

İnfertilite etiolojisinin perinatal sonuçlar üzerinde bir etkisi var mıdır?

Songül Alemdaroğlu¹ , Gülşen Doğan Durdağ¹ , Şafak Yılmaz Baran¹ , Tayfun Çok¹ ,
Erhan Şimşek¹ , Esra Bulgan Kılıçdağ¹ , Ebru Tarım² 

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana

²Ebru Tarım Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Adana

Özet

Amaç: İn vitro fertilizasyon (IVF) sonrası gebelikler, çeşitli çalışmalarda tutarlı şekilde gösterildiği üzere doğal konsepsiyona kıyasla daha az olumlu sonuç ile ilişkilidir. Ancak bu sorunun ardındaki etiolojik faktörler henüz açıklanamamıştır. Çalışmamızda, infertilite etiolojisinin IVF gebeliklerdeki kötü gebelik sonuçları üzerinde bir rolü olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

Yöntem: Bu retrospektif olgu kontrol çalışmasında IVF ve spontane tekil gebelikler incelendi. İnfertil hastalar, infertilite etiolojisine göre altı gruba ayrıldı (anovülasyon, erkek faktörü, tubal faktör, endometriyoz, açıklanamayan infertilite ve düşük over rezervi). Preeklampsi, gestasyonel diabetes mellitus, gebeliğin intrahepatik kolestazi, preterm doğum ve doğum ağırlığı uyumsuzluklarının insidansı gruplar ve alt gruplar arasında incelendi. Her infertilite alt grubu için demografik veriler, transferde embriyo aşaması (blastokiste karşı klevaj aşaması) ve taze dondurulmuş embriyo transfer durumu gibi karışıklığa neden olan değişkenler düzeltildikten sonra, multinomiyal lojistik regresyon analizi kullanılarak gebelik sonuçları üzerindeki etki araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya IVF grubunda 934 hasta ve kontrol grubunda 1009 hasta dahil edildi. Advers gebelik sonuçları kontrol grubuna kıyasla genel infertilite grubunda daha sıkken, karıştırıcı değişkenlerin çıkarılması sonrasında infertilite etiolojisinin bu sonuçlar üzerindeki doğrudan etkisi gösterilememiştir.

Sonuç: IVF gebeliklerde, artmış kötü gebelik sonucu risklerinin çoğunun maternal özelliklerle (örneğin yaş ve vücut kitle indeksi) ve infertilite etiolojisinden ziyade tedavi protokolleriyle açıklanabildiği görülmektedir. Hekimler hastalara danışmanlık verirken bu riskleri dikkate almalıdır.

Anahtar sözcükler: IVF gebelikler, infertilite etiolojisi, gebelik sonuçlar, tekil.

Abstract: Does the etiology of infertility have any effect on perinatal outcomes?

Objective: Pregnancies after in vitro fertilization (IVF) are associated with a less favorable outcome compared to natural conception as consistently shown in various studies. However, etiologic factors behind this issue remain to be elucidated. We aimed to demonstrate whether the etiology of infertility has a role on poor pregnancy outcomes in IVF pregnancies.

Methods: In this retrospective case control study; IVF and spontaneous singleton pregnancies were investigated. The infertile patients were divided into six groups according to the etiology of their infertility (anovulation, male factor, tubal factor, endometriosis, unexplained infertility and poor ovarian reserve). The incidence of preeclampsia, gestational diabetes mellitus, intrahepatic cholestasis of pregnancy, preterm birth and birth weight discrepancies was examined between the groups and subgroups. After adjusting the confounding variables for each infertility subgroup such as demographic data, embryo stage in transfer (blastocyst against cleavage stage) and fresh and frozen embryo transfer status, the effect on pregnancy outcomes was investigated using multinomial logistic regression analysis.

Results: The study included 934 patients in the IVF group and 1009 patients in the control group. While adverse pregnancy outcomes were more frequent in the general infertility group in comparison to the control group, after elimination of the confounding variables, the direct effect of the etiology of infertility on these outcomes could not be shown.

Conclusion: In the IVF pregnancies, most of the increased risk of poor pregnancy outcomes appeared to be explained by maternal characteristics (such as age, body mass index) and by treatment protocols rather than infertility etiology. Physicians should consider these risks while counselling patients.

Keywords: IVF pregnancies, infertility etiology, pregnancy outcomes, singletons.

Yazışma adresi: Dr. Ebru Tarım, Ebru Tarım Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Adana.

e-posta: eatarim@hotmail.com / **Geliş tarihi:** 24 Ocak 2021; **Kabul tarihi:** 21 Şubat 2021

Bu yazının atf künyesi: Alemdaroğlu S, Doğan Durdağ G, Yılmaz Baran Ş, Çok T, Şimşek E, Bulgan Kılıçdağ E, Tarım E. Does the etiology of infertility have any effect on perinatal outcomes? Perinatal Journal 2021;29(2):98-105. doi:10.2399/prn.21.0292001

Bu yazının orijinal İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20210292001

ORCID ID: S. Alemdaroğlu 0000-0003-4335-6659; G. Doğan Durdağ 0000-0002-5064-5267; Ş. Yılmaz Baran 0000-0001-5874-7324;

T. Çok 0000-0002-3285-5519; E. Şimşek 0000-0002-1505-5288; E. Bulgan Kılıçdağ 0000-0002-2165-9168; E. Tarım 0000-0001-6980-1891

Giriş

Beklendiği üzere, in vitro fertilizasyon (IVF) tedavisi gören hastaların sayısı, 1997–2016 arasında anlamlı şekilde artmıştır (Avrupa’da 5.3 kat, ABD’de 4.6 kat ve Avustralya ile Yeni Zelanda’da 3 kat).^[1] IVF güvenli bir yöntem olarak gösterilse de, popülasyon tabanlı çalışmalar IVF gebeliklerde (subfertilite indikatörlü olan fakat yardımcı üreme tekniklerini kullanmayan kadınlara ve tekil gebelikli fertil kadınlara kıyasla) ortaya çıkan preeklampsi, gestasyonel yaşına göre küçük (SGA), düşük doğum ağırlığı, konjenital anomali ve gestasyonel diabetes mellitus (GDM) gibi olumsuz gebelik sonuçlarına işaret etmektedir.^[2,3] Advers gebelik sonuçlarının mekanizmaları belirsizdir. İleri maternal yaş,^[4] artmış vücut kitle indeksi,^[5] altta yatan infertilite etiyojisi,^[6] tedavi protokolleri,^[7] taze veya dondurulmuş embriyo transferi^[8] ve embriyo transferi gününün^[9] advers gebelik sonuçları için etiyojik nedenler arasında olduğu düşünülmektedir. İnfertilitenin gebelik sonuçları üzerindeki etkisi tartışma konusu değildir, ancak infertilite etiyojileri arasındaki sonuçlar hala net değildir.

Çalışmamızda, IVF’in ve spontane konsepsiyonun gebelik sonuçlarını; anovülasyon, endometriyoz, tubal faktör, düşük over rezervi, açıklanamayan infertilite ve erkek faktörü gibi infertilite etiyojileri temelinde analiz etmeyi ve karşılaştırmayı amaçladık. Analiz edilen advers gebelik sonuçları preterm doğum (PTD) (<34 hafta, <37 hafta), preeklampsi, GDM ve gebeliğin intrahepatik kolestazi (GİK) idi.

Yöntem

Bu retrospektif olgu kontrol çalışmasına, 35 yaşından sonra en az 6 ay boyunca ve 35 yaşından önce en az 1 yıl boyunca korunmasız cinsel birleşme ile gebeliğe ulaşmayan çiftler dahil edildi. Ocak 2003 ile Aralık 2011 tarihleri arasında üniversite hastanemizin infertilite kliniğini ziyaret eden 990 konsektif IVF hastanın retrospektif analizi yapıldı. İnfertil çiftler, infertilite etiyojilerine göre altı alt gruba ayrıldı: (1) tubal faktör: histerosalpingografide hiçbir tubal geçiş gözlenmemiş (kısmi veya tam, üni-bilateral); 2 anovülasyon: modifiye Rotterdam kriterlerine göre tanımlanmış;^[10] (3) erkek faktörü: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre 2 veya daha fazla anormal sperm analizi bulgusu;^[11] (4) açıklanamayan infertilite: normal sperm analizi, histerosalpingografide (HSG) normal tubal geçiş, DSÖ kriterlerine göre nor-

mal over rezervi (normal menstrual döngüye ek olarak en az 1 overde 4 veya daha fazla antral folikül);^[12] (5) düşük over rezervi (DOR): Bologna kriterlerine göre tanımlanmış;^[13] (6) endometriyoz: pelvik muayene esnasında transvajinal ultrasonografide overlerdeki endometriomun gözlemlenmesi, kronik pelvik ağrısı olan hastada endometriyoz bulgularının tespiti veya laparoskopik muayenede endometriyoz varlığının gösterilmesi.

Taze dondurulmuş embriyo transfer durumu ve bu hastaların 3–5. gün transfer durumu sistem kayıtlarından incelendi. Çalışmanın gerçekleştirildiği klinikte sadece ICSI uygulandığından, tüm IVF gebelikler bir teknikle değerlendirildi.

Kontrol grubu için tekil gebeliklerin dosya ve kayıtları, tüm antenatal takipleri ve doğumları, aynı dönemde merkezimizde gerçekleşen 10.548 hasta arasından rastgele olarak (en yakın tarihten en uzak tarihe kadar tek haneli dosya numarası ile) seçildi. Seçim yanlılığını önlemek için eşleşmiş kontroller yerine zaman aralığını dikkate aldık. Karıştırıcı faktörlerin kontrol grubunda sunulan büyük olgu sayılarıyla ekarte edilmesi amaçlandı.

Tüm çoklu gebelikler (kaybolan ikizler dahil), kronik hipertansiyon, kronik renal hastalık, diabetes mellitus ve kronik enflamatuvar hastalık gibi kronik hastalıkları olan hastalar ve reküran gebelik kaybı, preterm doğum ve preeklampsi gibi kötü obstetrik geçmişi olanlar ile oosit verici gebelikler kontrol ve IVF gruplarına dahil edilmedi. İki veya daha fazla bildirilen infertilite etiyojisi olan hastalar IVF grubuna dahil edilmedi.

IVF ve kontrol gruplarındaki tüm hastalar için maternal yaş, gebeliğin başlangıcında vücut kitle indeksi (kg/m²), sigara kullanımı, doğumda gebelik haftası (son menstrual döngünün ilk gününe göre hesaplandı) ve bebeğin doğum ağırlığı (gram) değerlendirildi.

Gebelik sonuçları, PTD (37 haftanın altındaki tüm doğumlar; 34 haftanın altındaki hastalar ayrı bir grupta değerlendirilmiştir), GİK (diffüz vücut kaşıntısı ve artmış serum safra asitleri), SGA (gestasyonel yaş için 10. persentilden daha düşük doğum ağırlıklı fetüs), preeklampsi (gebeliğin 20. haftasından sonra ≥ 0.3 g/gün proteinüre değeriyle birlikte en az 6 saat arayla iki ölçümde $\geq 140/90$ mmHg kan basıncı seviyeleri) ve Amerikan Diyabet Birliği protokolüne göre tanı konulan GDM’yi içermiştir.^[14]

Önce spontane konsepsiyon grubunun hasta özellikleri ve gebelik sonuçları tüm infertilite grubuyla karşılaştırıldı. Daha sonra alt gruplar birer birer kontrol grubuyla

la karşılaştırıldı. İnfertilite etiolojisinin gebelik sonuçları üzerindeki doğrudan etkisini incelemek için, düzeltilmemiş olasılık oranı ve düzeltilmiş olasılık oranı hesaplandı. Düzeltilmemiş olasılık oranı infertilite etiolojisinin gebelik sonuçları üzerindeki doğrudan etkisini sorgularken, düzeltilmiş olasılık oranında düzeltme maternal yaş, VKİ, transfer günü ve taze dondurulmuş embriyo transfer durumuna göre yapıldı ve gebelik sonuçları için infertilite etiolojisinin tek risk oranı hesaplandı. Düzeltilmemiş olasılık oranı ve düzeltilmiş olasılık oranı, çoklu veri atama modeliyile oluşturuldu.

Bu çalışma, Üniversitenin Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (proje no: KA 12-212). Verilerin istatistiksel analizi, IBM SPSS Statistics Sürüm 20.0 (IBM Corp. lansman tarihi 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Sürüm 20.0. Armonk, NY, ABD) paket programıyla gerçekleştirildi. Kontrol grubunun *post hoc* güç analizi, 0.05 alfa değeriyle www.clinical.com adresinde gerçekleştirildi. Kategorik ölçümler sıklık ve yüzde ile özetlenirken, nümerik ölçümler ortalama ve standart sapma olarak verildi. Sürekli değişkenler normal şekilde dağıtıldığında ortalama \pm standart sapma olarak tanımlanırken, normal şekilde dağıtılmadıklarında ortanca değerler olarak tanımlandı. Normallik testleri histogram, P-P grafiği ve Q-Q grafiği gibi grafikler kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik ölçümlerin gruplar arası karşılaştırmaları için ki kare testi istatistikleri kullanıldı. Kontrol ve infertilite grupları arasında doğum ağırlığını karşılaştırmak için bağımsız grup t testi kullanıldı. Kontrol ve infertilite grupları arasında doğum ağırlığının genel karşılaştırması için tek yönlü varyans

analizi (ANOVA) ve *post hoc* Games-Howell testi kullanıldı. Kontrol grubuna kıyasla infertilite grupları için gebelik komplikasyonları gibi çeşitli özelliklerin risk katsayılarının hesaplanmasında multinomiyal lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tüm testlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Tüm kriterleri karşılayan hastalar, kontrol grubunda 1009 (%51.9) ve IVF grubunda 934 (%48.1), çalışmaya dahil edildi. Kriterleri karşılamayan 56 infertil hasta IVF grubuna dahil edilmedi. Kontrol grubunda ortalama maternal yaş 29.9 ± 4.7 iken IVF grubunda 30.9 ± 4.8 idi ($p < 0.001$). İki grubun ortalama VKİ değerleri sırasıyla 25.2 ± 3.9 kg/m^2 ve 25.8 ± 4.2 kg/m^2 ($p = 0.004$) idi (**Tablo 1**). Kontrol grubu ve IVF grubu (tek bir grup olarak) gebelik sonuçları yönünden karşılaştırıldığında, kontrol grubuna kıyasla IVF grubunda daha yüksek GDM (kontrolle karşı IVF, %7'ye karşı %24, $p < 0.001$), preeklampsi (kontrolle karşı IVF, %2'ye karşı %7; $p < 0.001$), SGA (kontrolle karşı IVF, %5'e karşı %9, $p = 0.005$) ve PTD (<37 hafta; kontrolle karşı IVF, %9'a karşı %18; $p < 0.001$, <34 hafta; kontrolle karşı IVF, %3'e karşı %5, $p = 0.004$) oranları bulundu. IVF grubundaki kadınların bebeklerinin ağırlığı kontrol grubundakilere kıyasla daha düşüktü (kontrolle karşı IVF, 3278 ± 536 'ya karşı 3115 ± 602 , $p < 0.001$). GİK oranları yönünden kontrol ve IVF grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p = 0.602$) (**Tablo 1**). *Post hoc* güç analizi sonuçları **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tablo 1. Kontrol ve IVF gruplarının demografik özelliklerinin, gebelik sonuçlarının ve doğum ağırlığı oranlarının karşılaştırması.

	Kontrol (n=1009)	IVF (n=934)	p	Post hoc güç
Maternal yaş*	29.9 \pm 4.7	30.9 \pm 4.8	<0.001	%99.6
VKI*	25.2 \pm 3.9	25.8 \pm 4.2	0.004	%90.2
Sigara kullanımı- n (%)	%5	%5.2	0.903	-
GDM	68 (%7)	223 (%24)	<0.001	%100
Preeklampsi	23 (%2)	61 (%7)	<0.001	%100
SGA	54 (%5)	80 (%9)	0.005	%93.3
GİK	11 (%1.1)	8 (%0.9)	0.601	-
Preterm<34	25 (%3)	46 (%5)	0.004	%61.6
Preterm<37	93 (%9)	163 (%18)	<0.001	%100
Doğum ağırlığı	3278 \pm 536	3115 \pm 602	<0.001	%100

*Ortalama \pm standart sapma.

IVF grubundaki 934 hastanın alt gruplara dağılımı şöyledi; açıklanamayan infertilite: n=278 (%29.8), endometriyoz: n=20 (%2.1), düşük over rezervi: n=48 (%4.8), erkek faktörü: n=428 (%45.8), tubal faktör: n=75 (%8) ve anovülasyon: n=85 (%9.1). Maternal yaş, VKİ ve sigara kullanımı dahil alt grupların demografik verileri **Tablo 2'**de verilmiştir. Düşük over rezervi grubunda maternal yaş en yüksek orana sahipken (35.9 ± 4.5 , $p<0.001$), anovülasyon grubunda VKİ değeri en yüksek değere sahipti (27.6 ± 4.8 kg/m^2 , $p<0.001$). Sigara içme durumu tüm alt gruplarda benzerdi.

GDM ve preeklampsi insidansı, tek tek kontrol grubuyla kıyaslandığında IVF alt gruplarında anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p<0.001$). SGA ve GİK oranları bakımından kontrol grubu ile tüm IVF alt grupları arasında anlamlı farklılık yoktu (**Tablo 2**). Otuz dört haftanın altında PTD bakımından alt gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Ancak 37 haftanın altında PTD bakımından kontrol grubuna kıyasla anovülasyon ve tubal faktör gruplarında anlamlı fark mevcuttu (**Tablo 2**). Kontrol grubuna kıyasla erkek faktörü ve anovülasyon gruplarında doğum ağırlığı anlamlı şekilde daha düşükken ($p<0.001$), diğer alt gruplar ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu (**Tablo 2**).

İnfertilite etiolojisinin gebelik sonuçları üzerindeki etkilerini sorgulayan düzeltilmemiş olasılık oranı bakımından, anovülasyon alt grubunda yalnızca preeklampsi yönünden artmış bir risk tespit edildi (OR: 2.38 [1.19–4.76]). Maternal yaş, VKİ, transfer günü ve taze

dondurulmuş embriyo transferi durumu gibi anlamlı karıştırıcı faktörlerin regresyonu sonrasında veriler tekrar analiz edildi (düzeltilmiş olasılık oranı). Erkek faktörü grubunda anlamlı fark yoktu (OR: 1.48 [1.05–2.07]). Düzeltilmemiş olasılık oranı veya düzeltilmiş olasılık oranında alt grupların gebelik sonuçları üzerinde hiçbir ilave etkisi gözlemlenmedi (**Tablo 3**).

Tartışma

Çalışmamızda, farklı infertilite etiolojilerinin IVF gebeliklerindeki gebelik sonuçları üzerindeki etkilerini araştırmak üzere IVF hastalarını altı alt gruba ayırdık. Maternal yaş, VKİ, transfer günü ve taze dondurulmuş embriyo transfer durumu ile düzelttikten sonra çalışmamızın sonuçları, infertil hastalardaki birçok artmış gebelik riskinin infertiliteye neden olan altta yatan koşullardan ziyade maternal özellikler ve yardımcı üreme tekniklerinin etkileri ile açıklanabileceğini ortaya koymuştur.

Advers gebelik sonuçlarına ilişkin birçok etiolojik faktör araştırılmıştır, ancak olumsuz gebelik sonuçlarına neden olabilecek majör etiolojik ve patolojik mekanizmalar henüz açıklanamamıştır.^[15] Anovülasyon grubunda VKİ'nin düzeltilmemiş olasılık oranı (OR [%95 GA]: 2.38 [1.19–4.76]) temelinde preeklampsinin önemli bir belirleyici faktör olduğu bulunurken, bu fark düzeltilmiş olasılık oranı yönünden mevcut değildi. Erkek faktörü grubunda düzeltilmiş olasılık oranı yönünden GDM üzerindeki toplam etkiyi biraz daha yüksek bulduk (%95

Tablo 2. Kontrol ve IVF alt gruplarının demografik özelliklerinin, gebelik sonuçlarının ve doğum ağırlığı oranlarının karşılaştırması.

	Kontrol (n=1009)	IVF grubu (n=934)						p
		Açıklanamayan (n=278)	Endometriyoz (n=20)	POR (n=48)	Erkek faktörü (n=428)	Tubal faktör (n=75)	Anovülasyon (n=85)	
Maternal yaş*	29.9±4.7	31.2±4.6	31.6±3.8	35.9±4.5	30.2±4.8	30.8±4.5	30.5±4.3	<0.001
VKİ*	25.3±4.0	25.5±4.2	25.5±4.1	26.1±3.9	25.6±4.2	26.3±3.9	27.6±4.8	<0.001
Sigara kullanımı n (%)	28 (%5)	22 (%8)	Yok	3 (%7)	16 (%4)	2 (%3)	4 (%5)	0.144
GDM	68 (%7)	59 (%21)	3 (%15)	17 (%35)	107 (%25)	20 (%27)	17 (%20)	<0.001
Preeklampsi	23 (%2)	22 (%8)	Yok	2 (%4)	21 (%5)	5 (%7)	11 (%13)	<0.001
SGA	54 (%5)	22 (%8)	1 (%5)	2 (%4)	37 (%9)	10 (%13)	8 (%9)	0.053
GİK	11 (%1)	4 (%2)	Yok	1 (%2)	2 (%0.5)	1 (%1)	Yok	0.589
Preterm<34	25 (%3)	11 (%4)	1 (%5)	1 (%2)	22 (%5)	5 (%7)	5 (%7)	0.083
Preterm<37	93 (%9)	38 (%14)	2 (%10)	9 (%19)	78 (%18)	16 (%21)	20 (%24)	<0.001
Doğum ağırlığı	3278±536	3140±572	3285±470	3152±591	3092±595	3114±722	3087±660	<0.001

*Ortalama±standart sapma.

GA: 1.48 [1.05–2.07]). Bu veri, çalışmamızda beklenmeyen bir sonuçtu. Literatürde, Tobias ve ark. benzer bulgular bildirmiş ve infertilite sorunu yaşayan çiftler arasında daha fazla taramanın yapıldığını öne sürmüşlerdir.^[16] Enflamatuvar yollar, hormon anomalileri, desidual yaşlanma ve vasküler anomaliler gibi gebeliğin başarısını bozabilecek mekanizmalar, bu sonuçlara katkıda bulunabilir.^[17] Kontrol grubuna kıyasla tüm IVF alt gruplarında preeklampsi ve GDM insidansının yüksek bulunması, Vannuccini ve ark.'nın hipotezine göre hormon/metabolizma bozukluklarının tüm IVF gebeliklerinin etiolojisinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir.^[17] Ayrıca, artmış VKİ, maternal yaş ve sigara kullanımının maternal ve obstetrik risklerle birlikteliği bilinmektedir.^[4,3,18]

Bunlara ek olarak, klevaj aşaması embriyo (3. gün) ve blastokist (5. gün) transferleri farklı gebelik sonuçlarına neden olmaktadır.^[9] Klevaj aşamasındaki embriyoyu 3. gün transferindeki fizyolojik zamanında uterus kavitesine yerleştirerek embriyo kültürünün potansiyel etkileri azaltılırken, 5. gün blastokist transferi sağlıklı embriyo seçimine süre tanır. Taze dondurulmuş embriyo transferinin gebelik sonuçları üzerindeki etkileri, Maheshwari ve ark.'nın 26 çalışmayı içeren meta analizinde araştırılmış ve bu meta analize göre PTD ve düşük doğum ağırlığı oranları dondurulmuş embriyo transferinde daha düşük bulunurken, gebelikle ilişkili hipertansif hastalık oranları daha yüksek bulunmuştur.^[8] Maternal özellikler ve tedavi protokolleri gibi çeşitli özellikler için düzeltilmiş etiyojik faktörler temelinde literatürde farklı sonuçlara rastlanmaktadır.

Açıklanamayan infertilite ile erkek faktörünü karşılaştıran bir çalışmada, hastanın yaşı, VKİ değeri ve sigara içme durumu için düzeltildikten sonra, GDM, preeklampsi veya PTD bakımından iki grup arasında hiçbir fark bulunmamıştır.^[19] Thomson ve ark.'nın çalışmasında, genel popülasyona kıyasla 4211 hastayı içeren infertil grupta artmış preeklampsi/eklampsi, plasenta dekolmanı, plasenta previa ve düşük doğum ağırlığı oranları belirlendi ve infertil gruptaki hastalar etiyojileri (anovülasyon (%24), endometriyoz (%3), tubal sorunlar (%12), açıklanamayan infertilite (%19) ve erkek faktörü infertilitesi (%34) yönünden incelendiğinde, obstetrik ve neonatal sonuçlar yönünden hiçbir fark bulunmadı.^[20] Altı farklı infertilite etiyojisinin PTD üzerindeki etkilerini araştıran Messerlian ve ark., miyomlar, adhezyonlar ve malformasyonlar dahil uterin anomalilerinin PTD riskiyle doğrudan ilişkili olan

Tablo 3. Infertilite nedenine göre gebelik sonuçları için risk oranları.

n	GDM		Preeklampsi		SGA		GİK		Preterm doğum	
	Düzeltilmiş OR	Düzeltilmiş OR	Düzeltilmiş OR	Düzeltilmiş OR	Düzeltilmiş OR	Düzeltilmiş OR	Düzeltilmiş OR	Düzeltilmiş OR	Düzeltilmiş OR	Düzeltilmiş OR
Anovülasyon	0.78 [0.45–1.36]	0.62 [0.34–1.14]	2.38 [1.19–4.76]	1.56 [0.71–3.43]	1.12 [0.52–2.41]	1.55 [0.70–3.44]	Yok	Yok	1.52 [0.89–2.59]	1.40 [0.80–2.47]
Erkek faktörü	1.12 [0.83–1.52]	1.48 [1.05–2.07]	0.60 [0.35–1.04]	0.72 [0.40–1.33]	1.02 [0.64–1.61]	0.85 [0.49–1.46]	0.39 [0.08–1.95]	0.20 [0.02–1.72]	1.10 [0.79–1.55]	1.18 [0.81–1.73]
Açıklanamayan	0.81 [0.58–1.13]	0.73 [0.50–1.07]	1.36 [0.79–2.34]	1.68 [0.91–3.08]	0.89 [0.53–1.48]	1.01 [0.56–1.82]	2.38 [0.59–9.58]	2.97 [0.65–13.61]	0.67 [0.45–0.99]	0.64 [0.41–0.99]
POR	1.81 [0.98–3.34]	0.83 [0.42–1.64]	0.61 [0.14–2.57]	0.58 [0.12–2.68]	0.45 [0.11–1.89]	0.51 [0.12–2.22]	2.67 [0.32–22.16]	2.96 [0.28–31.03]	1.10 [0.52–2.31]	1.09 [0.48–2.47]
Endometriyoz	0.56 [0.16–1.92]	0.32 [0.04–2.59]	Yok	Yok	0.56 [0.07–4.21]	Yok	Yok	Yok	0.40 [0.05–2.95]	0.58 [0.07–4.71]
Tubal faktör	1.18 [0.69–2.01]	1.49 [0.82–2.71]	1.02 [0.49–2.64]	0.39 [0.09–1.76]	1.73 [0.85–3.52]	1.59 [0.65–3.90]	1.65 [0.20–13.55]	2.21 [0.25–19.20]	1.31 [0.74–2.35]	1.17 [0.59–2.34]
									1.43 [0.55–3.72]	1.16 [0.34–3.93]

Düzeltilmiş model hiçbir eş değeriyle sahip değildir. Düzeltilmiş olasılık oranı (OR): Maternal yaş, VKI, transfer günü ve döngü durumu için düzeltilen çoklu veri atama modeli. Yok: Küçük örneklem nedeniyle hiçbir sonuç oluşturulmadı.

tek potansiyel neden olduğunu bulmuştur, fakat sonucun istatistiksel anlamlılığı kısıtlıydı.^[21] İnfertilite etiolojilerinin gebelik sonuçları üzerindeki ayrı etkilerini araştıran çalışmalar arasında Stern ve ark., bizim çalışmamızdaki gibi 145.660 infertil kadında 235.985 yardımcı üreme tekniği döngüsünü değerlendirmiş ve endometriyozisi, erkek faktörü infertilitesi, düşük over rezervi, açıklanamayan infertilitesi ve anovülasyonu olan kadınlar arasında doğum ağırlığı ve gebelik süresi bakımından hiçbir fark bulmamıştır.^[22]

Hayashi ve ark., yardımcı üreme tekniklerini (ovülasyon stimülasyon ilaçları n=4111; IUI n= 2351 ve IVF-ET n=4570) spontane gebeliklerle karşılaştırmış ve yardımcı üreme tekniğinden bağımsız olarak infertil hastalarda daha yüksek PTD ve düşük doğum ağırlığı oranları bulmuştur.^[23] Sub-fertil kadınlarla yapılan çalışmalar, herhangi bir tedavi görmeden bile hastaların gebelik risklerine maruz kaldıklarını göstermiştir.^[24,25] Bu tür çalışmalar yardımcı üreme tekniği prosedürlerinin kendisinden ziyade infertiliteyle ilişkili maternal faktörlerin olumsuz sonuçlara katkı sağlayabileceğini ileri sürerken, sub-fertil tekil gebeliklerde yardımcı üreme tekniği dışı kardeşe kıyasla yardımcı üreme tekniğiyle ulaşılan tekil gebelik için olumsuz gebelik sonuçları yönünden artmış risk bildiren çalışmalar, yardımcı üreme tekniği etkilerini ortaya koymaktadır.^[26,27] Benzer şekilde, taşıyıcı annelerin gebelikleri de benzer risk faktörleri sergilemiştir ve daha düşük gebelik süresi (38.8±2.1'e karşı 39.7±1.4), daha yüksek PTD (%10.7'ye karşı %3.1), GDM, preeklampsi ve düşük doğum ağırlığı (%7.8'e karşı %2.4) oranları, sağlıklı bir uterin ortama rağmen infertilite tedavisinin potansiyel olarak gebelik sonuçlarını etkileyebileceğini göstermiştir.^[28]

Çok fazla karıştırıcı faktör, infertil hastalarda gebelik sonuçları üzerinde net bir sonuca varmayı engellemektedir. Yalnızca infertilitenin patolojik mekanizmalarının belirlenmesinden sonra olumsuz obstetrik sonuçları anlamak mümkün olabilir. İnfertilite etiolojilerini araştırmış olsak da, embriyo ve implantasyon işlemi ile ilgili çok daha fazla faktör bulunmaktadır. Bu faktörlere yönelik mekanizmaları ileri süren çalışmalar, over hiperstimülasyonu ile indüklenen hormon değişikliklerinin yanı sıra embriyo kültürü ortamı, PGD (pre-implantasyon genetik tanı), kriyo-koruma tekniği ve transfer günü gibi oosit ve embriyo üzerindeki biyolojik etkilere ek olarak endometriyal reseptivite, imp-

lantasyonun genetik ve epigenetik mekanizmaları, trofoblastik invazyon ve büyümedeki değişikliklere odaklanmıştır.^[7,29-31]

Çalışmamıza tek bir sevk IVF merkezindeki hastalar dahil edilmiştir. Katı çalışmaya dahil etme kriterleri uygulanmış ve rastgele bir kontrol grubu seçilmiştir. Çalışmamızın ana kısıtlaması, perinatal sonuçları etkileyen doğal karıştırıcı değişkenlerle birlikte çalışmanın retrospektif yapısıydı. İnfertilite etiolojisi grupları, GİK gibi gebelik sonuçlarındaki küçük farklılıkları tespit etmeye yetecek sayıda hasta içermemiş olabilir ve *post hoc* analiz aracılığıyla güç analizi yapılmıştır.

Sonuç

IVF gebeliklerde spesifik etiolojiyi ve gebelik risklerinin kapsamını belirlemek oldukça zordur. Her bir neden ve spesifik özellik, bağımsız ve önemli bir rol oynayabilir. Mevcut çalışmalarla birlikte, maternal özelliklerin, infertilite etiolojisinin ve tedavi protokollerinin gebelik sonuçları üzerindeki etkilerini ve yerini tamamen açıklamak mümkün değildir. Bu nedenle, ek epidemiyolojik ve temel araştırma yapılması gerekmektedir.

Fon Desteği: Bu çalışma herhangi bir resmi, ticari ya da kar amacı gütmeyen organizasyondan fon desteği almamıştır.

Etik Standartlara Uygunluk: Yazarlar bu makalede araştırma ve yayın etiğine bağlı kaldığını, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na ve fikir ve sanat eserleri için geçerli telif hakları düzenlemelerine uyulduğunu ve herhangi bir çıkar çakışması bulunmadığını belirtmiştir.

Kaynaklar

1. De Geyter C, Wyns C, Calhaz-Jorge C, de Mouzon J, Ferraretti AP, Kupka M, et al. 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: what have we learned? A comparison with registries from two other regions. *Hum Reprod* 2020;35:2832-49. [PubMed] [CrossRef]
2. Qin J-B, Sheng X-Q, Wu D, Gao S-Y, You Y-P, Yang T-B, et al., Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295:285-301. [PubMed] [CrossRef]
3. Qin J, Sheng X, Wu D, Gao S, You Y, Yang T, et al. Adverse obstetric outcomes associated with in vitro fertilization in singleton pregnancies: a prospective cohort study. *Reprod Sci* 2017;24:595-608. [PubMed] [CrossRef]
4. Pinheiro RL, Areia AL, Pinto AM, Donato H. Advanced maternal age: adverse outcomes of pregnancy, a meta-analysis. *Acta Med Port* 2019;32:219-26. [PubMed] [CrossRef]

5. Cheney K, Farber R, Barratt AL, McGeechan K, de Vries B, Ogle R, et al. Population attributable fractions of perinatal outcomes for nulliparous women associated with overweight and obesity, 1990–2014. *Med J Aust* 2018;208:119–25. [PubMed] [CrossRef]
6. Kawwass JF, Crawford S, Kissin DM, Session DR, Boulet S, Jamieson DJ. Tubal factor infertility and perinatal risk after assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol* 2013;121:1263–71. [PubMed] [CrossRef]
7. Kondapalli LA, Perales-Puchalt A. Low birth weight: is it related to assisted reproductive technology or underlying infertility? *Fertil Steril* 2013;99:303–10. [PubMed] [CrossRef]
8. Maheshwari A, Pandey S, Raja EA, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update* 2018;24:35–58. [PubMed] [CrossRef]
9. Martins WP, Nastri CO, Rienzi L, van der Poel SZ, Gracia CR, Racowsky C. Obstetrical and perinatal outcomes following blastocyst transfer compared to cleavage transfer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2016;31:2561–9. [PubMed] [CrossRef]
10. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19–25. [PubMed] [CrossRef]
11. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: WHO; 2010.
12. Collins JA, van Steirteghem A. Overall prognosis with current treatment of infertility. *Hum Reprod Update* 2004;10:309–16. [PubMed] [CrossRef]
13. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L; ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of ‘poor response’ to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011;26:1616–24. [PubMed] [CrossRef]
14. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676–82. [PubMed] [CrossRef]
15. Palomba S, Homburg R, Santagni S, La Sala GB, Orvieto R. Risk of adverse pregnancy and perinatal outcomes after high technology infertility treatment: a comprehensive systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* 2016;14:76. [PubMed] [CrossRef]
16. Tobias DK, Gaskins AJ, Missmer SA, Hu FB, Manson JE, Buck Louis GM, et al. History of infertility and risk of type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Diabetologia* 2015;58:707–15. [PubMed] [CrossRef]
17. Vannuccini S, Clifton VL, Fraser IS, Taylor HS, Critchley H, Giudice LC, et al., Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. *Hum Reprod Update* 2016;22:104–15. [PubMed] [CrossRef]
18. Inoue S, Naruse H, Yorifuji T, Kato T, Murakoshi T, Doi H, et al. Impact of maternal and paternal smoking on birth outcomes. *J Public Health (Oxf)* 2017;39:1–10. [PubMed] [CrossRef]
19. Amouyal M, Boucekine M, Paulmyer-Lacroix O, Agostini A, Bretelle F, Courbiere B. No specific adverse pregnancy outcome in singleton pregnancies after assisted reproductive technology (ART) for unexplained infertility. *J Gynecol Obstetrics Hum Reprod* 2020;49:101623. [PubMed] [CrossRef]
20. Thomson F, Shanbhag S, Templeton A, Bhattacharya S. Obstetric outcome in women with subfertility. *BJOG* 2005;112:632–7. [PubMed] [CrossRef]
21. Messerlian C, Platt RW, Ata B, Tan S-L, Basso O. Do the causes of infertility play a direct role in the aetiology of preterm birth? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2015;29:101–12. [PubMed] [CrossRef]
22. Stern JE, Brown MB, Wantman E, Kalra SK, Luke B. Live birth rates and birth outcomes by diagnosis using linked cycles from the SART CORS database. *J Assist Reprod Genet* 2013;30:1445–50. [PubMed] [CrossRef]
23. Hayashi M, Nakai A, Satoh S, Matsuda Y. Adverse obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies may be related to maternal factors associated with infertility rather than the type of assisted reproductive technology procedure used. *Fertil Steril* 2012;98:922–8. [PubMed] [CrossRef]
24. Declercq E, Luke B, Belanoff C, Cabral H, Diop H, Gopal D, et al. Perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (MOSART). *Fertil Steril* 2015;103:88–95. [PubMed] [CrossRef]
25. Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm U-B, Laivuori H, Loft A, Oldereid NB, et al. The health of children conceived by ART: ‘the chicken or the egg?’ *Hum Reprod Update* 2019;25:137–58. [PubMed] [CrossRef]
26. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Söderström-Anttila V, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19:87–104. [PubMed] [CrossRef]
27. Luke B, Gopal D, Cabral H, Diop H, Stern JE. Perinatal outcomes of singleton siblings: the effects of changing maternal fertility status. *J Assist Reprod Genet* 2016;33:1203–13. [PubMed] [CrossRef]
28. Woo I, Hindoyan R, Landay M, Ho J, Ingles SA, McGinnis LK, et al. Perinatal outcomes after natural conception versus in vitro fertilization (IVF) in gestational surrogates: a model to evaluate IVF treatment versus maternal effects. *Fertil Steril* 2017;108:993–8. [PubMed] [CrossRef]

29. Kaser DJ, Bormann CL, Myers DE, Missmer SA, Walsh BW, Racowsky C, et al. Cryopreserved embryo transfer is an independent risk factor for placenta accreta. *Fertil Steril* 2015;103:1176–84. e2. [PubMed] [CrossRef]
30. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MPH, La Sala GB, Fauser BCJM. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2015;21:575–92. [PubMed] [CrossRef]
31. Lessey BA, Kim JJ. Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: it is affected, and let me show you why. *Fertil Steril* 2017;108:19–27. [PubMed] [CrossRef]

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 4.0 Unported (CC BY-NC-ND4.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır.

Yayıncı Notu: Yayıncı, bu makalede ortaya konan görüşlere katılmak zorunda değildir; olası ticari ürün, marka ya da kurum/kuruluşlarla ilgili ifadelerin içerikte bulunması yayıncının onayladığı ve güvence verdiği anlamına gelmez. Yayıncının bilimsel ve yasal sorumlulukları yazar(lar)ına aittir. Yayıncı, yayınlanan haritalar ve yazarların kurumsal bağlantıları ile ilgili yargı yetkisine ilişkin iddialar konusunda tarafsızdır.