



**T.C. SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ETLİK ZÜBEYDE
HANIM KADIN HASTALIKLARI EğİTİM VE ARAşTIRMA
HASTANESİ**

**İN VİTRO FERTİLİZASYON TEDAVİSİ SONRASI
GEBE KALAN HASTALARDA SERUM AMH SEVİYESİ İLE
ABORTUS İLİşKİSİ**

Dr. Pınar Karaın

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2020



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ETLİK ZÜBEYDE
HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ**

**İN VİTRO FERTİLİZASYON TEDAVİSİ SONRASI
GEBE KALAN HASTALARDA SERUM AMH SEVİYESİ İLE
ABORTUS İLİŞKİSİ**

Dr. Pınar Karaçin

Prof. Dr. Serdar Dilbaz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2020

TEŞEKKÜR

Hastane Başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Yaprak ÜSTÜN' e ilgisi ve katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince, bilgi ve tecrübesiyle bana destek veren değerli tez danışmanım Prof. Dr. Serdar DİLBAZ' a

Uzmanlık eğitimim süresince, eğitimime katkıda bulunan bilgisi ve tecrübelerini paylaşan başta Prof. Dr. Nurettin BORAN olmak üzere klinik şeflerime hocalarıma ve uzmanlarıma

Asistanlık sürecimin bana kazandırdığı çok sevgili arkadaşlarım Dr. Nermin Cansu UÇKAN, Dr. Emine KIZIL, Dr. Nuray İFLAZOĞLU ve diğer eşkıdemlerime

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize teşekkür ederim

Eğitim hayatım boyunca gösterdiği özveri ve sonsuz fedakarlıkla bu uzmanlık sürecini tamamlayabilmemin en büyük mimarı olan çok değerli annem Aydanur SARGIN ve desteğini hep hissettiren babam Ahmet İsmail SARGIN' a, kardeşleri olmaktan gurur duyduğum ablam Aslı ÇOLAKOĞLU ve ağabeyim Hasan SARGIN' a teşekkür ederim.

Eğitimime verdiği destek ve hayatıma kattığı tüm güzellikler için biricik eşim Uzm. Dr. Cengiz KARAÇİN' e huzur ve neşe kaynaklarım canım oğlum Arda KARAÇİN ve canım kızım Ada KARAÇİN' e tüm özverileriyle hep en büyük destekçilerim oldukları için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İn vitro Fertilizasyon	2
2.1.1. Hasta Seçimi	2
2.1.1.1. İVF Endikasyonları.....	2
2.1.1.2. İVF Başarısını Etkileyen Siklus Öncesi Faktörler.....	3
2.1.2. Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon.....	4
2.1.2.1. Uzun ve Kısa Protokoller	5
2.1.2.1.1. GnRH agonist (uzun) protokol.....	5
2.1.2.1.2. GnRH agonist flare protokol.....	6
2.1.2.1.3. GnRH Antagonist (kısa) protokol.....	6
2.1.2.2. Ovaryan Hiperstimülasyonuna Yetersiz Yanıtlılar Ve Aşırı Yanıtlılar	7
2.1.3. Folikül Aspirasyonu ve Fertilizasyon	8
2.1.3.1. Oosit Toplama	8
2.1.3.2. Fertilizasyon	8
2.1.4. Embriyo.....	8
2.1.4.1. Embriyo Transferi.....	9
2.1.4.2. Luteal Faz Desteği.....	10

2.1.5. İVF Sonuçları.....	11
2.1.5.1. Gebelik ve Canlı Doğum	11
2.1.5.2. İVF Tedavisinde Başarısızlık Nedenleri.....	12
2.2. Anti Müllerian Hormon	13
2.3. Abortus	14
2.3.1. Risk Faktörleri.....	15
2.3.1.1. İleri Anne Yaşı.....	15
2.3.1.2. Uterin Anomaliler	15
2.3.1.3. Abortus Öyküsü.....	15
2.3.1.4. Enfeksiyon	15
2.3.1.5. Diyabetes Mellitus	15
2.3.1.6. Tiroid Bozuklukları	15
2.3.1.7. İlaç ve madde kullanımı	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.3. İstatistiksel Yöntemler	17
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA	32
5.1. Çalışmanın Güçlü Yanları ve Kısıtlılıkları.....	35
6. SONUÇLAR.....	36
7. KAYNAKLAR	37

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMH	Anti müllerian hormon
βhCG	İnsan koryonik gonadotropini
ET	Embriyo transferi
E2	Östrodiol
FSH	Folikül uyaran hormon
GnRH	Gonadotropin salıcı hormon
GnRHa	Gonadotropin salıcı hormon analogu
GnRHant	Gonadotropin salıcı hormon antagonisti
hMG	İnsan menopozal gonadotropin
ICSI	İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
İVF	İn vitro fertilizasyon
OHSS	Ovaryan hiperstimülasyon sendromu
OKS	Oral kontraseptif
PGT	Preimplantasyon genetik tanı
PKOS	Polikistik over sendromu
TVUSG	Transvajinal ultrasonografi
USG	Ultrasonografi
YÜT	Yardımcı üreme teknikleri

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. İVF Endikasyonları.....	3
Tablo 2. Çalışmanın dahil edilme ve dışlama kriterleri	16
Tablo 3. Hastaların yaş, VKİ, obstetrik öyküleri ve İVF-ET özellikleri.....	19
Tablo 4. Serum AMH düzeylerine göre grupların yaş, VKİ ve obstetrik öykülerinin karşılaştırılması	20
Tablo 5. Serum AMH düzeylerine göre siklus ve İVF-ET verilerinin karşılaştırılması	21
Tablo 6. İVF tedavisi alan genç hasta grubunda (<34 yaş), serum AMH düzeylerine göre yaş, VKİ ve obstetrik öykülerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo 7. İVF tedavisi alan genç hasta grubunda (<34 yaş), serum AMH düzeylerine göre siklus ve İVF-ET verilerinin karşılaştırılması.....	24
Tablo 8. İVF tedavisi alan ileri yaş hasta grubunda (≥34 yaş), serum AMH düzeylerine göre yaş, VKİ ve obstetrik öykülerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 9. İVF tedavisi alan ileri yaş hasta grubunda (≥34 yaş), serum AMH düzeylerine göre siklus ve İVF-ET verilerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 10. Klinik gebelik tespit edilmesi sonrası gebeliği abortus ile sonlanmış olanlar ve olmayanların yaş, İVF endikasyonları, VKİ ve obstetrik öyküleri açısından karşılaştırılması	29
Tablo 11. Klinik gebelik tespit edilmesi sonrası gebeliği abortus ile sonlanmış olanlar ve olmayanların siklus ve İVF-ET verilerinin karşılaştırılması	30
Tablo 12. Klinik gebelik saptanması sonrası gebeliği abortus ile sonlanmış olanlar ve olmayanların ortalama AMH değerlerinin karşılaştırılması.....	30

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. GnRH analogları ile yapılan uzun ve kısa protokoller (35).....	5
Şekil 2. Antagonist protokol (35).....	7
Şekil 3. Serum AMH düzeylerine göre abortus oranları.....	22
Şekil 4. İVF tedavisi alan genç hasta grubunda (<34 yaş), serum AMH düzeylerine göre abortus oranları.....	25
Şekil 5. İVF yapılan ileri yaş hasta grubunda (≥34 yaş), serum AMH düzeylerine göre abortus oranları.....	28
Şekil 6. AMH abortus ilişkisinin ROC analizi ile değerlendirilmesi	31

ÖZET

Amaç:

Bu çalışmada in vitro fertilizasyon (İVF) tedavisi sonrası gebe kalan kadınlarda abortus ile Anti müllerian hormon (AMH) düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem:

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi İVF Kliniği'nde Ocak 2014 - Ocak 2020 arasında İVF tedavisi sonrası gebe kalan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Tedavi öncesi serum AMH düzeyi ölçülmüş olan toplam 376 hasta çalışmaya dahil edildi. Uterin anomali veya malformasyonu olanlar, polikistik over sendromlu hastalar ve 40 yaşından ileri olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaş, İVF endikasyonları, vücut kitle indeksleri, toplanan oosit sayısı, matür oosit sayısı, embriyo transfer sayısı, gebelik sonuçları (abortus) ve serum AMH düzeyleri, hasta dosyaları ve otomasyon sisteminden elde edildi. Hastalar serum AMH düzeylerine göre grup I ($\leq 1,6$ ng/mL), grup II (1,61-5,6 ng/mL) ve grup III ($> 5,6$ ng/mL) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Oluşturulan grupların demografik, klinik, obstetrik, siklus özellikleri ve abortus oranları karşılaştırıldı. Aynı karşılaştırmalar 34 yaş altı ve üstü hastalarda ayrıca yapıldı. Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare ve Fisher'in Exact testi kullanıldı.

Bulgular:

Çalışma grubuna alınan 376 hastanın ortalama yaşının 30 (19-39) ve en sık İVF endikasyonunun açıklanamayan infertilite olduğu tespit edildi (%34,6). Toplam 79 (%21) hastada abortus saptandı. Grup I (n:164), grup II (n:153) ve grup III (n:59) vücut kitle indeksi, obstetrik öyküleri ve uygulanan siklus sayıları açısından benzer bulundu. Abortus oranları, grup I, grup II ve grup III'te sırasıyla %23,8, %19,6 ve %16,9 olarak tespit edildi ve gruplar arasında abortus açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Aynı analizler 34 yaş altı ve üstü olmak üzere iki alt grupta tekrarlandı ve abortus oranları açısından fark tespit edilmedi. Toplanan oosit sayısı ve matür oosit sayısı, grup II ve grup I'e oranla, grup III'te daha yüksek

saptandı. Grup II'nin toplanan oosit ve matür oosit sayıları grup I'e oranla daha yüksek olarak bulundu.

Sonuç:

İn vitro fertilizasyon tedavisi sonrası gebe kalan kadınlarda ölçülen serum AMH düzeyi ile abortus arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Genç ve ileri yaş hasta gruplarında da benzer şekilde grup I, grup II ve grup III'te saptanan abortus oranları arasında herhangi bir fark tespit edilemedi. Serum AMH düzeyi ile abortus ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçların bulunması nedeniyle randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: abortus, anti müllerian hormon, in vitro fertilizasyon

ABSTRACT

Aim:

This study aimed to evaluate the relationship between abortion and anti-mullerian hormone (AMH) levels in women who became pregnant after in vitro fertilization (IVF) treatment.

Patients and Methods:

Patients who had a clinical pregnancy after IVF treatment between January 2014 and January 2020 at the IVF Clinic of Health Sciences University Etlik Zübeyde Hanım Gynecology Training and Research Hospital were retrospectively evaluated. A total of 376 patients whose serum AMH levels were recorded before IVF treatment were included in the study. Patients with uterine anomalies or malformations, those over 40 years of age, and patients with polycystic ovary syndrome were excluded from the study. Age, causes of infertility, body mass indexes, number of oocytes retrieved, mature oocyte count, number of embryo transfer, pregnancy outcomes (abortion), serum AMH levels were obtained from the patient files, and hospital automation system. The patients were divided into three groups according to their serum AMH levels as group I (1.6 ng / mL), group II (1.61-5.6 ng / mL), and group III (> 5.6 ng / mL). The groups were compared in terms of demographic, clinical, obstetric, IVF cycle characteristics, and abortion rates. In addition, the same comparisons were made in patients under 34 years of age and above. Chi-square and Fisher's Exact tests were used to compare independent categorical variables.

Results:

The median age of 376 patients included in the study was 30 (19-39) and the most common IVF indication was found to be unexplained infertility (34.6%). Abortus was detected in 79 (21%) patients in total. Group I (n: 164), group II (n: 153) and group III (n: 59) were found to be similar in terms of body mass index, obstetric histories and number of cycles applied. Abortion rates in group I, group II and group III were 23.8%, 19.6% and 16.9%, respectively, and there was no

statistically significant difference. The same analyzes were repeated in two subgroups under 34 years of age and above, and no difference was found in terms of abortion rates. The number of oocytes retrieved and the number of mature oocytes were higher in group III compared to group II and group I. The numbers of retrieved and mature oocytes in group II were higher than in group I.

Conclusion:

No relationship was found between serum AMH level and abortion in women with clinical pregnancy after IVF treatment. Similarly, no difference was found between the abortion rates observed in group I, group II, and group III in young and elderly patients. It was concluded that randomized controlled trials are needed because of the conflicting results in studies investigating the relationship between serum AMH levels and abortion.

Keywords: abortion, anti mullerian hormone, fertilization in vitro

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gebeliğin ilk 20 haftası içinde, 500 gramdan az fetüs ve eklerinin uterus kavitesi dışına atılması abortus (gebelik kaybı) olarak tanımlanmaktadır. Abortus gebeliğin ilk trimesterinde görülen en sık komplikasyondur (1, 2). Tüm gebeliklerin yaklaşık %15-25'i abortus ile sonuçlanmaktadır (2). İn vitro fertilizasyon (İVF) tedavisi ile gebe kalanlarda da abortus önemli komplikasyonlardan biridir ve spontan gebeliklerde görülenlerle benzer oranda görülmektedir (3). İVF tedavisi ile gebe kalanlarda anne yaşı, oosit kalitesi ve toplanan oosit sayısının abortus ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (4).

Anti müllerian hormon (AMH) over rezervinin dolaylı belirteçlerinden biridir (5). Ovaryan foliküllerin aktivitesinin ölçülebilir bir belirteci olarak kullanılabilen AMH aynı zamanda kontrollü ovaryan stimülasyon cevabı ile ilişkili bulunmuştur (6). Bunun üzerine AMH ile İVF başarısı arasındaki ilişkiyi göstermek üzere çeşitli çalışmalar yapılmıştır (7, 8). İVF tedavisi alanlarda AMH seviyesi ile klinik gebelik başarısı arasındaki ilişki, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (7, 8). İVF tedavisi sonrası gebe kalan hastalarda oluşan abortus ile AMH düzeyi ilişkisini konu edinen çalışma sayısı sınırlı ve bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir (9-11).

Tarasconi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada özellikle 34 yaş ve üzeri gebelerde serum AMH düzeyi düşük olanlarda olmayanlara göre abortus oranı belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (9). Aynı çalışmada serum AMH düzeyinin yaş ve oosit sayısından bağımsız olarak abortusu predikte eden bir faktör olduğu çok değişkenli analizle gösterilmiştir (9). Grande ve arkadaşları ise çalışmalarında serum AMH düzeyi ile abortus arasında herhangi bir ilişki gösterememişlerdir; ancak bu ilişkiyi sadece otozomal trizomi gebeliği olan 59 hasta ile değerlendirmişlerdir (10). Peuranpaa ve arkadaşları düşük AMH ile İVF sonuçları arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında, düşük AMH seviyesinde daha az canlı doğum bildirmişler; ancak düşük AMH ile abortus arasında herhangi bir ilişki tespit edememişlerdir (11). AMH düzeyi ile abortus ilişkisini yeterli hasta sayısı ile değerlendiren sadece iki çalışma olması ve bu iki çalışmanın sonuçlarının birbirinden

farklı olması nedeniyle, biz bu çalışmamızda İVF tedavisi sonrası gebe kalan kadınlarda abortus ile AMH düzeyi arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İn vitro Fertilizasyon

İnfertilite genel olarak bir yıl korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalınamaması olarak tanımlanmaktadır (12). Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) tedavide kullanılan seçeneklerden birisidir (12). YÜT kapsamında İVF, ovaryan stimülasyon sonrası toplanan oositlerin laboratuvar ortamında döllemesi ile elde edilen embriyo ya da embriyoların uterusu yerleştirilmesi ile gerçekleştirilir (12).

İnsanlarda gebelik ile sonuçlanan ilk İVF 1976'da Steptoi ve Edwards tarafından yapılmış ve ektopik gebelik olduğu anlaşıncı 13'üncü haftasında gebelik sonlandırılmıştır (13). Aynı araştırmacılar canlı doğum ile sonuçlanan İVF başarısını, 1978 yılında elde etmişlerdir (14). Yıllar içinde YÜT ve İVF alanında yapılan önemli gelişmelerle birlikte İVF başarı oranları artmıştır.

2.1.1. Hasta Seçimi

2.1.1.1. İVF Endikasyonları

İVF kararı verilmeden önce çiftler infertilite açısından kapsamlı olarak değerlendirilmeli ve infertilite sebebi belirlenmelidir (15). Kadınlarda tubaların yapısal ve/veya fonksiyonel bozuklukları önemli İVF endikasyonlarından (15). Diğer non-invazif yardımcı üreme teknikleri ile başarı sağlanamamış ovaryan rezervi azalmışlarda, endometriozislilerde (ağır pelvik yapışıklığı olanlar) ve infertilite nedeni bilinmeyenlerde İVF tedavisi uygulanmaktadır (15). Erkeklerde görülen azalmış sperm sayısı ve azalmış sperm kalitesi gibi infertilite nedenleri de İVF endikasyonu oluşturmaktadır (Tablo1) (15).

Tablo 1. İVF Endikasyonları

Tubanın yapısal ve/veya fonksiyonel bozuklukları
Azalmış ovaryan rezervi
Endometriozis (ağır pelvik yapışıklıklar)
Erkek faktörü
Açıklanamayan infertilite
İVF öncesi yapılan infertilite tedavisinde başarısızlık

İVF: İn-vitro fertilizasyon; YÜT: Yardımcı üreme teknikleri

2.1.1.2. İVF Başarısını Etkileyen Siklus Öncesi Faktörler

Anne yaşı, İVF başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biridir (16, 17). Özellikle 40 yaş üstü kadınlarda İVF başarısı belirgin olarak düşmektedir (16, 17). Yaş ilerledikçe overlerin gonadotropin stimülasyonuna verdiği yanıtla beraber, mevcut oosit sayısı ile oosit kalitesi azalmakta ve İVF başarısı düşmektedir (16, 17). Bölgesel değişiklikler gösterse de İVF için üst yaş sınırı 45 yaş olarak belirlenmiştir (17). Nitekim ileri yaşta (45 yaşından büyüklerde) İVF'nin uygulandığı bir çalışmada canlı doğum oranı %2,1 saptanmış olup başarı oranları oldukça düşük bulunmuştur (18).

Serum Folikül uyaran hormon (FSH) ve östrodiol (E2) seviyeleri İVF başarısını etkileyen diğer önemli faktörlerdir. Siklusun üçüncü gününde (erken foliküler faz) ölçülen yüksek FSH konsantrasyonu, İVF ile elde edilmiş gebeliklerde kötü prognostik faktör olarak belirlenmiştir (19, 20). Serum FSH düzeyi sikluslar arasında dalgalanmalar gösterebildiğinden sadece bir siklusa ölçülmüş olan yüksek FSH seviyesi kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmeyebilir (20). Serum FSH testlerinin standardizasyonunun olmaması İVF başarısını öngörmedeki kullanımını sınırlandırmaktadır (21). Fakat yine de tek seferde ölçülmüş çok yüksek bir FSH değeri (üst sınırın 3 katından daha yüksek seviyeler) İVF başarısızlığını öngörebilmektedir.

Erken foliküler fazda ölçülen yüksek E2 düzeyi, düşük oosit sayısı ile ilişkili bulunmuş ve bu durumun da İVF sonuçlarını olumsuz etkilediği gösterilmiştir (22). Merkezler arasında farklı uygulamalar olmakla birlikte genellikle İVF planlanan 35

yaş üstü kadınlarda siklusun üçüncü gününde ölçülen FSH düzeyi >20 mIU/mL ya da serum E2 düzeyi >100 pg/mL olanlarda İVF siklusları başlatılmamaktadır.

Serum FSH ve E2 ölçümü dışında ovaryan rezervi öngörebilmek adına farklı testler de yapılabilmektedir: Kломifen yükleme testi, antral folikül sayımı, over hacminin ultrasonografi (USG) ile değerlendirilmesi, ekzojen FSH ovaryan rezerv testi, inhibin B ölçümü ve AMH düzeyi (23).

Hidrosalpenks İVF başarısını olumsuz etkileyen klinik bir durumdur. Hidrosalpenksli hastalarda canlı doğum oranları yarı-yarıya düşmektedir (24). Çalışmalar bu hastalarda İVF tedavisi öncesi yapılacak olan salpenjektomi ile İVF başarısının arttığını göstermiştir (25, 26). Öte yandan, salpenjektomi sonrası ovaryan rezervin azaldığını, daha yüksek gonadotropin dozlarına ihtiyaç duyulduğunu ve toplanan oosit sayısının azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (27).

Sigara kullanımının toplanan oosit sayısını azalttığına ve bunun da İVF başarısını düşürdüğüne dair kanıtlar mevcuttur (28, 29). Bu nedenle İVF tedavisi öncesinde sigaranın mutlaka bırakılması önerilmektedir (29).

Uterin mikrobiotasının İVF başarısı ile ilişkili olabileceğine dair sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (29, 30). Uterin mikrobiotasında *Bacteroides* ve *Lactobacilli* türlerinin baskın olduğu gösterilmiştir. Yapılan 35 vakalık bir seride *Lactobacillus* baskın olmayan mikrobiotalılarda implantasyon, gebelik, devam eden gebelik ve canlı doğum oranları düşük bulunmuştur (29).

Myomlar, endometrioma ve endometriozis, başarısız İVF öyküleri, obezite, trombofililer İVF başarısını etkileyebilecek diğer faktörlerdir.

2.1.2. Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon

İVF yönteminde başarı oranını arttırmak için klinisyenler birden fazla folikülün eşzamanlı gelişimini sağlamak için kontrollü ovaryan hiperstimülasyon yöntemini kullanmaktadır (31). Bu yöntem tek seferde birden fazla embriyo gelişmesini mümkün kılmaktadır.

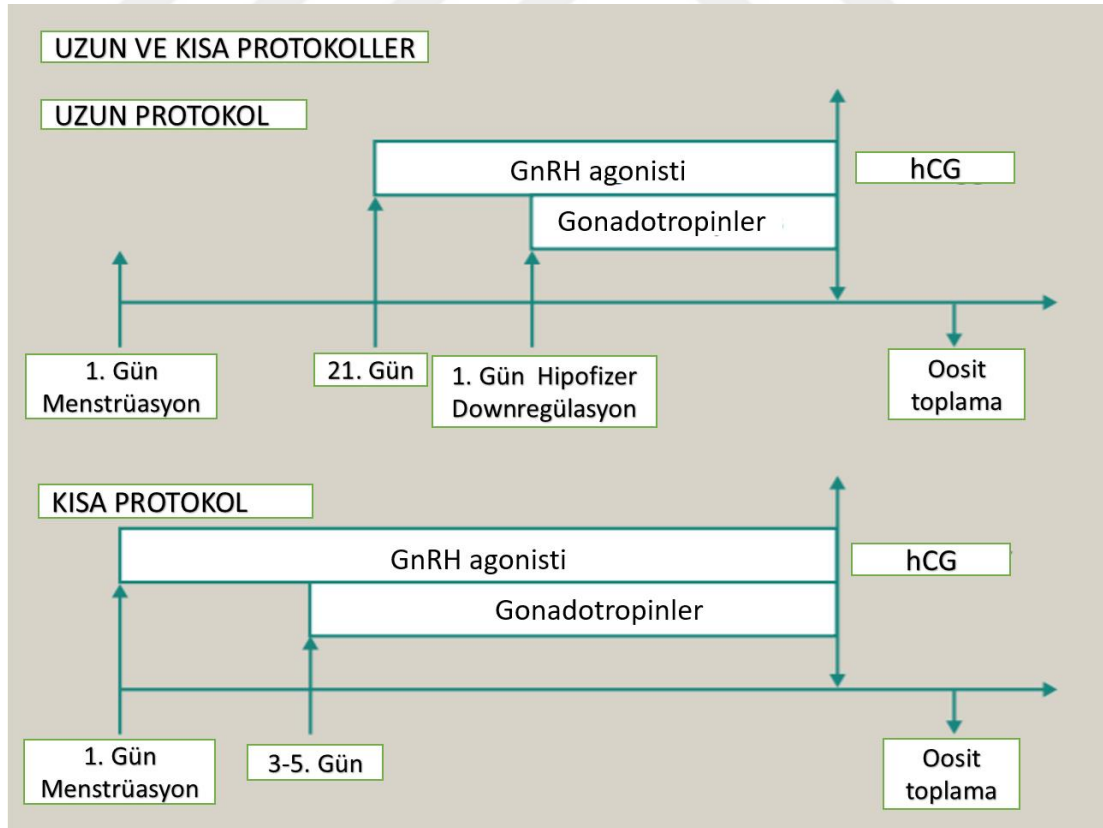
Ovaryan stimülasyonu için bir selektif östrojen modülatörü olan kломifen tercih edilebilmekle birlikte en sık uygulanan yöntem günlük ekzojen FSH injeksiyonudur (32). Stimülasyon rejimi tercihinde maliyet-etkinlik gözönünde bulundurulmaktadır.

2.1.2.1. Uzun ve Kısa Protokoller

Tedavi protokollerinde gonadotropin salıcı hormon analog (GnRHa) ya da antagonistleri (GnRHant) kullanılmaktadır.

2.1.2.1.1. GnRH agonist (uzun) protokol

Genellikle en sık tercih edilen yöntem olan GnRH agonist uzun protokolünde GnRHa, İVF öncesi menstrüasyon siklusunun 21'inci gününde başlanır (33). İVF planlanan menstrüasyon siklusunun ilk gününde GnRHa'nın yanına gonadotropinler (menopozal gonadotropin (hMG) ya da rekombinant FSH) eklenir (34). Yeterli supresyon sağlanmış ise GnRHa dozu yarıya düşürülerek hCG gününe kadar uygulanmaya devam edilir (34). Gonadotropin tedavi sürecinde aralıklı olarak serum E2 düzeyi ve folikül boyutu ölçülür (34). Yeterli E2 düzeyi (>500 pg/mL) ve folikül olgunlaşması (en az 3 folikülün ortalama çapının 18 mm'ye ulaşması) sağlanmış ise 5000 – 10000 IU hCG uygulanır. Bu uygulamadan yaklaşık 34-36 saat sonra da oositler toplanır (34) (Şekil 1).



Şekil 1. GnRH analogları ile yapılan uzun ve kısa protokoller (35)

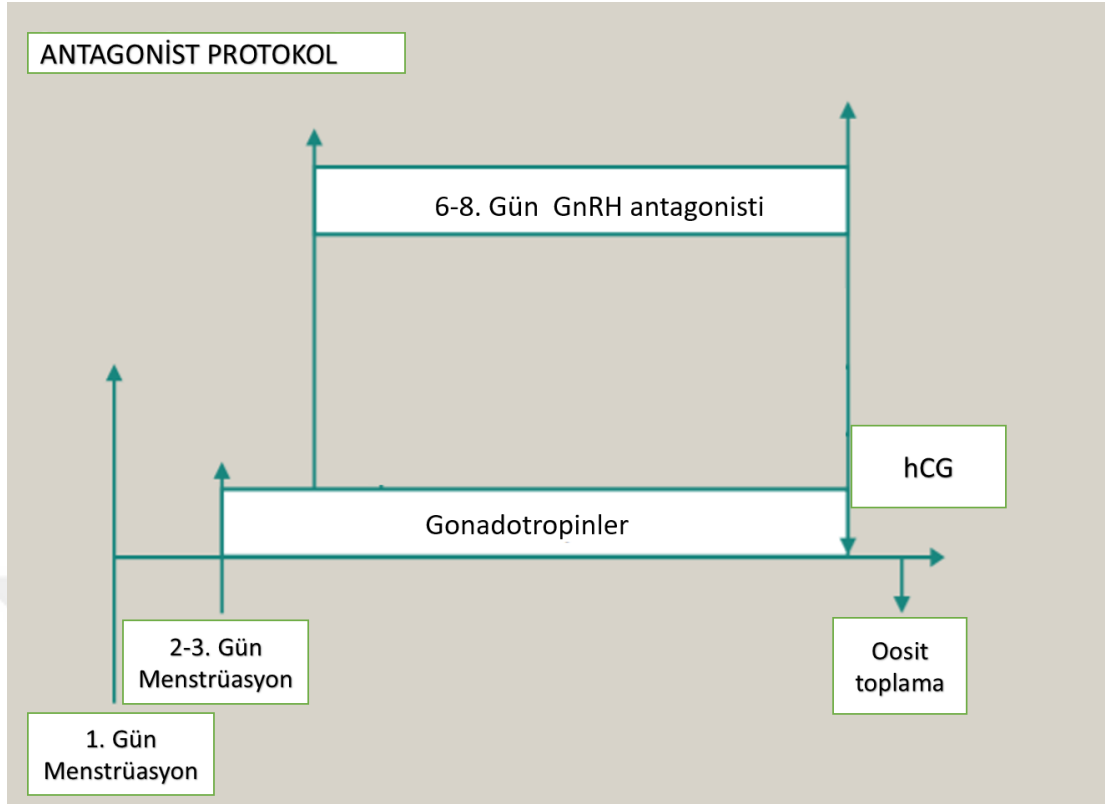
2.1.2.1.2. GnRH agonist flare protokol

Kısa protokol stimülasyon yanıtı kötü olanlarda (poor responders) tercih edilmektedir (36). Bu protokolda amaç aşırı hipofizer baskılamayı önlemektir (36). Uzun protokolden farklı olarak GnRH α İVF siklusunun başladığı menstrüasyon döngüsünün 1'inci gününde, gonadotropinler de siklusun 3-5'inci günlerinde başlanır (36). Sonraki takip uzun protokoldeki ile benzerdir (Şekil 1).

2.1.2.1.3. GnRH Antagonist (kısa) protokol

GnRH agonistlerinin tersine GnRH antagonistleri doz bağımlı şekilde GnRH reseptörlerini bloke ederler ve genellikle hızlı bir şekilde gonadotropin salınımını inhibe ederler (15). Antagonist uygulamasında tedavi süresi agoniste göre daha kısa sürmektedir. Agonist tedavilerde gonadotropin tedavisine verilen cevapta azalma ihtimali antagonist tedavisinde ortadan kalkmakta ve kullanılan indüksiyon dozu azalmaktadır (15). Buna ek olarak flare etkisi ortadan kalktığı için folikül kisti oluşma ihtimali de azalmaktadır (15).

Gonadotropinler siklusun 2-3'üncü gününde başlanır. GnRH antagonistleri, gonadotropinler başlandıktan genellikle 5-6 gün sonra ya da en büyük follikül 13-14 mm çapına ulaşınca başlanır (15). Gonadotropin tedavi sürecinde aralıklı olarak serum E2 düzeyi ve folikül boyutu ölçülür. Yeterli E2 düzeyi (>500 pg/mL) ve folikül olgunlaşması (en az 3 folikülün ortalama çapının 18 mm'ye ulaşması) sağlanmış ise 5000 – 10000 IU hCG uygulanır. Bu uygulamadan yaklaşık 34-36 saat sonra da oositler toplanır.



Şekil 2. Antagonist protokol (35)

2.1.2.2. Ovaryan Hiperstimülasyonuna Yetersiz Yanıtlılar Ve Aşırı Yanıtlılar

İVF döngülerinin yaklaşık %10'u oosit toplama sürecinin öncesinde yetersiz stimülasyona bağlı iptal edilmektedir (37). İptal edilen İVF döngülerinin yaklaşık %85'i yetersiz oosit üretimiyle; %4'ü ise aşırı yanıtla ilişkilidir (38).

Ovaryan stimülasyonu için yüksek doz ilaç tedavisi gerektiren ve buna rağmen yeterli oosit sayısına ya da E2 düzeyine ulaşamayan hastalar yetersiz / kötü yanıtı (poor responder) olarak tanımlanmaktadır (38). İleri yaş grubundakiler ve ovaryan rezervi düşük olanlar da kötü yanıtı olarak tanımlanmaktadır (38). Aşırı yanıtlılarda ise ovaryan stimülasyon sonrası çok sayıda folikül ya da yüksek E2 düzeyleri gözlenmektedir (39). Bu grup hastalarda tedavi protokolünde yapılacak değişiklikler ovaryan hiperstimülasyon sendromunun (OHSS) gelişmesini önleyebilmek adına büyük önem taşımaktadır (39).

2.1.3. Folikül Aspirasyonu ve Fertilizasyon

2.1.3.1. Oosit Toplama

Oosit toplama işlemi transvajinal ultrasonografi (TVUSG) kılavuzluğunda folikül aspirasyonu yöntemi ile gerçekleştirilmektedir (40). Kontrollü ovaryan hiperstimülasyonunda hCG uygulamasından 34 – 36 saat sonra oositler toplanır (40). Genellikle işlem sırasında lokal anestezi ve sedasyon uygulanır (40). TVUSG kılavuzluğunda her foliküle iğne ile girilerek aspirasyon yapılır (40). Bu işleme bağlı nadir de olsa bazı komplikasyonlar görülebilir (41).

Çeşitli nedenlere bağlı pelvis dışı yerleşimli overleri olan hastalarda TVUSG ile folikül aspirasyonu mümkün olmadığından bu işlem laparoskopik olarak uygulanabilmektedir (42).

Toplanan oosit sayısı ile canlı doğum arasında güçlü bir ilişki vardır (43). Her döngüde toplanan oosit sayısı arttıkça canlı doğum ihtimali de artmaktadır (43).

2.1.3.2. Fertilizasyon

Klasik uygulamada döllenmeyi sağlamak için, toplanan oositler spermatozoalar ile küçük bir kültür ortamında bir araya getirilir (44). Belirlenmiş optimal bir inkübasyon süresi yoktur (44). Erkek faktörlü infertilite olgularında döllenme ihtimalini arttırmak için sperm konsantrasyonu artırılabilir veya spermin özel tampon solüsyonlarında ön inkübasyon süreleri artırılabilir (45). İnfertilitenin erkek faktör varlığına bağlı olduğu durumlarda, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) kullanımı tedavi başarısını arttırabilmektedir (46). Erkek faktörüne bağlı olmayan infertilite olgularında ICSI kullanımı ek bir avantaj sağlamamaktadır (47).

2.1.4. Embriyo

Oositin fertilizasyonu, inseminasyon ya da ICSI'dan 17 saat sonra zigot içinde iki pronükleus oluşumunun gözlenmesi ile teyit edilir (48). Fertilizasyondan sonra embriyoların her bir hücresi (blastomer) 12 ila 14 saatte bir bölünmeye başlar (48). Böylelikle oosit toplama sürecinden 72 saat sonra her bir embriyodaki hücre sayısı sekize ulaşmış olur (48). Oosit toplanmasının 5'inci gününde blastosist evresine ulaşılır tahmini implantasyon günü de 7'inci güne denk gelmektedir. Bu nedenle embriyo transferi (ET) bu tarihten önce yapılmalıdır (49).

Preimplantasyon genetik tanı (PGT) planlanıyorsa, embriyodan bir veya daha fazla blastomer alınarak ("embriyo biyopsisi") embriyonik DNA elde edilmesi gerekir (50). Embriyo transferi beşinci günde yapılması gerektiğinden, transferden önce tanı için süre çok sınırlıdır (51). Bu nedenle biyopsi yapılan blastosistler genellikle sonraki bir döngü sırasında transfer edilmek üzere dondurularak saklanır (51).

Embriyo seçimi sırasında kullanılan hızlandırılmış (time-lapse) monitörizasyon yöntemi, embriyonun inkübatörden çıkarılmadan morfolojisi ve gelişiminin değerlendirildiği bir teknolojidir (52). Yapılan sistematik meta-analizlerde bu yöntemin geleneksel morfoloji değerlendirmelerine bir üstünlüğü gösterilememiştir (52).

2.1.4.1. Embriyo Transferi

Embriyo transfer zamanı ile ilgili kılavuzlar arasında farklılıklar mevcuttur (53, 54). Bir grup ET için bölünme evresini tercih ederken diğer grup ise blastosist evresini tercih etmektedir (53, 55). Bölünme evresinde, oosit toplamasından yaklaşık 48-72 saat sonra ET yapılır (55). Blastosist evresinde ise 5'inci günde ET yapılır (56).

Blastosist transferinin, bölünme evresi transferine göre bazı avantajları bulunmaktadır (57, 58). Erken evredeki embriyoların, özellikle yüksek östrojen seviyelerine maruz kalmış olan uterus ortamına transfer edilmesinin fizyolojik olarak erken olduğu düşünülmektedir (58). İn vivo, embriyolar fallop tüplerinden geçerler ve morula (16 hücre) aşamasından önce uterusu ulaşmazlar, bu da in vitro kültürün en az dördüncü gününe denk gelir (59). Bölünme evresinde gerçekleştirilen transferin embriyo üzerinde strese neden olabileceği ve implantasyon potansiyelinin azalmasıyla sonuçlanabileceği varsayılmaktadır (60). Blastosist transferinin, bölünme aşamasındaki embriyolara oranla daha yüksek implantasyon potansiyeli bulunmaktadır (57). Yapılan çalışmalarda bu iki transfer dönemi arasında kümülatif doğum oranları açısından belirgin bir fark gözlenmediğinden ve bu konuyu araştıran randomize klinik çalışmalar sınırlı olduğundan her iki yöntem de günümüzde kullanılmaktadır (56).

Embriyolar serviksten bir kateter kullanılarak uterus içine yerleştirilir. Kateterin tipi (yumuşak veya sert) ve transfer tekniğinin diğer yönleri, örneğin ultrason rehberliğinin kullanılması transferin başarısını etkileyebilir (61). Operatör deneyimi, prosedürün başarısında önemli bir faktör olmaya devam etmektedir ve tekniğin ayrıntıları her hastaya ayrı ayrı uyarlanmalıdır (62).

Transfer edilecek tüm embriyolar yaklaşık 20 mikrolitrelik bir hacimde tek seferde transfer kateterine yüklenir. Ultrason eşliğinde uterin kavitenin tepe noktasından 1-2 cm uzağa yerleştirilirler. Kateterle uterin kavitenin tepe noktasına dokunmanın veya başka bir şekilde travmatik bir transfer tekniği ile uterus kasılmasına neden olmanın prosedürün başarısını azalttığı düşünülmektedir (61).

İşlem sonrası embriyo kalmadığından emin olmak için kateter kontrol edilir (63). Embriyo transferinden sonra embriyonun bulunması gereken bölgeden farklı bölgelere (serviksten dışarı veya fallop tüplerine doğru) kayma olasılığına karşın yatak istirahati önerilmektedir (63). Fakat randomize çalışmalar, transfer sonrası yatak istirahatinin implantasyon oranını iyileştirdiğine dair kanıt sunmamıştır (63). Transfer edilen normal embriyo sayısı, anne yaşı, alınan oosit sayısı ve kriyoprezervasyon için embriyoların mevcudiyeti dahil olmak üzere bir dizi faktöre bağlıdır (64). Birden fazla embriyonun transfer edilmesi gebelik şansını arttırırken aynı zamanda çoğul gebelik ihtimalini de arttırır (64). Genç kadınlarda ikiden fazla embriyo transferi önerilmemektedir (65). İleri yaş kadınlarda implantasyon oranı daha düşük olduğundan, genellikle daha fazla embriyo implante edilir. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği 38-40 yaşları arasında üç veya dörtten fazla; 41 yaş ve üzeri kadınlarda ise beşten fazla embriyonun transfer edilmemesini önermektedir (66). Ancak bu tartışmalı bir konudur ve bazı araştırmacılar anne yaşına bakılmaksızın ikiden fazla embriyo transferini önermemektedir (65).

2.1.4.2. Luteal Faz Desteği

İVF tedavisi sonrası embriyo implantasyonunun başarısında endometrial yapı önemli bir rol oynar (67). Endometriumu implantasyona hazırlamak için, luteal faz sırasında bir progesteron kullanımı yaygın bir uygulamadır (68). Progesteron takviyesi genellikle oosit toplama gününde veya embriyo transferi sırasında başlatılır (69). Optimum takviye süresi belirlenmemiştir; pozitif veya negatif gebelik testi elde

edilene kadar veya ilk trimesterin sonuna kadar devam edilmektedir (70). İntramuskuler progesteron ve çeşitli vajinal progesteron preparatları eşit derecede etkiliyken (71); oral progesteron ise daha az etkili görünmektedir (72). İntramuskuler progesteron hasta için daha ağırlıdır, ancak vajinal progesterona göre daha az luteal faz kanaması ile ilişkilidir ve yaygın olarak kullanılmaktadır (68).

2.1.5. İVF Sonuçları

İnfertilitenin tedavisinde İVF'nin etkinliği, randomize çalışmalarla gösterilmiştir (73). İnfertilite nedeni İVF sonuçlarını önemli derecede etkiler (37). Ovulatuvar disfonksiyonu olan kadınlarda İVF ile canlı doğum oranları en yüksek iken ovaryan rezervi azalmış kadınlarda ise en düşüktür (%40,4'e karşı %15,0) (37).

İVF başarı oranları ırk ve etnik kökene göre değişebilmektedir: Amerika Birleşik Devletleri'ndeki siyahi, Asyalı ve Hispanik kadınlarda, beyaz kadınlara göre İVF tedavisi ile daha düşük canlı doğum oranlarının elde edildiği bildirilmiştir (74). Bu farklılıkların nedenleri belirsizdir (74).

2.1.5.1. Gebelik ve Canlı Doğum

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2016 yılında canlı doğumların yaklaşık %1,8'i YÜT ile oluşmuştur (75). İVF tedavisi alan kadınların %47'sinde gebelik elde edilmiş ve %38'i de canlı doğumla sonuçlanmıştır (75). Avrupa ülkelerinde 2014 yılında benzer şekilde İVF gebelik oranı %35, canlı doğum oranı da %30 olarak bildirilmiştir (76, 77).

Doğal yollardan gebe kalanlarda canlı doğum oranları yaklaşık %28-30 olarak bildirilmiştir (78). Her siklusta birden fazla embriyo transferi gerçekleştirilebildiğinden İVF ile canlı doğum oranları doğal yollardan gebe kalanlara oranla daha fazla görülmektedir (yaklaşık %30-48) (79). İVF tedavisi alanlarda genellikle ilk 6 siklusta elde edilen gebelik oranları benzer iken bu oran sonraki sikluslarda düşme eğilimindedir (79). İVF ile canlı doğum sağlanmış kadınlarda ikinci gebelik için yapılan İVF tedavisinde canlı doğum oranı %61-88'e çıkmaktadır (80).

Gebelik için YÜT kullanılan kadınlarda infertiliteye neden olan medikal ve jinekolojik nedenler aynı zamanda YÜT sonuçlarını da etkilemektedir (81).

Çoğul gebelik riski YÜT gebeliklerinde artmaktadır. Çoğul gebeliklerde tekil gebeliğe oranla fetal morbidite ve mortalite riski belirgin artmaktadır (82).

Preeklampsi, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı görülebilecek morbiditelerdendir (82). Bu nedenle çoğul gebelik riskleri hakkında ebeveynler bilgilendirilmelidir. Eğer çoğul gebelik olarak izleme devam edilecekse takip aralıkları yakın tutulmalıdır.

2.1.5.2. İVF Tedavisinde Başarısızlık Nedenleri

Başarısızlık, İVF tedavi sürecinin herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir ve çoğu zaman başarısızlığın nedeni bilinmemektedir (83). Yetersiz ovaryan rezervi nedeniyle foliküller yeterince gelişmeyebilir (83). Teknik zorluklar nedeniyle olgun bir oosit toplanamayabilir (83). Fertilizasyon başarısızlığı, sperm anormallikleri veya oositteki bir kusurdan da kaynaklanabilir (83).

İVF tedavisindeki başarısızlıkların çoğu ET sonrası embriyonun implante olamamasından kaynaklanmaktadır. Embriyo kalitesi, uterus ilişkili faktörler ve transfer ilişkili faktörler implantasyon başarısını etkilemektedir. Azalmış ovaryan rezervi, ileri anne yaşı, yetersiz ovaryan stimülasyon ve yetersiz laboratuvar kültür koşulları kötü embriyo kalitesi ile ilişkilendirilmiştir. Endometriumun gelişimsel anomalileri, submukozal myom ve septum uteri gibi uterin anomaliler, hidrosalpenks ve enfeksiyon da implantasyonu olumsuz etkileyen uterus ilişkili faktörlerdendir. Ayrıca travmatik bir embriyo transferi ve embriyoların uygun lokalizasyona yerleştirilmemesi de implantasyon başarısını düşürmektedir.

Yapılan çalışmalar obezitenin implantasyon ve gebelik sonuçlarını olumsuz etkilediğini göstermiştir (83, 84). Anne kilosu arttıkça implantasyon, gebelik ve canlı doğum oranları düşmektedir (83, 84).

Sigara kullanımı siklus başına düşen canlı doğum oranlarını azaltırken abortus ihtimalini de arttırmaktadır (85). Pasif içiciliğin de gebelik sonuçlarını olumsuz etkilediğine dair kanıtlar mevcuttur (86). İVF tedavisi alan sigaraya maruz kalmış kadınlarda sigarayla hiç karşılaşmamış kadınlara oranla implantasyon başarısızlık riskinin yaklaşık %50 arttığı gösterilmiştir (86). Sigara içen kadınlara, sigaranın canlı doğum olasılığını neredeyse yarı yarıya düşürdüğü ve abortus olasılığını iki kat arttırdığı konusu açık bir şekilde anlatılmalı ve sigara bırakma teşvik edilmelidir (83).

Tiroid disfonksiyonları ve tiroid otoantikor pozitifliğinin İVF başarısızlığına neden olabileceği bildirilse de kanıt düzeyi düşüktür.

2.2. Anti Müllerian Hormon

Anti müllerian hormon, “transforming growth factor” β (TGF- β) üst ailesine ait dimerik bir glikoproteindir (87). AMH, 1940'larda, embriyonal cinsiyetin farklılaşmasındaki rolünü tanımlayan Alfred Jost tarafından keşfedilmiştir (87). Sadece cinsiyet farklılaşmasında değil ovaryan foliküllerin büyümesi üzerinde de güçlü bir etkiye sahip olduğu kanıtlanmıştır (87). Bu keşif, jinekolojide İVF, ovaryan hastalıklar ve kanserlerinin teşhisine kadar yeni bir AMH kullanım alanı yaratmıştır (87).

Anti müllerian hormon primordiyal foliküller gelişmeye başladığında ve 2-6 mm çapa ulaşmış gelişimleri tamamlandığında, preantral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücreleri tarafından üretilir (12). Birincil olarak folikül gelişiminin otokrin ve parakrin düzenleyicisi olarak işlev görmesine rağmen, AMH serumda ölçülebilir miktarlarda bulunmaktadır (12). AMH düzeyleri yıllar içinde ilerleyici şekilde düşerek, menopoza yakın saptanamaz hale gelmektedir (12).

Oosit kalitesinin varsayılan bir belirteci olarak kullanılıp kullanılamayacağı belirsiz olan AMH over rezervinin dolaylı bir belirteci olarak kullanılabilir (5, 88). AMH aynı zamanda İVF tedavisinin klinik sonuçlarını öngörebilen bir belirteç olarak kullanılmaktadır (87). Sigara, obezite gibi bireysel faktörlerden etkilenebilen AMH, ovaryan rezervin en iyi belirteçlerinden biri olarak görülmektedir (87). Normal serum AMH düzeyi için belirlenmiş bir sınır değeri bulunmamasına rağmen, genel olarak AMH'nın 0.8-1.0 ng / mL'nin üzerinde olması normal kabul edilir (89). YÜT'te ovaryan stimülasyon yanıtını öngörebilmede serum AMH seviyesinin, FSH, E2, inhibin B gibi diğer yaygın olarak ölçülen belirteçlere oranla daha üstün olduğu bulunmuştur (87). Serum AMH düzeyinde, FSH, estradiol ve inhibin B gibi diğer belirteçlerin aksine, menstrüel siklus boyunca belirgin dalgalanmalar gözlenmemesi önemli bir avantaj sağlamaktadır. Düşük AMH düzeyleri ovaryan stimülasyona kötü yanıt ve düşük oosit sayısı ile ilişkili bulunmuştur (12). Daney de Marcillac ve arkadaşlarının çalışmasında, FSH düzeyinden bağımsız olarak normal AMH'lı kadınların ovaryan stimülasyonuna daha iyi yanıt verdiği, daha düşük siklus iptal oranları, daha yüksek oosit sayısı ve döngü başına daha fazla gebelik oranına sahip olduğu gösterilmiştir (90). Yüksek AMH düzeyleri de ovaryan hiperstimülasyonuyla

ilişkili bulunmuştur (87). Bazı araştırmacılar, hastaların yüksek AMH değerlerinin, artmış oosit kalitesine işaret edebileceğini öne sürerken, diğerleri iyi bir belirteç olmadığını varsaymaktadır (87). Bu da serum AMH düzeyinin, oositlerin kalitatif değil kantitatif bir belirteci olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir (87).

İVF tedavisi alanlarda serum AMH düzeyi ile klinik gebelik ve canlı doğum arasında ilişki olup olmadığı yapılan çalışmalarda araştırılmıştır (11). Barad ve arkadaşları çalışmalarında, serum AMH düzeyinin ovaryan stimülasyon yanıtı (toplanan oosit sayısı) ve klinik gebeliği öngörebilecek bir belirteç olduğunu göstermişlerdir (91). Yapılan başka bir çalışmada İVF tedavisi alanlarda AMH'nın, yaş ve FSH'ya oranla toplanan oosit sayısını ve canlı doğumu öngörmeye daha iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir (92). Benzer şekilde Goswami ve Nikolaou, İVF tedavisi alan ileri yaştaki kadınlarda serum AMH düzeyinin canlı doğumları predikte edebileceğini göstermişlerdir (93).

İVF tedavisi sonrası gebe kalan kadınlarda abortus ile serum AMH düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır (9-11). Tarasconi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada özellikle 34 yaş ve üzeri gebelerde, yaş ve oosit sayısından bağımsız olarak düşük AMH'lılarda abortus riskinin arttığı gösterilmiştir (9). Grande ve arkadaşları ise otozomal trizomi gebeliği olan 59 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında serum AMH düzeyi ile abortus arasında herhangi bir ilişki bulmamışlardır (10). Peuranpaa ve arkadaşları AMH ile İVF sonuçları arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında, düşük serum AMH düzeyinin azalmış canlı doğum ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır; fakat AMH düzeyi ile abortus arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır (11).

2.3.Abortus

Gebeliğin ilk 20 haftası içinde, 500 gramdan az fetüs ve eklerinin uterus kavitesi dışına atılması abortus (gebelik kaybı) olarak tanımlanmaktadır (2). En sık gebeliğin ilk trimesterinde görülmektedir (1).

2.3.1. Risk Faktörleri

İleri anne yaşı, bilinen abortus öyküsü, kronik hastalıklar, enfeksiyon, çeşitli ilaç ya da madde kullanımı ve çevresel faktörler abortus risk faktörleri arasında yer alır (94-99).

2.3.1.1. İleri Anne Yaşı

İleri anne yaşı (>35 yaş) fetal kromozomal anomali riskini arttırmakta ve bu da ileri anne yaşını abortus açısından en önemli risk faktörü yapmaktadır (94). Yapılan çalışmalarda 25-29 yaş grubundaki kadınlarda %10 olan abortus oranlarının 45 yaş ve üzeri kadınlarda %55'lere kadar yükseldiği gösterilmiştir (94).

2.3.1.2. Uterin Anomaliler

Unikornu uterus, bikornu uterus, uterus didelfis, uterin septum gibi konjenital uterin anomaliler ve Asherman sendromu, myoma uteri, servikal yetmezlik gibi akkiz uterin anomaliler abortus nedenlerindendir.

2.3.1.3. Abortus Öyküsü

Tekrarlayan abortus öyküsü yaştan bağımsız olarak bir sonraki gebelikteki abortus riskini arttırmaktadır (95). Yapılan çalışmalar abortus sayısı arttıkça sonraki gebeliklerde riskin daha çok arttığını göstermiştir (95).

2.3.1.4. Enfeksiyon

Gebelik kayıplarının yaklaşık %10'luk bir kısmı enfeksiyonlara sekonder oluşmaktadır (96). Parvovirüs B19 enfeksiyonu bilinen en önemli nedenlerdendir ve abortus açısından birinci trimesterde görülen enfeksiyon ikinci trimestere oranla çok daha risklidir (100). Sitomegalovirüs diğer önemli bir enfeksiyon kaynağıdır ve abortus riskini yaklaşık 2,5 kat arttırmaktadır (101).

2.3.1.5. Diyabetes Mellitus

Kontrolsüz diyabetin hem maternal hem de fetal komplikasyonlarla ilişkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (97). İyi bir kan şekeri regülasyonunun abortus ve diğer komplikasyon riskini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (97).

2.3.1.6. Tiroid Bozuklukları

Hem hiper hem de hipotiroidizm, artmış abortus riski ile ilişkilendirilmiştir ve bazı çalışmalarda tiroid bozukluklarında abortus riskinin yaklaşık iki katına çıktığı bildirilmiştir (98).

2.3.1.7. İlaç ve madde kullanımı

Gebelikte çok sayıda terapötik ilaç teratojenik kabul edilir ve bazı teratojenik etkiler de abortus riskinde artışa neden olabilir. Gebelik sırasında madde kullanımı, abortus riskini arttırmaktadır (99). Sigara, kafein ve alkol tüketimi, doza bağlı bir şekilde abortus riskini arttırabilmektedir (99, 102).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmanın örneklemini T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi İVF Kliniği'nde Ocak 2014 - Ocak 2020 arasında İVF tedavisi sonrası gebe kalan kadınlar oluşturdu. Bu çalışma için Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 17 Haziran 2020 tarihli 2020/76 karar no' lu etik kurulu onayı alındı. Çalışma Helsinki Bildirgesinin son ilkeleri doğrultusunda yürütüldü.

İVF tedavisi sonrası gebe kalan 748 hastadan, tedavi öncesi serum AMH seviyesi değerlendirilen 376 hasta çalışma grubu olarak oluşturuldu. Çalışmaya 18 yaş üstü, İVF tedavisi sonrası gebe kalan ve İVF tedavisi öncesi serum AMH düzeyi ölçülmüş olan hastalar dahil edildi. Tekrarlayan abortus öyküsü olanlar, aile öyküsünde genetik bozukluk ya da konjenital malformasyonu olanlar, uterin anomalili veya malformasyonlu hastalar, 40 yaşından büyükler ve polikistik over sendromu (PKOS) olanlar çalışma dışı bırakıldı (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışmanın dahil edilme ve dışlama kriterleri

Dahil edilme kriterleri
18 yaş ve üzeri
İVF tedavisi sonrası gebelik
İVF tedavisi öncesi ölçülmüş AMH düzeyinin varlığı
Dışlama kriterleri
Tekrarlayan abortus öyküsü
Aile öyküsünde genetik bozukluk veya konjenital malformasyon olması
Uterin anomali veya malformasyon varlığı
40 yaş ve üzeri
Polikistik over sendromu

İVF: İn vitro fertilizasyon, AMH: Anti müllerian hormon,

Hastaların yaş, obstetrik öyküleri (gravida, parite, abortus), infertilite sebepleri, boy, kilo ve vücut kitle indeksleri, uygulanan İVF tedavi yöntemleri, toplanan oosit sayısı, matür oosit sayısı, fertilize olan oosit sayısı, embriyo transfer sayısı, İVF tedavi sonuçları (klinik gebelik, abortus), serum AMH düzeyleri, hasta dosyaları taranarak ve otomasyon sisteminden elde edildi.

Gebelik haftası son adet tarihine göre ve erken hafta ultrasonografi cihazıyla yapılan baş ile popo mesafesi uzunluğu (crown-rump length, CRL) ölçümüne göre teyit edildi. Gebeliğin ilk 20 haftası içinde, 500 gramdan az fetüs ve eklerinin uterus kavitesi dışına atılması abortus olarak kabul edildi.

Tarasconi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma referans alınarak hastalar serum AMH düzeylerine göre grup I ($\leq 1,6$ ng/mL), grup II (1,61-5,6 ng/mL) ve grup III ($> 5,6$ ng/mL) olmak üzere üç gruba ayrıldı (9). Oluşturulan gruplar demografik, klinik, obstetrik, tedavi siklus özellikleri ve abortus açısından karşılaştırıldı. AMH düzeyine göre gruplandırılmış olan hastalar 34 yaş altı ve üstü olmak üzere iki alt grup arasında ayrıca analiz edildi.

Hastalar gebelik sonuçlarına göre gebeliği abortus ile sonuçlananlar (Grup A) ve abortus ile sonuçlanmayanlar (Grup B) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup A ile Grup B'nin demografik ve klinik özellikleri ile AMH ve diğer laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. AMH düzeyinin abortusu predikte eden bağımsız bir faktör olup olmadığı incelendi.

3.3. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analiz için IBM SPSS 25 (Statistics Programme for Social Scientists) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan (parametrik) sürekli veriler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılıma uymayan (parametrik olmayan) sürekli veriler ortanca (aralık ya da çeyrekler arası yüzdelik (IQR)) olarak, kategorik veriler ise frekans ve yüzde (%) olarak verildi. Bağımsız gruplar arasında normal dağılım gösteren iki grup verilerinin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi; ikiden fazla grup verilerinin karşılaştırılmasında ise ANOVA testi kullanıldı. ANOVA testi sonucunda istatistiksel anlamlı fark tespit edildiğinde Posthoc Tukey analizi ile hangi gruplar arasında anlamlı fark olduğu belirlendi. Normal dağılım

göstermeyen iki grup verilerin karşılaştırılmasında Mann-whitney u testi; ikiden fazla grup verilerinin karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal wallis testi sonucunda istatistiksel anlamlı fark tespit edildiğinde gruplar ikili olarak Mann-whitney u testi ile karşılaştırılarak istatistiksel olarak farklılık yaratan gruplar tespit edildi. Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare ve Fisherin Exact testi kullanıldı. Serum AMH düzeyinin abortusu predikte edebilecek optimum kesme değerinin belirlenmesi için ROC analizi yapıldı. Çalışma analizlerinde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 376 hastanın ortalama yaşı 30 (19-39) olarak tespit edildi. İVF endikasyonu olarak en sık nedenin açıklanamayan infertilite olduğu izlendi (%36,5). İVF tedavisi sonrası gebe kalan kadınların %21’inde gebeliğin abortus ile sonuçlandığı belirlendi. Hastaların diğer genel özellikleri Tablo 3’te gösterildi.

Tablo 3. Hastaların yaş, VKİ, obstetrik öyküleri ve İVF-ET özellikleri

	n:376
Yaş, ortalama yıl (aralık)	30 (19-39)
İVF endikasyonları, n (%)	
Erkek faktörü	119 (31,6)
Tubal faktörler	28 (7,4)
Azalmış ovaryan rezervi	77 (20,5)
Endometriozis (ağır pelvik yapışıklık)	15 (4,0)
Açıklanamayan infertilite	137 (36,5)
VKİ, ortalama±ss	26,8±5,3
Gravida, n (%)	
Yok	251 (66,8)
1	80 (21,2)
2 ve üzeri	45 (12,0)
Abortus, n (%)	
Yok	303 (80,5)
1	54 (14,4)
2	19 (5,1)
Yaşayan, n (%)	
Yok	342 (91,0)
1	23 (6,1)
2 ve üzeri	11 (2,9)
Siklus, n (%)	
İlk	207 (55,1)
İkinci	99 (26,3)
Üç ve üzeri	70 (18,6)
Toplanan oosit sayısı, ortalama (aralık)	10 (1-43)
Matür oosit sayısı, ortalama (aralık)	7 (1-32)
Pronükler 2, ortalama (aralık)	4 (0-21)
Oosit kalite indeksi, ortalama (aralık)	5,2 (2,0-6,1)
Embriyo transfer sayısı, ortalama±ss	1,3±0,5
Abortus, n (%)	
Var	79 (21,0)
Yok	297 (79,0)

VKİ: Vücut kitle indeksi, ss: standart sapma, İVF-ET: İn vitro fertilizasyon ve embriyo transferi

Hastalar serum AMH düzeylerine göre grup I ($\leq 1,6$ ng/mL), grup II (1,61-5,6 ng/mL) ve grup III ($> 5,6$ ng/mL) olmak üzere üç grupta değerlendirildi. Serum AMH düzeylerine göre grupların yaş, VKİ ve obstetrik öyküleri karşılaştırıldı. Grup I'deki hastaların ortalama yaşı, grup II ve grup III'deki hastalara oranla yüksekti (p değerleri sırası ile $< 0,001$ ve $0,002$). İVF endikasyonları değerlendirildiğinde; grup I'de en sık nedenin azalmış ovaryan rezervi (%40,9); grup II'de erkek faktörü (%44,4); grup III'de ise açıklanamayan infertilite olduğu izlendi (%69,5). Gruplar arasında VKİ ortalama değeri ve obstetrik öyküler (gravida, abortus ve yaşayan) açısından belirgin bir fark saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Serum AMH düzeylerine göre grupların yaş, VKİ ve obstetrik öykülerinin karşılaştırılması

	Serum AMH düzeyi			p
	Grup I ($\leq 1,6$) n:164	Grup II (1,61-5,6) n:153	Grup III ($> 5,6$) n:59	
Yaş, ortalama yıl (IQR)	32 (28-36)	29 (26-33)	30 (27-32)	$< 0,001$
İVF endikasyonları, n (%)				
Erkek faktörü	42 (25,6)	68 (44,4)	9 (15,2)	-
Tubal faktörler	9 (5,5)	16 (10,5)	3 (5,1)	
Azalmış ovaryan rezervi	67 (40,9)	7 (4,6)	3 (5,1)	
Endometriozis (ağır pelvik yapışıklık)	8 (4,9)	4 (2,6)	3 (5,1)	
Açıklanamayan infertilite	38 (23,1)	58 (37,9)	41 (69,5)	
VKİ, ortalama $\pm$ ss	26,7 $\pm$ 5,7	26,7 $\pm$ 4,9	27,2 $\pm$ 5,1	0,768
Gravida, n (%)				
Yok	107 (65,2)	108 (70,6)	36 (61,0)	0,284
1	41 (25,0)	25 (16,3)	14 (23,7)	
2 ve üzeri	16 (9,8)	20 (13,1)	9 (15,3)	
Abortus, n (%)				
Yok	132 (80,5)	128 (83,7)	43 (72,9)	0,285
1	25 (15,2)	19 (12,4)	10 (16,9)	
2	7 (4,3)	6 (3,9)	6 (10,2)	
Yaşayan, n (%)				
Yok	152 (92,7)	137 (89,5)	53 (89,8)	0,822
1	9 (5,5)	10 (6,5)	4 (6,8)	
2 ve üzeri	3 (1,8)	6 (3,9)	2 (3,4)	

AMH: Anti müllerian hormon, VKİ: Vücut kitle indeksi, İVF: İn vitro fertilizasyon, ss: standart sapma

Hastaların siklus ve İVF-ET verileri serum AMH düzeylerine göre karşılaştırıldı. Gruplar arasında siklus sayısı açısından belirgin bir fark gözlenmedi ($p=0,391$). Grup I'in ortalama toplanan oosit sayısı, grup II ve III'e oranla belirgin olarak düşük bulundu ($p < 0,001$). Grup III'ün ortalama toplanan oosit sayısının, grup II'ye oranla daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,001$).

Grup I'in ortalama matür oosit sayısı, grup II ve III'e oranla belirgin olarak düşük bulundu ($p < 0,001$). Grup III'ün ortalama matür oosit sayısının, grup II'ye oranla daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,002$).

Grup I'in ortalama pronükleer2 sayısı, grup II ve III'e oranla belirgin olarak düşük bulundu ($p < 0,001$). Grup III'ün ortalama pronükleer2 sayısının, grup II'ye oranla daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,014$).

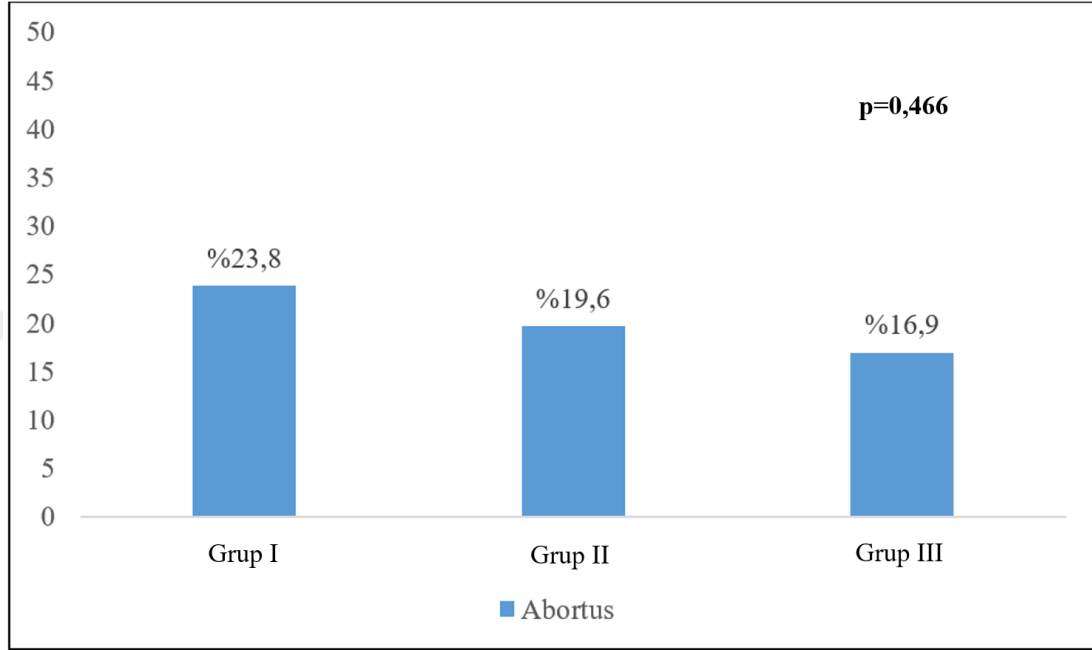
Gruplar arasında oosit kalite indeksi ve embriyo transfer sayısı açısından belirgin bir fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,107 ve 0,126) (Tablo 5).

Tablo 5. Serum AMH düzeylerine göre siklus ve İVF-ET verilerinin karşılaştırılması

	Serum AMH düzeyi			
	Grup I ($\leq 1,6$) n:164	Grup II (1,61- 5,6) n:153	Grup III ($> 5,6$) n:59	p
Siklus, n (%)				
İlk	89 (54,3)	87 (56,8)	31 (52,5)	0,391
İkinci	42 (25,6)	44 (28,8)	13 (22,0)	
Üç ve üzeri	33 (20,1)	22 (14,4)	15 (25,5)	
Toplanan oosit sayısı, ortalama (IQR)	7 (5-9)	11 (8-15)	15 (12-21)	$< 0,001$
Matür oosit sayısı, ortalama (IQR)	6 (4-8)	9 (5-12)	12 (9-15)	$< 0,001$
Pronükleer 2 sayısı, ortalama (IQR)	3 (2-5)	5 (3-7)	6 (5-10)	$< 0,001$
Oosit kalite indeksi, ortalama (IQR)	5,3 (4,9-5,7)	5,1 (4,5-5,6)	5,1 (4,7-5,5)	0,107
Embriyo transfer sayısı, ortalama $\pm$ ss	1,3 $\pm$ 0,5	1,2 $\pm$ 0,4	1,3 $\pm$ 0,5	0,126

AMH: Anti müllerian hormon, İVF-ET: İn vitro fertilizasyon ve embriyo transferi, ss: standart sapma

Serum AMH düzeylerine göre abortus oranları karşılaştırıldığında, grup I'in abortus oranı %23,8; grup II'nin %19,6; grup III'ün %16,9 olarak bulundu. Gruplar arasındaki numerik fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 3).



Şekil 3. Serum AMH düzeylerine göre abortus oranları

AMH düzeyinin abortus ile ilişkisi, 34 yaş altı (genç), 34 yaş ve üzeri (ileri yaş) olmak üzere iki ayrı altgrup oluşturularak değerlendirildi.

Genç hasta grubunda yer alanların yaş, VKİ ve obstetrik öyküleri, serum AMH düzeylerine göre karşılaştırıldı. Gruplar arasında ortalama yaşlar benzer olarak bulundu. İVF endikasyonları değerlendirildiğinde; grup I'de en sık nedenin azalmış ovaryan rezervi (%44,4), grup II'de erkek faktörü (%49,6) ve grup III'de açıklanamayan infertilite (%74,0) olduğu izlendi. Grupların ortalama VKİ değerleri ve obstetrik öyküleri (gravida, abortus, yaşayan) benzer olarak saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. İVF tedavisi alan genç hasta grubunda (<34 yaş), serum AMH düzeylerine göre yaş, VKİ ve obstetrik öykülerinin karşılaştırılması

	Serum AMH düzeyi			p
	Grup I ($\leq 1,6$) n:97	Grup II (1,61- 5,6) n:121	Grup III ($> 5,6$) n:50	
Yaş, ortalanca yıl (IQR)	29 (27-31)	28 (26-30)	29 (27-30)	0,110
İVF endikasyonları, n (%)				
Erkek faktörü	27 (27,8)	60 (49,6)	7 (14,0)	-
Tubal faktörler	6 (6,2)	10 (8,3)	2 (4,0)	
Azalmış ovaryan rezervi	43 (44,4)	5 (4,1)	1 (2,0)	
Endometriyozis (ağır pelvik yapışıklık)	5 (5,2)	3 (2,5)	3 (6,0)	
Açıklanamayan infertilite	16 (16,4)	43 (45,5)	37 (74,0)	
VKİ, ortalama $\pm$ ss	26,6 $\pm$ 5,8	26,5 $\pm$ 4,5	27,0 $\pm$ 5,0	0,829
Gravida, n (%)				
Yok	72 (74,2)	89 (73,6)	32 (64,0)	0,600
1	18 (18,6)	20 (16,5)	13 (26,0)	
2 ve üzeri	7 (7,2)	12 (9,9)	5 (10,0)	
Abortus, n (%)				
Yok	81 (83,5)	103 (85,1)	38 (76,0)	0,699
1	10 (10,3)	12 (9,9)	8 (16,0)	
2	6 (6,2)	6 (5,0)	4 (8,0)	
Yaşayan, n (%)				
Yok	95 (97,9)	111 (91,7)	45 (90,0)	0,246
1	2 (2,1)	7 (5,8)	4 (8,0)	
2 ve üzeri	0 (0)	2 (2,5)	1 (2,0)	

İVF: İn vitro fertilizasyon, AMH: Anti müllerian hormon, VKİ: Vücut kitle indeksi, ss: standart sapma

Genç hasta grubunda, serum AMH düzeylerine göre siklus ve İVF-ET verileri karşılaştırıldı. Gruplar arasında siklus sayısı açısından belirgin bir fark gözlenmedi ($p=0,279$). Grup I'in ortalanca toplanan oosit sayısı, grup II ve III'e oranla belirgin olarak düşük bulundu ($p < 0,001$). Grup III'ün ortalanca toplanan oosit sayısı, grup II'ye oranla daha yüksek olarak tespit edildi ($p=0,005$).

Grup I'in ortanca matür oosit sayısı, grup II ve III'e oranla belirgin olarak düşük bulundu (p <0,001). Grup III'ün ortanca matür oosit sayısının, grup II'ye oranla daha yüksek olduğu saptandı (p=0,011).

Grup I'in ortanca pronükleer2 sayısı, grup II ve III'e oranla belirgin olarak düşük bulundu (p <0,001). Grup III'ün ortanca pronükleer2 sayısının, grup II'ye oranla daha yüksek olduğu saptandı (p=0,045).

Gruplar arasında oosit kalite indeksi ve embriyo transfer sayısı açısından belirgin bir fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,320 ve 0,167) (Tablo 7).

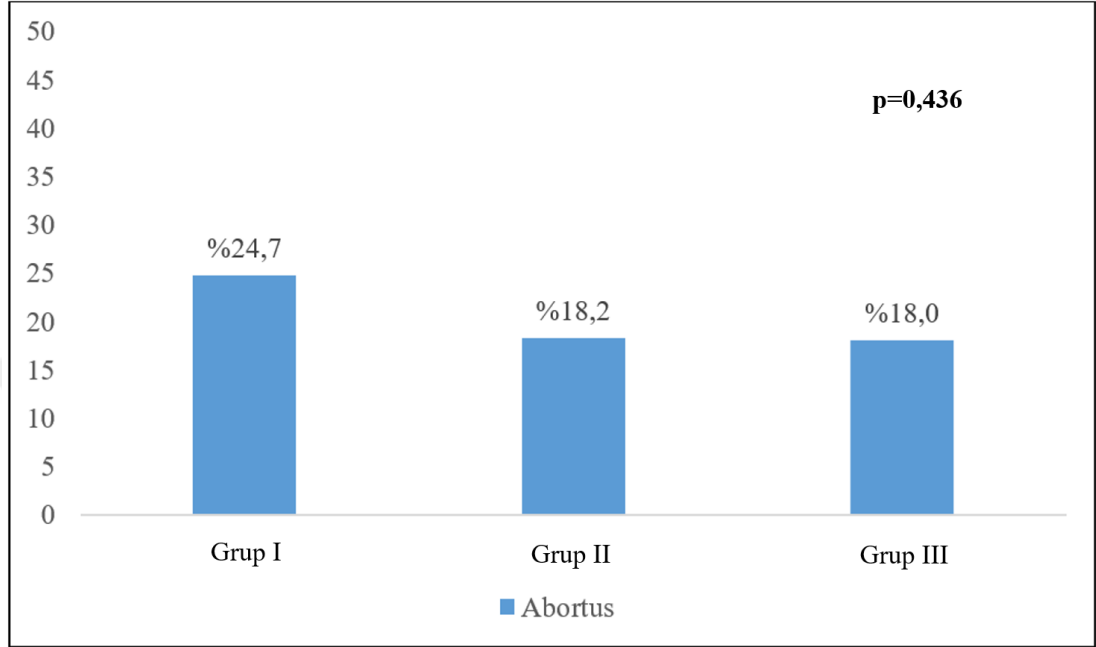
Tablo 7. İVF tedavisi alan genç hasta grubunda (<34 yaş), serum AMH düzeylerine göre siklus ve İVF-ET verilerinin karşılaştırılması

	Serum AMH düzeyi			p
	Grup I (≤1,6) n:97	Grup II (1,61- 5,6) n:121	Grup III (>5,6) n:50	
Siklus, n (%)				
İlk	52 (53,6)	67 (55,4)	25 (50,0)	0,279
İkinci	27 (27,8)	39 (32,2)	12 (24,0)	
Üç ve üzeri	18 (18,6)	15 (12,4)	13 (26,0)	
Toplanan oosit sayısı, ortanca (IQR)	7 (5-10)	12 (8-16)	15 (12-23)	< 0,001
Matür oosit sayısı, ortanca (IQR)	6 (4-8)	9 (5-13)	12 (9-15)	< 0,001
Pronükler 2 sayısı, ortanca (IQR)	3 (2-5)	5 (3-7)	6 (5-10)	< 0,001
Oosit kalite indeksi, ortanca (IQR)	5,2 (4,8-5,7)	5,1 (4,5-5,5)	5,2 (4,7-5,5)	0,320
Embriyo transfer sayısı, ortalama±ss	1,1±0,3	1,1±0,3	1,2±0,4	0,167

AMH: Anti müllerian hormon, İVF-ET: İn vitro fertilizasyon ve embriyo transferi, ss: standart sapma

Genç hasta grubunda serum AMH düzeylerine göre abortus oranları karşılaştırıldığında, grup I'in abortus oranı %24,7; grup II'nin %18,2; grup III'ün

%18,0 olarak bulundu. Gruplar arasında abortus açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,436$) (Şekil 4)



Şekil 4. İVF tedavisi alan genç hasta grubunda (<34 yaş), serum AMH düzeylerine göre abortus oranları

İleri yaş (≥ 34 yaş) hasta grubunda yer alanların, yaş, VKİ ve obstetrik öyküleri serum AMH düzeylerine göre karşılaştırıldı. Gruplar arasında ortalama yaşlar benzer olarak bulundu ($p=0,300$). İVF endikasyonları değerlendirildiğinde; grup I’de en sık nedenin azalmış ovaryan rezervi (%35,7), grup II ve III’de açıklanamayan infertilite olduğu izlendi (%46,8 ve %44,4). Grupların ortalama VKİ değerleri ve obstetrik öyküleri (gravida, abortus, yaşayan) benzer olarak saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. İVF tedavisi alan ileri yaş hasta grubunda (≥ 34 yaş), serum AMH düzeylerine göre yaş, VKİ ve obstetrik öykülerinin karşılaştırılması

	Serum AMH düzeyi			p
	Grup I ($\leq 1,6$) n:67	Grup II (1,61- 5,6) n:32	Grup III ($> 5,6$) n:9	
Yaş, ortalanca yıl (IQR)	36 (35-37)	36 (34-37)	35 (34-37)	0,300
İVF endikasyonları, n (%)				
Erkek faktörü	15 (22,4)	8 (25,0)	2 (22,2)	-
Tubal faktörler	3 (4,5)	6 (18,8)	1 (11,1)	
Azalmış ovaryan rezervi	24 (35,7)	2 (6,3)	2 (22,2)	
Endometriozis (ağır pelvik yapışıklık)	3 (4,5)	1 (3,1)	0 (0)	
Açıklanamayan infertilite	22 (32,9)	15 (46,8)	4 (44,4)	
VKİ, ortalama $\pm$ ss	26,9 $\pm$ 5,5	27,4 $\pm$ 6,0	28,7 $\pm$ 5,6	0,674
Gravida, n (%)				
Yok	35 (52,2)	19 (59,4)	4 (44,4)	0,068
1	23 (34,3)	5 (15,6)	1 (11,1)	
2 ve üzeri	9 (13,4)	8 (25,0)	4 (44,4)	
Abortus, n (%)				
Yok	51 (76,1)	25 (78,1)	5 (55,6)	0,057
1	15 (22,4)	7 (21,9)	2 (22,2)	
2	1 (1,5)	0 (0)	2 (22,2)	
Yaşayan, n (%)				
Yok	57 (85,1)	26 (81,2)	8 (88,9)	0,713
1	7 (10,4)	3 (9,4)	0 (0)	
2 ve üzeri	3 (4,5)	3 (9,4)	1 (11,1)	

İVF: İn vitro fertilizasyon, AMH: Anti müllerian hormon, VKİ: Vücut kitle indeksi, ss: standart sapma

İleri yaş hasta grubunda yer alan hastaların, siklus ve İVF-ET verileri serum AMH düzeylerine göre karşılaştırıldı. Gruplar arasında siklus sayısı açısından belirgin bir fark saptanmadı ($p=0,882$). Grup I'in ortalanca toplanan oosit sayısı, grup II ve III'e oranla belirgin olarak düşük bulundu (p değerleri sırasıyla 0,001 ve $<0,001$). Grup II ile grup III arasında ortalanca toplanan oosit sayısı açısından belirgin bir fark saptanmadı ($p=0,075$).

Grup I'in ortalama matür oosit sayısı, grup II ve III'e oranla belirgin olarak düşük bulundu (p değerleri sırasıyla 0,004 ve <0,001). Grup II ile grup III arasında matür oosit sayısı açısından belirgin bir fark saptanmadı (p=0,241).

Grup I'in ortalama pronükleer2 sayısı, grup III'e oranla belirgin olarak düşük saptandı (p=0,008). Grup I ile grup II arasında ve grup II ile grup III arasında pronükleer2 sayısı açısından belirgin bir fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,060 ve 0,425).

Gruplar arasında oosit kalite indeksi ve embriyo transfer sayısı açısından belirgin bir fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,215 ve 0,986) (Tablo 9).

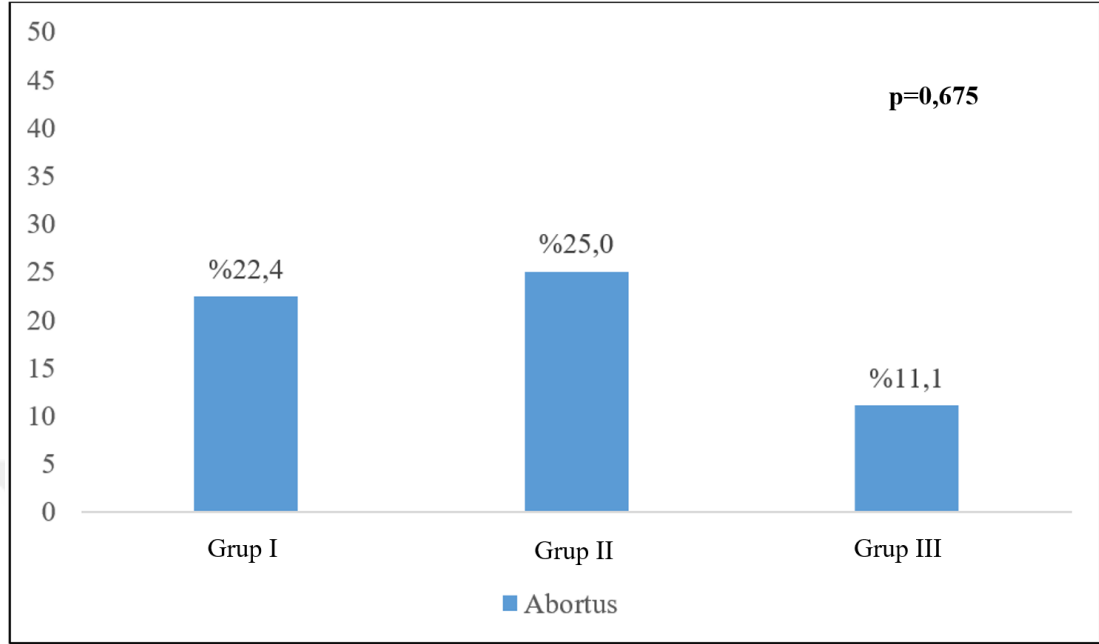
Tablo 9. İVF tedavisi alan ileri yaş hasta grubunda (≥ 34 yaş), serum AMH düzeylerine göre siklus ve İVF-ET verilerinin karşılaştırılması

	Serum AMH düzeyi			p
	Grup I ($\leq 1,6$) n:67	Grup II (1,61- 5,6) n:32	Grup III ($> 5,6$) n:9	
Siklus, n (%)				
İlk	37 (55,2)	20 (62,5)	6 (66,7)	0,882
İkinci	15 (22,4)	5 (15,6)	1 (11,1)	
Üç ve üzeri	15 (22,4)	7 (21,9)	2 (22,2)	
Toplanan oosit sayısı, ortalama (IQR)	6 (5-8)	10 (7-12)	14 (12-20)	< 0,001
Matür oosit sayısı, ortalama (IQR)	5 (4-7)	8 (5-11)	9 (8-12)	< 0,001
Pronükleer 2 sayısı, ortalama (IQR)	3 (2-5)	4 (3-6)	5 (5-9)	0,002
Oosit kalite indeksi, ortalama (IQR)	5,3 (5,0-5,7)	5,2 (4,8-5,7)	4,9 (4,6-5,2)	0,215
Embriyo transfer sayısı, ortalama $\pm$ ss	1,7 $\pm$ 0,4	1,7 $\pm$ 0,4	1,7 $\pm$ 0,5	0,986

AMH: Anti müllerian hormon, İVF-ET: İn vitro fertilizasyon ve embriyo transferi, ss: standart sapma

İleri yaş hasta grubunda, serum AMH düzeylerine göre abortus oranları karşılaştırıldığında, grup I'in abortus oranı %22,4; grup II'nin %25,0; grup III'ün

%11,1 olarak bulundu. Gruplar arasında abortus açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,675$) (Şekil 5).



Şekil 5. İVF yapılan ileri yaş hasta grubunda (≥ 34 yaş), serum AMH düzeylerine göre abortus oranları

Hastalar, klinik gebelik tespit edilmesi sonrası gebeliği abortus ile sonlanmış olanlar (Grup A) ile olmayanlar (Grup B) olarak iki grupta değerlendirildi. Grupların yaş, İVF endikasyonları, VKİ ve obstetrik öyküleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında yaş açısından belirgin bir fark saptanmadı. İVF endikasyonları değerlendirildiğinde, her iki grupta da en sık nedenin açıklanamayan infertilite olduğu saptandı (%46,8 ve %33,7). Gruplar arasında VKİ ortalama değeri ve obstetrik öyküleri (gravida, abortus ve yaşayan) açısından belirgin bir fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Klinik gebelik tespit edilmesi sonrası gebeliği abortus ile sonlanmış olanlar ve olmayanların yaş, İVF endikasyonları, VKİ ve obstetrik öyküleri açısından karşılaştırılması

	Abortus		p
	Grup A (Var) n:79	Grup B (Yok) n:297	
Yaş, ortalanca yıl (IQR)	31 (29-34)	30 (27-34)	0,062
Yaş, n (%)			
<34	55 (69,6)	213 (71,7)	0,714
34 ve üzeri	24 (30,4)	84 (28,3)	
İVF endikasyonları, n (%)			
Erkek faktörü	31 (39,2)	88 (29,6)	-
Tubal faktörler	4 (5,1)	24 (8,1)	
Azalmış ovaryan rezervi	4 (5,1)	73 (24,6)	
Endometriozis (ağır pelvik yapışıklık)	3 (3,8)	12 (4,0)	
Açıklanamayan infertilite	37 (46,8)	100 (33,7)	
VKİ, ortalama±ss	27,3±5,8	26,6±5,1	0,294
Gravida, n (%)			
Yok	57 (72,2)	194 (65,4)	0,353
1	16 (20,3)	64 (21,5)	
2 ve üzeri	6 (7,5)	39 (13,1)	
Abortus, n (%)			
Yok	66 (83,5)	237 (79,7)	0,697
1	9 (11,4)	45 (15,2)	
2	4 (5,1)	15 (5,1)	
Yaşayan, n (%)			
Yok	75 (94,9)	267 (89,6)	0,194
1	4 (5,1)	19 (6,4)	
2 ve üzeri	0 (0)	11 (3,7)	

İVF: İn vitro fertilizasyon, VKİ: Vücut kitle indeksi, ss: standart sapma

Klinik gebelik tespit edilmesi sonrası gebeliği abortus ile sonlanmış olanlar (Grup A) ve olmayanların (Grup B) siklus ve İVF-ET verileri karşılaştırıldı. Gruplar arasında siklus sayısı açısından belirgin bir fark gözlenmedi ($p=0,351$). Grupların ortalanca toplanan oosit sayısı, matür oosit sayısı, pronükleer2 sayısı ve oosit kalite indeksi benzer bulundu (p değerleri sırasıyla 0,839, 0,581, 0,573 ve 0,283). Gruplar

arasında ortalama embriyo transfer sayısı açısından belirgin bir fark saptanmadı (p=0,266) (Tablo 11).

Tablo 11. Klinik gebelik tespit edilmesi sonrası gebeliği abortus ile sonlanmış olanlar ve olmayanların siklus ve İVF-ET verilerinin karşılaştırılması

	Abortus		p
	Grup A (Var) n:79	Grup B (Yok) n:297	
Siklus, n (%)			
İlk	38 (48,1)	169 (56,9)	0,351
İkinci	25 (31,6)	74 (24,9)	
Üç ve üzeri	16 (20,3)	54 (18,2)	
Toplanan oosit sayısı, ortalanca (IQR)	9 (7-14)	10 (6-14)	0,839
Matür oosit sayısı, ortalanca (IQR)	7 (5-12)	7 (5-11)	0,581
Pronükler 2 sayısı, ortalanca (IQR)	4 (3-7)	4 (3-6)	0,573
Oosit kalite indeksi, ortalanca (IQR)	5,3 (4,8-5,7)	5,2 (4,7-5,6)	0,283
Embriyo transfer sayısı, ortalama±ss	1,3±0,5	1,3±0,4	0,266

İVF-ET: İn-vitro fertilizasyon ve embriyo transferi, ss: standart sapma

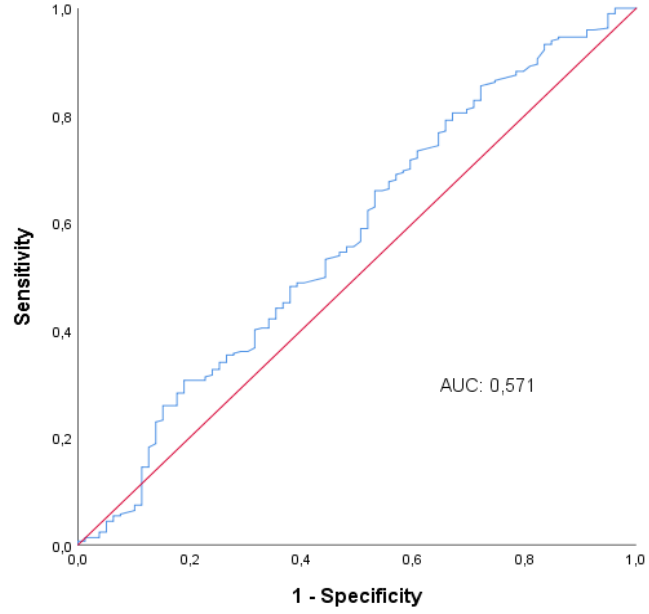
Klinik gebelik saptanması sonrası gebeliği abortus ile sonlanmış olanlar (Grup A) ve olmayanların (grup B) ortalama AMH değerleri karşılaştırıldı ve gruplar arasında serum AMH düzeyi açısından belirgin bir fark saptanmadı (p=0,450) (Tablo 12).

Tablo 12. Klinik gebelik saptanması sonrası gebeliği abortus ile sonlanmış olanlar ve olmayanların ortalama AMH değerlerinin karşılaştırılması

	Abortus		p
	Grup A (Var) n:79	Grup B (Yok) n:297	
AMH, ortalama±ss	2,74±3,43	3,04±2,94	0,450

AMH: Anti-müllerian hormon, ss: standart sapma

Serum AMH düzeyi ile abortus ilişkisi ROC analizi ile ayrıca değerlendirildi. Analiz sonucunda eğri altında kalan alan (AUC) 0,571 bulundu ve serum AMH düzeyinin abortusu predikte etmediği saptandı (Şekil 6).



Şekil 6. AMH abortus ilişkisinin ROC analizi ile değerlendirilmesi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın amacı İVF tedavisi ile gebe kalan kadınlarda serum AMH düzeyi ile abortus arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Çalışmamız İVF tedavisi alanlarda AMH ile abortus ilişkisinin yeterli hasta sayısı ile değerlendirildiği üçüncü çalışma niteliğindedir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar serum AMH düzeyinin, toplanan oosit ve matür oosit sayısı ile ilişkili olduğunu; fakat abortusu predikte edebilecek iyi bir belirteç olmadığını gösterdi.

Abortus, İVF tedavisi sonrası gebe kalan kadınların yaklaşık %15-25’inde görülen önemli bir komplikasyondur (2). Özellikle ileri anne yaşının abortus ile ilişkili olduğu bilinmektedir (2). İVF tedavisi alanlarda başarılı sonuçları öngörebilecek çeşitli klinik ve biyokimyasal belirteçler olsa da, abortusu predikte edebilecek iyi bir belirteç bulunmamaktadır. Serum AMH düzeyinin İVF tedavisi alanlarda başarılı sonuçlarla ilişkisi gösterildikten sonra, abortusu predikte edip etmediği araştırılmıştır. İlk olarak Tarasconi ve arkadaşları 2017’de yaptıkları çalışmada serum AMH düzeyi ile abortus arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir (9). Çalışmalarında İVF tedavisi sonrasında gebe kalan 1060 hastayı retrospektif olarak değerlendirmişler ve özellikle 34 yaş ve üzeri, serum AMH düzeyi düşük ($\leq 1,60$ ng/mL) olan kadınlarda abortus riskinin iki kat arttığını göstermişlerdir (9). Genç hasta grubunda (<34 yaş) ise serum AMH düzeyi düşük olanlarda abortus riskinin numerik olarak arttığını fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığını belirtmişlerdir. Bu durumun ileri yaş hasta grubuna oranla genç yaş hasta grubunda abortusun daha az görülmesinden kaynaklandığını düşünmüşlerdir (9). Fakat çalışma detayları incelendiğinde genç yaş hasta grubunda toplam 467 hastanın olduğu ve abortus oranının %15,2 olduğu görülmektedir (9). Genç yaş grubunda hasta sayısının yeterli olması ve abortus oranının diğer çalışmalar ile uyumlu olması Tarasconi ve arkadaşlarının yorumunu desteklememektedir.

İn vitro fertilizasyon tedavisi sonrası gebe kalan kadınlarda serum AMH düzeyi ile abortus ilişkisinin değerlendirildiği diğer çalışma Peuranpaa ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılmıştır (11). Bu çalışmaya İVF tedavisi sonrası gebe kalan 1123 hastayı dahil etmişlerdir. Tarasconi ve arkadaşlarının çalışmasından ve bizim çalışmamızdan farklı olarak Peuranpaa ve arkadaşları biyokimyasal gebelikleri

ve biyokimyasal kayıpları da çalışma analizlerine dahil etmişlerdir (11). Peuranpaa ve arkadaşları çalışmalarında 1123 gebeliğin %38,1'inin abortus ile sonuçlandığını (%25,4'ü biyokimyasal kayıp) bildirmişlerdir (11). Diğer çalışmalardan farklı olarak serum AMH düzeylerine göre hastaları düşük ($<1,0$ ng/mL), orta-düşük ($1-1,9$ ng/mL) ve normal ($\geq 2,0$ ng/mL) olmak üzere üç grupta değerlendirmişlerdir (11). Peuranpaa ve arkadaşları serum AMH düzeyleri ile pozitif gebelik oranı arasında ilişki saptasa da abortus ile AMH arasında herhangi bir ilişki tespit etmemişlerdir (11).

Biz bu çalışmayı planladığımızda henüz Peuranpaa ve arkadaşlarının çalışması yayınlanmamıştı. Bu nedenle çalışmamızın protokolü, Tarasconi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma örnek alınarak oluşturuldu. Çalışmamızda hastalar serum AMH düzeylerine göre grup I ($\leq 1,6$ ng/mL), grup II ($1,61-5,6$ ng/mL) ve grup III ($>5,6$ ng/mL) olmak üzere üç grupta değerlendirildi. Tarasconi ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde 34 yaş altı ve üstü olmak üzere alt grup analizleri de yapıldı. Tüm hasta popülasyonu değerlendirildiğinde abortus oranları grup I, grup II ve grup III'te sırasıyla %23,8, %19,6 ve %16,9 bulundu ve sayısal olarak bulunan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yaşa göre alt grup analizleri yapıldığında da sonuçlarda herhangi bir farklılık gözlenmedi. Genç hasta grubunda ve ileri yaş hasta grubunda da AMH ile abortus arasında herhangi bir ilişki tespit edilemedi. Ayrıca diğer çalışmalardan farklı olarak AMH ile abortus arasındaki ilişki, çalışmamızda klinik gebeliği abortus ile sonuçlananlar (Grup A) ile sonuçlanmayanların (Grup B) ortalama AMH düzeylerinin karşılaştırılmasıyla da değerlendirildi. Gruplar arasında AMH düzeyi açısından herhangi bir fark saptanmadı.

Serum AMH düzeyi ile abortus arasındaki ilişki doğal yollarla gebe kalan kadınların dahil edildiği çalışmalarda da değerlendirilmiş ve yine birbiriyle çelişen sonuçlar elde edilmiştir (88). Lytte Schumacher ve arkadaşları 30-44 yaş aralığında toplam 533 kadını dahil ettikleri prospektif kohort çalışmasında, serum AMH düzeyi ile abortus arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir (88). Gebe kalan 460 kadının 111'inde (%24,1) gebelik abortus ile sonuçlanmıştır. Hastalar serum AMH düzeyine göre düşük ($\leq 0,4$ ng/mL), orta-düşük ($0,41 - \leq 1$ ng/mL) ve normal (>1 ng/mL) olmak üzere üç grupta değerlendirildiğinde abortus oranları bu üç grup için sırasıyla %50,

%24 ve %22 olarak bildirilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (88). Bu çalışma sonucunda düşük serum AMH düzeyinin ($\leq 0,4$ ng/mL) abortusu predikte edebileceği bildirilmiştir (88). Atasever ve arkadaşları tekrarlayan gebelik kaybı ile AMH arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında tekrarlayan gebelik kaybı olanların, düşük AMH düzeyli (<1 ng/mL) olma ihtimalinin kontrol grubuna oranla üç kat arttığını göstermişlerdir (103). Öte yandan Zarek ve arkadaşları doğal yolla gebe kalmış 1228 kadını dahil ettikleri çalışmalarında ise, serum AMH düzeyi düşük ($<1,0$ ng/mL), orta ($1,0 - 3,5$ ng/mL) ve yüksek ($>3,5$ ng/mL) gruplarında abortus oranlarını sırasıyla %17,3, %11,4 ve %11,8 bulmuşlar ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamışlardır (104).

Pre-antral ve küçük antral foliküllerin sayısının PKOS'lularda sağlıklı kadınlara oranla oldukça yüksek olduğu bilinmektedir (105). Dolayısıyla PKOS'lularda sağlıklı kadınlara oranla serum AMH düzeyleri belirgin olarak yüksek saptanmaktadır (105). Her ne kadar PKOS'lularda gebelik kayıplarının normal kadınlardakine benzer olduğunu gösteren çalışmalar olsa da yapılmış bazı büyük çalışmalar bunun aksine PKOS'lularda gebelik kaybı riskinin arttığını göstermiştir (106). Serum AMH düzeylerini belirgin olarak etkileyeceğinden çalışmamıza PKOS'lu hastalar dahil edilmedi. Tarasconi ve arkadaşlarının çalışmasında ise PKOS dışlama kriterleri arasında yer almamaktaydı (9). Peuranpaa ve arkadaşları PKOS'lu hastaları da çalışmalarına dahil etmişlerdi. PKOS'lu hastaların çalışma sonuçlarına etki edebileceği düşüncesiyle de serum AMH düzeyi 6 ng/mL'nin altında olanlar için ayrıca abortus analizleri yapmışlar ve gruplar arasında herhangi bir fark saptamamışlardı (11).

Serum AMH düzeyi ile abortus arasındaki ilişkinin değerlendirildiği, hem YÜT hem de doğal yollarla gebe kalan kadınların dahil edildiği tüm bu çalışmalarda elde edilen çelişkili sonuçlar, konu ile ilgili prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Düşük AMH düzeyinin azalmış oosit kalitesi ile ilişkili olabileceğini gösteren bir çalışmada, yapılan preimplantasyon genetik testlerinde düşük AMH'lularda anöploidi oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (107). Fakat yakın dönemde aynı konuyu değerlendiren başka bir çalışmanın sonuçları ise düşük AMH ile oosit kalitesi arasında herhangi bir ilişkinin olmadığını göstermiştir (108). Bizim

çalışmamızda da abortus ile AMH arasında herhangi bir ilişkinin bulunmaması AMH'nın oosit kalitesi açısından bir belirteç olarak kullanılamayacağını düşündürmektedir. Toplanan oosit ve matür oosit sayıları ile AMH arasında bulmuş olduğumuz ilişki yapılan diğer çalışmalarla uyumludur. Peuranpaa ve arkadaşları çalışmalarında düşük, orta-düşük, ve normal AMH gruplarında toplanan oosit sayılarının ortanca değerlerini sırasıyla 6, 9 ve 12 bularak gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptamışlardır (11). Matür oosit sayısının da toplanan oosit sayılarına benzer şekilde AMH düzeyleri ile ilişkili olduğunu da ayrıca göstermişlerdir (11). Benzer şekilde Tarasconi ve arkadaşları da serum AMH düzeyi arttıkça toplanan oosit sayısı ve matür oosit sayısının arttığını göstermişlerdir (9). Yapılan çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da grup I, grup II ve grup III değerlendirildiğinde toplanan oosit ve matür oosit sayılarının ortanca değerleri sırasıyla 7, 11, 15 ve 6, 9, 12 olarak bulundu.

5.1.Çalışmanın Güçlü Yanları ve Kısıtlılıkları

Çalışmanın retrospektif olmasından kaynaklanan çeşitli kısıtlılıkları mevcuttu. Bunlardan birincisi 2014 – 2020 yılları arasında klinik gebelik saptanan fakat serum AMH değeri bilinmeyen 348 hastanın çalışmaya dahil edilememiş olmasıydı. Bu durumun çalışma için bias oluşturabileceği düşünülebilir. Fakat çalışmaya dahil edilen tüm hasta popülasyonunda abortus oranının %21 olması ve bu değer yapian çalışmalar ile uyumlu olması örneklemimizin çalışma evrenini temsil edebileceğini düşündürmektedir.

Diğer çalışmalara göre hasta sayısının az olması diğer bir kısıtlılık olarak karşımıza çıkmaktadır. Fakat çalışmamızın protokolü oluşturulurken Tarasconi ve arkadaşlarının çalışması örnek alınarak yapılan örneklem sayısı analizinde abortuslu 75 hastanın çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştı ve çalışmamızda abortuslu hasta sayısı 79'a ulaşmış olup analizler için yeterli bulundu.

Serum AMH düzeyleri için belirlenmiş standart bir eşik değeri olmadığından, çalışmalarda serum AMH düzeyine göre gruplandırmalar yapılırken herhangi bir standardizasyon uygulanmamıştır. Tüm çalışmalar için geçerli olan bu kısıtlılığı azaltmak adına çalışmamızda hastalar serum AMH seviyesine göre gruplandırılırken,

AMH ile abortus ilişkisinin tespit edildiği çalışma ile aynı eşik değerleri kullanıldı (9).

Abortus sonuçlarını etkilememesi adına aile öyküsünde genetik mutasyon varlığı çalışmanın dışlama kriterleri arasındaydı. Genetik mutasyon tespiti için sadece aile öyküsünün sorgulanması yeterli olmayabilir. Çalışmamızda abort olan fetüslere yönelik karyotip analizleri yapılmadığından, anöploidinin serum AMH ile ilişkisi ise ayrıca değerlendirilemedi.

Retrospektif çalışmalarda önemli kısıtlılıklardan biri de veri kaybı veya eksik verilerdir. Çalışmamızda abortusla ilişkili olabilecek sigara kullanımı hakkında yeterli veri olmaması nedeniyle analizlerde sigara faktörü değerlendirilemedi.

Diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamıza PKOS'lu hastaların dahil edilmemesi, abortus olanlar ile olmayanların ortalama AMH değerlerinin objektif bir şekilde karşılaştırılmasını sağlamıştır. Bu da diğer çalışmalara oranla çalışmamızın güçlü yönlerinden biri olmuştur.

6. SONUÇLAR

İVF tedavisi sonrası gebe kalan kadınlarda ölçülen serum AMH düzeyi ile abortus arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Genç ve ileri yaş hasta gruplarında da benzer şekilde düşük (grup I), orta (grup II) ve yüksek (grup III) AMH düzeylerinde görülen abortus oranları arasında herhangi bir fark tespit edilmedi. Serum AMH düzeyi arttıkça toplanan oosit ve matür oosit sayısının arttığı saptandı. Yapılan çalışmalarda bu konu ile ilgili farklı sonuçların bulunması nedeniyle randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med*. 1988;319(4):189-94.
2. Dugas C, Slane VH. Miscarriage. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
3. Sunkara SK, Khalaf Y, Maheshwari A, Seed P, Coomarasamy A. Association between response to ovarian stimulation and miscarriage following IVF: an analysis of 124 351 IVF pregnancies. *Hum Reprod*. 2014;29(6):1218-24.
4. Haadsma ML, Groen H, Mooij TM, Burger CW, Broekmans FJ, Lambalk CB, et al. Miscarriage risk for IVF pregnancies in poor responders to ovarian hyperstimulation. *Reproductive BioMedicine Online*. 2010;20(2):191-200.
5. Fanchin R, Schonäuer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod*. 2003;18(2):323-7.
6. Tsakos E, Tolikas A, Daniilidis A, Asimakopoulos B. Predictive value of anti-müllerian hormone, follicle-stimulating hormone and antral follicle count on the outcome of ovarian stimulation in women following GnRH-antagonist protocol for IVF/ET. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(6):1249-53.
7. Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles—implications for individualization of therapy. *Hum Reprod*. 2007;22(9):2414-21.
8. Broekmans F, Kwee J, Hendriks D, Mol B, Lambalk C. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):685-718.
9. Tarasconi B, Tadros T, Ayoubi J-M, Belloc S, de Ziegler D, Fanchin R. Serum antimüllerian hormone levels are independently related to miscarriage rates after in vitro fertilization—embryo transfer. *Fertil Steril*. 2017;108(3):518-24.
10. Grande M, Borobio V, Bennasar M, Stergiotou I, Mercadé I, Masoller N, et al. Role of ovarian reserve markers, antimüllerian hormone and antral follicle count, as aneuploidy markers in ongoing pregnancies and miscarriages. *Fertil Steril*. 2015;103(5):1221-7. e2.
11. Peuranpää P, Hautamäki H, Halttunen-Nieminen M, Hydén-Granskog C, Tiitinen A. Low anti-Müllerian hormone level is not a risk factor for early pregnancy loss in IVF/ICSI treatment. *Hum Reprod*. 2020;35(3):504-15.
12. Kadın İnfertilitesi. In: Fritz Marck A SL, editor. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*. 82014. p. 1137-90.
13. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet*. 1976;1(7965):880-2.
14. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978;2(8085):366.

15. Yardım İ. Üreme. In: MA F, L S, editors. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. 82014. p. 1331-82.
16. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. *JAMA*. 1992;268(10):1275-9.
17. van Rooij IA, Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2003;79(3):482-8.
18. Spandorfer SD, Bendikson K, Dragisic K, Schattman G, Davis OK, Rosenwaks Z. Outcome of in vitro fertilization in women 45 years and older who use autologous oocytes. *Fertil Steril*. 2007;87(1):74-6.
19. Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol BW, Habbema JD, te Velde ER. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2003;79(5):1091-100.
20. Martin JS, Nisker JA, Tummon IS, Daniel SA, Auckland JL, Feyles V. Future in vitro fertilization pregnancy potential of women with variably elevated day 3 follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril*. 1996;65(6):1238-40.
21. Taylor AE, Khoury RH, Crowley WF, Jr. A comparison of 13 different immunometric assay kits for gonadotropins: implications for clinical investigation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(1):240-7.
22. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1995;64(5):991-4.
23. Mol BW, Verhagen TE, Hendriks DJ, Collins JA, Coomarasamy A, Opmeer BC, et al. Value of ovarian reserve testing before IVF: a clinical decision analysis. *Hum Reprod*. 2006;21(7):1816-23.
24. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL. Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*. 1998;70(3):492-9.
25. Salpingectomy for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2008;90(5 Suppl):S66-8.
26. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, Strandell A, Mol BW. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(1):Cd002125.
27. Fan M, Ma L. Effect of salpingectomy on ovarian response to hyperstimulation during in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2016;106(2):322-9.e9.
28. Younglai EV, Holloway AC, Foster WG. Environmental and occupational factors affecting fertility and IVF success. *Hum Reprod Update*. 2005;11(1):43-57.
29. Fuentes A, Muñoz A, Barnhart K, Argüello B, Díaz M, Pommer R. Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril*. 2010;93(1):89-95.

30. Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, Jauregui R, Vankeirsbilck N, Weyers S, et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ*. 2016;4:e1602.
31. Ingerslev HJ, Højgaard A, Hindkjaer J, Kesmodel U. A randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate. *Hum Reprod*. 2001;16(4):696-702.
32. Pouwer AW, Farquhar C, Kremer JA. Long-acting FSH versus daily FSH for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(7):Cd009577.
33. Albuquerque LE, Tso LO, Saconato H, Albuquerque MC, Macedo CR. Depot versus daily administration of gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary down regulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1):Cd002808.
34. van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PM, van der Veen F. Effectiveness of human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2003;80(5):1086-93.
35. Ramalingam M, Durgadevi P, Mahmood T. In vitro fertilization. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2016;26(7):200-9.
36. Ou J, Xing W, Li Y, Xu Y, Zhou C. Short versus Long Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Suppression Protocols in IVF/ICSI Cycles in Patients of Various Age Ranges. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133887.
37. Control CfD, Prevention. Assisted reproductive technology reports and resources.
38. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1616-24.
39. Elchalal U, Schenker JG. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome--views and ideas. *Hum Reprod*. 1997;12(6):1129-37.
40. Kwan I, Wang R, Pearce E, Bhattacharya S. Pain relief for women undergoing oocyte retrieval for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):Cd004829.
41. Howe RS, Wheeler C, Mastroianni L, Jr., Blasco L, Tureck R. Pelvic infection after transvaginal ultrasound-guided ovum retrieval. *Fertil Steril*. 1988;49(4):726-8.
42. Nakagawa K, Ohgi S, Nakashima A, Horikawa T, Saito H, Sugiyama R. Laparoscopically-assisted transabdominal oocyte retrieval in an infertility patient with ovarian malposition. *Reprod Med Biol*. 2009;8(2):85-7.
43. Steward RG, Lan L, Shah AA, Yeh JS, Price TM, Goldfarb JM, et al. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2014;101(4):967-73.
44. Huang Z, Li J, Wang L, Yan J, Shi Y, Li S. Brief co-incubation of sperm and oocytes for in vitro fertilization techniques. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(4):Cd009391.
45. Paulson RJ, Sauer MV, Francis MM, Macaso TM, Lobo RA. A prospective controlled evaluation of TEST-yolk buffer in the preparation of sperm for human in vitro fertilization in suspected cases of male infertility. *Fertil Steril*. 1992;58(3):551-5.

46. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. 1992;340(8810):17-8.
47. van Rumste MM, Evers JL, Farquhar CM. Intra-cytoplasmic sperm injection versus conventional techniques for oocyte insemination during in vitro fertilisation in patients with non-male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(2):Cd001301.
48. Mansour RT, Rhodes CA, Aboulghar MA, Serour GI, Kamal A. Transfer of zona-free embryos improves outcome in poor prognosis patients: a prospective randomized controlled study. *Hum Reprod*. 2000;15(5):1061-4.
49. Role of assisted hatching in in vitro fertilization: a guideline. *Fertil Steril*. 2014;102(2):348-51.
50. Hu L, Cheng D, Gong F, Lu C, Tan Y, Luo K, et al. Reciprocal Translocation Carrier Diagnosis in Preimplantation Human Embryos. *EBioMedicine*. 2016;14:139-47.
51. Huang L, Bogale B, Tang Y, Lu S, Xie XS, Racowsky C. Noninvasive preimplantation genetic testing for aneuploidy in spent medium may be more reliable than trophectoderm biopsy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(28):14105-12.
52. Polanski LT, Coelho Neto MA, Nastri CO, Navarro PA, Ferriani RA, Raine-Fenning N, et al. Time-lapse embryo imaging for improving reproductive outcomes: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(4):394-401.
53. De los Santos MJ, Apter S, Coticchio G, Debrock S, Lundin K, Plancha CE, et al. Revised guidelines for good practice in IVF laboratories (2015). *Hum Reprod*. 2016;31(4):685-6.
54. Performing the embryo transfer: a guideline. *Fertil Steril*. 2017;107(4):882-96.
55. Brown J, Daya S, Matson P. Day three versus day two embryo transfer following in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):Cd004378.
56. Glujovsky D, Farquhar C, Quinteiro Retamar AM, Alvarez Sedo CR, Blake D. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(6):Cd002118.
57. Sjöblom P, Menezes J, Cummins L, Mathiyalagan B, Costello MF. Prediction of embryo developmental potential and pregnancy based on early stage morphological characteristics. *Fertil Steril*. 2006;86(4):848-61.
58. Valbuena D, Martin J, de Pablo JL, Remohí J, Pellicer A, Simón C. Increasing levels of estradiol are deleterious to embryonic implantation because they directly affect the embryo. *Fertil Steril*. 2001;76(5):962-8.
59. Croxatto HB, Fuentealba B, Díaz S, Pastene L, Tatum HJ. A simple nonsurgical technique to obtain unimplanted eggs from human uteri. *Am J Obstet Gynecol*. 1972;112(5):662-8.
60. Baart EB, Martini E, van den Berg I, Macklon NS, Galjaard RJ, Fauser BC, et al. Preimplantation genetic screening reveals a high incidence of aneuploidy and mosaicism in embryos from young women undergoing IVF. *Hum Reprod*. 2006;21(1):223-33.

61. Buckett WM. A review and meta-analysis of prospective trials comparing different catheters used for embryo transfer. *Fertil Steril*. 2006;85(3):728-34.
62. Derks RS, Farquhar C, Mol BW, Buckingham K, Heineman MJ. Techniques for preparation prior to embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):Cd007682.
63. Abou-Setta AM, Peters LR, D'Angelo A, Sallam HN, Hart RJ, Al-Inany HG. Post-embryo transfer interventions for assisted reproduction technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(8):Cd006567.
64. Stern JE, Goldman MB, Hatasaka H, MacKenzie TA, Surrey ES, Racowsky C. Optimizing the number of cleavage stage embryos to transfer on day 3 in women 38 years of age and older: a Society for Assisted Reproductive Technology database study. *Fertil Steril*. 2009;91(3):767-76.
65. Lawlor DA, Nelson SM. Effect of age on decisions about the numbers of embryos to transfer in assisted conception: a prospective study. *Lancet*. 2012;379(9815):521-7.
66. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2017;107(4):901-3.
67. Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Embryo implantation after human in vitro fertilization: importance of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 1990;53(5):870-4.
68. Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin. *Fertil Steril*. 2008;89(4):789-92.
69. Hubayter ZR, Muasher SJ. Luteal supplementation in in vitro fertilization: more questions than answers. *Fertil Steril*. 2008;89(4):749-58.
70. Aboulghar MA, Amin YM, Al-Inany HG, Aboulghar MM, Mourad LM, Serour GI, et al. Prospective randomized study comparing luteal phase support for ICSI patients up to the first ultrasound compared with an additional three weeks. *Hum Reprod*. 2008;23(4):857-62.
71. Zarutskie PW, Phillips JA. A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone. *Fertil Steril*. 2009;92(1):163-9.
72. Daya S, Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(3):Cd004830.
73. Hughes EG, Beecroft ML, Wilkie V, Burville L, Claman P, Tummon I, et al. A multicentre randomized controlled trial of expectant management versus IVF in women with Fallopian tube patency. *Hum Reprod*. 2004;19(5):1105-9.
74. Huddleston HG, Cedars MI, Sohn SH, Giudice LC, Fujimoto VY. Racial and ethnic disparities in reproductive endocrinology and infertility. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(5):413-9.
75. Sunderam S, Kissin DM, Zhang Y, Folger SG, Boulet SL, Warner L, et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2016. *MMWR Surveill Summ*. 2019;68(4):1-23.
76. Perkins KM, Boulet SL, Kissin DM, Jamieson DJ. Risk of ectopic pregnancy associated with assisted reproductive technology in the United States, 2001-2011. *Obstet Gynecol*. 2015;125(1):70-8.

77. Santos-Ribeiro S, Tournaye H, Polyzos NP. Trends in ectopic pregnancy rates following assisted reproductive technologies in the UK: a 12-year nationwide analysis including 160 000 pregnancies. *Hum Reprod.* 2016;31(2):393-402.
78. Guzick DS, Wilkes C, Jones HW, Jr. Cumulative pregnancy rates for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1986;46(4):663-7.
79. Kovacs GT, Rogers P, Leeton JF, Trounson AO, Wood C, Baker HW. In-vitro fertilization and embryo transfer. Prospects of pregnancy by life-table analysis. *Med J Aust.* 1986;144(13):682-3.
80. Paul RC, Fitzgerald O, Lieberman D, Venetis C, Chambers GM. Cumulative live birth rates for women returning to ART treatment for a second ART-conceived child. *Hum Reprod.* 2020;35(6):1432-40.
81. Cesta CE, Johansson ALV, Hreinsson J, Rodriguez-Wallberg KA, Olofsson JI, Holte J, et al. A prospective investigation of perceived stress, infertility-related stress, and cortisol levels in women undergoing in vitro fertilization: influence on embryo quality and clinical pregnancy rate. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(3):258-68.
82. De Sutter P, Van der Elst J, Coetsier T, Dhont M. Single embryo transfer and multiple pregnancy rate reduction in IVF/ICSI: a 5-year appraisal. *Reproductive BioMedicine Online.* 2003;6(4):464-9.
83. Penzias AS. Recurrent IVF failure: other factors. *Fertil Steril.* 2012;97(5):1033-8.
84. Doody KM, Langley MT, Marek DE, Nackley AC, Doody KJ. Morbid obesity adversely impacts outcomes with IVF. *Fertil Steril.* 2003;80:160.
85. Waylen A, Metwally M, Jones G, Wilkinson A, Ledger W. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2009;15(1):31-44.
86. Benedict MD, Missmer SA, Vahratian A, Berry KF, Vitonis AF, Cramer DW, et al. Secondhand tobacco smoke exposure is associated with increased risk of failed implantation and reduced IVF success. *Hum Reprod.* 2011;26(9):2525-31.
87. Bedenk J, Vrtačnik-Bokal E, Virant-Klun I. The role of anti-Müllerian hormone (AMH) in ovarian disease and infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(1):89-100.
88. Lyttle Schumacher BM, Jukic AMZ, Steiner AZ. Antimüllerian hormone as a risk factor for miscarriage in naturally conceived pregnancies. *Fertil Steril.* 2018;109(6):1065-71.e1.
89. Wang S, Zhang Y, Mensah V, Huber WJ, 3rd, Huang YT, Alvero R. Discordant anti-müllerian hormone (AMH) and follicle stimulating hormone (FSH) among women undergoing in vitro fertilization (IVF): which one is the better predictor for live birth? *J Ovarian Res.* 2018;11(1):60.
90. Daney de Marcillac F, Pinton A, Guillaume A, Sagot P, Pirrello O, Rongieres C. What are the likely IVF/ICSI outcomes if there is a discrepancy between serum AMH and FSH levels? A multicenter retrospective study. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction.* 2017;46(8):629-35.
91. Barad DH, Weghofer A, Gleicher N. Comparing anti-Müllerian hormone (AMH) and follicle-stimulating hormone (FSH) as predictors of ovarian function. *Fertil Steril.* 2009;91(4 Suppl):1553-5.

92. Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles--implications for individualization of therapy. *Hum Reprod.* 2007;22(9):2414-21.
93. Goswami M, Nikolaou D. Is AMH Level, Independent of Age, a Predictor of Live Birth in IVF? *J Hum Reprod Sci.* 2017;10(1):24-30.
94. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Håberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ.* 2019;364:l869.
95. Woolner AMF, Raja EA, Bhattacharya S, Danielian P, Bhattacharya S. Inherited susceptibility to miscarriage: a nested case-control study of 31,565 women from an intergenerational cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(2):168.e1-.e8.
96. Frazier T, Hogue CJR, Bonney EA, Yount KM, Pearce BD. Weathering the storm; a review of pre-pregnancy stress and risk of spontaneous abortion. *Psychoneuroendocrinology.* 2018;92:142-54.
97. Liu B, Song L, Li H, Zheng X, Yuan J, Liang Y, et al. History of spontaneous miscarriage and the risk of diabetes mellitus among middle-aged and older Chinese women. *Acta Diabetol.* 2018;55(6):579-84.
98. Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2016;26(4):580-90.
99. Sundermann AC, Zhao S, Young CL, Lam L, Jones SH, Velez Edwards DR, et al. Alcohol Use in Pregnancy and Miscarriage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2019;43(8):1606-16.
100. Xiong YQ, Tan J, Liu YM, He Q, Li L, Zou K, et al. The risk of maternal parvovirus B19 infection during pregnancy on fetal loss and fetal hydrops: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2019;114:12-20.
101. Rasti S, Ghasemi FS, Abdoli A, Piroozmand A, Mousavi SG, Fakhrie-Kashan Z. ToRCH "co-infections" are associated with increased risk of abortion in pregnant women. *Congenital anomalies.* 2016;56(2):73-8.
102. Lee SW, Han YJ, Cho DH, Kwak HS, Ko K, Park MH, et al. Smoking Exposure in Early Pregnancy and Adverse Pregnancy Outcomes: Usefulness of Urinary Tobacco-Specific Nitrosamine Metabolite 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-Pyridyl)-1-Butanol Levels. *Gynecol Obstet Invest.* 2018;83(4):365-74.
103. Atasever M, Soyman Z, Demirel E, Gencdal S, Kelekci S. Diminished ovarian reserve: is it a neglected cause in the assessment of recurrent miscarriage? A cohort study. *Fertil Steril.* 2016;105(5):1236-40.
104. Zarek SM, Mitchell EM, Sjaarda LA, Mumford SL, Silver RM, Stanford JB, et al. Antimüllerian hormone and pregnancy loss from the Effects of Aspirin in Gestation and Reproduction trial. *Fertil Steril.* 2016;105(4):946-52.e2.

105. Sahmay S, Aydogan Mathyk B, Sofiyeva N, Atakul N, Azemi A, Erel T. Serum AMH levels and insulin resistance in women with PCOS. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;224:159-64.
106. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MP, La Sala GB, Fauser BC. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2015;21(5):575-92.
107. Katz-Jaffe MG, Surrey ES, Minjarez DA, Gustofson RL, Stevens JM, Schoolcraft WB. Association of abnormal ovarian reserve parameters with a higher incidence of aneuploid blastocysts. *Obstet Gynecol.* 2013;121(1):71-7.
108. Morin SJ, Patounakis G, Juneau CR, Neal SA, Scott RT, Seli E. Diminished ovarian reserve and poor response to stimulation in patients <38 years old: a quantitative but not qualitative reduction in performance. *Hum Reprod.* 2018;33(8):1489-98.

