

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

ANABİLİM DALI

**İMPLANTASYON SONRASI ERKEN DÖNEMDE ÖLÇÜLEN SERUM β HCG
DEĞERLERİNİN GEBELİKTE OLUŞAN ERKEN VE GEÇ
KOMPLİKASYONLARIN PREDİKSİYONUNDAKİ YERİ.**

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Aynure Necefaliyeva

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Mehmet Erdem

ANKARA-2015

ÖN SÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrübeleri ile ben ve tüm çalışma arkadaşlarıma her zaman yol gösterici olan, yetişmemde büyük katkı ve emeği geçen değerli hocam ve tez yöneticim olan Prof. Dr.Mehmet Erdem'e , başta Anabilim Dalımızın başkanı Prof. Dr.Anıl Onan olmak üzere değerli öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

sayfa

1. GİRİŞ VE AMAÇ
2. GENEL BİLGİLER
 - 2.1. KONSEPSİYON VE PLASENTA GELİŞİMİ
 - 2.2. HCG SALINIMI
 - 2.3. İNFERTİLİTE
 - 2.3.1 İNFERTİLİTE TANIMLAMASI
 - 2.3.2 İNFERTİLİTE NEDENLERİ
 - 2.4. YARDIMCI ÜREME TEKNOLOJİSİ
 - 2.4.1.TANIMLAMA
 - 2.4.2. IVF BAŞARISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER
 - 2.4.3. YÜT AŞAMALARI
 - 2.4.4. IVF TEDAVİSİ SONUÇLARI
 - 2.5. ABORTUS
 - 2.5.1. TANIMLAMA, IVF TEDAVİSİ İE ABORTUS İLİŞKİSİ
 - 2.5.2.ETYOLOJİ
 - 2.5.3.TANI
 - 2.6. PREEKLAMPSİ
 - 2.6.1.TANIMLAMA
 - 2.6.2 PATOFİZYOLOJİ
 - 2.6.3. RİSK FAKTÖRLERİ
 - 2.6.4.PREEKLAMPSİ KRİTERLERİ

2.6.5. PREEKLAMPSİ ÖNGÖRÜSÜ

2.7. İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ

2.8. ÇOĞUL GEBELİK

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. YÖNTEMLER

3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

4.1. BULGULAR.

4.2. ERKEN GEBELİK KOMPLİKASYONLARININ ÖNGÖRÜSÜNDE 12.VE 14.

GÜN B-HCG DEĞERİNİN BELİRLEYİCİLİĞİ

4.3. GEÇ GEBELİK KOMPLİKASYONLARININ (PREEKLAMPSİ, IUGG)

ÖNGÖRÜSÜNDE 12.VE 14. GÜN β -HCG DEĞERİNİN BELİRLEYİCİLİĞİ

5. TARTIŞMA

6. ÖZET

7. İNGİLİZCE ÖZET

8. KAYNAKLAR

SİMGE VE KISALTMALAR

| | |
|--------------------------------|---|
| ANP: | Atrial natriüretik peptid |
| BÇ: | Baş çevresi |
| β-hCG: | β human koryonik gonodotropin |
| ET: | Embriyo transferi |
| E₂: | Estradiol |
| FL: | Femur uzunluğu |
| FSH: | Folikül stimulan hormon |
| GIFT: | Gamet intrafallopian transfer |
| GnRH: | Gonadotropin-releasing hormone |
| GnRH-a: | Gonadotropin-releasing hormone agonisti |
| HCG : | Human koryonik gonodotropin |
| IUGG: | İntrauterin gelişme geriliği |
| IVF: | İn vitro fertilizasyon |
| ICSI: | İntrastoplazmik sperm injeksiyonu |
| KÇ: | Karın çevresi |
| KOH: | Kontrollü ovaryen hiperstimülasyon |
| LH: | Lüteinleştirici hormon |
| NO: | Nitrik oksit |
| OKS: | Oral kontraseptif |
| OPU: | Ovum Pick-up (Oosit toplama) |
| PAPP-A: | Pregnancy associated placental protein –A |
| PE: | Preklampsi |
| PGT: | Preimplantasyon genetik tanı |
| PID: | Pelvik inflamatuvar hastalık |
| PIGF: | Placental growth factor |

| | |
|-----------------|------------------------------------|
| sFlt-1 : | Soluble Fms-like tryosine kinase 1 |
| SGA : | Düşük doğum ağırlıklı bebek |
| TESE : | Testicular sperm extraction |
| TSH : | Tiroid stimüle eden hormon |
| TVUSG : | Transvaginal ultrasonografi |
| USG : | Ultrasonografi |
| VKI: | Vücut kitle indeksi |
| YÜT: | Yardımcı üreme teknolojileri |
| ZIFT: | Zigot intrafallopian transfer |

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Human koryonik gonodotropin (hCG) sinsityal trofoblastlardan sentezlenir ve konsepsiyondan 6-8. gün sonra maternal kanda tespit edilir. HCG sentezi 8-10. gebelik haftasına kadar pik yapar sonra azalmaya başlar. 16. gebelik haftasında en düşük düzeye iner. Erken gebelik döneminde (implantasyondan 6-8 gün sonra) serum hCG konsantrasyonunun düşük olması trofoblastların desidual invazyonunun yetersizliği ile ilişkili olabilir. Bu nedenle erken gebelikte (implantasyondan 6-8 gün sonra) ölçülen düşük serum β human koryonik gonodotropin değeri (β -hCG), ilerleyen gebelikte abortus, şiddetli preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği (IUGG) ilişkili olabileceği hipotezini destekleyen prospektif kanıtlar bulunmaktadır [1-3].

Preeklampsi ve intrauterin gelişme kısıtlılığı etiopatogenezinde **“anormal trofoblastik invazyon”** un rol aldığı kuvvetle düşünülmektedir. Normal implantasyonda uterin spiral arterioller endovasküler trofoblastlarla invazyon sonrası yaygın bir “remodelling” gösterir. Bu hücreler damar genişliğini artırmak için damar endotel ve muskular tabakasının yerine geçer. Preeklampsi ve IUGG’de trofoblastik invazyonun yetersiz veya tam olmadığı; derin myometrial arteriollerin endotelial ve muskular tabakalarının trofoblastlarca yeterince yer değiştirmedeği ve bu defektif invazyonun preeklampsinin şiddeti ile orantılı olduğu gösterilmiştir [3] [4]. HCG sinsityal trofoblastlardan sentezlendiğinden erken gebelikte düşük serum düzeyleri; bozulmuş trofoblast proliferasyonu, invazyonu ve fonksiyonu ile ilişkili olabilir. Bu nedenle erken gebelikte düşük serum β -hCG değeri ileri gebelikte preeklampsi hastalığı ve bu hastalığın şiddeti ve IUGG gelişimi açısından prediktif olabilir.

Bu çalışmanın amacı tüp bebek tedavisi sonrası gebe kalan hastalarda erken dönemde (embriyo transferinden (ET) 12-14 gün sonra) gebeliğin teyidi için β -hCG değeri ölçüldüğünden; bu hastaların erken gebelikte elde edilen β -hCG değerleri kullanılarak erken gebelikte abortus ve geç gebelikte de preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği gibi komplikasyonların gelişimi arasında ilişkiyi araştırmaktır. Literatürde erken gebelik kaybı ve çoğul gebelikle β -hCG arasında korelasyonun olmasına daha fazla bilgi bulunmasına rağmen geç gebelik komplikasyonları (preeklampsi ve IUGG) ile erken β -hCG değerleri arasında ilişkiyi gösteren prospektif çalışma sayısı çok azdır [3-9].

2.GENEL BİLGİLER:

2.1. KONSEPSİYON VE PLASENTA GELİŞİMİ :

Plasenta, anne ve fetüs arasında fetüsün metabolik ve sirkülatuar ihtiyacını karşılamaya yönelik çalışan dinamik bir organdır. Fetüsün normal büyümesi, plasentanın normal oluşumu, yerleşimi ve büyümesi ile mümkündür. Menstrüel siklusun luteal fazında endometrium desidualize olur ve konsepsiyon ürününün implantasyonu için uygun ortamı hazırlar. Konsepsiyondan 4 gün sonra morula, uterin kaviteye ulaşır ve blastokiste dönüşür. Blastokist, bir kutbunda embriyoblast adı verilen iç hücre kütle ve trofoblast adı verilen dış hücre külesinden oluşmaktadır. Konsepsiyondan 7 gün sonra trofoblast, blastokisti çevresel olarak saran sitotrofoblasta dönüşür. Yeni oluşmuş sitotrofoblastın bir tabakası kendiliğinden sinsityotrofoblast hücrelerine dönüşür. Sinsityotrofoblast hücreleri protein ve steroid hormonları üretir. On üçüncü gün sitotrofoblast tabakası invazif ve noninvazif sitotrofoblastlara farklılaşır. İnvazif sitotrofoblastlar (ekstravillöz trofoblast) hücre kümeleri oluşturarak uterus epiteline invaze olur ve plasenta ve fetüs arasında kan akımını sağlar. Bu süreç, ekstravillöz trofoblastların sinsityotrofoblast içerisinden göç ederek desidualize olmuş endometriumu ulaşması, maternal kaynaklı spiral arterlerin duvarlarını invaze etmesi ve yüksek dirençli spiral arterlerin direncini düşürmesi ile gerçekleşir. Damar direncinin düşmesi damar içerisinden geçen kan akımının artmasını sağlar. Ekstravillöz trofoblastlar sinsityotrofoblastların içerisinden geçerken lakün adı verilen boşluklar oluşur. Bu intervillöz boşluklar birleşerek trabekülleri oluşturur. Intervillöz boşluk ve spiral arter oluşumu, intervillöz boşluğa daha fazla kan akımını mümkün kılar [10, 11].

2.2. HCG SALINIMI:

Normal konsepsiyon siklusunda, LH peak'inden 7-9 gün sonra sinsityotrofoblastlar tarafından HCG salgılanır ve maternal kanda tespit edilebilir. HCG sentezi 8-10. gebelik haftasına kadar pik yapar sonra azalmaya başlar. Gebeliğin 16. haftasında en düşük düzeye iner. HCG iki alt üniteden oluşan bir glikoproteindir: α ve β alt üniteleri (β -hCG). α alt ünitesi diğer glikoproteinlerle (hipofiz ön lobu hormonlarından FSH, LH, TSH) aynıdır. β alt ünitesi ise hCG'ye özgüdür ve β alt ünitesine karşı geliştirilmiş antikorlardan yararlanılarak radioimmunoassayler ve monoklonal antikor assayleri geliştirilmiştir. β -hCG ölçümü için üç referans standart vardır. Üçüncü uluslararası standard günümüzdeki kitlerde yaygın olarak

kullanılan referanstır. Bu standart uluslararası referans preparasyonuna (IRP) eşittir. Adet gecikmesinin başında 50-100 IU/L serum β -hCG seviyeleri gebelik için tipiktir. 48 saatte β -hCG'deki % 66'lık artış canlı intrauterin gebelikler için normal değerlerin alt sınırındır. Belirsiz ultrasonografi bulguları (intrauterin kesenin gözlenmemesi) ve β -hCG'nin 2000 IU/ml üzerinde olması nonviable gebelik (ektopik gebelik veya komplet abortus) için tanısaldır. Genel kural olarak komplet abortusta hCG düzeyi hızla düşerken (48 saatte %50) , ektopik gebelikte düzeyi yavaş artar, yavaş düşer veya plato çizer. Normal intrauterin gebelikte β -hCG değeri 1000-1500 IU/L'yi geçtiğinde gestasyonel kese vajinal ultrasonografi (USG) ile görülebilir. HCG erken gebelikte korpus luteumun devamını sağlar; ayrıca hCG fetal testisi uyararak erkek özelliklerin gelişmesine katkıda bulunur, desidual prolaktin salınımını da arttırır. Klinik olarak hCG normal / ektopik gebeliğin ayırımında, abortus yapmış olguların takibinde, gestasyonel trofoblastik hastalığının tanısı ve takibinde kullanılır. Gebeliğin çok erken döneminde (normal konsepsiyondan 6-8 gün sonra) serum β -hCG konsantrasyonunun düşük olması plasental gelişimin bozulması veya implantasyonun gecikmesi ile ilişkili olabilir [1, 2] Bu nedenle erken gebelikte (implantasyondan 6-8 gün sonra) düşük serum β -hCG değerleri plasental gelişimin bozulmasının sonucu olarak ilerleyen gebelikte abortus, şiddetli preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği (IUGG) ilişkili olabileceği hipotezini destekleyen prospektif kanıtlar bulunmaktadır [3, 9]. Ancak spontan gebe kalan hastalarda implantasyondan 6-8 gün sonra serum hCG değerinin ölçülmesi mümkün değildir. In vitro fertilizasyon (IVF) sikluslarında ise β -hCG ET sonrası 12. ve 14. günler gebeliğin tespiti için rutin olarak ölçülür.

2.3. İNFERTİLİTE:

2.3.1 İNFERTİLİTE TANIMLAMASI:

İnfertilite, çiftlerin en az bir yıl süreyle hiç bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaksızın, düzenli cinsel ilişkide bulunmalarına rağmen çocuk sahibi olamamalarıdır. Daha önce hiç gebelik oluşmamışsa primer infertilite, canlı doğumla sonuçlansın ya da sonuçlanmasın en az bir gebelik oluşmuş ise sekonder infertilite olarak tanımlanır. Bir menstrüel siklusta gebe kalabilme olasılığına fekundabilite, bir siklusta canlı doğum olma olasılığına ise fekundite denir. Genç sağlıklı çiftlerde her ovulatuvar siklus başına gebe kalabilme şansı yani fekundabilite % 20-25 iken, kadın yaşı arttıkça fekundabilite de düşer [12]. Birinci yılın sonunda çiftlerin %85-90'ında gebelik gerçekleşir. Yani infertilite, reproduktif çağıdaki çiftlerin %10-15 'inde görülür [13] . Ancak 30'lu yaşların sonlarında olan

kadınlarda infertilite görülme oranı %25' e ulaşırken, 40 yaşından sonra fertilite azalması daha hızlı olur[14] .

2.3.2 İNFERTİLİTE NEDENLERİ:

1. Kadına ait nedenler
 - Ovulatuvar Bozukluklar
 - Tubal/Peritoneal Faktör
 - Servikal ve İmmünolojik Faktörler
 - Uterin Faktör
 - Diğer (endometriozis)
2. Erkeğe ait nedenler
3. Açıklanamayan

2.4.YARDIMCI ÜREME TEKNOLOJİLERİ:

2.4.1.TANIMLAMA:

Yardımcı üreme teknolojileri (YÜT) oositlerin vücut dışında direk manipulasyonlarını içeren tüm teknikleri kapsar. Bunlara in vitro fertilizasyon (IVF), intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI), gamet intrafallopian transfer (GIFT), zigot intrafallopian transfer (ZIFT) ve preimplantasyon genetik tanı (PGT) dahildir. En yaygın yöntem IVF'dir. IVF ekzojen gonadotropin ile yapılan kontrollü ovaryen stimülasyonunu takiben transvajinal USG altında oosit toplanma işlemini, embriyoloji laboratuvarında fertilizasyonu ve oluşan embriyoların uterusu transservikal yolla transferi aşamalarını içerir. IVF sonrası doğum ABD ve Avrupa'daki doğumların % 1-3 'nü oluşturmaktadır. IVF ilk olarak onarılmaz tubal hastalık olan hastalar için planlanmıştır; ancak günümüzde infertilitenin hemen her sebebinde kullanılmaktadır [14-17] .

2.4.2. IVF BAŞARISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER:

YÜT' ün uygulanmasında temel kısıtlayıcı etken kadın yaşı ve buna bağlı azalan over rezervidir. Over rezervini azaltan diğer nedenler geçirilmiş over cerrahisi, şiddetli endometriozis , obezite, pelviste anatomik bozukluklara yol açan adhezyonlar ve prematür

ovaryen yetmezliktir. Anne yaşı IVF başarısının belirlenmesinde en önemli faktördür. Yaşla birlikte oosit kalitesinin ve sayının düşmesi, over stimülasyonuna giderek düşen bir cevap, bunun sonucunda da az oosit ve embriyo sayısı azalmış embriyo implantasyonuna neden olur. IVF siklusundaki canlı doğum oranları 35 yaş altında % 39,6 ; 35-37 yaş arasında % 30,5 ; 38-40 yaş arasında % 20,9; 41-42 yaş arası % 11,5 olarak raporlanmıştır. Özellikle yaş artıkça abortus oranları da artmaktadır ki, bu da yaşlanmış oositlerin anöploidi insidansının artmasından kaynaklanır. 35 yaş altında abortus oranı %14 iken, 35-38 yaşında % 19 , 40 yaş üstü % 30' un üstündedir [14-17] .

2.4.3. YÜT AŞAMALARI.

Tipik bir YÜT siklusu şu aşamalardan oluşur:

- GnRH agonistleri ile down regülasyon.
- Ekzojen gonadotropinlerle kontrollü ovaryen hiperstimülasyon (KOH) uygulanması, bunun USG ve E2 düzeyleriyle takibi.
- hCG ile oosit matürasyonu.
- Oositlerin toplanması ve sonrasında IVF veya ICSI ile fertilizasyonun sağlanması.
- İn-vitro embriyo kültürü.
- Luteal destek ve endometriumun hazırlanması için progesteron kullanılması.
- Embriyo transferi ve fazla embriyoların dondurulması.
- ET' den 12 - 14 gün sonra kanda β -hCG tayini. Gebelik varsa, gebeliğin takibi ve gestasyonel 8-10. haftaya kadar progesteron kullanılması [18] .

KONTROLLÜ OVARYEN HİPERSTİMÜLASYON

IVF'de ilk hedef yeterli sayıda fertilizasyon yeteneğine sahip oosit elde edebilmektir. Doğal sikluslarda bir oosit elde edilir ve siklus iptal oranları yüksektir. Bu nedenle IVF sikluslarında, kontrollü ovaryen hiperstimülasyon (KOH) yapılmaktadır. KOH için günümüzde kullanılan protokoller [19-21]

- Uzun protokol
- Kısa protokol

- Mikrodoz protokol
- Antagonist protokol

Optimal sayıda ve kalitede oosit elde etmek için, her hastanın kendi klinik özelliklerine uygun KOH protokolü düzenlenmelidir. Günümüzde en yaygın kullanılan KOH protokolleri , GnRH analogları (GnRH_a) ve GnRH antagonistlerinin gonadotropinlerin kombinasyonu ile oluşturulan protokollerdir. GnRH tedavisinin başlama zamanı ve uygulama süresine göre protokoller isimlendirilir. En çok uzun protokol kullanılmakla birlikte, stimülasyona kötü yanıt veren hastalarda kısa protokoller veya mikrodoz protokolü tercih edilir [21].

2.4.4. IVF TEDAVİSİ SONUÇLARI:

IVF başarı oranları farklı ölçümler ve tanımlamalar kullanılarak tarif edilebilir. En çok kullanılan term gebelik ve canlı doğum oranlarıdır. ABD ve Avrupa'da da oosit toplama başına göre gebelik oranı % 35.4 ' tir; bu gebeliklerin genelde % 80' i canlı doğumla, % 16' sı düşük, %1' i indüklenmiş düşük, % 0,7' si ektopik gebelik, % 0,6 'sı ölü doğumla sonuçlanmaktadır [22]. IVF tedavisinde çoğul gebelik oranları artmaktadır. ABD'de IVF sonrası elde edilen gebeliğin % 31,2 'si çoğul gebeliktir. Bu değer genel popülasyonda görülen % 3 lük oranın 10 katından fazladır [22-24].

Preterm doğum 37. haftadan önce doğum olup, normal popülasyonda insidansı % 9'dur (bunların %70 'i 34-36 haftadır) ve yeni doğan ölümlerinin en az % 5 'ini oluşturmaktadır [25].

SGA (düşük doğum ağırlıklı bebek) tahmini fetal ağırlığın 10 persentil , IUGG ise tahmini fetal ağırlığın 3 persentilin altında olmasıdır. SGA tüm fetüslerin % 9.5' ini oluştursa da, gerçek IUGR insidansı % 3'tür [26]. IVF sonrası hem tekil hem de çoğul gebeliklerde erken doğum ve düşük doğum ağırlığı riski artmıştır. Çalışmaların sonucunda, devam etmekte olan IVF tekiz gebeliklerin %12,5 'i ve ikiz gebeliklerin % 61,7 'si preterm doğumla sonuçlanmış, buna karşılık tekiz gebelerde SGA oranının % 8,4; çoğul gebelikte ise % 56,2 olduğu bulunmuştur [27-33].

Ektopik gebelik blastokistin endometrial kavite dışında yerleşmesidir. Tüm gebeliklerin %2 'sini oluşturur. Son yıllarda artan (PID) (özelikle klamidya) ve YÜT tedavisine bağlı ektopik gebelik insidansı 2-8 kat artmış, mortalite hızı ise azalmıştır[34-36].

2.5.ABORTUS:

2.5.1. TANIMLAMA ve IVF TEDAVİSİ İLE ABORTUS İLİŞKİSİ:

Dünya Sağlık Örgütü abortusu 20. gebelik haftasından önce veya 500 gramdan küçük bir fetüsün doğumu olarak tanımlamaktadır. Abortusların % 80 'den fazlası ilk 12 hafta içinde meydana gelir ve en az yarısı kromozom anomalilerinden kaynaklanır. Abortus insidansı 25 yaşın altında % 12 iken, 40 yaşın üstündeki kadınlarda % 26 'ya yükselerek ikiye katlanmaktadır. IVF tedavisinde abortusların artışı anne yaşı ile orantılıdır; ayrıca altta yatan infertilite nedeni ile artmaktadır. Yürütülen çalışmalar sonucunda IVF sonrası oluşan gebeliklerin %19 'u abortusla sonuçlanmaktadır. IVF'de yaşa bağlı ortaya çıkan bu başarısızlık birçok çalışmada gösterildiği gibi yaşlanmış oositlerde anöploidi insidansının artmasından kaynaklanır. IVF tedavisi sonrası abortus insidansı 35 yaş altı % 14; 35-39 yaş arası % 19; 40-43 yaş arası % 28 ; 44 yaş üzeri % 60 olarak raporlanmıştır[37].

2.5.2. ETİYOLOJİ:

Anormal zigot gelişimi, anöploid embriyo, maternal enfeksiyonlar, endokrin anomaliler, diyabetes mellitus, progesteron eksikliği, ilaç kullanımı, sigara, alkol, kafein, radyasyon, toksinler, otoimmün faktörler abortus nedenlerindedir [38-40].

2.5.3 .Tanı:

Tek başına ya da çeşitli kombinasyonlar halinde yapılan vaginal sonografi, seri serum kantitatif koryonik gonadotropin seviyeleri ve serum progesteron değerlerinin ölçümlerinin canlı bir intrauterin gebeliğin var olup olmadığının kesinleştirilmesinde faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Gestasyonel kesenin açıkça görüldüğü durumlarda 1000 mIU/ml'den düşük hCG seviyesi ve 5 ng/ml'den düşük serum progesteron seviyesi varsa neredeyse kesin olarak bir intrauterin gebelik kaybı söz konusudur [41].

2.6. PREEKLAMPSİ:

2.6.1.TANIMLAMA:

Hipertansiyon, erişkinlerin %20-30 kadarını etkileyen yaygın bir hastalıktır. Hipertansif hastalar myokardial iskemi, kalp ve böbrek yetmezliği, serebrovasküler olaylar açısından artmış risk altındadır. Gebelerde ortaya çıkan hipertansiyonda bunlara ek olarak, uteroplasental yetmezlik nedeni ile fetal büyüme geriliği, preterm eylem, plasenta dekolmanı

gibi komplikasyonlar da artmıştır. Bu nedenle gebelerde hipertansiyon, artmış maternal ve fetal morbidite, mortalite riskinden dolayı özel bir öneme sahiptir [42].

Gebelikte hipertansiyon konusunda terminolojik farklılıklar ve karışıklıklar olması üzerine National High Blood Pressure Education Program Working Group 2000, gebelerde görülen hipertansiyonu beş gruba ayırmıştır [43] :

- 1.Gestasyonel hipertansiyon
- 2.Kronik hipertansiyon
- 3.Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi
- 4.Preeklampsi
- 5.Eklampsi

A- Gestasyonel hipertansiyon: Gestasyonel hipertansiyon tanısı için kan basıncı 140/90 mmHg ya da daha fazla değere ilk defa gebelik sırasında yükselmiş olmalı, proteinüri eşlik etmemeli ve postpartum 12. haftaya kadar kan basıncı değeri normal değerine dönmelidir. Bu yüzden gestasyonel hipertansiyon tanı konulması ancak doğumdan sonra mümkün olur [44].

B- Kronik hipertansiyon: kronik hipertansiyon tanısı konabilmesi için:

- 1- Gebelikten önce de kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması,
- 2- 20. gebelik haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde ölçülmesi (gestasyonel trofoblastik hastalık yokluğunda)
- 3- Postpartum 6. hafta sonrasında da kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde devam etmesi gerekmektedir [45].

C- Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi: Kronik hipertansiyon tanısı konmuş bir gebede 20. gebelik haftasından sonra kan basıncının yükselmesi ve buna proteinüri eklenmesidir. Kronik hipertansif gebelerin %25 ve fazlasında süperempoze preeklampsi görülür. Kronik hipertansiyonu olan gebeler tipik olarak 24. gebelik haftasından sonra daha da kötüleşir ve kronik hipertansiyon olmadan preeklampsi gelişen gebelere göre daha ağır seyrederek. Ayrıca kronik hipertansiyon zemininde preeklampsi gelişen hastalarda dekolman plasenta, fetal gelişme geriliği ve prematürite riski artmıştır [44, 45].

D- Preeklampsi: Gebeliğin ciddi komplikasyonlarından olup gebeliğin ikinci yarısından sonra ilk kez ölçülen kan basıncının 140/90 mmHg'nın üzerinde olması ve proteinürinin (>300 mg/gün) eşlik ettiği hastalıktır. Dünyada prevalansı % 3 -% 8 olarak değişir. Dünyada anne ölümünün %18'ini , fetus ölümünün ise %40 'ını oluşturur [46] .

E- Eklampsi: Preeklampitik kadında yeni başlamış grand mal konvulsiyonların varlığı eklampsi olarak tanımlanır. Önceki iki dekada görülme sıklığı 1/700 iken günümüzde insidansı 1/2000-3250 arasındadır[44] . Eklampside mortalite oranı % 14 civarında iken günümüzde azalmıştır.

2.6.2 PATOFİZYOLOJİ

Preeklampsi patofizyolojisi, net olarak aydınlatılamamıştır. Günümüzde damar endotel hasarı ve vazospazmın preeklampsi patofizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Preeklampitik gebelerin presörlere, özellikle anjiotensine karşı artmış vasküler duyarlılık gösterdiği görülmüştür. Normal gebelikle kıyaslandığında preeklampside prostasiklin düzeyinin anlamlı olarak düştüğü, tromboksan A2'nin anlamlı olarak yükseldiği ve sonuçta vazokonstrüksiyonun geliştiği gösterilmiştir. Nitrik oksit (NO) endotel hücreleri tarafından NO sentetaz aracılığıyla L -argininden sentezlenen vazodilatatör bir maddedir. Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklarda, NO'nun yokluğu veya azalmış konsantrasyonunun rol oynadığı düşünülmektedir. Endotel, vazodilatatör maddeler salgıladığı gibi endotelin denilen çok güçlü bir vazokonstrüktör madde de salgılar. Endotelin seviyesi preeklampside artar [47] .

Gebelik bir oksidatif stres durumudur. Preeklampsi ve fetal gelişme geriliği gibi durumlarda reaktif oksijen radikallerinin daha fazla üretildiği gösterilmiştir. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidlerin oluşumuna yol açar. Bu da endotel hasarına yol açan oldukça toksik radikallerin oluşumuyla sonuçlanır. Bu tip bir hasar NO'in endotelial hücrelerce üretimini azaltır ve prostaglandin dengesini bozar. Oksidatif stresin diğer sonuçları arasında; aterosizis karakteristlik bulgusu olan lipid yüklü makrofajların (köpük hücreleri) üretimi, mikrovasküler koagülasyonun aktivasyonu (trombositopeni) ve artmış kapiller permeabilite (ödem ve proteinüri) sayılabilir [48, 49] .

Preeklampside immünolojik faktörler de önemli rol oynamaktadır. Preeklampside blokan antikörlerin azaldığı, sitokin ve nötrofillerin aktive olduğu, yardımcı T hücre sayısının daha düşük olduğu gösterilmiştir [50].

Preeklampsi ve eklampsinin kalıtsal olabileceği yönünde çalışmalar vardır. Anne ve kız kardeşte preeklampsi varlığında preeklampsi görülme riski artar [51, 52]

Uterus damarlarına anormal trofoblastik invazyonun olduğu plasenta implantasyonu:

Uterus kan akımı, asıl olarak uterin arter ile sağlanır. Uterin arter dalları, uterus etrafını sararak uterus çevresinde dairesel olarak dolaşan arkuat arterlere dönüşür. Arkuat arterler de radial arterlere dönüşerek myometriumun 1/3 dış kısmına dik açı ile girer. Bu damarlar, bazal ve spiral arterlere dönüşerek myometrium ile gebelik süresince plasentanın desidua tabakasını ve intervillöz mesafesini besler. Gebelikte fetüs ve plasentanın oksijen ve besin ihtiyacının karşılanması için uterin kan akımı 10 kat artar. Bunun oluşabilmesi için spiral arterlerin fizyolojik değişimi gereklidir. Spiral arterlerin uteroplental arterlere dönüşümü fizyolojik değişiklik olarak adlandırılmaktadır. Bu değişim iki aşamada meydana gelir. Birinci trofoblastik dalga invazyonu; 1.trimesterde spiral arterlerin **desidual segmentlerini**, ikinci trofoblastik dalga invazyonu ise 2. trimesterde spiral arterlerin **myometrial segmentlerini** değiştirmektedir. Bunun sonucunda spiral arterlerin çapı 15-20 mikrondan 300-500 mikrona çıkmakta, intervillöz mesafede akım direnci azaltılarak, fetomaternal alışveriş arttırılmaktadır. Preeklampside ise meydana gelen bu normal fizyolojik invazyon sadece arterin desiduada seyreden kısmında oluşur. Myometrium içindeki damarların invazyonu ve dilatasyonu oluşamaz. Bu yüzden gebeliğin ilerleyen dönemlerinde fetoplental kan akımında artış olmaz ve preeklampitik gebelerde görülen fetal gelişme geriliği oluşabilir [53-55] . Olofsson ve ark. intrauterin gelişme geriliği olgularında sadece maternal hipertansiyon varlığında plasentasyon bozukluğu saptamışlar; intrauterin gelişme geriliği grubunu oluşturan hastaların bir kısmında ise plasenta yatak biyopsisinde normal gebelikteki fizyolojik değişikliklerin olduğunu gözlemlemiştir [56]. Robertson ve ark. hipertansif olmayan intrauterin gelişme geriliği olgularının bazılarında akut ateros saptamışlardır [57]. Yukarıda belirtildiği gibi plasental sinsityotrofoblastlardan erken gebelikte salgılanmaya başlanan hCG'nin düşük serum düzeyleri, bozulmuş trofoblast proliferasyonu, invazyonu ve fonksiyonu ile ilişkili olabilir. Erken gebelikte (implantasyondan 6-8 gün sonra) düşük serum β -hCG değerlerinin, ilerleyen gebelikte

şiddetli preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği (IUGG) ilişkili olabileceği hipotezini destekleyen prospektif kanıtlar bulunmaktadır [3-9].

2.6.3. RİSK FAKTÖRLERİ:

Primigravidite, preeklampsi ya da eklampsi aile anemnezi, yaş (< 20 veya yaş > 35 olması), obezite, ırk, mevcut hipertansif vasküler, otoimmün veya böbrek hastalığı, diabetes mellitus, çoğul gebelik, fetal hidrops, trizomi 13, mol hidatiform preeklampsinin risk faktörleri sayılabilir [58, 59].

2.6.4. PREEKLAMPSİ KRİTERLERİ:

Preeklampsi gebeliğin ciddi komplikasyonlarından olup gebeliğin ikinci yarısından sonra ilk kez ölçülen kan basıncının 140/90 mmHg'nin üzerinde olması ve proteinürinin (>300 mg/gün) eşlik ettiği hastalıktır. Preeklampsiyi klinik gidişine göre hafif ve şiddetli preeklampsi olarak sınıflandırmıştır:

Şiddetli preeklampsi kriterleri [59];

- Kan basıncının $\geq 160/110$ mmHg
- IUGG
- Oligüri (24 saatlik idrarın 500 mL'den az olması)
- Pulmoner ödem veya siyanoz
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu
- Görme bulanıklığı ve baş ağrıları
- Epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısı
- Trombositopeni

2.6.5. PREEKLAMPSİ ÖNGÖRÜSÜ:

Preeklampsinin önceden tahmini için bazı testler önerilmektedir:

İdrar kalsiyum ölçümü, üriner kallikrein atılımı ,serum ürik asit tayini, atrial natriüretik peptid (ANP) düzeyi , PAPP-A(pregnancy associated placental protein A) düzeyi, fetal hemoglobin ve a1-mikroglobulin, sFlt-1(soluble Fms-like tryosine kinase1) düzeyi , PlGF(placental growth factor, İnhibin A ve Aktivin A, homosistein düzeyi ölçümü.Bu testler günümüzde kulnılmamaktadır.[50, 60-63][61, 64, 65] .

- **Doppler Ultrasonografi Kullanımı:** Erken dönem uterin arter dopplerinde artmış rezistanslık ve SGA bebeklerle kan fetoplasentar markerlar arasında ilişki olduğu saptanmıştır[66, 67] .

Serum HCG konsantrasyonu ile preeklampsinin öngörülmesi: Gebeliğin çok erken döneminde (normal implantasyondan 6-8 gün sonra) serum hCG konsantrasyonunun düşük olması anormal plasental gelişimle ilişkili olabilir. Bu nedenle erken gebelikte (konsepsiyondan 6-8 gün sonra) düşük serum β -hCG değeri, plasental gelişimde bozulmanın sonucu olarak ilerleyen gebelikte preeklampsi açısından prediktif olabilir.

Keikkala ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada (2013) ise 8 ve 13 haftalar da ölçülen serum hiperglikozile hCG değeri ile ileri gebelikte preeklampsi arasındaki ilişki araştırılmıştır.Preklampsi hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında gebeliğin ilerleyen dönemlerinde preeklampsi gelişen hastalarda hiperglikozile hCG değerleri anlamlı olarak düşük olduğu belirlenmiştir (kontrol grubunda serum hCG konsantrasyonu 0.92 MoM, P < 0.001; preeklampsi grubunda ise 0.86 MoM, P < 0.001). Bu çalışma sonucu hiperglikozile hCG'nin ilk trimesterde endometrial trofoblast invazyonunu stimüle edebileceği ,düşük hiperglikozile hCG'nin ise ileri gebelikte anormal trofoblastik invazyona ve preklampsi gelişmesine neden olabileceği düşünülmektedir[9]

2014 yılında Asvold B.O. ve arkadaşları tarafından yayınlanmış prospektif bir çalışmada erken gebelikteki serum hCG konsantrasyonları ile preeklampsi arasında doza bağımlı, zıt bir ilişki mevcut olup, hCG seviyesi ≥ 150 IU/l olan kadınlarla kıyaslandığında hCG seviyesi < 50 IU/l olan kadınların preeklampsi riski iki kat daha fazla olduğu; bu zıt ilişkinin şiddetli preeklampsiyle sınırlı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada hCG seviyesi < 50 IU/l olan kadınlar, hCG seviyesi ≥ 150 IU/l olan kadınlara göre şiddetli preeklampsi yönünden dört kat daha fazla riskli olarak raporlanmış; hafif preeklampsiye ilişkin bir bağlantı bulunamamıştır [3] .

2.7. İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ

IUGG, gestasyonel yaşa göre fetal tahmini doğum ağırlığı 10. persentilin altında olan fetüsleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir. SGA 10. persentilin altında kalan bir istatistiksel grupta yer alan bebekleri işaret ederken, IUGG fetal büyümenin kısıtlanmasına sebep olan fizyopatolojik bir olayı belirtmektedir[55].Yapılan çalışmalarda SGA tanısı konulan bebeklerin %25 ile % 60'ının annenin etnik grubu, paritesi, ağırlığı ve boyu göz önüne alındığında uygun olarak büyümüş oldukları sonucuna varılmıştır [68, 69]. Fetal tahmini doğum ağırlığının gebelik yaşına göre 3. persentilin altında olduğu olgularda perinatal mortalite ve morbiditenin belirgin olarak arttığı bildirilmiştir. Bebeklerin %3-10' unda büyüme kısıtlılığı olduğu tahmin edilmektedir. IUGG ile ilişkili olduğu bilinen pek çok patoloji mevcuttur. Bu patolojiler maternal, fetal, plasental ve ekstresek faktörlerdir [55, 68-70].

IUGG' li infantların iki klinik tipi mevcuttur:

- Simetrik IUGG
- Asimetrik IUGG

Simetrik büyüme geriliği; iskelet sistemi, baş çevresi (BÇ), karın çevresi (KÇ) ölçümlerinin küçüklüğü ile karakterize olup fetal gelişimin intrensek nedenlerle erken dönemde etkilenmesi sonucu gelişir. Bu nedenler arasında enfeksiyonlar, ilaç veya kimyasal ajanlara maruziyet, kromozomal anomaliler ve konjenital malformasyonlar yer alır. Fetal gelişim primer olarak hücre bölünmesi fazında gerçekleştiği için o dönemdeki etkilenme simetrik IUGG'ye yol açar[55].

Asimetrik büyüme geriliği gebeliğin geç dönemlerinde ekstresek nedenlerle yani fetal metabolizma için gerekli olan maddelerin sağlanamaması sonucu oluşur. Bu tipte KÇ cilt altı dokunun azlığı nedeniyle küçük ölçülürken, femur uzunluğu (FL) ve BÇ ölçümleri normaldir. Fetal metabolizma için gerekli madde geçişini kısıtlayan en sık sebepler gebeliğin hipertansif komplikasyonlarıdır. Bu komplikasyonlar azalmış uteroplazental perfüzyon ve plasental infarktlardır. Trofoblastik yüzey alanı azaldığı için yeterli madde geçişi sağlanamaz. Bu genellikle hücre sayısından ziyade hücre boyutlarının arttığı fetal gelişim döneminde ve gebeliğin geç dönemlerinde ortaya çıkar [68, 69].

Asimetrik intrauterin gelişme geriliğinin patofizyolojisinde plasenta yatağında meydana gelen değişikliklerin rol aldığı değişik çalışmalarda araştırılmıştır. İUGG gelişen gebelerde klinik bulgular ortaya çıkmadan aylar önce plasenta yatağında patolojik değişikliklerin meydana geldiği gösterilmiştir. Khong ve ark. yaptıkları çalışmada, intrauterin gelişme geriliği olgularında spiral arterlerin bir kısmında boylu boyunca hem desidua hem de miyometriyal tabakalarda trofoblastik invazyonun oluşmadığını göstermişlerdir [71]. Plasentasyon bozukluğu sonucu gelişen hipoperfüzyon fetusün yeterli beslenmesine engel olmakta ve intrauterin gelişme geriliğine neden olmaktadır. Yetersiz trofoblast invazyonu ile plasental yatakta azalmış dolaşım ve oksijenizasyon sonucu trofoblast yıkımı artmaktadır. Olofsson ve ark. intrauterin gelişme geriliği olgularında sadece maternal hipertansiyon varlığında plasentasyon bozukluğu [56]. Robertson ve ark. hipertansif olmayan intrauterin gelişme geriliği olgularının bazılarında akut ateroskleroz saptamışlardır [57]. Daha önceki çalışmalarda da İUGG 'de plasenta yatağındaki tüm spiral arterlerde patolojik değişikliklerin oluşmadığı ve aynı hastada bazı spiral arterlerde fizyolojik değişiklik mevcutken, diğerlerinde patolojik değişikliklerin olabileceği bildirilmiştir [56, 57, 71, 72].

2.8. ÇOĞUL GEBELİK:

Gebe uterusunun iki veya daha fazla sayıda fetus içermesi çoğul gebelik olarak tanımlanır. Çoğul gebeliklerin tüm doğumlardaki sıklığı % 1 – 2 olmasına karşın, tüm perinatal mortalitenin % 10 – 14 'ünü oluşturmaktadır. Bu oran tekil gebelikle kıyaslandığında 5 – 10 kat artmış bir risk taşımaktadır. Bu kötü perinatal sonuçlar prematüre doğum, fetal gelişme geriliği, yapısal ve kromozomal anomalilerdeki artıştan kaynaklanmaktadır [73-75].

ABD'de IVF sonrası elde edilen gebeliğin % 31,2'si çoğul gebelik iken genel popülasyonda görülen %3 lük oranın 10 katından fazladır [28-31].

İkiz gebeliklerde preeklampsi sıklığı % 6 – 31 arasında bildirilmektedir. İkiz gebeliklerde gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkların tekil gebeliklere kıyasla arttığı bilinmektedir [76]. Çoğul gebeliklerde preeklampsi riskindeki artışın nedeni olarak plasenta kitlesindeki immünolojik yükteki artış sorumlu tutulmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.YÖNTEMLER

Çalışma Popülasyonu ve Veri Toplama: Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tüp Bebek Merkezi'nde 2005-2012 yılları arasında IVF sonrası gebe kalan hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya dahil edilen IVF sonrası gebe olan hastaların arşiv dosyalarına, doğum kayıtlarının tutulduğu defter ve hasta kayıtlarının olduğu veri tabanına bakılarak maternal ve paternal yaş, parite, IVF siklus sayısı, infertilite süresi ve nedeni, anne vücut kitle indeksi (VKİ), gebelik öncesi over rezerv test sonucu, over stimülasyon protokolu, toplanan yumurta sayısı ve transfer edilen embriyo sayısı, embriyo kalitesi, hormonal değerler, doğumdaki gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, gebelik komplikasyonları (biyokimyasal gebelik, abortus, preterm doğum, çoğul gebelik, gestasyonel diabetes mellitus, intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi) verileri toplanmıştır. Hastane arşiv kayıtlarında ve veri tabanında bilgileri eksik olan hastalara telefon ile ulaşılarak eksik veriler tamamlanmıştır.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

Embriyo transfer sonrası 12. ve 14. gün serum β -hCG değeri pozitif olan, hem taze hem de dondurulmuş/ çözdürülmüş embriyo transferi sonrası oluşan gebelikler çalışmaya dahil edilmiştir. Embriyo transfer sonrası 12. ve 14.gün serum β -hCG değeri pozitif olan, ektopik gebelikle sonuçlanan hastalar çalışma dışı bırakılarak, çalışmaya alınan hastalara yaş sınırlanması yapılmamıştır. Çalışmaya hem primer, hem de sekonder infertil hastalar dahil edilmiştir.

Uygulanan kontrollü ovaryen hiperstimülasyon protokolleri: Hastalara uygulanan kontrollü ovaryen hiperstimülasyon protokolleri ve gonadotropin dozları, hastanın yaşı, vücut kitle indeksi(VKİ), daha önce geçirilmiş overlere yönelik operasyonlar, daha önce yapılan tedavilere cevap, bazal FSH, LH ve E₂ düzeylerine bakılarak ayarlanmış, KOH takibi seri TV USG ve serum E2 ölçümleriyle yapılmıştır.

Mikrodoz Protokol: 21 gün OKS süreyle kullanımı sonrası âdetin 2-3.günü GnRH analoguna (düşük doz Leuprolid Asetat 2 X 40 mikrogr/gün) başlanmış, GnRH analogunun 3. gününden itibaren yüksek doz (300-450 IU/mg) gonadotropin tedaviye eklenmiştir.

Antagonist Protokol: GnRH antagonistleri çoğul dozlar biçiminde uygulandı. Siklusun 2-3.gününde gonadotropin stimülasyonuna başlanmış, dominant follikül 14 mm olduğunda ya da E2 200 pg/ml ye ulaştığında antagonist verildi ve hCG gününe kadar devam edilmiştir.

Uzun Protokol: GnRH analoguna bir önceki siklusun midluteal döneminde (genellikle 21.gün) başlanmış, hipofizer-ovaryen baskılanmasından sonra (genellikle 10 günlük agonist kullanımı sonrası) gonadotropinler tedaviye eklenmiş, hCG gününe kadar ikisi beraber kullanılmıştır.

Kullanılan gonadotropin preparatları :

1. Rekombinant FSH (**Gonal-F® /MERCK .SERONO ,Puregon®/ORGANON**).
2. Rekombinant LH (**Luveris®/ MERCK .SERONO**)
3. Üriner HMG(**Humegon®/ ORGANON, Pergonal ®/MERCK. SERONO, Menogon®/FERRING**)

Kullanılan GnRH antagonist preparatları :

1. Cetorelix (**Cetrotide®/MERCK .SERONO**)
2. Ganirelix (**Orgalutran®/ORGANON**)

Kullanılan GnRH analogları preparatları:

1. Triptorelin Asetat (**Decapeptyl®/ER.KİM**)
2. Leuprolide asetat (**Lucrin®/ABBOTH**)

Oosit toplama: Foliküler büyüklük (dominant follikül 18 mm'den büyük olduğunda veya en az 2 adet 17 mm ve üstünde follikül varsa) ve E2 düzeyleri uygun olduğunda ovulasyon tetiklemesi yapılarak, oosit matürasyonu için 5000-10000 IU hCG (Pregnyl® ,Choragon®) ya da 250 mcg rekombinant hCG (Ovitrelle®) uygulanmıştır. hCG uygulamasından 36 saat sonra oosit toplama (oocyte pick up-OPU) işlemi yapılmıştır. OPU işleminde; genellikle lokal anestezi ve IV sedasyon altında, TVUSG rehberliğinde transvaginal proba monte edilen bir kılavuz içerisinden geçirilen iğne ile follikül sıvısı steril bir tüp içine aspire edilmiştir. OPU işlemi yapılmadan önce erkekten sperm örneği alınmış, sperm mastürbasyon yoluyla veya azospermili hastalardan TESE (testicular sperm extraction) gibi cerrahi yöntemler kullanılarak alınmıştır.

OPU sırasında aspire edilen follikül içerikleri kültür sıvısına konularak kültür kaplarına alınarak, mikroskop altında bulunan hareketli ve normal morfolojik yapıdaki spermier oosit sitoplâzmasına enjekte edilmiş (ICSI), 16-18 saat sonra fertilizasyonun olup olmadığı kontrol edilmiştir.

Embriyo transferi: Hastalara embriyo transferleri OPU'yu takip eden 2, 3, ve 5. günlerinde yapılmış, ikinci günde 2 ila 4 blastomer, 3. günde 6 ila 8 blastomer, 5. günde ise blastokist evresinde olan embriyolar seçilerek transfer yapılmıştır. Bütün embriyo transfer işlemleri ultrasonografi rehberliğinde, sert veya yumuşak embriyo transfer kateteri (Cook,Wallace) kullanılarak ve transservikal olarak yapılmıştır. Litotomi pozisyonunda, USG rehberliğinde uterin fundusa 10-15 mm kala embriyolar bırakılmış, transfer sonrası hastalar 1 saat süreyle supin pozisyonunda istirahata alınmıştır.

Luteal faz desteği: OPU işleminden sonra tüm hastalara luteal faz desteği sağlamak amacıyla 600 mg/gün intravaginal progesteron (progestan 100-200 mg yumuşak kapsül, Koçak) veya % 8 crinone vajinal jel (Merck Serano, Türkiye) tedavisi verilmiş, eğer gebelik tespit edilmişse 10. gestasyonel haftaya kadar luteal faz desteğine devam edilmiştir.

Gebelik tanısı: Serum β -hCG ölçümü konsantrasyonları, taze veya dondurulmuş /çözdürülmüş embriyo transferinden 12-14 gün sonra sabah alınan maternal taze serum örnekleriyle ölçülmüştür. Ölçümler Gazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında yapılmış olup, serbest β -hCG zincirlerini ölçen elektrokemiluminesans yöntemi kullanılmıştır.

Gebelik sonuçları:

Biyokimyasal gebelik: Embriyo transfer sonrası 12. ve 14.gün serum β -hCG değeri pozitif olan, USG görüntülemesi ile gestasyonel kese gözlenmeyen hastalar.

Klinik gebelik: : Embriyo transfer sonrası 12. ve 14.gün serum β -hCG değeri pozitif olan, USG görüntülemesi ile intrauterin gestasyonel kese gözlenen hastalar.

Abortus: 20.haftadan önce sonlanan bütün gebelikler ,

Devam eden gebelik: 12. haftadan sonra devam eden gebelikler.

IUGG: Kilosu 10. persentilin altında fetus doğumu ile sonuçlanan gebelikler.

Çoğul gebelik: USG görüntülemesi ile intrauterin iki ve daha fazla gestasyonel kese gözlenen gebeler.

Preterm doğum: Gebeliğin 20 -37. hafta arası doğumla sonuçlanması.

Term doğum: Gebelikliğin 37.haftadan sonra doğumla sonuçlanmıştır.

Preeklampsi: Gebeliğin ikinci yarısından sonra ilk kez ölçülen kan basıncının 140/90 mm Hg'nın üzerinde olması ve proteinürinin (>300 mg/gün) eşlik ettiği, postpartum 12. haftaya kadar kan basıncı değeri normal değerine dönen hastalar preeklampsi olarak ; kan basıncının $\geq 160/110$ mmHg, IUGG, oligüri, (24 saatlik idrarın 500 mL'den az olması), pulmoner ödem veya siyanoz, karaciğer fonksiyon bozukluğu, görme bulanıklığı ve baş ağrıları, epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısı, trombositopeni gibi kriterlerden bir veya daha fazlası bulunan hastalar şiddetli preeklampsi olarak değerlendirilmiştir.

3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

IVF sonrası gebe kalan hastalar abortus ile sonuçlanan ve devam eden gebelik grubu olarak düzenlenmiş ve her 2 grupta embriyo transferinden 12 veya 14 gün sonra ölçülen ilk β -hCG ortalama değerleri kıyaslanmıştır. Sonra sadece tekil gebelik elde edilen, abortus ve devam eden gebelerde bu değerler kıyaslanmıştır. Biyokimyasal gebelik ile sonuçlanan gebelikler istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır.

Doğumla sonuçlanan gebelikler preeklampsi gelişen ve gelişmeyen şeklinde 2 çalışma grubuna ayrılmış, her 2 grupta embriyo transferinden 12 veya 14 gün sonra ölçülen ilk β -HCG ortalama değerleri kıyaslanmıştır. Sonra sadece tekil preeklampsi gelişen ve normal gebelerde bu değerler kıyaslanmıştır.

Bir diğer analizde tekiz doğum yapan olgular IUGG gelişen ve gelişmeyen şeklinde 2 çalışma grubuna ayrılmış, her 2 grupta embriyo transferinden 12 veya 14 gün sonra ölçülen ilk β -HCG ortalama değerleri kıyaslanmıştır.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanılarak, çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların [Ortalama (X), Standart sapma(SD)] yanı sıra, iki grup arasındaki

karşılaştırmalarda T test ve yüzde ile olan karşılaştırmalar da ise Ki-kare testleri kullanılmıştır. Serum β -hCG değerlerinin prediktif değeri “Logistik Regresyon Analizi” ile değerlendirilmiştir. ROC analizi yapılarak eşik değerler bulunmuştur. Sonuçlar % 95’lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4.1.BULGULAR

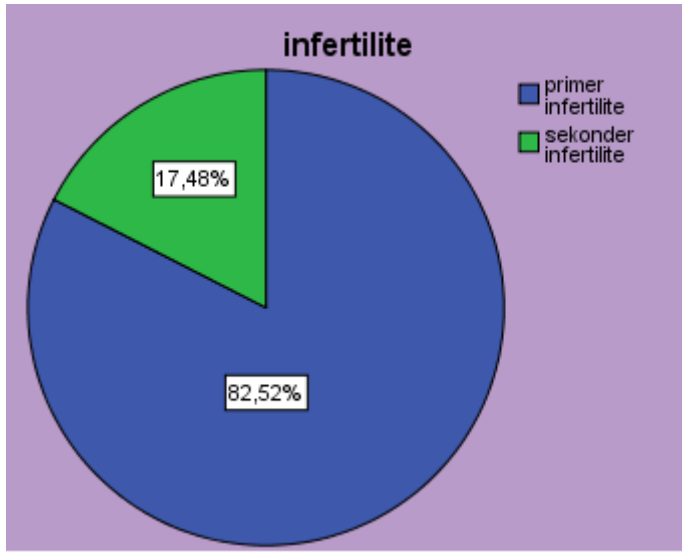
2005-2012 yılları arasında 391 hastanın 412 gebelik siklusuna ait veriler değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların genel bilgileri Tablo-1 ‘de gösterilmiştir.

Tablo-1: Çalışma grubunu oluşturan hastaların genel demografik verileri ve bazal hormon verileri

| | Ortalama | Minimum | Maksimum |
|-------------------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Kadın yaşı | 30,3 \pm 5,2 | 1 | 44 |
| Erkek yaşı | 33,2 \pm 5,7 | 22 | 54 |
| İnfertilite süresi(yıl) | 5,9 \pm 4,1 | 1 | 20 |
| Gravide | 0,29 \pm 0,66 | 0 | 5 |
| Parite | 0,06 \pm 0,26 | 0 | 2 |
| VKİ | 25,2 \pm 3,4 | 18 | 38 |
| Bazal FSH | 6,23 \pm 2,62 | 0,3 | 23 |
| Bazal E2 | 42,2 \pm 27,3 | 0,1 | 350 |
| TSH | 2,14 \pm 1,41 | 0,01 | 20 |

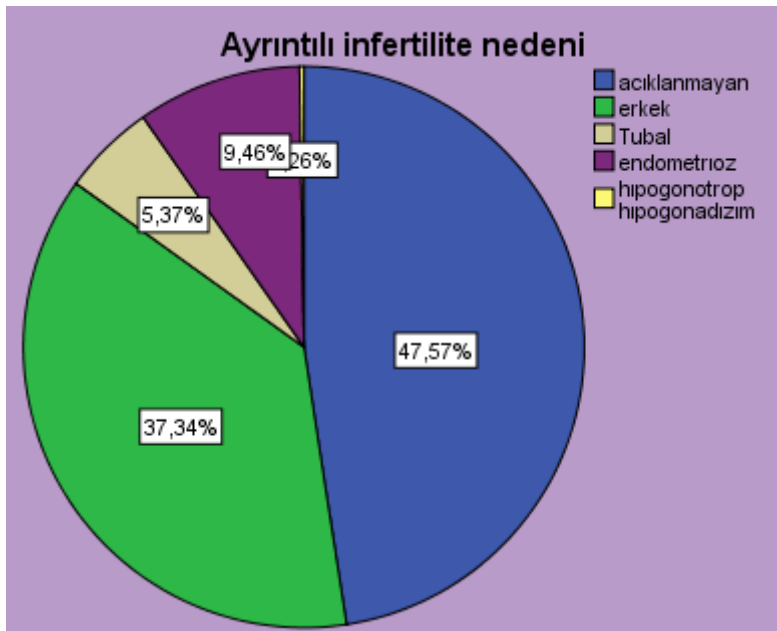
Hastaların infertilite türünün dağılımı Grafik- 1’de gösterilmiştir. Hastaların çoğunun (% 83,6) primer infertil olduğu saptanmıştır.

Grafik- 1: Çalışma populasyonunun infertilite türünün dağılımı



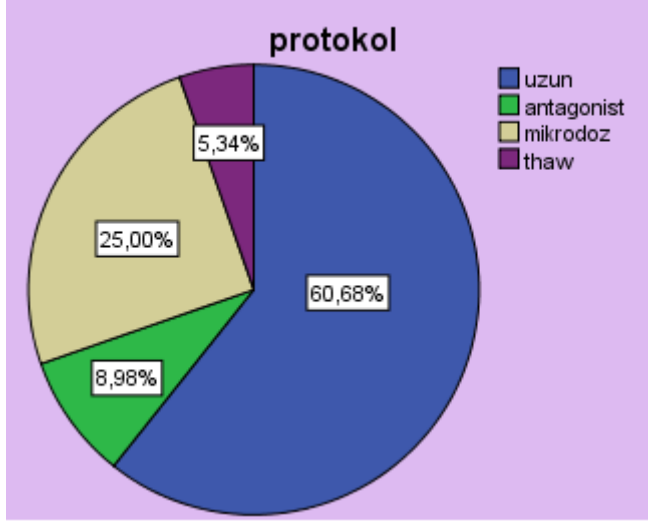
Hastaların infertilite tanıları değerlendirildiğinde; 186 'sında (% 47,57) açıklanamayan, 146' sında (% 37,34) erkek faktörü, 37' sinde (% 9,46) endometriyozis, 21'inde (% 5,37) tubal faktör olduğu ve bir hastada da (%0,26) hipogonotropik hipogonadizm nedeniyle IVF yapıldığı belirlenmiştir (Grafik- 2).

Grafik- 2: Çalışma populasyonunun infertilite etiyolojilerinin dağılımı:



Hastalara uygulanan KOH tedavi protokolleri değerlendirildiğinde; en fazla uzun protokolün (% 60,68) uygulandığı, siklusların % 5.3'ünün ise çözme siklusu olduğu saptanmıştır(Grafik- 3) .

Grafik- 3: Sikluslarda uygulanan tedavi protokollerinin dağılımı :



Çalışma popülasyonuna ait siklus verileri (hCG günü hormonal değerlendirme) Tablo -2' de gösterilmiştir.

Tablo-2 : Çalışma popülasyonundaki hastaların sikluslarında hCG günü hormonal verileri

| | Minimum | Maksimum | Ortalama |
|------------------------|---------|----------|------------|
| E2 seviyesi (hCG günü) | 51 | 8017 | 1830 ±848 |
| LH seviyesi (hCG günü) | 0,1 | 7,2 | 0,61 ±0,04 |
| Progesteron (hCG günü) | 0,05 | 3,6 | 0,81±0,5 |

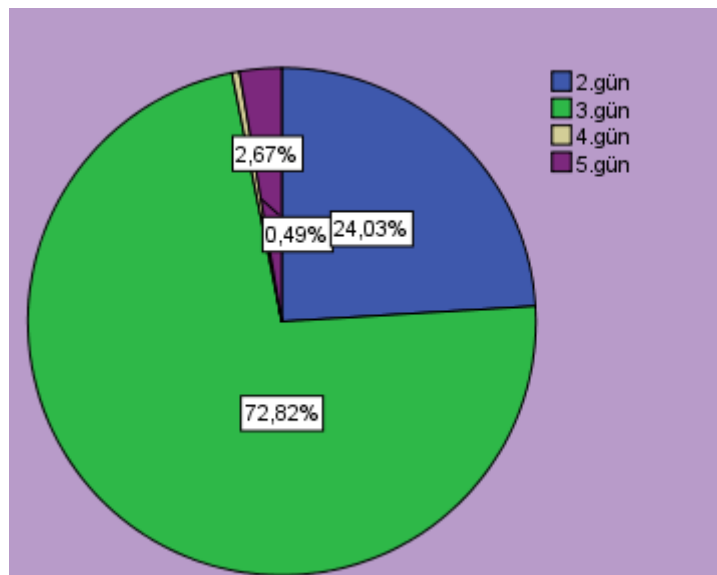
Çalışma popülasyonuna ait siklus verileri Tablo -3'de gösterilmiştir.

Tablo-3 : Çalışma popülasyonundaki hastaların siklus verileri:

| Siklus başına veriler | Minimum | Maksimum | Ortalama |
|-----------------------------------|---------|----------|--------------|
| Toplanan oosit sayısı | 1 | 42 | 14,57 ± 7,39 |
| Metafaz 2 oosit sayısı | 1 | 37 | 11,81 ± 6,27 |
| Embriyo transfer günü | 2 | 5 | 2,78 ± 0,53 |
| Transfer edilen embriyo sayısı | 1 | 5 | 2,75 ± 0,89 |
| Transfer edilen G1 embriyo sayısı | 1 | 4 | 1,6 ± 1,06 |

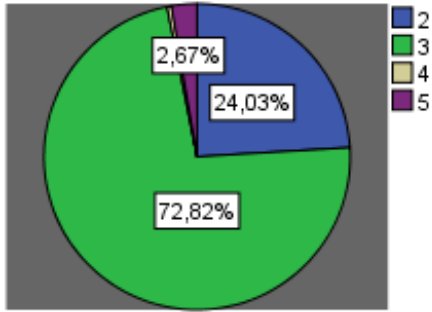
Hastaların embriyo transfer günü değerlendirildiğinde siklusların çoğunda 3.gün (% 72,8) transferi, az sayıda siklusta ise 4 veya 5. gün transferi yapıldığı tespit edilmiştir (Grafik- 4).

Grafik- 4: Siklusların embriyo transfer günlerinin dağılımı



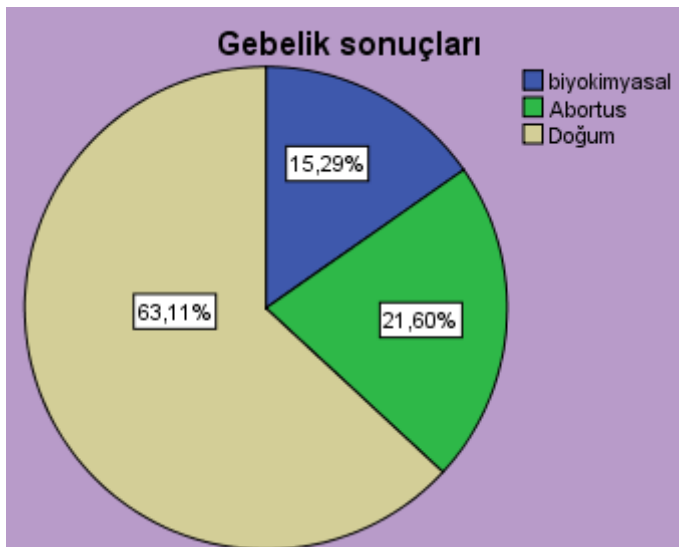
Sikluslarda transfer edilen embriyo sayısı değerlendirildiğinde; siklusların %10'una 1 adet; % 22,8 ' ine 2 adet ; % 51'ine 3 adet; % 14'üne 4 adet ; % 1,5'ine 5 adet embriyo transfer edildiği saptanmıştır (Grafik- 5).

Grafik- 5: Sikluslarda transfer edilen embriyo sayılarının dağılımı:



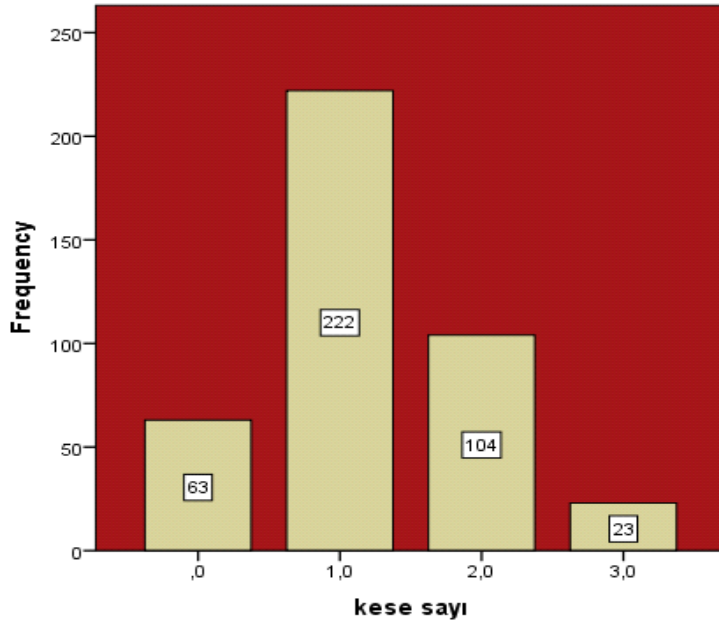
Çalışma grubunu oluşturan toplam 412 gebeliğin 63'ü (% 15.29) biyokimyasal gebelik, 89'u (% 21.60) klinik abortus ve 260'ı (% 63.11) doğum ile sonuçlanmıştır. Ektopik gebelikle sonuçlanan 5 gebelik verileri ise çalışma dışı bırakılmıştır (Grafik- 6) .

Grafik- 6: Gebelik sonuçları dağılımı:



412 gebeliğin % 66,02'si devam eden gebelik olmuştur. Toplam 412 gebeliğin 63'ünde biyokimyasal gebelik olduğundan kese gözlenmediği, 356 klinik gebeliğin 222'sinde tek kese, 104'ünde iki kese, 23'ünde üç gebelik kesesi gözleendiği tespit edilmiştir (Grafik-7).

Grafik- 7: Siklus başına intrauterin kese sayısı



4.2. ERKEN GEBELİK KOMPLİKASYONLARININ ÖNGÖRÜSÜNDE 12.VE 14. GÜN β -HCG DEĞERİNİN BELİRLEYİCİLİĞİ:

Klinik abortus öngörüsünde 12. ve 14. gün β -hCG değerinin belirleyiciliği bağımsız örneklerde T testi ile değerlendirilmiştir. Embriyo transferi 4. ve 5. gün gerçekleştirilen hastalar ile biyokimyasal abortusu olan sikluslar bu değerlendirmeye alınmamıştır.

Gebeliğin başında tek ve çoğul gebelik tanısı olanlarda serum 12 .ve 14. gün β -hCG değerleri değerlendirilmiş ve gebelikleri abortus ile sonlananlarda bu değer in istatistiksel açıdan anlamlı düşük olduğu saptanmıştır .(Tablo-4).

Tablo-4: Abortus ve devam eden gebeliklerde 12. ve 14. gün β -hCG değerleri

| | Abortus | Devam eden gebelik | <i>p</i> değeri |
|----------------------------|-------------------|--------------------|-----------------|
| 12.gün β -HCG değeri | 147.6 \pm 193.9 | 227. 7 \pm 132,2 | 0.0001 |
| 14.gün β -HCG değeri | 383.7 \pm 493.9 | 571.0 \pm 403.9 | 0.05 |

Multipl gebeliklerde abortus oranları değişebileceğinden ilk trimesterde kese sayısına göre de abortus oranları karşılaştırılmış, tekiz gebeliklerde abortus oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo-5).

Tablo-5: Tekiz ve çoğul gebeliklerde abortus oranı :

| | Tekiz gebelik | İkiz gebelik | Üçüz gebelik | <i>p</i> değeri |
|---------------|---------------|--------------|--------------|-----------------|
| Abortus oranı | % 33.2 | % 9.2 | % 13.0 | 0.0001 |

Düşüğe etki edecek diğer faktorer (kese sayısı, embriyo transfer günü) göz önüne alınarak, klinik abortusu belirlemede erken hCG değerlerinin belirleyici etkisi logistik regresyon analizi yapılarak değerlendirilmiş, klinik abortusu belirlemede sadece 12. gün β -hCG değerinin (OR: 0.996, CI: 0.992-1.0, *p*<0.05) bağımsız değişken olduğu saptanmıştır (Tablo-5).

Tablo-5: Klinik abortusu belirlemede gestasyonel kese sayısı, embriyo transfer günü ve 12. gün β -hCG değerinin logistik regresyon analiz sonucu

| | <i>p</i> değeri | Exp(B) /OR | 95% C.I.for EXP(B) | |
|--|-----------------|------------|--------------------|-------|
| | | | Lower | Upper |
| | | | | |

| | | | | |
|----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Gestasyonel kese sayısı | 0.062 | 0.468 | 0.211 | 1.039 |
| 12.gün β -HCG değeri | 0.031 | 0.996 | 0.992 | 1.000 |
| Embriyo transfer günü | 0.190 | 1.6 | 0.787 | 3.348 |

14. gün β -hCG değerinin (OR: 0.99, CI: 0.99-1.0, $p>0.05$) ve kese sayısının (OR:0.4, CI: 0.12-1.23, $p>0.05$) klinik abortusu belirlemede bağımsız değişkenler olmadığı saptanmıştır (Tablo-6).

Tablo-6: Klinik abortusu belirlemede gestasyonel kese sayısı, embriyo transfer günü ve 14. gün β -hCG değerinin logistik regresyon analiz sonucu

| | <i>p</i> değeri | Exp(B)/OR | 95% C.I.for EXP(B) | |
|----------------------------|-----------------|-----------|--------------------|-------|
| | | | Lower | Upper |
| Gestasyonel kese sayısı | 0.109 | 0.393 | 0.125 | 1.230 |
| 14.gün β -hCG değeri | 0.359 | 0,999 | 0.997 | 1.001 |
| Embriyo transfer günü | 0.303 | 1.798 | 0.589 | 5.486 |

Gebeliğin başında tek kese saptanan hastalar değerlendirildiğinde 12. ve 14. günlerdeki β -hCG değerlerinin abortusu olanlarda istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptanmıştır (Tablo-7).

Tablo-7: Tekiz gebeliklerde (abortus ve devam eden gebeliklerde) 12.ve 14. gün β -hCG değerleri

| | Abortus | Devam eden gebelik | <i>p</i> değeri |
|----------------------------|----------------|--------------------|-----------------|
| 12.gün β -hCG değeri | 103,21±9,23 | 171,41 ± 7,76 | 0,000 |
| 14.gün β -hCG değeri | 258,72 ± 48,88 | 379,53 ± 28,36 | 0,024 |

Tekil gebelerde klinik abortusu belirlemede 12. ve 14. günlerdeki β -hCG değerlerinin belirleyici etkisi değerlendirildiğinde hem 12.gün (OR: 0.99, CI: 0.98-0.99, $p>0.001$) hem de 14.gün β -hCG değerinin (OR: 0.99, CI: 0.99-1.0, $p<0.05$) bağımsız değişkenler olduğu saptanmıştır (Tablo-8 ve 9).

Tablo-8: Tekiz gebelerde klinik abortusu belirlemede embriyo transfer günü ve 12. gün β -hCG değerinin Logistik regresyon analiz sonucu

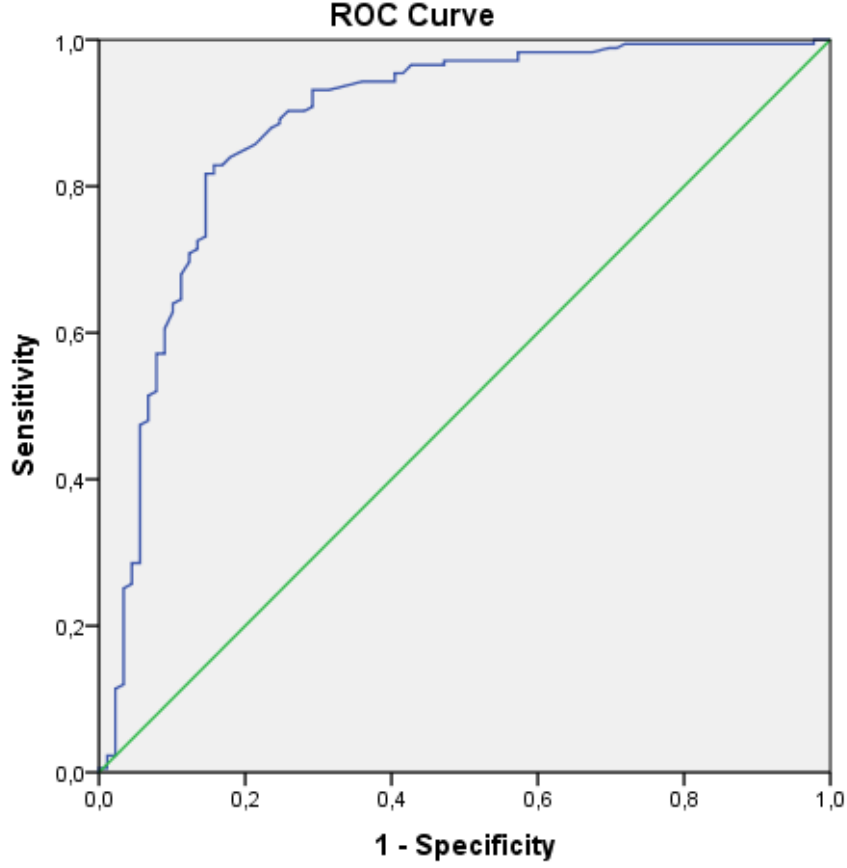
| | <i>p</i> değeri | Exp(B) /OR | 95% C.I.for EXP(B) | |
|----------------------------|-----------------|------------|--------------------|-------|
| | | | Lower | Upper |
| 12.gün β -hCG değeri | 0.0001 | 0.985 | 0.979 | 0.991 |
| Embriyo transfer günü | 0.373 | 1.46 | 0.630 | 3.424 |

Tablo-9: Tekiz gebelerde klinik abortusu belirlemede embriyo transfer günü ve 14. gün β -hCG değerinin Logistik regresyon analiz sonucu

| | <i>p</i> değeri | Exp(B) /OR | 95% C.I.for EXP(B) | |
|----------------------------|-----------------|------------|--------------------|-------|
| | | | Lower | Upper |
| 14.gün β -hCG değeri | 0.026 | 0.997 | 0.994 | 1.000 |
| Embriyo transfer günü | 0.382 | 1.72 | 0.509 | 5.818 |

12. gün β -hCG değerlerine göre ROC analizi oluşturulup AUC hesaplanarak klinik abortusu öngörmede eşik β -hCG değerleri belirlenmiş, tekil ve çoğul gebelikler birlikte hesaba katılarak oluşturulan ROC eğrilerinde AUC; 0.88 , CI; 0.83-0.93 , $p<0.001$ saptanmıştır. Serum β -HCG değeri 75 mIU/ml olarak belirlendiğinde sensitivite % 94.3, spesifisite % 60.7 olarak saptanmıştır(Grafik-8).

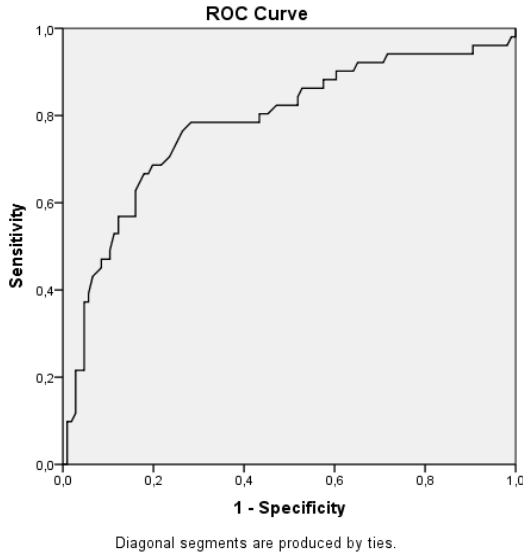
Grafik-8 : Tekil ve çoğul gebeliklerde klinik abortus belirlemede 12. gün β -hCG değerlerine göre ROC analizi eğrisi:



Diagonal segments are produced by ties.

Sadece tekil gebeler için ROC eğrisi oluşturulduğunda AUC; 0,78, CI; 0,69-0,86 , $p < 0,001$ olarak saptanmıştır (Grafik-9). Serum β -hCG değeri 100 mIU/ml olarak belirlendiğinde sensitivite % 80, spesifisite % 67 olarak saptanmıştır.

Grafik-9 : Tekil gebeliklerde klinik abortus belirlemede 12. gün β -hCG değerlerine göre ROC analizi :



4.3. GEÇ GEBELİK KOMPLİKASYONLARININ (PREEKLAMPSİ ve IUGG) ÖNGÖRÜSÜNDE 12.VE 14. GÜN β -HCG DEĞERİNİN BELİRLEYİCİLİĞİ

Çalışma grubunu oluşturan toplam 260 doğumla sonuçlanan gebeliğin 47 'sinde (% 19) preklampsi tanısı olduğu saptanmıştır. Gebeliğin başında tekil ve çoğul gebelik tanısı alan tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde gebeliğin ilerleyen dönemlerinde preklampsi gelişen hastalarda ET sonrası 12. ve 14. gün serum β -hCG değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu bulunmuştur (Tablo-10).

Tablo-10: Preeklampsi tanısı alan ve almayan gebeliklerde 12.ve14. gün β -hCG değerleri

| | Preeklampsi gelişen gebeler | Normal gebeler | <i>p</i> değeri |
|----------------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------|
| 12.gün β -hCG değeri | 191.6 \pm 139.0 | 252.9 \pm 164.6 | 0.044 |
| 14.gün β -hCG değeri | 388.2 \pm 269.3 | 628.7 \pm 448.8 | 0.036 |

Logistik regresyon analizi yapılarak, preeklampsiye etki edecek diğer faktörler (kese sayısı, embriyo transfer günü, anne yaşı) göz önüne alınarak tüm gebelerde preeklampsiyi öngörmeye 12. ve 14. günlerdeki β -hCG değerlerinin belirleyici etkisi değerlendirilmiştir. Hem 12.gün (OR: 1.00, CI: 1.00-1.01, $p>0.001$) hem de 14.gün β -hCG değerinin (OR: 1.00, CI: 1.00 -1.006, $p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bağımsız değişkenler olduğu saptanmıştır(Tablo-11 ve 12).

Tablo-11: Preeklampsiyi belirlemede gestasyonel kese sayısı, embriyo transfer günü, anne yaşı ve 12. gün β -hCG değerinin Logistik regresyon analiz sonucu

| | <i>p</i> değeri | Exp (B) /OR | 95% C.I.for EXP(B) | |
|--|-----------------|--------------|--------------------|--------------|
| | | | Lower | Upper |
| Gestasyonel kese sayısı | 0.013 | 0.362 | 0.162 | 0.806 |
| 12.gün β -hCG değeri | 0.009 | 1.006 | 1.002 | 1.001 |
| Embriyo transfer günü | 0.463 | 1.357 | 0.600 | 3.066 |
| Kadın yaşı | 0.015 | 0.908 | 0.841 | 0.981 |

Tablo-12: Preeklampsiyi belirlemede gestasyonel kese sayısı, embriyo transfer günü, anne yaşı ve 14. gün β -hCG değerinin Logistik regresyon analiz sonucu

| | <i>p</i> değeri | Exp(B) /OR | 95% C.I.for EXP(B) | |
|--|-----------------|--------------|--------------------|--------------|
| | | | Lower | Upper |
| Gestasyonel kese sayısı | 0.147 | 0.430 | 0.137 | 1.347 |
| 14.gün β -hCG değeri | 0.044 | 1.003 | 1.00 | 1.006 |
| Embriyo transfer günü | 0.054 | 3.228 | 0.979 | 10.65 |
| Kadın yaşı | 0.019 | 0.870 | 0.774 | 0.978 |

Gebeliğin başında tek gebelik tanısı alanlarda serum 12. ve 14. gün β -HCG değerleri değerlendirildiğinde gebeliğin ilerleyen dönemlerinde preeklampsi gelişen hastalarda ET sonrası 12. ve 14. gün serum β -hCG değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptanmıştır (Tablo-10).

Tablo-13: Tekil gebelerde, preeklampsi tanısı alan ve almayanlarda 12.ve 14. gün B-hCG değerlerinin karşılaştırması

| | Preeklampsili gebeler | Normal gebeler | <i>p</i> değeri |
|----------------------------|-----------------------|-------------------|-----------------|
| 12.gün β hCG değeri | 117.8 \pm 51.0 | 183.9 \pm 77.6 | 0.001 |
| 14.gün β -hCG değeri | 239.5 \pm 159.3 | 411.4 \pm 206.5 | 0.017 |

Tekil gebelerde preeklampsiyi belirlemede 12. ve 14. günlerdeki β -hCG değerlerinin belirleyici etkisi değerlendirildiğinde hem 12.gün (OR: 1.01, CI: 1.00-1.03, $p \geq 0.001$) hem de 14.gün β -hCG değerinin (OR:1.00, CI: 1.00-1.02 , $p < 0.05$) bağımsız değişkenler olduğu saptanmıştır (Tablo-14 ve 15).

Tablo-14: Tekil gebelerde preeklampsiyi belirlemede , embriyo transfer günü, anne yaşı ve 12 . gün β -hCG değerinin Logistik regresyon analiz sonucu

| | <i>p</i> değeri | Exp(B) /OR | 95% C.I.for EXP(B) | |
|----------------------------|-----------------|------------|--------------------|-------|
| | | | Lower | Upper |
| 12.gün β -hCG değeri | 0.001 | 1.018 | 1.007 | 1.029 |
| Embriyo transfer günü | 0.506 | 0.654 | 0.187 | 2.284 |
| Anne yaşı | 0.077 | 0.905 | 0.811 | 1.011 |

Tablo-15: Tekil gebelerde preeklampsiyi belirlemede, embriyo transfer günü, anne yaşı ve 14 . gün β -hCG değerinin Logistik regresyon analiz sonucu

| | <i>p</i> değeri | Exp(B) /OR | 95% C.I.for EXP(B) | |
|----------------------------|-----------------|------------|--------------------|-------|
| | | | Lower | Upper |
| 14.gün β -hCG değeri | 0.036 | 1.006 | 1.006 | 1.021 |
| Embriyo transfer günü | 0.235 | 1.570 | 0.980 | 1.256 |
| Anne yaşı | 0.377 | 0.941 | 0.812 | 1.015 |

Çalışma grubunu oluşturan toplam 412 gebeliğin 165'i tekil doğumla sonuçlanmış ve bunların 19'unda hafif IUGG (<%10 persentil) ve 1'inde şiddetli IUGG (<%3 persentil) saptanmıştır. Gebeliğin başında tek gebelik tanısı alan ve gebeliğin ilerleyen dönemlerinde IUGG gelişen hastaların 12. ve 14. gün serum β -hCG değerleri IUGG gelişmeyen hastaların aynı gün değerleri ile kıyaslandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo-16).

Tablo-16: IUGG tanısı alan ve almayan tekil gebeliklerde 12.ve14. gün β -hCG değerleri:

| | IUGG var | IUGG yok | <i>p</i> değeri |
|----------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| 12.gün β -hCG değeri | 196.1 \pm 102.9 | 191.7 \pm 99,2 | 0.12 |
| 14.gün β -hCG değeri | 425.7 \pm 485.9 | 400.7 \pm 211.9 | 0.19 |

5.TARTIŞMA

Gebeliğin çok erken döneminde (implantasyondan 6-8 gün sonra) serum hCG konsantrasyonunun düşük olması implantasyonun ve takip eden plasental gelişimin bozulması ile ilişkili olabilir. Bu nedenle erken gebelikte (implantasyondan 6-8 gün sonra) düşük serum β -hCG değeri, implantasyon ve plasental gelişimde bozulmanın sonucu olarak ilerleyen gebelikte abortus, şiddetli preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği (IUGG) ile ilişkili olabilir [1-3].

HCG trofoblast hücrelerinden sentezlendiğinden, erken gebelik dönemlerindeki düşük hCG konsantrasyonu implantasyonun yetersizliğini gösterebilir [77-79]. HCG trofoblast invazyonunu ve plasental gelişimi stimüle eder [6, 80, 81]. Bu nedenle gebeliğin erken dönemindeki hCG konsantrasyonlarının trofoblast hücre sayısı ve fonksiyonuyla ilişkili olabilir. Maternal faktörlere bağlı implantasyonun gecikmesi de gebeliğin çok erken dönemlerinde düşük hCG konsantrasyonunun bir diğer nedeni olabilir [82], ancak gecikmiş implantasyonun ilerleyen dönemde preeklampsiyle ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir.

Bizim çalışmamızda serum 12 .ve 14. gün β -hCG değerleri gebelikleri abortus ile sonlananlarda istatistiksel açıdan anlamlı düşük olduğunu; düşüğe etki edecek diğer faktörler de (kese sayısı, embriyo transfer günü) göz önüne alınarak, değerlendirildiğinde ise sadece 12. gün β -hCG değerinin bağımsız değişken olduğunu (OR: 0.996, CI: 0.992-1.0,

$p < 0.05$) belirledik. Ayrıca çalışmamızda 12. gün β -hCG değerlerine göre ROC analizi oluşturulup, AUC hesaplanarak klinik abortusu öngörmeye eşik β -hCG değerlerini de analiz ettik. Tekil ve çoğul gebelikler birlikte hesaba katılarak oluşturulan ROC eğrilerinde AUC; 0.88, CI; 0.83-0.93, $p < 0.001$ olarak. serum β -hCG değeri 75 mIU/ml olarak belirlendiğinde sensitiviteni % 94.3, spesifisiteni ise % 60.7 olarak analiz ettik. Sadece tekil gebeler için ROC eğrisi oluşturulduğunda AUC; 0.78, CI; 0.69-0.86, $p < 0.001$ olarak, klinik abortusu öngörmeye serum β -hCG değeri 100 mIU/ml olarak belirlendiğinde sensitivite % 80; spesifisite % 67 olarak belirledik.

Gebeliğin erken dönemlerindeki düşük hCG konsantrasyonlarının sonraki dönemde abortus ile ilişkili olabileceğine dair çalışmalar literatürde daha fazla bulunmaktadır [83-86]

IVF tedavisinde embriyo transferi sonrası 12. gün serum hCG değeri ile gebelik sonucu arasında ilişkinin araştırılmasına yönelik retrospektif bir çalışmada (2002) tekil viable gebelerde 12.gün serum hCG değeri ortalama 126 IU/L, nonviable gebelerde 31 IU/L ($P < 0.0001$); çoğul viable gebelerde 201 IU/L ($P < 0.0001$), nonviable gebelerde serum hCG eşik değeri 76 IU/L ölçülmüş ve sonuç olarak embriyo transferi sonrası 12.gün serum hCG değeri ile canlı gebelik prognozunu gösterebileceği bildirilmiştir [85].

Urbancsek ve arkadaşları tarafından IVF tedavisi sonrası serum hCG değeri ile ileri gebelik sonuçları arasında ilişkinin araştırılmasına yönelik retrospektif başka bir çalışmada devam etmekte olan gebelik için serum β -hCG eşik değeri 50 IU/L, çoğul gebelik için ise 135 IU/L olarak ölçülmüştür. Bu çalışmada da IVF sonrası erken serum β -hCG değeri gebeliğin devamı ve çoğul gebelik için prediktif olabileceği gösterilmiştir [86].

Porat ve arkadaşları tarafından IVF tedavisi sonrası 13.gün serum β -hCG değeri ile ileri gebelik sonuçları arasında ilişkinin araştırılmasına yönelik bir çalışmada. IVF sonrası 13.gün β -hCG değeri pozitif olan 533 hastayı iki grupta incelenmiştir. β -hCG değeri > 150 mIU/mL olan çalışma grubu (252 hasta) ve β -hCG değeri < 150 mIU/mL olan kontrol grubu gebelik sonuçları karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak çalışma grubunda devam eden gebelik %64,8, kontrol grupta ise %22,2 olarak belirlenmiştir. Devam eden gebeliklerde ise preterm doğum ve IUGG arasında anlamlı fark bulunamamıştır [93].

Chi ve arkadaşları tarafından IVF tedavisi sonrası erken serum β -hCG değeri ile ileri gebelik sonuçları arasında ilişkinin araştırılmasına yönelik retrospektif bir çalışmada ET sonrası 14.ve 21 gün β -hCG oranı viable ve nonviable gebelerde kıyaslanmıştır. Sonuç olarak

14. ve 21 gün β -hCG oranı viable gebelerde 15.86 nonviable gebelerde 5.27 olarak belirlenmiştir ($P < 0.0001$) [94].

Wu G ve arkadaşları tarafından embriyo transferi sonrası 12. gün serum HCG değeri ile gebelik sonucu arasında ilişkinin araştırılmasına yönelik retrospektif bir çalışmada (2014) viable çoğul gebelerde 12.gün serum hCG cut-off değeri 289 IU/L (sensitivity 69.0%, specificity 74.5%), ektopik gebelerde 91 IU/L (sensitivity 82.7%, specificity 71.1%), nonviable gebelerde serum hCG eşik değeri 143 IU/L ölçülmüş ve sonuç olarak embriyo transferi sonrası 12.gün serum hCG değeri canlı gebelik prognozunu gösterebileceği bildirilmiştir [95].

Lambers ve arkadaşları tarafından IVF tedavisi sonrası gebelik oluşan hastalarda OPU sonrası 14.15.ve 16. gün serum β -hCG değeri ile viable ve nonviable gebelik sonuçları arasında ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada ROC analizi ile OPU sonrası 14.15.ve 16. gün serum β -hCG değerinin viable gebelikler için cut-off değeri uygun olarak 76 IU/L; 142 IU/L and 223 IU/L olarak belirlenmiştir[96].

Daha önceki bazı çalışmalarda ilk trimesterin son dönemlerinde hCG konsantrasyonu düşüklüğünün, preeklampsi riskindeki artışla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür ancak bu çalışmalarda plasental gelişimin ilk evresindeki hCG konsantrasyonları değerlendirilmemiştir[7] .

Bizim çalışmamızda implantasyon sonrası erken gebelik dönemine tekil ve çoğul gebelik tanısı alan tüm hastalar birlikte veya ayrı ayrı değerlendirildiğinde; gebeliğin ilerleyen dönemlerinde preeklampsi gelişen hastalarda ET sonrası 12. ve 14. gün serum β -hCG değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğunu(preeklampsi: 191.6 ± 139.0 IU/L normal gebeler 252.9 ± 164.6 IU/L; p değeri - 0.044) tesbit ettik. Logistik regresyon analizi yapılarak, preeklampsiye etki edecek diğer faktörler (kese sayısı, embriyo transfer günü, anne yaşı) göz önüne alınarak tüm gebelerde preeklampsiyi öngörmede 12. ve 14. günlerdeki β -hCG değerlerinin belirleyici etkisi değerlendirildiğinde; hem 12 hem de 14 gün β -hCG değerlerinin bağımsız değişkenler olarak preeklampsi gelişme riskini belirleyebileceği tespit ettik. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, gebeliğin çok erken dönemindeki hCG konsantrasyonlarının daha sonraki dönemdeki preeklampsi riskiyle ilişkili olabileceği yönünde kanıt sunan ikinci çalışmadır.

| | Preeklampsi gelişen gebeler | Normal gebeler | <i>p</i> değeri |
|----------------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------|
| 12.gün β -hCG değeri | 191.6 \pm 139.0 | 252.9 \pm 164.6 | 0.044 |
| 14.gün β -hCG değeri | 388.2 \pm 269.3 | 628.7 \pm 448.8 | 0.036 |

İlk çalışma prospektif olarak 2014 tarihinde Asvold B.O. ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmada erken gebelikte serum hCG konsantrasyonları ile preeklampsi arasında doza bağımlı, zıt bir ilişki mevcut olup; hCG seviyesi ≥ 150 IU/l olan kadınlarla kıyaslandığında HCG seviyesi < 50 IU/l olan kadınların preeklampsi riski iki kat daha fazla bulunmuştur. Bu zıt ilişki, şiddetli preeklampsiyle sınırlı olup hCG seviyesi < 50 IU/l olan kadınlar, hCG seviyesi ≥ 150 IU/l olan kadınlara göre şiddetli preeklampsi yönünden dört kat daha fazla riskli olarak raporlanmıştır. Hafif preeklampsiye ilişkin bir bağlantı bulunamamıştır. Aynı çalışmada preeklampsi olmayan gebelerle yapılan farklı bir analizde hCG konsantrasyonlarının gestasyonel hipertansiyon, preterm doğum veya SGA doğum ile ilişkisi olup olmadığı incelenmiş ancak anlamlı sonuç bulunamamıştır [3].

Serum β -hCG ölçümleri ile preeklampsi gelişme riskinin gebeliğin diğer dönemlerinde karşılaştıran çalışmalar da mevcuttur. Silvana ve arkadaşları tarafından 1. trimester serum PAPP-A ve β -hCG değeri ile ileri gebelik sonuçları (IUGG,preterm doğum, preeklampsi) arasında ilişkinin araştırılmasına yönelik yaptıkları çalışmada; gebeliğin ilerleyen dönemlerinde preeklampsi gelişen hastalarda 1. trimester serum β –hCG değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu tesbit edilmiştir. Ayrıca çalışmada preklampsi tanısı olmayıp, IUGG tanısı olan hastalar, normal doğum kilosunu olan hastalarla kıyaslandığında serum β –hCG arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır [7].

Yapılan bazı çalışmalarda IUGG ve preeklampsi gelişen hastaların gebeliğin erken değil, geç döneminde (gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterindeki) tam tersi yüksek serum hCG konsantrasyonları tesbit edilmiştir. Bu hastalarda geç dönem yüksek serum hCG konsantrasyonunun nedeni fetoplazental hipoksi sonucunda kompensatuar anjiojenik yanıt ile ilişkilendirilmiştir [87] [88].

Keikkala ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (2014) 14. ve 17. haftada ölçülen serum hiperglikozile hCG değeri ile ileri gebelikte preeklampsi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Preeklampsi hasta grubu ile kontrol grubu değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır[8].

Keikkala ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada (2013) ise 8. ve 13. haftalar da ölçülen serum hiperglikozile hCG değeri ile ileri gebelikte preeklampsi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Preeklampsi hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında gebeliğin ilerleyen dönemlerinde preeklampsi gelişen hastalarda hiperglikozile hCG değerleri anlamlı olarak düşük olduğu belirlenmiştir. Bu çalışma sonucu hiperglikozile HCG'nin ilk trimesterde endometrial trofoblast invazyonunu stimüle edebileceği; düşük hiperglikozile hCG'nin ise ileri gebelikte anormal trofoblastik invazyona ve preeklampsi gelişmesine neden olabileceği düşünülmektedir [9].

Bizim çalışmada, farklı bir analizde β -hCG konsantrasyonların IUGG doğum ile ilişkisi olup olmadığını inceledik, IUGG gelişen hastaların 12. ve 14. gün serum β -hCG değerleri IUGG gelişmeyen hastaların aynı gün değerleri ile kıyasladığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Bunun nedenini IUGG olan hasta sayısının azlığı olabilir (çalışma grubunu oluşturan toplam 412 gebeliğin 165'i tekil doğumla sonuçlanmış ve bunların 19'unda hafif IUGG (<%10 persentil) ve 1'inde şiddetli IUGG (<%3 persentil) saptanmıştır

Khong ve ark. yaptıkları çalışmada, intrauterin gelişme geriliği olgularında spiral arterlerin bir kısmında boylu boyunca hem desidua hem de miyometriyal tabakalarda trofoblastik invazyonun oluşmadığını gösterdiler [71]. Olofsson ve ark. intrauterin gelişme geriliği olgularında sadece maternal hipertansiyon varlığında plasentasyon bozukluğu saptamışlardır (intrauterin gelişme geriliği grubunu oluşturan hastaların bir kısmında plasenta yatak biyopsisinde normal gebelikteki fizyolojik değişikliklerin olduğunu gözlemlemiştir[56]. Daha önceki çalışmalarda da IUGG 'de plasenta yatağındaki tüm spiral arterlerde patolojik değişikliklerin oluşmadığı ve aynı hastada bazı spiral arterlerde fizyolojik değişiklik mevcutken diğerlerinde patolojik değişikliklerin olabileceği bildirilmiştir[56, 57, 71].

Yukarıda belirtilen çalışmalar sonucunda intrauterin gelişme kısıtlılığı etiopatogenezinde de preeklampside olduğu gibi trofoblastik gelişme ve invazyon bozukluğunun rol aldığı düşünülmektedir, bu nedenle düşük serum β -hCG değeri, ilerleyen gebelikte intrauterin gelişme geriliği (IUGG) ile ilişkili olabileceği hipotezi öne sürülmektedir. Ancak 2014 tarihinde Asvold B.O. ve arkadaşları tarafından yayımlanan bizimle benzer özellikler gösteren tek çalışmada preeklampsi tanısı almayıp IUGG tanısı olan hastalarda erken serum β -hCG arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır [3].

Preeklampsinin klinik prezentasyonu, hafif preeklampsiden şiddetli preeklampsi ve fetal gelişme geriliğiyle birlikte seyreden preeklampsiye kadar değişebilir [89]. Preeklampsi birçok nedenden kaynaklanabilir fakat bozulmuş plasental gelişim preeklampsinin şiddetli formları –nın patogeneğinde daha fazla öneme sahiptir [3]. Bizim çalışmamızda ise şiddetli ve mild preeklampsi gelişen hastalarda ET sonrası 12. ve 14.gün serum β –hCG değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Bunun nedenini şiddetli preeklampsi vakalarımızın az olması, ayrıca şiddetli ve mild preeklampsi ayrımında objektif tanı kriterlerimizin yetersiz olması ile ilişkilendirdik.

Çalışmamızın bir diğer önemli özelliği ise çalışma döneminde tek bir laboratuvar kullanılması ve bu nedenle hCG ölçümlerinde çok ufak varyasyonlar gözlenmesidir. Bu çalışmada kullanılan immunoassay, gebeliğin çok erken dönemlerinde maternal serumdaki hCG'yi saptamaktadır. Taze embriyo transferi yapılan tüm kadınlara, oosit matürasyonu için 5000-10000 IU hCG uygulaması yapılmaktadır. Bu exojen hCG kan örneklemeinin yapıldığı güne kadar kandan kaybolduğundan 12-14. Gün elde edilen serum β -hCG değerlerini etkilemez [91]

IVF hastalarında β –hCG değeri ile abortus ve preeklampsi arasında ilişkinin benzerinin spontan gebeliklerde olabilir. Ancak spontan gebeliklerde konsepsiyondan kısa bir süre sonra, belirli bir günde, standart HCG ölçümü yapmak zordur. In vitro fertilizasyon (IVF) sikluslarında ise yumurta toplanma sonrası 12. ve 14. günler gebeliğin tespiti için rutin olarak ölçülür. Bu nedenle biz çalışmamıza IVF tedavisi sonrası gebe kalan hasta popülasyonunu dahil ettik. Ancak spontan gebeliklerle kıyaslandığında preeklampsi mutlak riski IVF gebeliklerinde daha yüksek olabilir [92] , bizim çalışma popülasyonumuzdaki toplam risk (% 19) aynı zaman dilimindeki Türkiye toplam preeklampsi riskinden (yaklaşık % 11) fazladır. Bu nedenle bu bulguların yine de spontan gebeliklerde de benzer bulunacağını söylemek için çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak bizim bulgularımız implantasyon sonrası erken maternal hCG konsantrasyonlarının, ileri gebelikte abortus ve preeklampsi riskini belirlemede faydalı olabileceğini göstermektedir. Bulgularımız preeklampsinin altta yatan nedeninin gebeliğin çok erken döneminde plasental gelişimin bozulması olduğu hipotezini desteklemektedir.

ÖZET

Amaç: HCG sinsityal trofoblastlardan sentezlendiğinden erken gebelikte düşük serum düzeyleri bozulmuş trofoblast proliferasyonu, invazyonu ve fonksiyonu ile ilişkili olabilir. Bu nedenle erken gebelikte düşük serum β -hCG değeri ileri gebelikte abortus , preeklampsi ve IUGG hastalığı ve bu hastalığın şiddeti açısından prediktif olabilir. Bizim çalışmamızın amacı tüp bebek tedavisi sonrası gebe kalan hastalarda; erken dönemde abortuslar, geç dönemde ise preeklampsi, IUGG ile erken (embriyo transferinden 12-14 gün sonra) serum β -hCG değeri arasında ilişkiyi araştırmaktır.

Tasarım: Retrospektif vaka-kontrol çalışması.

Malzemeler ve yöntemler: Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tüp Bebek Merkezi'nde 2005-2012 yılları arasında IVF sonrası gebe kalan hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmadır. Bu çalışmada 2005-2012 yılları arasında 391 hastaya ait 412 gebelik siklusuna ait veriler değerlendirildi . IVF sonrası gebeler abortus ile sonuçlanan ve devam eden gebeler grubu olarak düzenlendi ve her 2 grupta embriyo transferinden 12 veya 14 gün sonra ölçülen ilk β -hCG ortalama değerleri kıyaslandı. Doğumla sonuçlanan gebelikler preeklampsi gelişen ve gelişmeyen şeklinde 2 çalışma grubuna ayrıldı. Bu iki grupta da embriyo transferinden 12 veya 14 gün sonra ölçülen ilk β -hCG ortalama değerleri kıyaslandı. Tekiz doğum yapan olgular IUGG gelişen ve gelişmeyen şeklinde tekrar iki çalışma grubuna ayrıldı ve embriyo transferinden 12 veya 14 gün sonra ölçülen ilk β -hCG ortalama değerleri kıyaslandı.

Sonuç: Çalışmanı oluşturan toplam 412 gebeliğin 63'ü (%15.29) biyokimyasal gebelik, 89'u (%21.60) klinik abortus, ve 260'ı (% 63.11) doğum ile sonuçlanmıştır. Serum 12 .ve 14. gün β -hCG değerleri değerlendirildiğinde ve gebelikleri abortus ile sonlananlarda bu değerlerin istatistiksel açıdan anlamlı düşük olduğu ($147,6 \pm 193,9$ IU/l ve $383,7 \pm 493,9$ IU/l), devam eden gebeliklerde ise yüksek olduğu ($227,7 \pm 132,2$ and $571,0 \pm 403,9$ IU/l) ($p=0.001$ ve $p=0.05$) saptandı. . Ayrıca çalışmada 12. gün β -hCG değerlerine göre ROC analizi oluşturulup, AUC hesaplanarak klinik abortusu öngörmede eşik β -hCG değerlerini de analiz ettik . Tekil ve çoğul gebelikler birlikte hesaba katılarak oluşturulan ROC eğrilerinde AUC; 0.88 , CI; 0.83-0.93 , $p<0.001$ olarak. serum β -hCG değeri 75 mIU/ml olarak belirlendiğinde sensitiviteni % 94.3, spesifisiteni ise % 60.7 olarak analiz edildi. Sadece tekil gebeler için ROC eğrisi oluşturulduğunda AUC; 0.78, CI; 0.69-0.86 , $p<0.001$ olarak , klinik abortusu

öngörmede serum β -hCG değeri 100 mIU/ml olarak belirlendiğinde sensitivite % 80; spesifisite % 67 olarak belirlendi.

Çalışma grubunu oluşturan toplam 260 doğumla sonuçlanan gebeliğin 47 'sinde (%19) preeklampsi tanısı olduğu saptandı. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde preeklampsi gelişen hastalarda ET sonrası 12. ve 14. gün serum β -hCG değerlerinin ($196,6 \pm 139,0$ IU/l ve $388,2 \pm 269,3$ IU/l) kontrol grubu ($252,1 \pm 164,6$ ve $628,7 \pm 448,8$ IU/l) ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu bulundu. Gebeliğin başında tek gebelik tanısı alan ve gebeliğin ilerleyen dönemlerinde IUGG gelişen hastaların 12. ve 14. gün serum β -hCG değerleri IUGG gelişmeyen hastaların aynı gün değerleri ile kıyaslandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Gebeliğin erken dönemlerindeki maternal hCG konsantrasyonları, ileri gebelikte abortus ve preeklampsi değerlendirmesi için prediktif olabilir. Bulgularımız preeklampsinin altta yatan nedeninin gebeliğin çok erken döneminde plasental gelişimin bozulması olduğu hipotezini desteklemektedir.

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN INITIAL HCG LEVELS AND EARLY OR LATE PREGNANCY COMPLICATIONS IN PREGNANCIES FOLLOWING IN VITRO FERTILIZATION

Objective: To evaluate whether initial levels of hCG in pregnant patients after an IVF-ICSI cycle is related with abortion and development of preeclampsia and IUGG.

Design: Retrospective case-control study.

Materials and Methods: IVF and obstetric records of 412 patients who had a pregnancy after an IVF from 2005 to 2012 were evaluated. Serum β -hCG levels on day 12 and 14 after embryo transfer were compared between patients who were treated with IVF and had a pregnancy that was complicated with abortion or not. Serum β -hCG levels on day 12 and 14 after embryo transfer were also compared between patients who had a birth that was complicated with preeclampsia or IUGG or not.

Results: A total number 412 pregnancy patients (260 births) were included into the analysis. 89 (%21.60) patients had abortion and 47 (%19) patients had preeclampsia. In patients day 12 and day 14 hCG levels were measured and included to the study. Demographic data of patients were comparable between each group. Day 12 and day 14 β -hCG values were significantly lower in abortion group ($147,6 \pm 193,9$ IU/l and $383.7 \pm 493,9$ IU/l, respectively) as compared to control group ($227,7 \pm 132,2$ and $571.0 \pm 403,9$ IU/l, respectively) ($p=0.001$ and $p=0.05$, respectively). Day 12 and day 14 β -hCG values also were significantly lower in preeclampsia group ($196,6 \pm 139,0$ IU/l and $388.2 \pm 269,3$ IU/l, respectively) as compared to control group ($252,1 \pm 164,6$ and $628.7 \pm 448,8$ IU/l, respectively) ($p=0.04$ and $p=0.03$, respectively). But day 12 and day β -hCG values were not significantly different in IUGG group compared to control group.

Conclusions: Initial plasma levels of hCG were inversely correlated with abortion and development of preeclampsia in pregnancies following embryo transfer. Our results support the theory of impaired invasion of trophoblasts and abnormal placentation in the main pathophysiology of preeclampsia.

KAYNAKLAR

1. Shapiro B.S., Daneshmand T., Restrepo H. et al. *Serum HCG measured in the peri-implantation period predicts IVF cycle outcomes*. Reproductive biomedicine online, 2012. **25**(3): p. 248-
2. Ertzeid G., Tanbo, T., Dale, P. O. et al. *Human chorionic gonadotropin levels in successful implantations after assisted reproduction techniques*. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology, 2000. **14**(4): p. 258-263.
3. Asvold B.O., Vatten, L. J., Tanbo, T. G. et al. *Concentrations of human chorionic gonadotrophin in very early pregnancy and subsequent pre-eclampsia: a cohort study*. Human reproduction (Oxford, England), 2014. **29**(6): p. 1153-1160.
4. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyssen L. et al. *The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation*. American journal of obstetrics and gynecology, 2011. **204**(3): p. 193-201.
5. Herr F., Baal N., Reisinger K. et al., *HCG in the regulation of placental angiogenesis. Results of an in vitro study*. Placenta, 2007. **28 Suppl A**: p. 93.
6. Licht P., Fluhr H., Neuwinger J. et al., *Is human chorionic gonadotropin directly involved in the regulation of human implantation?* Molecular and cellular endocrinology, 2007. **269**(1-2): p. 85-92.
7. Canini S., Prefumo F., Pastorino D. et al., *Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A*. Fertility and sterility, 2008. **89**(1): p. 174-178.
8. Keikkala E., Ranta J. K., Vuorela P. et al., *Serum hyperglycosylated human chorionic gonadotrophin at 14-17 weeks of gestation does not predict preeclampsia*. Prenatal diagnosis, 2014. **34**(7): p. 699-705.
9. Keikkala E., Vuorela P., Laivuori H. et al., *First trimester hyperglycosylated human chorionic gonadotrophin in serum - a marker of early-onset preeclampsia*. Placenta, 2013. **34**(11): p. 1059-1065.
10. Galan HI, H.J.C., W. Lippincott, and Wilkins, . *Intrauterine growth restriction*. In: Scott JR, Ed. *Danforth's Obstetrics and Gynecology. 9th Ed., Philadelphia*. . Intrauterine growth restriction. In: Scott JR, Ed. *Danforth's Obstetrics and Gynecology. 9th Ed., Philadelphia*.
11. Wells, M., *The pathology of gestational trophoblastic disease: recent advances*. Pathology, 2007. **39**(1): p. 88-96.
12. Cramer, Walker A. M., Schiff I. D.W., A.M. Walker, and I. Schiff, *Statistical methods in evaluating the outcome of infertility therapy*. Fertility and sterility, 1979. **32**(1): p. 80-86.
13. Mosher W.D. and W.F. Pratt, *Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends*. Fertility and sterility, 1991. **56**(2): p. 192-193.
14. Soules M.R., *Prevention of infertility*. Fertility and sterility, 1988. **49**(4): p. 582-584.
15. Wright V.C., Chang J., Garyet et al., *Assisted reproductive technology surveillance - United States, 2004*. Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, D.C. : 2002), 2007. **56**(6): p. 1-22.
16. Sunderam S., Kissin D. M., Crawford S. B. et al., *Assisted reproductive technology surveillance-- United States, 2011*. Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, D.C. : 2002), 2014. **63**(10): p. 1-28.
17. Gürgan T., Ranta J. K., Vuorela P. et al., *Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 to predict ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization using a flare-up protocol*. Fertility and sterility, 1997. **68**(3): p. 483-487.
18. *SPEROFF KLİNİK JİNEKOLOJİK ENDOKRİNOLOJİ VE İNFERTİLİTE TÜRKÇE*. SPEROFF KLİNİK JİNEKOLOJİK ENDOKRİNOLOJİ VE İNFERTİLİTE TÜRKÇE.(8.baskı.KOH protokölli)

19. Donderwinkel P.F., Wolters V. M., Simons A. H. et al., *Treatment of patients with long-standing unexplained subfertility with in vitro fertilization*. *Fertility and sterility*, 2000. **73**(2): p. 334-337.
20. Muasher S.J., Oehninger S., Simonetti S. et al., *The value of basal and/or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome*. *Fertility and sterility*, 1988. **50**(2): p. 298-307.
21. Merviel P., Cabry-Goubet R., Ourdel E. et al., *Comparative prospective study of 2 ovarian stimulation protocols in poor responders: effect on implantation rate and ongoing pregnancy*. *Reproductive health*, 2015. **12**(1): p. 52.
22. Allen V.M., Wilson R. D., Cheung, A. et al., *Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology*. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada : JOGC*, 2006. **28**(3): p. 220-250.
23. Atlanta G.A., *Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine 2012 assisted reproductive technology success rates*. U.S. Department of health and human services. *Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine 2012 assisted reproductive technology success rates*. U.S. Department of health and human services.
24. Hum Reprod M. and J. Epub, *Assisted reproductive technology in Europe, 2000. Results generated from European registers by ESHRE*. Nyboe Andersen A, Gianaroli L, Nygren KG; *European IVF-monitoring programme; European Society of Human Reproduction and Embryology*. Assisted reproductive technology in Europe, 2000. Results generated from European registers by ESHRE. Nyboe Andersen A, Gianaroli L, Nygren KG; *European IVF-monitoring programme; European Society of Human Reproduction and Embryology*.
25. Williams 24 .ingilizce baskı, *Preterm labor*.chapter 42, sayfa 831.
26. Williams 24 .ingilizce baskı, *Fetal-Growth Disorders*. chapter 44 ,sayfa 872
27. Bergh T., Ericson, A., Hillensjö T. et al., *Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study*. *Lancet*, 1999. **354**(9190): p. 1579-1585.
28. Westergaard H.B., Johansen A. M., Erb K. et al., *Danish National In-Vitro Fertilization Registry 1994 and 1995: a controlled study of births, malformations and cytogenetic findings*. *Human reproduction (Oxford, England)*, 1999. **14**(7): p. 1896-1902.
29. Buitendijk S.E., *Children after in vitro fertilization. An overview of the literature*. *International journal of technology assessment in health care*, 1999. **15**(1): p. 52-65.
30. Perri T., Chen R., Yoeli R. et al., *Are singleton assisted reproductive technology pregnancies at risk of prematurity?* *Journal of assisted reproduction and genetics*, 2001. **18**(5): p. 245-249.
31. Schieve L.A., Ferre C., Peterson H. B. et al., *Perinatal outcome among singleton infants conceived through assisted reproductive technology in the United States*. *Obstetrics and gynecology*, 2004. **103**(6): p. 1144-1153.
32. Schieve L.A., Meikle S. F., Ferre C. et al., *Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology*. *The New England journal of medicine*, 2002. **346**(10): p. 731-737.
33. Cetin I., V. Cozzi, and P. Antonazzo, *Fetal development after assisted reproduction--a review*. *Placenta*, 2003. **24 Suppl B**: p. 13.
34. Williams 24 .ingilizce baskı, *Ectopic Pregnancy*.chapter19. ,sayfa 377
35. Braude, P. and P. Rowell, *Assisted conception. III--problems with assisted conception*. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2003. **327**(7420): p. 920-923.
36. Fernandez, H., J. Coste, and N. Job-Spira, *Controlled ovarian hyperstimulation as a risk factor for ectopic pregnancy*. *Obstetrics and gynecology*, 1991. **78**(4): p. 656-659.
37. Williams 24 .ingilizce baskı, *Abortus*. .chapter 19.
38. Boivin, J.F., *Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis*. *Occupational and environmental medicine*, 1997. **54**(8): p. 541-548.

39. Klebanoff M.A., Levine R. J. DerSimonian R. et al., *Maternal serum paraxanthine, a caffeine metabolite, and the risk of spontaneous abortion*. The New England journal of medicine, 1999. **341**(22): p. 1639-1644.
40. Al-Allawi N.A., Shamdeen M.Y., Mohammed Q. O. et al., *Activated protein C resistance and antiphospholipid antibodies in recurrent fetal loss: experience of a single referral center in northern iraq*. Indian journal of hematology & blood transfusion : an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion, 2014. **30**(4): p. 364-369.
41. Stovall T.G., Ling F. W., Carson S. A. et al., *Serum progesterone and uterine curettage in differential diagnosis of ectopic pregnancy*. Fertility and sterility, 1992. **57**(2): p. 456-457.
42. Mishell Dr, G.M.B.P.F.e., o. Management of common problems in, and L.A. gynecology. Fourth edition. Blackwell Publishing, *Hypertension in pregnancy*. Hypertension in pregnancy.
43. Hauth J.C., Ewell M. G., Levine R. J. et al., *Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group*. Obstetrics and gynecology, 2000. **95**(1): p. 24-28.
44. Robert M., Sepandj F., Liston R. M. et al., *Random protein-creatinine ratio for the quantitation of proteinuria in pregnancy*. Obstetrics and gynecology, 1997. **90**(6): p. 893-895.
45. Washington, D.C.T.c. and T.B. No, *American College of Obstetricians and Gynecologists: Hypertension in pregnancy*. American College of Obstetricians and Gynecologists: Hypertension in pregnancy.
46. Williams 24 .ingilizce baskı, s., *Hypertension in pregnancy,sayfa 731-733*.
47. Soma H., Yoshida K., Mukaida T. et al., *Morphologic changes in the hypertensive placenta*. Contributions to gynecology and obstetrics, 1982. **9**: p. 58-75.
48. Dizon-Townson D.S., Nelson L. M., Easton K. et al., *The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia*. American journal of obstetrics and gynecology, 1996. **175**(4 Pt 1): p. 902-905.
49. Dekker G.A. and B.M. Sibai, *Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts*. American journal of obstetrics and gynecology, 1998. **179**(5): p. 1359-1375.
50. Martínez-Varea A., Pellicer B., Perales-Marín A. et al., *Relationship between maternal immunological response during pregnancy and onset of preeclampsia*. Journal of immunology research, 2014. **2014**: p. 210241.
51. Cooper D.W. and W.A. Liston, *Genetic control of severe pre-eclampsia*. Journal of medical genetics, 1979. **16**(6): p. 409-416.
52. Meagher E.A. and G.A. FitzGerald, *Disordered eicosanoid formation in pregnancy-induced hypertension*. Circulation, 1993. **88**(3): p. 1324-1333.
53. Kaufmann P., S. Black, and B. Huppertz, *Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia*. Biology of reproduction, 2003. **69**(1): p. 1-7.
54. Ong S.S., Baker P. N., Mayhew T. M. et al., *Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia*. American journal of obstetrics and gynecology, 2005. **192**(2): p. 572-579.
55. Resnik R., *Intrauterine growth restriction*. Obstetrics and gynecology, 2002. **99**(3): p. 490-496.
56. Olofsson P., R.N. Laurini, and K. Marsál, *A high uterine artery pulsatility index reflects a defective development of placental bed spiral arteries in pregnancies complicated by hypertension and fetal growth retardation*. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology, 1993. **49**(3): p. 161-168.
57. Robertson W.B., I. Brosens, and W.N. Landells, *Abnormal placentation*. Obstetrics and gynecology annual, 1985. **14**: p. 411-426.
58. Publishing, Courtney Reynolds, William C. Mabie, Baha M. Sibai. *Hypertensive States of Pregnancy*. Alan H. DeCherney, Lauren Nathan.*Current Obstetric and Gynecology Diagnosis and Treatment. Ninth Edition. Lange/ McGraw*. Courtney Reynolds, William C. Mabie, Baha M. Sibai. *Hypertensive States of Pregnancy*. Alan H. DeCherney, Lauren Nathan.*Current Obstetric and Gynecology Diagnosis and Treatment. Ninth Edition. Lange/ McGraw*.

59. Physician, J., *ACOG Practice Bulletin on Diagnosing and Managing Preeclampsia and Eclampsia*. ACOG Practice Bulletin on Diagnosing and Managing Preeclampsia and Eclampsia.
60. Klonoff-Cohen H.S., Savitz D. A., Cefalo R. C. et al., *An epidemiologic study of contraception and preeclampsia*. JAMA, 1989. **262**(22): p. 3143-3147.
61. Inversetti A., Smid M., Candiani M. et al., *Predictive biomarkers of pre-eclampsia and effectiveness of preventative interventions for the disease*. Expert opinion on biological therapy, 2014. **14**(8): p. 1161-1173.
62. Yliniemi A., Nurkkala M. M., Kopman S. et al., *First trimester placental retinol-binding protein 4 (RBP4) and pregnancy-associated placental protein A (PAPP-A) in the prediction of early-onset severe pre-eclampsia*. Metabolism: clinical and experimental, 2015. **64**(4): p. 521-526.
63. Spencer K., Cowans N. J., Chefetz I. et al., *First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia*. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2007. **29**(2): p. 128-134.
64. Schjetlein R., Abdelnoor M., Haugen G. et al., *Hemostatic variables as independent predictors for fetal growth retardation in preeclampsia*. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 1999. **78**(3): p. 191-197.
65. Greer I.A., Haddad N. G., Dawes J. et al., *Neutrophil activation in pregnancy-induced hypertension*. British journal of obstetrics and gynaecology, 1989. **96**(8): p. 978-982.
66. Wortelboer E.J., Koster M. P. H., Kuc S. et al., *Longitudinal trends in fetoplacental biochemical markers, uterine artery pulsatility index and maternal blood pressure during the first trimester of pregnancy*. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2011.
67. Wortelboer E.J., Koster M. P., Cuckle H. S. et al., *First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early-onset pre-eclampsia*. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology, 2010. **117**(11): p. 1384-1389.
68. Teasdale F. and G. Jean-Jacques *-Intrauterine growth retardation: morphometry of the microvillous membrane of the human placenta*. Placenta, 1988. **9**(1): p. 47-55.
69. Gardosi J. and R.T. Geirsson *-Routine ultrasound is the method of choice for dating pregnancy*. British journal of obstetrics and gynaecology, 1998. **105**(9): p. 933-936.
70. Jahn A., Razum O. and Berle P. *Routine screening for intrauterine growth retardation in Germany: low sensitivity and questionable benefit for diagnosed cases*. **77**(6): p. 643-648.
71. Khong T.Y., Tee J.H., and Kelly A.J., *Absence of innervation of the uteroplacental arteries in normal and abnormal human pregnancies*. Gynecologic and obstetric investigation, 1997. **43**(2): p. 89-93.
72. Kosiński P., Samaha R. B., Bomba-Opoń D. A. et al., *Reference values for placental growth factor (PlGF) concentration and uterine artery doppler pulsatility index (PI) at 11-13(+6) weeks of gestation in the Polish population*. Ginekologia polska, 2014. **85**(7): p. 488-493.
73. Wenstrom K.D., Syrop C. H., Hammitt D. G. et al., *Increased risk of monozygotic twinning associated with assisted reproduction*. Fertility and sterility, 1993. **60**(3): p. 510-514.
74. Schinzel A.A., D.W. Smith, and J.R. Miller, *Monozygotic twinning and structural defects*. The Journal of pediatrics, 1979. **95**(6): p. 921-930.
75. Rodis J.F., Egan J. F., Craffey A. et al., *Calculated risk of chromosomal abnormalities in twin gestations*. Obstetrics and gynecology, 1990. **76**(6): p. 1037-1041.
76. Savvidou M.D., Karanastasi E., Skentou C. et al., *Twin chorionicity and pre-eclampsia*. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2001. **18**(3): p. 228-231.
77. Muyan M. and I. Boime, *Secretion of chorionic gonadotropin from human trophoblasts*. Placenta, 1997. **18**(4): p. 237-241.
78. Kovalevskaya G., Birken S., Kakuma T. et al., *Differential expression of human chorionic gonadotropin (hCG) glycosylation isoforms in failing and continuing pregnancies: preliminary*

- characterization of the hyperglycosylated hCG epitope*. The Journal of endocrinology, 2002. **172**(3): p. 497-506.
79. Handschuh K., Guibourdenche J., Tsatsaris V. et al., *Human chorionic gonadotropin expression in human trophoblasts from early placenta: comparative study between villous and extravillous trophoblastic cells*. Placenta, 2007. **28**(2-3): p. 175-184.
80. Zygmunt M., Herr F., Münstedt K. et al., *Angiogenesis and vasculogenesis in pregnancy*. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology, 2003. **110** Suppl 1: p. 8.
81. Handschuh K., Guibourdenche J., Tsatsaris V. et al., *Human chorionic gonadotropin produced by the invasive trophoblast but not the villous trophoblast promotes cell invasion and is down-regulated by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*. Endocrinology, 2007. **148**(10): p. 5011-5019.
82. Jukic A.M., Weinberg C. R., Baird D. D. et al., *The association of maternal factors with delayed implantation and the initial rise of urinary human chorionic gonadotrophin*. Human reproduction (Oxford, England), 2011. **26**(4): p. 920-926.
83. Qasim S.M., C. Callan and J.K. Choe: *The predictive value of an initial serum beta human chorionic gonadotropin level for pregnancy outcome following in vitro fertilization*. Journal of assisted reproduction and genetics, 1996. **13**(9): p. 705-708.
84. Homan G., Brown S., Moran J. et al., *Human chorionic gonadotropin as a predictor of outcome in assisted reproductive technology pregnancies*. Fertility and sterility, 2000. **73**(2): p. 270-274.
85. Poikkeus P., V. Hiilesmaa and A. Tiitinen: *Serum HCG 12 days after embryo transfer in predicting pregnancy outcome*. Human reproduction (Oxford, England), 2002. **17**(7): p. 1901-1905.
86. Urbancsek J., et al. *Serum human chorionic gonadotropin measurements may predict pregnancy outcome and multiple gestation after in vitro fertilization*. Fertility and sterility, 2002. **78**(3): p. 540-542.
87. Olsen R.N., Woelkers D., Dunsmoor-Su R. et al., *Abnormal second-trimester serum analytes are more predictive of preterm preeclampsia*. American journal of obstetrics and gynecology, 2012. **207**(3): p. 2280-2287.
88. Crosignani P.G., Trojsi L., Attanasio A. E. et al., *Value of HCG and HCS measurement in clinical practice*. Obstetrics and gynecology, 1974. **44**(5): p. 673-681.
89. Levine J.H., *Managing multiple cardiovascular risk factors: state of the science*. Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.), 2006. **8**(10 Suppl 3): p. 12-22.
90. Vatten L.J., B.O.O. Åsvold, and A. Eskild, *Angiogenic factors in maternal circulation and preeclampsia with or without fetal growth restriction*. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 2012. **91**(12): p. 1388-1394.
91. Damewood M.D., Shen W., Zacur H. A., et al., *Disappearance of exogenously administered human chorionic gonadotropin*. Fertility and sterility, 1989. **52**(3): p. 398-400.
92. Jackson R.A., Gibson K. A., Wu Y. W. et al., *Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis*. Obstetrics and gynecology, 2004. **103**(3): p. 551-563.
93. Porat S., Savchev S., Bdolah Y., et al. Early serum beta-human chorionic gonadotropin in pregnancies after in vitro fertilization: contribution of treatment variables and prediction of long-term pregnancy outcome. . Fertil Steril. 2007 Jul;8C8(1):82-9. Epub 2007 Feb 20
94. Chi H, Qiao J, Li H. et al. *Double measurements of serum HCG concentration and its ratio may predict IVF outcome. Reprod Biomed Online. 2010 Apr;20(4):504-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.01.005. Epub 2010 Jan11*
95. Wu G., Yang J, Xu W. et al. *Serum human beta chorionic gonadotropin levels on day 12 after in vitro fertilization in predicting final type of clinical pregnancy*. J Reprod Med. 2014 Mar-Apr; **59**(3-4):161-6.

96. Lambers M.J, Van W.H.G, Lambalk C.B. et al .*Optimizing Hcg cut –off values: a single determination on day 14 or 15 is sufficient for a reliable prediction of pregnancy outcome.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006 Jul;127(1):94-8. Epub 2006 Feb 8.