubunda 2800 ± 1030 gr; $p = 0,001$). 37 gebelik haftasından önce preterm doğum insidansı taze ET grubunda (%8,3'e %3,9) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0,021$) (Zargar

ve ark., 2021). Yapılan başka bir çalışmada 35 yaş üstü 375 taze, 345 all-freeze sonrası ilk donma çözme ET karşılaştırılmıştır. FET grubunda daha yüksek doğum ağırlığı (3217,1'ya 3003,3, p=0,037) olmasına rağmen makrozomi ve düşük doğum ağırlığı insidansı açısından anlamlı fark yoktu. FET grubunda daha düşük preterm doğum indidansı (%2,6'ya %5,6, p=0,046) saptanmıştır. Maternal sonuçlar açısından karşılaştırıldığında FET ve TET gruplarında sırasıyla GHT (%1,1 ve %1,6), preeklampsi (%3,3 ve %2,4), GDM (%3,3 ve %4), PPRM (%4,4 ve %5,6) açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sezaryen ile doğum oranları %13'e %16,5 olarak bulunmuştur (Chen ve ark. 2022).

Bizim çalışmamızda sezaryen ile doğum oranları %82,1'e %91,8 olarak yüksek sonuçlanmıştır. Hastaların vajinal doğumdan korkmaları, vajinal doğumun risklerinden çekinmeleri ve doğum yöntemi olarak sezaryen istemeleri ile açıklanabilir. Ayrıca YÜT gebeliklerine bağlı artmış maternal ve fetal komplikasyonlar da sezaryen ile doğum için artmış endikasyonu olabilir. Çin'de yapılan bir çalışmada sezaryen oranları ET ve FET gruplarında bizim çalışmamız ile benzer sonuçlanmıştır (%72,8'e %84,2; p=0,041). Yine yapılan bu çalışmada 2019 ve 2021 yılları arasındaki IVF 125 taze embriyo, 101 donma çözme embriyo transferi arasında gebelik komplikasyonları, gebelik sonuçları ve perinatal sonuçlar incelenmiş; maternal gebelik sonuçlarında her iki grup için GDM (%37,6'ya %45,5), GHT (%12,8'e %9,9), PPRM (%31,2'ye %21,7), anormal plasental yerleşim (4,8'e %1,9), preterm doğum (%21,6'ya %17,8) açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Her iki grupta bebek cinsiyetleri, doğum ağırlıkları, makrozomi, düşük doğum ağırlığı açısından anlamlı fark izlenmemiştir. (Yu ve ark., 2022). 2020 yılında yayınlanan metaanalizde taze ET ile elde edilen gebeliklerde gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar, preeklampsi daha dondurulmuş embriyo transferi ile elde edilen gebeliklerde düşük izlenmiştir (RR 0,74; %95 CI 0,63-0,87; p=0,0002). Placenta previa (RR 1,64; %95 CI 1,23-2,19; p=0,04), placenta dekolmanı (RR 1,60; %95 CI 1,26-2,04; p=0,0001), preterm doğum (RR 1,24; %95 CI 1,13-1,36; p=0,00001) taze embriyo transferi ile elde edilen gebeliklerde daha fazla görülmüştür. GDM, PPRM, postpartum hemoraji insidansları iki grup arasında anlamlı bir fark göstermemiştir (Yang ve ark., 2020).

Yaptığımız çalışmada tekil gebelik sonuçlarında taze dondurulmuş embriyo transferinde %50 erkek bebek, dondurulmuş embriyo transferinde ise %54,1 erkek bebek doğmuştur. Erkek bebeğin FET gebeliklerinde daha fazla olduğu görülse bile bebek cinsiyetleri için anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,658$). Yapılan bir çalışmada TET sonrası erkek cinsiyet oranı %50,9, FET sonrası %51,3, Spontan konsepsiyon sonrası %51,5 olarak bulunmuştur (Ginström Ernstad ve ark., 2019).

Aflatoonian ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada tekil gebelik oranları taze ET'de %76,8, dondurulmuş ET'de %74,8'dir, ikiz gebelikler için ise bu oran %18,9'a %21,6'dır. Yapılan bu çalışmada tekil erkek bebekler FET grubunda %58,5'e %44,6 olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,03$). İkiz gebeliklerde bebek cinsiyetleri (erkek bebek oranları %42,4'e %38,1) arasında fark görülmemiştir ($p=0,7$). Tekil ortalama doğum ağırlıkları TET'lerde 2745 ± 677 gr FET'lerde 2969 ± 727 gr iken ikiz gebeliklerde 2259 ± 515 grama 2390 ± 524 gr idi. Dahası yapılan bu çalışmada preterm doğum tekillerde %7,2'ye %13,3 iken ikizlerde %17,5'e %29,2 olarak FET gruplarında daha fazla görülmüştür ($p=0,11$; $p=0,24$). Preterm doğum FET grubunda daha fazla görülmesine zıt olarak TET grubunda düşük doğum ağırlığı daha fazla görülmüştür (ikiz gebeliklerde %57,9' %51,2) (Aflatoonian ve ark., 2010). Bizim çalışmamızda ikiz gebeliklerde gebelik gün sayısı taze embriyo transferi yapılanlarda $246,38\pm 14,56$ gün, dondurulmuş embriyo transferi yapılanlarda $251,55\pm 19,88$ gün, ortalama doğum ağırlıkları ise sırasıyla $2403,44\pm 406,47$ gram ve $2431,59\pm 536,44$ gram şeklindedir ($p=0,824$). Düşük doğum ağırlığı TET grubunda %56,3, FET grubunda %45,5 ile Aflatoonian ve arkadaşlarının çalışmasına benzer bulunmuştur. Ayrıca bizim yaptığımız çalışmada ikiz gebeliklerde preterm doğum TET'lerde %75, FET'lerde %63,6 oranında yüksek görülmüştür. Cinsiyetlerde ise ikiz gebeliklerde erkek bebekler TET grubunda %75, FET grubunda %63,6 ile hem kız bebeklere göre hem de tekil bebeklerdeki cinsiyet oranına göre daha fazla iken bu farklılık anlamlı sonuçlanmamıştır ($p=0,457$). Preterm doğuma sekonder taze ET sonrası doğan bebeklerin %50'si (8 bebek), dondurulmuş ET sonrası doğan bebeklerin %31,8'i (7 bebek) yenidoğan YBÜ 'de kalmıştır. Bu bebeklerin 7 günden fazla YBÜ'de kalış öyküsü TET grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,04$). Ayrıca ikiz bebeklerin annelerinde gebelik komplikasyonları TET grubunda %62,5 ile FET grubuna (%18,2) göre daha fazla görülmüştür ($p=0,074$).

Preterm doğum ve gebelik komplikasyonu görülmesi doğum sonrası yenidoğan YBÜ’de kalışı etkiliyor olabilir. Fakat ikiz gebelik sayımız az olduğu için daha büyük popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır. Shavit ve arkadaşlarının yaptığı 773 ikiz gebeliğin retrospektif incelendiği bir çalışmada ortalama doğum haftaları her iki grupta $35,99 \pm 2,8$ ’e $35,89 \pm 2,5$ haftadır, preterm doğum taze ve dondurulmuş embriyo transferi gruplarında %43’e %49 oranlarında görülmüştür. Doğum ağırlıkları ortalaması 2382 ± 456 gr ile FET grubunda daha fazla bulunmuştur (TET grubunda 2247 ± 486 gram; $p=0,002$) ve FET grubunda düşük doğum ağırlığı %55’e %64 ile daha düşük bulunmuştur ($p=0,0003$) (Shavit ve ark., 2019).

Plasenta previa gelişim mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte en geçerli hipotez endometrial hasar ve uterin skar ile ilişkili plasentasyonun bozulmasıdır. Dünya’daki insidansının %0,25-0,50 olduğu tahmin edilmektedir. Risk faktörlerinde ileri anne yaşı (≥ 35), abort öyküsü, geçirilmiş sezaryen veya uterin cerrahi öyküsü, plasenta previa öyküsü, daha önce küretaj yapılmış olması, çoğul gebelik, multiparite, YÜT ile gebelik, sigara kullanımı gibi risk faktörleri tanımlanmıştır (Taşgöz ve ark., 2018; Torres-Berra ve ark., 2022). Romundstad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ART ile elde edilen gebeliklerde spontan yolla elde edilen gebeliklere göre plasenta previa riskinde 5,6 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (%95 CI 4,4-7,0), dahası bu çalışmada yardımcı fertilizasyondan sonraki gebeliklerde 3 kat artmış plasenta previa riski olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeninin embriyo transferi sırasında kateter ile internal osun geçilmesi esnasında uyarılarak prostaglandin salınımının artışı buna bağlı olarak uterin kontraksiyonların indüklenmesi olabileceği düşünülmüştür (Romundstad ve ark., 2006). Massachusetts’te 18,939 gebenin dahil edildiği retrospektif kohort çalışmasında plasenta previa %2,9 oranında görülmüştür. Yapılan bu çalışmaya göre endometriozis (aRR 2,22; %95 CI 1,17-1,59) ve kontrollü over hipersitümlasyonu (aRR 1,33; %95 CI 1,12-1,59) artmış plasenta previa riski ile ilişkilendirilmiştir. Buna karşın çoğul gebelik, PCOS, ovulasyon bozuklukları artmış risk ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (Carusi ve ark., 2022). Yaptığımız çalışmada plasenta previa taze embriyo transferi yapılan nullipar 2 hastada (%3,6) görülmüştür. Healy ve arkadaşlarının 6730 hasta ile yaptıkları bir çalışmada bu oran taze embriyo transferinde %3,0 dondurulmuş embriyo transferi yapılanlarda %2,2 olarak

bulunmuştur. TET'lerde oran görece daha yüksek olsa da bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,05$). Ayrıca bu çalışmada plasenta dekolmanı sırasıyla %1,1 ve %0,4 olarak görülmüştür (Healy ve ark., 2010). Bizim çalışmamızda plasenta dekolmanı hiçbir hastada görülmemiştir. Ginström Ernstad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise spontan konsepsiyonlarda plasenta previa %0,3, TET gebeliklerinde %2,1, FET gebeliklerinde %1,1 oranında görülmüştür. Plasenta dekolmanı ise TET gebeliklerinde %0,7, FET gebeliklerinde %0,5 görülmüştür. Yapılan bu çalışmaya göre FET plasenta previa (AOR, 0.38; %95 CI, 0.30e0.48) ve plasenta dekolmanı (AOR, 0.59; %95 CI, 0.41-0.85) risklerinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (Ginström Ernstad ve ark., 2019).

Perinatal mortalite (≥ 22 w) FET grubunda %0,81'e %0,80 olarak benzerdir (Wennerholm ve ark., 2013). Benzer olarak 2020 yılında yapılan bir metaanalizde iki grup arasında ölü doğum, perinatal mortalite açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (Yang ve ark., 2020). Bizim çalışmamızda ise tekil ve ikiz gebeliklerde TET grubunda perinatal ölüm olmamıştır, FET grubunda ise tekil gebeliklerde %1,63 oranında, ikiz gebeliklerde ise %9 oranında görülmüştür. Çalışma grubumuzun küçük olması nedeniyle mortalite oranları yüksek bulunmuştur.

Dondurulmuş embriyo transferinin postpartum kanama miktarı üzerine etkisi olduğunu içeren çalışmalar mevcuttur (Luke ve ark., 2017; Maheshwari ve ark., 2012; Sha ve ark., 2018; Yang ve ark., 2020). Fakat çalışmamızın retrospektif planlanması, kayıtlarda kanama miktarının net olarak kaydedilmemiş olması ve dış merkezde doğum yapan hasta sayısının fazla olması nedeniyle postpartum kanama çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Preklampsi etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. IVF gebeliklerinde yüksek E₂ seviyelerinin bozulmuş anjiogeneze, hamileliliğin erken döneminde anormal plasentasyona neden olduğu düşünülmektedir. Anormal plasentasyon spiral arterlerin trofoblastik invazyonunun azalmasına, bunun sonucunda da sürekli vazokonstriksiyon gelişmesine, buna bağlı olarak da plasentaya yetersiz kan akışına dolayısıyla spontan düşük, ölü doğum, SGA veya preeklampsi gelişmesine neden olduğu düşünülmektedir (Imudia ve ark., 2012). Başka bir hipotez ise dondurulmuş embriyo transferi ile elde edilen gebeliklerde taze embriyo transferi ile elde edilen

gebeliklere kıyasla uterin arter pulsatil indeksinin %15 daha düşük olduğu, buna sekonder preeklampsi ve preterm doğum riskinin artmış olduğunu öngörmektedir (Cavoretto ve ark., 2020). Taze embriyo transferinde dondurulmuş embriyo transferinin aksine daha fazla hormon replasmanı gerektirmektedir, uzun süre hormon replasman maruziyeti plansantasyon üzerine etki ederek gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar ve preeklampsi ile ilişkilendirilebilir (Blazquez ve ark., 2018). Ayrıca corpus luteum yokluğunun da preeklampsi gelişmesinde etken olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (von Versen-Höyneck ve ark., 2019). Yaptığımız çalışmada tekil gebeliklerde preeklampsi taze ET yapılanlarda görülmemiştir. Dondurulmuş ET yapılan 61 hastanın 3'ünde (%4,9) preeklampsi görülmüştür. Ayrıca taze ve dondurulmuş ET yapılan kronik hipertansif birer hastada süperempoze preeklampsi gelişmiştir. Benzer olarak 1508 PCOS'lu kadını içeren taze ve dondurulmuş embriyo transfer sonuçlarını karşılaştıran bir çalışmada dondurulmuş embriyo transferi sonrası preeklampsi %4,4'e %1,4 olarak daha yüksek bulunmuştur. (P=0,009) (Chenve ark., 2016).

PCOS, doğurganlık çağındaki kadınların yaklaşık %5 ile %20'sini etkileyen yaygın görülen endokrinolojik bir sorundur. Anovulasyon, hiperandrojenizm yanısıra fertilizasyonda azalma, obezite, bozulmuş glisemik indeks, insülin direnci, dislipidemi, diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış, depresyon anksiyete gibi psikolojik rahatsızlıkları da yanında getirmektedir (Lin ve ark., 2021). Ayrıca 9,1 milyon doğum üzerinde yapılan bir çalışmada PCOS'lu kadınlarda artmış PPRM (aOR 1,48, %95 CI 1,20–1,83), preterm doğum (aOR 1,37 %95 CI 1,24–1,53), plasenta dekolmanı (aOR 1,63, %95 CI 1,30) riski görülmüştür (p<0,001). Yine bu çalışmada PCOS'lu kadınlarda sezaryen ile doğumun (aOR 1.50, 95% CI 1.40–1.61) daha fazla olduğu saptanmıştır (p<0,001). Ayrıca PCOS'lu kadınların bebeklerinde konjenital anomali gelişme riski daha fazla olduğu görülmüştür (aOR 1.89, %95 GA 1.51–2.38, p<0,001) (Mills ve ark., 2020). Qiu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada YÜT ile gebe kalan PCOS'lu kadınlarda daha yüksek GDM (aOR 1,71, %95 CI 1,47-1,99), daha yüksek gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar (aOR 1,4, %95 CI 1,13-1,90), daha yüksek preterm doğum (aOR 1,51, %95 CI 1,01-2,26) ve daha yüksek PPRM (aOR 1,4, %95 CI 1,02-1,79) riski saptanmıştır (Qiu ve ark., 2022). Yaptığımız çalışmada 48 (%35,2) PCOS'lu hasta vardır. Bu hastaların %72,9

una FET yapılmış olup istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır ($p=0,001$). Bu da AMH değerinin ortalamasının FET grubunda ($4,53\pm 5,01$) TET grubuna ($2,51\pm 1,90$) göre istatistiksel olarak yüksek olması ile ilişkilidir ($p=0,001$). Yapılan çalışmalarda PCOS'lu kadınlarda daha fazla maternal gebelik komplikasyonları görülmesine rağmen bizim çalışmamızda PCOS'lu kadınların %31,2'sinde gebelik komplikasyonu görülmüştür. PCOS olmayan kadınlarda gebelik komplikasyonları %21,6 oranında görülmesine rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmamıştır ($p=0,214$). Fakat çalışmamızda PCOS'lu hastaların daha çok donma çözme embriyo transferi yaptırmış oldukları görülmüştür ($p=0,001$). Bu OHSS riski açısından 'all freeze' tercih edilmesi veya daha çok oosit toplanması nedeniyle sonraki sikluslarda dondurulan embriyo transferi yapılması ile açıklanabilir. Ayrıca yaptığımız çalışmada doğum sonrası yoğun bakım ihtiyacı PCOS'lu anne bebeklerinde daha fazla görülmüştür ($p=0,039$). Bu da gebelik komplikasyonları açısından anlamlı farklılık olmasa da PCOS ve dondurulmuş embriyo transferinin bebeklerin YBÜ ihtiyacını arttırmış olabileceği ile açıklayabilmektedir.

Çalışmamız tek merkezli, küçük hasta grubu ile yapıldığı için literatür ile benzer noktaları olsa da istatistiksel olarak anlamlı çıkmayan noktalar olmuştur. Literatür ile birlikte değerlendirildiği zaman IVF infertil hastalar için önemli bir tedavi seçeneğidir. Fakat IVF'in yanında getirdiği psikolojik ve ekonomik yüke sekonder gebelik boyunca ve sonrasında da etkileri olduğu aşikardır. Literatürde donma çözme embriyo transferi ile elde edilen gebeliklerde düşük doğum ağırlığında azalma, preterm eylem sıklığında azalma gibi perinatal sonuçları iyileştirmesinin yanısıra LGA, makrozomi, plasenta previa, gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar ve özellikle preeklampside artış gibi maternal ve perinatal olumsuzluklara da neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda ise HY ile endometrial hazırlık sonrasında FET yapılmasını takiben oluşan gebeliklerde, TET gebeliklerine göre annelerde PIH, bebeklerdeyse LGA fetüs gelişme risklerinin daha fazla olabileceği belirlenmiştir. Bu da giderek yaygınlaşan donma çözme tedavi yaklaşımının veya 'freeze all' protokolünün tek bir doğru olmadığını, tedavilerin hasta bazlı seçilmesi gerektiğini göstermektedir. Ayrıca yapılan bu çalışmaların en önemli sonuçlarından birisi YÜT ile gebe kalan hastaların gebelik komplikasyonları ve fetal etkileri

açısından risklerin farkında olarak takibinin yapılmasıdır. Konu hakkında daha sağlıklı değerlendirme yapabilmesi için, taze ET, HT FET ve doğal sıklısta FET uygulanan geniş serili gruplarının verilerinin karşılaştırıldığı prospektif, randomize, kontrollü araştırma sonuçlarına ihtiyaç vardır.



6. KAYNAKLAR

Aflatoonian, A., Mansoori Moghaddam, F., Mashayekhy, M., & Mohamadian, F. (2010). Comparison of early pregnancy and neonatal outcomes after frozen and fresh embryo transfer in ART cycles. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 27(12), 695–700.

Al-Inany, H., Aboulghar, M. A., Mansour, R. T., & Serour, G. I. (2005). Optimizing GnRH antagonist administration: meta-analysis of fixed versus flexible protocol. *Reproductive biomedicine online*, 10(5), 567–570.

American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee (2014). Female age-related fertility decline. *Committee Opinion No. 589. Fertility and sterility*, 101(3), 633–634.

Amor, D. J., & Halliday, J. (2008). A review of known imprinting syndromes and their association with assisted reproduction technologies. *Human reproduction (Oxford, England)*, 23(12), 2826–2834.

Balaban, B., & Urman, B. (2003). Embryo culture as a diagnostic tool. *Reproductive biomedicine online*, 7(6), 671–682.

Barbosa, M. W., Silva, L. R., Navarro, P. A., Ferriani, R. A., Nastri, C. O., & Martins, W. P. (2016). Dydrogesterone vs progesterone for luteal-phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 48(2), 161–170.

Biljan, M. M., Mahutte, N. G., Dean, N., Hemmings, R., Bissonnette, F., & Tan, S. L. (1998). Effects of pretreatment with an oral contraceptive on the time required to achieve pituitary suppression with gonadotropin-releasing hormone analogues and on subsequent implantation and pregnancy rates. *Fertility and sterility*, 70(6), 1063–1069.

Blazquez, A., García, D., Vassena, R., Figueras, F., & Rodriguez, A. (2018). Risk of pre-eclampsia after fresh or frozen embryo transfer in patients undergoing oocyte donation. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 227, 27–31.

Block E. (1952). Quantitative morphological investigations of the follicular system in women; variations at different ages. *Acta anatomica*, 14(1-2), 108–123.

Boitrelle, F., Shah, R., Saleh, R., Henkel, R., Kandil, H., Chung, E., Vogiatzi, P., Zini, A., Arafa, M., & Agarwal, A. (2021). The Sixth Edition of the WHO Manual for Human Semen Analysis: A Critical Review and SWOT Analysis. *Life (Basel, Switzerland)*, 11(12), 1368.

Bolúmar, F., Olsen, J., Rebagliato, M., & Bisanti, L. (1997). Caffeine intake and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfecundity.

European Study Group on Infertility Subfecundity. *American journal of epidemiology*, 145(4), 324–334.

Burney, R. O., & Giudice, L. C. (2012). Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertility and sterility*, 98(3), 511–519.

Carusi, D. A., Gopal, D., Cabral, H. J., Bormann, C. L., Racowsky, C., & Stern, J. E. (2022). A unique placenta previa risk factor profile for pregnancies conceived with assisted reproductive technology. *Fertility and sterility*, 118(5), 894–903.

Castillo, J. C., Haahr, T., Martínez-Moya, M., & Humaidan, P. (2020). Gonadotropin-releasing hormone agonist for ovulation trigger - OHSS prevention and use of modified luteal phase support for fresh embryo transfer. *Upsala journal of medical sciences*, 125(2), 131–137.

Cavoretto, P. I., Farina, A., Miglio, R., Zamagni, G., Girardelli, S., Vanni, V. S., Morano, D., Spinillo, S., Sartor, F., & Candiani, M. (2020). Prospective longitudinal cohort study of uterine arteries Doppler in singleton pregnancies obtained by IVF/ICSI with oocyte donation or natural conception. *Human reproduction (Oxford, England)*, 35(11), 2428–2438.

Chavarro, J. E., Toth, T. L., Wright, D. L., Meeker, J. D., & Hauser, R. (2010). Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertility and sterility*, 93(7), 2222–2231.

Chen, Y., Zhou, J., Chen, Y., Yang, J., Hao, Y., Feng, T., Feng, R., & Qian, Y. (2022). Pregnancy Outcomes after Frozen Embryo Transfer and Fresh Embryo Transfer in Women of Advanced Maternal Age: Single-Center Experience. *Journal of clinical medicine*, 11(21), 6395.

Chen, Z. J., Shi, Y., Sun, Y., Zhang, B., Liang, X., Cao, Y., Yang, J., Liu, J., Wei, D., Weng, N., Tian, L., Hao, C., Yang, D., Zhou, F., Shi, J., Xu, Y., Li, J., Yan, J., Qin, Y., Zhao, H., ... Legro, R. S. (2016). Fresh versus Frozen Embryos for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *The New England journal of medicine*, 375(6), 523–533.

Cohen, J., Chabbert-Buffet, N., & Darai, E. (2015). Diminished ovarian reserve, premature ovarian failure, poor ovarian responder--a plea for universal definitions. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 32(12), 1709–1712.

De Geyter, C., Calhaz-Jorge, C., Kupka, M. S., Wyns, C., Mocanu, E., Motrenko, T., Scaravelli, G., Smeenk, J., Vidakovic, S., Goossens, V., & European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) (2018). ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Human reproduction (Oxford, England)*, 33(9), 1586–1601.

De Vos, M., Devroey, P., & Fauser, B. C. (2010). Primary ovarian insufficiency. *Lancet (London, England)*, 376(9744), 911–921.

Demirel, A., Bozdağ, G., & Gürkan, T. (2006). GnRH Agonistleri Ve Antagonistleri: Güncel Yönleri. *Turgut Özal Tıp Merk Derg.*, 13(2), 135-140.

Drakopoulos, P., Bardhi, E., Boudry, L., Vaiarelli, A., Makrigiannakis, A., Esteves, S. C., Tournaye, H., & Blockeel, C. (2020). Update on the management of poor ovarian response in IVF: the shift from Bologna criteria to the Poseidon concept. *Therapeutic advances in reproductive health*, 14, 2633494120941480.

ESHRE Working Group on Ultrasound in ART, D'Angelo, A., Panayotidis, C., Amso, N., Marci, R., Matorras, R., Onofriescu, M., Turp, A. B., Vandekerckhove, F., Veleva, Z., Vermeulen, N., & Vlasisavljevic, V. (2019). Recommendations for good practice in ultrasound: oocyte pick up[†]. *Human reproduction open*, 2019(4), hoz025.

Evans, J., Hannan, N. J., Edgell, T. A., Vollenhoven, B. J., Lutjen, P. J., Osianlis, T., Salamonsen, L. A., & Rombauts, L. J. (2014). Fresh versus frozen embryo transfer: backing clinical decisions with scientific and clinical evidence. *Human reproduction update*, 20(6), 808–821.

Fatemi H. M. (2009). The luteal phase after 3 decades of IVF: what do we know?. *Reproductive biomedicine online*, 19 Suppl 4, 4331.

Ferraretti, A. P., La Marca, A., Fauser, B. C., Tarlatzis, B., Nargund, G., Gianaroli, L., & ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition (2011). ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human reproduction (Oxford, England)*, 26(7), 1616–1624.

Fleming, R., Seifer, D. B., Frattarelli, J. L., & Ruman, J. (2015). Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Müllerian hormone. *Reproductive biomedicine online*, 31(4), 486–496.

Ghobara, T., Gelbaya, T. A., & Ayeleke, R. O. (2017). Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *The Cochrane database of systematic reviews*, 7(7), CD003414.

Ginström Erstad, E., Wennerholm, U. B., Khatibi, A., Petzold, M., & Bergh, C. (2019). Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: Increased risks in programmed cycles. *American journal of obstetrics and gynecology*, 221(2), 126.e1–126.e18.

Goswami, D., & Conway, G. S. (2005). Premature ovarian failure. *Human reproduction update*, 11(4), 391–410.

Griesinger, G., Blockeel, C., Sukhikh, G. T., Patki, A., Dhorepatil, B., Yang, D. Z., Chen, Z. J., Kahler, E., Pexman-Fieth, C., & Tournaye, H. (2018). Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial. *Human reproduction (Oxford, England)*, 33(12), 2212–2221.

Gunn, D. D., & Bates, G. W. (2016). Evidence-based approach to unexplained infertility: a systematic review. *Fertility and sterility*, 105(6), 1566–1574.e1.

- Gupta, S., Goldberg, J. M., Aziz, N., Goldberg, E., Krajcir, N., & Agarwal, A. (2008). Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertility and sterility*, 90(2), 247–257.
- Gürkan, T, Gülerman, C, & Özyer, Ş. (2017). IVF sikluslarında kontrollü overyan stimülasyonu. *TJRMS*, 1(1), 42-53.
- Hadlock, F. P., Harrist, R. B., & Martinez-Poyer, J. (1991). In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology*, 181(1), 129–133.
- Hamilton-Fairley, D., & Taylor, A. (2003). Anovulation. *BMJ (Clinical research ed.)*, 327(7414), 546–549.
- Hammoud, A. O., Wilde, N., Gibson, M., Parks, A., Carrell, D. T., & Meikle, A. W. (2008). Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertility and sterility*, 90(6), 2222–2225.
- Healy, D. L., Breheny, S., Halliday, J., Jaques, A., Rushford, D., Garrett, C., Talbot, J. M., & Baker, H. W. (2010). Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia. *Human reproduction (Oxford, England)*, 25(1), 265–274.
- Helmerhorst, F. M., Perquin, D. A., Donker, D., & Keirse, M. J. (2004). Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ (Clinical research ed.)*, 328(7434), 261.
- Hershlag, A., Feng, H. L., & Scholl, G. S. (2003). Betadine (povidone-iodine) is toxic to murine embryogenesis. *Fertility and sterility*, 79(5), 1249–1250.
- Hoffman B. I., Schorge, J. O., Bradshaw, K. D., Halvorson, L. M., Schaffer, J. I., Corton, M. M. (2020). *Williams Gynecology Çeviren: Yıldırım G. Williams Jinekoloji. 1. Basım Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, s:467.*
- Imudia, A. N., Awonuga, A. O., Doyle, J. O., Kaimal, A. J., Wright, D. L., Toth, T. L., & Styer, A. K. (2012). Peak serum estradiol level during controlled ovarian hyperstimulation is associated with increased risk of small for gestational age and preeclampsia in singleton pregnancies after in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 97(6), 1374–1379.
- Isikoglu, M., Avci, A., Kendirci Ceviren, A., Aydınuraz, B., & Ata, B. (2021). Conventional IVF revisited: Is ICSI better for non-male factor infertility? Randomized controlled double blind study. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, 50(7), 101990.
- Kadoura, S., Alhalabi, M., & Nattouf, A. H. (2022). Conventional GnRH antagonist protocols versus long GnRH agonist protocol in IVF/ICSI cycles of polycystic ovary syndrome women: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 12(1), 4456.
- Kolibianakis, E. M., Venetis, C. A., Papanikolaou, E. G., Diedrich, K., Tarlatzis, B. C., & Griesinger, G. (2008). Estrogen addition to progesterone for luteal phase

support in cycles stimulated with GnRH analogues and gonadotrophins for IVF: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction (Oxford, England)*, 23(6), 1346–1354.

Korosec, S., Frangez, H. B., Steblovnik, L., Verdenik, I., & Bokal, E. V. (2016). Independent factors influencing large-for-gestation birth weight in singletons born after in vitro fertilization. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 33(1), 9–17.

Kuyucu, Y., & Tap, Ö. (2009). Oosit Olgunlaşma Süreci ve Düzenleyici Faktörler. *aktü. 18(4)*, 227-240.

La Marca, A., Broekmans, F. J., Volpe, A., Fauser, B. C., Macklon, N. S., & ESHRE Special Interest Group for Reproductive Endocrinology--AMH Round Table (2009). Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know?. *Human reproduction (Oxford, England)*, 24(9), 2264–2275.

Lan, J., Wu, Y., Wu, Z., Wu, Y., Yang, R., Liu, Y., Lin, H., Jiao, X., & Zhang, Q. (2021). Ultra-Long GnRH Agonist Protocol During IVF/ICSI Improves Pregnancy Outcomes in Women With Adenomyosis: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in endocrinology*, 12, 609771.

Lawrenz, B., Coughlan, C., Melado, L., & Fatemi, H. M. (2020). The ART of frozen embryo transfer: back to nature!. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 36(6), 479–483.

Licciardi, F. L., Liu, H. C., & Rosenwaks, Z. (1995). Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 64(5), 991–994.

Lin, J., Guo, H., Wang, B., Chen, Q., & Zhu, Q. (2021). Neonatal outcomes in women with polycystic ovary syndrome after frozen-thawed embryo transfer. *Fertility and sterility*, 115(2), 447–454.

Ludwig, M., Doody, K. J., & Doody, K. M. (2003). Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction. *Fertility and sterility*, 79(5), 1051–1059.

Luke, B., Brown, M. B., Wantman, E., Stern, J. E., Toner, J. P., & Coddington, C. C., 3rd (2017). Increased risk of large-for-gestational age birthweight in singleton siblings conceived with in vitro fertilization in frozen versus fresh cycles. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 34(2), 191–200.

Maheshwari, A., Pandey, S., Amalraj Raja, E., Shetty, A., Hamilton, M., & Bhattacharya, S. (2018). Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer?. *Human reproduction update*, 24(1), 35–58.

Maheshwari, A., Pandey, S., Shetty, A., Hamilton, M., & Bhattacharya, S. (2012). Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization

treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*, 98(2), 368–77.e779.

Maheshwari, A., Raja, E. A., & Bhattacharya, S. (2016). Obstetric and perinatal outcomes after either fresh or thawed frozen embryo transfer: an analysis of 112,432 singleton pregnancies recorded in the Human Fertilisation and Embryology Authority anonymized dataset. *Fertility and sterility*, 106(7), 1703–1708.

Maheux-Lacroix, S., Boutin, A., Moore, L., Bergeron, M. E., Bujold, E., Laberge, P., Lemyre, M., & Dodin, S. (2014). Hysterosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: a systematic review with meta-analysis. *Human reproduction (Oxford, England)*, 29(5), 953–963.

Martini, A. C., Tissera, A., Estofán, D., Molina, R. I., Mangeaud, A., de Cuneo, M. F., & Ruiz, R. D. (2010). Overweight and seminal quality: a study of 794 patients. *Fertility and sterility*, 94(5), 1739–1743.

Mascarenhas, M. N., Flaxman, S. R., Boerma, T., Vanderpoel, S., & Stevens, G. A. (2012). National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS medicine*, 9(12), e1001356.

Mehta, C. R., & Patel, N. R. (1983). A Network Algorithm for Performing Fisher's Exact Test in $r \times c$ Contingency Tables. *Journal of the American Statistical Association*, 78(382), 427–434.

Melo, P., Georgiou, E. X., Johnson, N., van Voorst, S. F., Strandell, A., Mol, B. W. J., Becker, C., & Granne, I. E. (2020). Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10(10), CD002125.

Mills, G., Badeghiesh, A., Suarhana, E., Baghlaf, H., & Dahan, M. H. (2020). Associations between polycystic ovary syndrome and adverse obstetric and neonatal outcomes: a population study of 9.1 million births. *Human reproduction (Oxford, England)*, 35(8), 1914–1921.

Mol, B. W., & Hart, R. J. (2020). Unexplained Infertility. *Seminars in reproductive medicine*, 38(1), 1–2.

Munro, M. G., Balen, A. H., Cho, S., Critchley, H. O. D., Díaz, I., Ferriani, R., Henry, L., Mocanu, E., van der Spuy, Z. M., & FIGO Committee on Menstrual Disorders and Related Health Impacts, and FIGO Committee on Reproductive Medicine, Endocrinology, and Infertility (2022). The FIGO ovulatory disorders classification system. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 159(1), 1–20.

Muzii, L., Sereni, M. I., Battista, C., Zullo, M. A., Tambone, V., & Angioli, R. (2010). Diagnosi e terapia del fattore tubo-peritoneale di sterilità [Tubo-peritoneal factor of infertility: diagnosis and treatment]. *La Clinica terapeutica*, 161(1), 77–85.

Ng, E. H., Ajonuma, L. C., Lau, E. Y., Yeung, W. S., & Ho, P. C. (2000). Adverse effects of hydrosalpinx fluid on sperm motility and survival. *Human reproduction* (Oxford, England), 15(4), 772–777.

Ovarian Stimulation, T. E. G. G. O., Bosch, E., Broer, S., Griesinger, G., Grynberg, M., Humaidan, P., Kolibianakis, E., Kunicki, M., La Marca, A., Lainas, G., Le Clef, N., Massin, N., Mastenbroek, S., Polyzos, N., Sunkara, S. K., Timeva, T., Töyli, M., Urbancsek, J., Vermeulen, N., & Broekmans, F. (2020). ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI[†]. *Human reproduction open*, 2020(2), hoaa009.

Pinborg A. (2005). IVF/ICSI twin pregnancies: risks and prevention. *Human reproduction update*, 11(6), 575–593.

Pinborg, A., Henningsen, A. A., Loft, A., Malchau, S. S., Forman, J., & Andersen, A. N. (2014). Large baby syndrome in singletons born after frozen embryo transfer (FET): is it due to maternal factors or the cryotechnique?. *Human reproduction* (Oxford, England), 29(3), 618–627.

Pinborg, A., Loft, A., & Nyboe Andersen, A. (2004). Neonatal outcome in a Danish national cohort of 8602 children born after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: the role of twin pregnancy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 83(11), 1071–1078.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2013). Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and sterility*, 99(1), 63.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org, & Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2021). Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertility and sterility*, 116(5), 1255–1265.

Qiu, M., Qu, J., Tian, Y., & Wang, Y. (2022). The influence of polycystic ovarian syndrome on obstetric and neonatal outcomes after frozen-thawed embryo transfer. *Reproductive biomedicine online*, 45(4), 745–753.

Rana, N., Braun, D. P., House, R., Gebel, H., Rotman, C., & Dmowski, W. P. (1996). Basal and stimulated secretion of cytokines by peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Fertility and sterility*, 65(5), 925–930.

Reddy, U. M., Wapner, R. J., Rebar, R. W., & Tasca, R. J. (2007). Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstetrics and gynecology*, 109(4), 967–977.

Romundstad, L. B., Romundstad, P. R., Sunde, A., von Düring, V., Skjaerven, R., & Vatten, L. J. (2006). Increased risk of placenta previa in pregnancies following IVF/ICSI; a comparison of ART and non-ART pregnancies in the same mother. *Human reproduction* (Oxford, England), 21(9), 2353–2358.

- Roshong, A. J., DeSantis, C. E., Yartel, A. K., Heitmann, R. J., Kissin, D. M., & Pier, B. D. (2022). Factors associated with large-for-gestational-age infants born after frozen embryo transfer cycles. *F&S reports*, 3(4), 332–341.
- Scott, R. T., Jr, Upham, K. M., Forman, E. J., Zhao, T., & Treff, N. R. (2013). Cleavage-stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not: a randomized and paired clinical trial. *Fertility and sterility*, 100(3), 624–630.
- Sha, T., Yin, X., Cheng, W., & Massey, I. Y. (2018). Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertility and sterility*, 109(2), 330–342.e9.
- Sharma, R., Biedenharn, K. R., Fedor, J. M., & Agarwal, A. (2013). Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 11, 66.
- Shavit, M., Miller, N., Schreiber, H., Asali, A., Ravid, D., Harlev, A., Levitas, E., Har-Vardi, I., & Berkovitz, A. (2019). Twin pregnancies and perinatal outcomes: a comparison between fresh and frozen embryo transfer: a two-centre study. *Reproductive biomedicine online*, 38(2), 241–248.
- Silvestris, E., de Pergola, G., Rosania, R., & Loverro, G. (2018). Obesity as disruptor of the female fertility. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 16(1), 22.
- Stefanidou, E. M., Caramellino, L., Patriarca, A., & Menato, G. (2011). Maternal caffeine consumption and sine causa recurrent miscarriage. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 158(2), 220–224.
- Steiner, A. Z., Pritchard, D., Stanczyk, F. Z., Kesner, J. S., Meadows, J. W., Herring, A. H., & Baird, D. D. (2017). Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA*, 318(14), 1367–1376.
- Strömberg, B., Dahlquist, G., Ericson, A., Finnström, O., Köster, M., & Stjernqvist, K. (2002). Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. *Lancet (London, England)*, 359(9305), 461–465.
- Talmor, A., & Dunphy, B. (2015). Female obesity and infertility. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 29(4), 498–506.
- Tanbo, T., & Fedorcsak, P. (2017). Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 96(6), 659–667.
- Tang, Q., Pan, F., Wu, X., Nichols, C. E., Wang, X., Xia, Y., London, S. J., & Wu, W. (2019). Semen quality and cigarette smoking in a cohort of healthy fertile men. *Environmental epidemiology (Philadelphia, Pa.)*, 3(4), e055.

- Taşgöz, F. N., Temur, M., Korkmazer, E., Çift, T., Saygı, A. İ., Serpim, G., Çakmak, B., & Üstünyurt, E. (2018). Placenta previa olgularında tam kan sayımı parametrelerinin değerlendirilmesi. *J Contemp Med*, 8(2), 117-121.
- Taylor, H. S., Pal, L., & Seli, E. (2020). *Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility Çeviren: Günalp G. S., Speroff Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*. 9. Basım, Güneş Tıp Kitabevi; 1135;1136;1139;1040.
- Tehranejad, E. S., Nasiri, R., Rashidi, B., Haghollahi, F., & Ataie, M. (2010). Comparison of GnRH antagonist with long GnRH agonist protocol after OCP pretreatment in PCOs patients. *Archives of gynecology and obstetrics*, 282(3), 319–325.
- Tomassetti, C., Beukeleirs, T., Conforti, A., Debrock, S., Peeraer, K., Meuleman, C., & D'Hooghe, T. (2021). The ultra-long study: a randomized controlled trial evaluating long-term GnRH downregulation prior to ART in women with endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)*, 36(10), 2676–2686.
- Toner, J. P., & Seifer, D. B. (2013). Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimüllerian hormone. *Fertility and sterility*, 99(7), 1825–1830.
- Torres-Berra, Katerin Cristina, Uriel-Calvo, María Montserrat, Rincón-Franco, Sara, De la Hoz-Valle, José Antonio, & Romero-Infante, Ximena Carolina. (2022). Placenta previa: risk factors and impact on maternal and neonatal morbidity and mortality in Bogotá, Colombia. *Revista de la Facultad de Medicina*, 70(3), e202. Epub February 03, 2023.
- Trobo, D., García, C., Martínez, M., Rodríguez, I., Rojo, M., Moreno, S., Nozaleda, G., Solís, A., Pérez, L., Caballero, M., Ceballos, E., Navarro, M. T., & Pérez-Milán, F. M. (2023). Impact of Embryo Cryopreservation on Large for Gestational Age Babies Born by Embryo Transfer: Cohort Retrospective Study. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 30(4), 1257–1265.
- van der Linden, M., Buckingham, K., Farquhar, C., Kremer, J. A., & Metwally, M. (2011). Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *The Cochrane database of systematic reviews*, (10), CD009154.
- van Duijn, L., Hoek, J., Rousian, M., Baart, E. B., Willemsen, S. P., Laven, J. S. E., Steegers-Theunissen, R. P. M., & Schoenmakers, S. (2021). Prenatal growth trajectories and birth outcomes after frozen-thawed extended culture embryo transfer and fresh embryo transfer: the Rotterdam Periconception Cohort. *Reproductive biomedicine online*, 43(2), 279–287.
- van Os, H. C., Roozenburg, B. J., Janssen-Caspers, H. A., Leerentveld, R. A., Scholtes, M. C., Zeilmaker, G. H., & Alberda, A. T. (1992). Vaginal disinfection with povidon iodine and the outcome of in-vitro fertilization. *Human reproduction (Oxford, England)*, 7(3), 349–350.
- van Rooij, I. A., Broekmans, F. J., te Velde, E. R., Fauser, B. C., Bancsi, L. F., de Jong, F. H., & Themmen, A. P. (2002). Serum anti-Müllerian hormone levels: a

novel measure of ovarian reserve. *Human reproduction* (Oxford, England), 17(12), 3065–3071.

von Versen-Höynck, F., Narasimhan, P., Selamet Tierney, E. S., Martinez, N., Conrad, K. P., Baker, V. L., & Winn, V. D. (2019). Absent or Excessive Corpus Luteum Number Is Associated With Altered Maternal Vascular Health in Early Pregnancy. *Hypertension* (Dallas, Tex. : 1979), 73(3), 680–690.

von Versen-Höynck, F., Schaub, A. M., Chi, Y. Y., Chiu, K. H., Liu, J., Lingis, M., Stan Williams, R., Rhoton-Vlasak, A., Nichols, W. W., Fleischmann, R. R., Zhang, W., Winn, V. D., Segal, M. S., Conrad, K. P., & Baker, V. L. (2019). Increased Preeclampsia Risk and Reduced Aortic Compliance With In Vitro Fertilization Cycles in the Absence of a Corpus Luteum. *Hypertension* (Dallas, Tex. : 1979), 73(3), 640–649.

von Wolff M. (2019). The role of Natural Cycle IVF in assisted reproduction. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 33(1), 35–45.

Wathen, N. C., Perry, L., Lilford, R. J., & Chard, T. (1984). Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *British medical journal (Clinical research ed.)*, 288(6410), 7–9.

Weiss, A., Neril, R., Geslevich, J., Lavee, M., Beck-Fruchter, R., Golan, J., & Shalev, E. (2014). Lag time from ovulation trigger to oocyte aspiration and oocyte maturity in assisted reproductive technology cycles: a retrospective study. *Fertility and sterility*, 102(2), 419–423.

Wennerholm, U. B., Henningsen, A. K., Romundstad, L. B., Bergh, C., Pinborg, A., Skjaerven, R., Forman, J., Gissler, M., Nygren, K. G., & Tiitinen, A. (2013). Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group. *Human reproduction* (Oxford, England), 28(9), 2545–2553.

Xiong, F., Hu, L., Zhang, Y., & Xiao, X. (2017). Correlation of hypertensive disorders in pregnancy with procedures of in vitro fertilization and pregnancy outcomes. *Experimental and therapeutic medicine*, 14(6), 5405–5410.

Yang, M., Lin, L., Sha, C., Li, T., Gao, W., Chen, L., Wu, Y., Ma, Y., & Zhu, X. (2020). Which is better for mothers and babies: fresh or frozen-thawed blastocyst transfer?. *BMC pregnancy and childbirth*, 20(1), 559.

Yu, H., Zhang, Y., & Han, M. (2022). Comparison of Clinical Pregnancy Outcomes after Fresh and Frozen Embryo Transfer. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2022, 6498356.




Yumru, A., & Öndeş, B. (2011). İnfertil çifte yaklaşım ve in vitro fertilizasyon'a doğru hasta seçimi. *JAREM*, 1(2), 57 - 60.

Zargar, M., Dehdashti, S., Najafian, M., & Choghakabodi, P. M. (2021). Pregnancy outcomes following in vitro fertilization using fresh or frozen embryo transfer. *JBRA assisted reproduction*, 25(4), 570–574.



7. EK

7.1. EK-1

	<p>T.C. SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu</p>	
Sayı : E-71522473-050.01.04-216290-45 Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru Dosyası		31.01.2023
<p>Sayın Arif Serhan CEVRİOĞLU Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı</p>		
<p>İlgi : 11.01.2023 tarih ve 45 sayılı başvurunuz.</p> <p>Destekleyicisi olduğunuz "Yardımcı Üreme Tedavisi İle Elde Edilen Gebeliklerde Taze ve Dondurulmuş Embriyo Transferinin Maternal ve Perinatal Sonuçlara Etkisi" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.</p> <p>Ancak çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kuruluna gönderilmesi gerekmektedir.</p> <p>Bilgilerinize rica ederim.</p>		
<p>Prof. Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ Etik Kurulu Başkanı</p>		
<p>Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.</p>		
<p>Doğrulama Kodu :BSRKNFZ4BE Pin Kodu :24772 Belge Takip Adresi : https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5783&eD=BSRKNFZ4BE&eS=216290</p>		
<p>Adres:Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya Telefon No:264 295 6630 Faks No:264 295 6629 e-Posta:tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ:www.tip.sakarya.edu.tr</p>		<p>Bilgi için: Hasan Konak Unvan: Sürekli İşçi</p> 

ÖZGEÇMİŞ

