

İn Vitro Fertilizasyon Gebeliklerinin Obstetrik Yönetimi

Dr. Serenat Yalçın¹, Dr. Bilge Çetinkaya Demir¹

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

ÖZET

İn vitro fertilizasyon (IVF), infertilite tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir yardımcı üreme teknolojisidir. Embriyo kültürü, kriyoprezervasyon, tek embriyo transferi ve preimplantasyon genetik test alanlarındaki gelişmeler, IVF gebeliklerinin obstetrik pratikteki sıklığını artırmıştır.

IVF gebeliklerinin çoğu olumlu maternal ve neonatal sonuçlarla sonlanmakla birlikte; preeklampsi, plasenta previa, plasenta akreta spektrumu, fetal büyüme kısıtlılığı, prematür doğum, ölü doğum, velamentöz kord insersiyonu, vasa previa ve bazı konjenital anomalilerin spontan gebeliklere göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bu ilişkide yardımcı üreme yönteminin yanı sıra infertilite etiyojisi, maternal yaş, çoğul gebelik, embriyo manipülasyonu ve maternal komorbiditeler rol oynar. Bu nedenle yönetim, heterojen risk profilini gözetken bireyselleştirilmiş bir yaklaşıma dayanmalıdır.

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ve Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), IVF/yardımcı üreme teknolojileri (ART) gebeliklerinin yönetimine ilişkin öneriler yayımlamıştır [1-3]. Bununla birlikte preimplantasyon genetik test sonrası prenatal değerlendirme, fetal ekokardiyografi, büyüme izlemi, aspirin profilaksisi ve antenatal testlerin kapsamı klinik uygulamada tartışılmaya devam etmektedir.

Bu dernek görüşü, ilgili uluslararası kılavuzlar ve güncel kanıtlar temelinde IVF gebeliklerinin obstetrik yönetimini özetlemeyi, tartışılabilir alanlarda uygulanabilir öneriler sunmayı ve ülkemizde ortak bir klinik yaklaşım geliştirilmesine katkı sağlamayı amaçlamaktadır [1-3].

Anahtar Kelimeler: İn vitro fertilizasyon, yardımcı üreme teknolojileri, prenatal bakım, fetal ekokardiyografi, preimplantasyon genetik test, antenatal takip.

GİRİŞ

Yardımcı üreme teknolojileriyle elde edilen gebelikler, gelişmiş ülkelerde canlı doğumların yaklaşık %2-5'ini oluşturmakta [1,2] ve Türkiye'de obstetrik pratiğin giderek büyüyen bir bölümünü kapsamaktadır.

IVF gebeliklerinin yönetimi; prenatal genetik değerlendirme, plasenta ve umbilikal kordun sistematik incelenmesi, fetal ekokardiyografi, üçüncü trimester büyüme ve iyilik hali izlemi ile doğum planlamasını içerir [1-3]. İzlem, kullanılan yöntem, gamet kaynağı, embriyo transfer protokolü ve eşlik eden maternal-fetal riskler doğrultusunda bireyselleştirilmelidir.

IVF Gebeliklerinde Artmış Obstetrik ve Perinatal Riskler

IVF gebeliklerinin çoğu olumlu maternal ve neonatal sonuçlarla sonlansa da kohort çalışmaları ve meta-analizler, bazı obstetrik ve perinatal komplikasyonların spontan gebeliklere göre daha sık görüldüğünü göstermektedir [2-6]. Tekil IVF gebeliklerinde de süren bu artış; yardımcı üreme yönteminin yanı sıra infertilite etiyolojisi, maternal özellikler ve plasentasyon farklılıklarının katkısını düşündürmektedir.

IVF, tek başına ve tek tip bir risk kategorisi olarak değil, bireysel maternal ve obstetrik risk profilinin bir bileşeni olarak değerlendirilmelidir.

Maternal Riskler

IVF/ICSI ile elde edilen tekil gebeliklerde gebeliğin hipertansif hastalıkları ve gestasyonel diyabet spontan gebeliklere göre daha sık bildirilmektedir. Meta-analizlerde gebeliğin hipertansif hastalıkları için relatif risk (RR) 1,49 (%95 GA 1,39–1,59) [5], gestasyonel diyabet için RR 1,48 (%95 GA 1,33–1,66) bulunmuştur [7]. Bununla birlikte bu ilişkiler maternal yaş, vücut kitle indeksi, çoğul gebelik, polikistik over sendromu ve altta yatan infertilite gibi karıştırıcı faktörlerden bütünüyle bağımsız kabul edilmemelidir. Risk özellikle donör oosit gebeliklerinde belirgindir; tekil gebelikleri değerlendiren

bir meta-analizde preeklampsi için olasılık oranı (OR) 4,50 (%95 GA 3,28–6,19) bildirilmiştir [8]. Bu ilişkinin fetoplasental immün adaptasyon farklılıklarıyla bağlantılı olabileceği düşünülmektedir.

Plasenta previa ve plasenta akreta spektrumu IVF/ART gebeliklerinde daha sık görülmektedir [9-12]. Tekil gebeliklerde ART sonrası plasenta previa için OR 2,67 (%95 GA 2,01-3,34), kriyoprezerve embriyo transferiyle oluşan IVF/ICSI gebeliklerinde plasenta akreta için düzeltilmiş OR 3,20 (%95 GA 1,14-9,02) olarak bildirilmiştir [10,12]. Bu artışın özellikle önceki uterin cerrahi, embriyo transfer tekniği ve endometrial reseptivitedeki değişikliklerle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Bu nedenle ikinci trimester ultrasonografisinde plasentanın lokalizasyonu ve miyometriyumla ilişkisi sistematik olarak değerlendirilmelidir.

Buna ek olarak sezaryen doğum oranları IVF gebeliklerinde belirgin olarak yüksektir. Ancak bu artışın önemli bir kısmının obstetrik endikasyonlardan ziyade hasta tercihi, hekim yaklaşımı ve "değerli gebelik" algısıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir [12].

Ciddi Maternal Morbidite ve Tromboemboli

Gözlemsel çalışmalar IVF ile elde edilen gebeliklerde ciddi maternal morbidite riskinin spontan gebeliklere göre artabileceğini göstermektedir. Maternal yaş ve çoğul gebelik dâhil olmak üzere çeşitli karıştırıcı faktörlerin dengelendiği bir kohort çalışmasında ciddi maternal morbidite oranı IVF gebeliklerinde 1000 doğumda 30,8, spontan gebeliklerde ise 1000 doğumda 22,2 olarak bildirilmiştir [13]. Postpartum kanama, yoğun bakım gereksinimi ve sepsis en sık kaydedilen morbidite göstergeleri arasındadır. Verilerin büyük ölçüde retrospektif çalışmalara dayanması nedeniyle risk artışının IVF işleminden, çoğul gebelikten, ileri maternal yaştan veya eşlik eden hastalıklardan ne ölçüde kaynaklandığı kesin değildir.

IVF gebeliklerinde, özellikle ilk trimesterde, pulmoner emboli ve venöz tromboemboli riskinin arttığı bildirilmiştir. Bir kohort çalışmasında ilk trimester pulmoner emboli riski IVF sonrasında 10.000 gebelikte 3,0, spontan gebeliklerde ise 10.000'de 0,4 olarak bulunmuştur (HR 6,97; %95 GA 2,21–21,96) [14]. Mutlak risk düşük olmakla birlikte over hiperstimülasyon sendromu, hastaneye yatış, immobilizasyon, önceki venöz tromboemboli, trombofili ve obezite gibi eşlik eden risk faktörleri sistematik olarak değerlendirilmelidir.

Farmakolojik trombotik profilaksi kararı, yalnızca IVF öyküsüne değil, gebeliğe özgü güncel venöz tromboemboli kılavuzlarında tanımlanan toplam risk profiline dayandırılmalıdır.

Fetal ve Neonatal Riskler

Tekil IVF/ICSI gebeliklerinde <37 hafta doğum için RR 1,54 (%95 GA 1,47-1,62), düşük doğum ağırlığı için RR 1,65 (%95 GA 1,56-1,75), gebelik yaşına göre küçük (SGA) için RR 1,39 (%95 GA 1,27-1,53) ve perinatal mortalite için RR 1,87 (%95 GA 1,48-2,37) olarak bildirilmiştir [5]. Plasentasyonla ilişkili kord anomalileri de daha sıklıkla [15-17]; ART/IVF gebeliklerinde vasa previa için ortak OR 19 (%95 GA 6,6-54) olarak bulunmuştur. Aynı derlemede vasa previa ile velamentöz kord insersiyonu arasında ortak OR 672 (%95 GA 112-4034) ve bilobat/süksentüriat plasenta arasında ise ortak OR 71 (%95 GA 14-349) düzeyinde ilişki saptanmıştır [16].

Meta-analizlerde IVF/ICSI ile konjenital anomaliler arasında ilişki bildirilmekle birlikte, bu artışın altında yatan infertiliteye, uygulanan yardımcı üreme işlemine veya her ikisine ne ölçüde bağlı olduğu kesin değildir. Majör konjenital anomali için ortak tahmin, tekil IVF/ICSI gebeliklerinde 10.000 doğumda 475,8 (%95 GA 304,9–735,2), spontan gebeliklerde ise 317,6 (%95 GA 145,2–680,8) olup mutlak fark 10.000 doğumda 158,2'dir [18]. Konjenital kalp hastalığı riski de mutlak olarak düşük olmakla birlikte spontan gebeliklere göre artmış görünmektedir [19–21].

IVF gebeliklerinde ölü doğum riski spontan gebeliklere göre yaklaşık 2-3 kat artmıştır; SMFM'nin aktardığı meta-analizde oran 11,8/1000 ve OR 2,6 (%95 GA 1,8-3,6) olarak bildirilmiştir [22]. Olası etkenler arasında anormal plasentasyon, ileri maternal yaş ve altında yatan infertilite nedenleri bulunmaktadır.

IVF gebeliklerinde spontan gebeliklere göre artmış olduğu bildirilen başlıca obstetrik ve perinatal komplikasyonların tümü Tablo 1'de gösterilmiştir.

Risk Artışının Olası Mekanizmaları

IVF gebeliklerindeki obstetrik komplikasyonların patofizyolojisi kesin olarak açıklanamamıştır. Başlıca olası mekanizmalar şunlardır [5-12]:

- **Anormal plasentasyon:** Embriyo transfer zamanı ve implantasyon sürecindeki farklılıklar trofoblast invazyonunu etkileyebilir.
- **İnfertiliteye bağlı maternal faktörler:** Endometriozis, polikistik over sendromu, ileri maternal yaş ve azalmış over rezervi gibi durumlar gebelik sonuçlarını doğrudan etkileyebilir.
- **Embriyo manipülasyonu:** Laboratuvar ortamındaki kültür koşulları, embriyo biyopsisi ve kriyoprezervasyon epigenetik değişikliklere katkıda bulunabilir.
- **İmmünolojik mekanizmalar:** Özellikle donör oosit gebeliklerinde maternal-fetal immün toleranstaki farklılıkların preeklampsisi gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.

Bu mekanizmaların birbirini tamamlayan biyolojik süreçler aracılığıyla birlikte etkili olduğu düşünülmektedir.

Tablo 1. IVF gebeliklerinde spontan gebeliklere göre artmış olduğu bildirilen başlıca obstetrik ve perinatal komplikasyonlar

Maternal Komplikasyonlar	Fetal/Neonatal Komplikasyonlar
Preeklampsisi	Prematür doğum
Gestasyonel hipertansiyon	Fetal büyüme kısıtlılığı
Gestasyonel diyabet	Düşük doğum ağırlığı
Plasenta previa	Velamentöz kord insersiyonu
Plasenta akreta spektrumu	Vasa previa
Sezaryen doğum	Konjenital kalp hastalıkları
Postpartum kanama	Ölü doğum
Venöz tromboembolizm*	Yenidoğan yoğun bakım gereksiniminde artış

*Özellikle over hiperstimülasyon sendromu gelişen olgularda.

İlk Prenatal Değerlendirme

IVF gebelikleri obstetrik risk bakımından homojen bir grup değildir. Komorbiditesi bulunmayan, genç bir hastada tek embriyo transferiyle elde edilen gebelik ile ileri maternal yaşta donör oosit kullanılarak elde edilen gebeliğin aynı risk kategorisinde değerlendirilmesi uygun değildir. Yönetim; infertilite etiyolojisi, yardımcı üreme yöntemi, gamet kaynağı, embriyo özellikleri ve maternal risk faktörleri birlikte dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir.

İlk prenatal vizitte rutin obstetrik öyküye ek olarak IVF/ICSI yöntemi, taze veya donmuş embriyo transferi, transfer protokolü, kullanılan gametlerin kaynağı, transfer edilen embriyo sayısı ve PGT öyküsü kaydedilmelidir. Embriyo redüksiyonu veya kaybolan ikiz varlığı da prenatal tarama sonuçlarını ve gebelik yönetimini etkileyebileceğinden obstetrik dosyada açıkça belirtilmelidir [1,3,23].

İlk değerlendirmenin amacı gebelik yaşını ve canlılığı doğrulamak, çoğul gebeliklerde koryoniste ve amniyonisteyi belirlemek, maternal-fetal riskleri tanımlamak ve prenatal tarama ile antenatal izlem planını oluşturmaktır. IVF tedavisine ait bilgilerin standart biçimde kaydedilmesi bakımın sürekliliğini ve yardımcı üreme merkezi ile obstetrik ekip arasındaki bilgi paylaşımını destekler. Risk değerlendirmesi, gebeliğin klinik seyri ve gelişen komplikasyonlar doğrultusunda takip boyunca güncellenmelidir.

Erken Gebelik Komplikasyonları

IVF gebeliklerinin yaklaşık %1–2'sinde ektopik gebelik görülebilir; risk özellikle tubal faktör infertilitesi bulunanlarda daha yüksektir [24,25]. Bu nedenle ilk trimesterde gebeliğin lokalizasyonu ultrasonografiyle doğrulanmalıdır.

İntrauterin gebeliğin gösterilmesi heterotopik gebeliği tamamen dışlamaz. Heterotopik gebelik ART sonrasında spontan konsepsiyona göre belirgin olarak daha sık görülmekte ve risk transfer edilen embriyo sayısı ile artmaktadır [24,25]. Pelvik ağrı, vajinal kanama, adneksiyel kitle veya intraabdominal serbest sıvı varlığında, intrauterin gebelik saptanmış olsa bile adneksler heterotopik gebelik açısından değerlendirilmelidir.

Kullanılan Yardımcı Üreme Yönteminin Sorgulanması

Her IVF gebeliği aynı klinik özelliklere sahip değildir. Bu nedenle ilk vizitte aşağıdaki bilgiler mümkün olduğunca ayrıntılı olarak kayıt altına alınmalıdır.

- Klasik IVF veya ICSI uygulanıp uygulanmadığı
- Taze embriyo transferi (fresh embryo transfer) veya donmuş embriyo transferi (frozen embryo transfer)
- Donör oosit veya donör sperm kullanımı
- Transfer edilen embriyo sayısı
- Embriyo transfer günü (3. gün veya blastosist)

- Tek embriyo transferi (SET) veya çift embriyo transferi (DET)
- Embriyo redüksiyonu öyküsü
- Kaybolan ikiz öyküsü

Bu bilgiler özellikle plasental komplikasyonlar, prenatal tarama testlerinin yorumlanması ve çoğul gebelik yönetimi açısından önem taşımaktadır.

İnfertilite Etiyolojisinin Değerlendirilmesi

IVF gebeliklerinde gözlenen obstetrik sonuçlar, yardımcı üreme işleminin yanı sıra altta yatan infertilite ve eşlik eden maternal veya paternal özelliklerden etkilenebilir. Bu faktörlerin bağımsız katkılarını birbirinden ayırmak her zaman mümkün olmadığından, bilinen infertilite etiyolojisi obstetrik kayıtlarda yer almalı ve bireysel risk değerlendirmesinde dikkate alınmalıdır [2,3,23].

Polikistik over sendromu, endometriozis, tubal veya erkek faktörü, azalmış over rezervi, uterin ya da diğer anatomik nedenler ve açıklanamayan infertilite gibi mevcut tanılar mümkünse yardımcı üreme merkezinin kayıtlarından doğrulanmalıdır. Tekrarlayan gebelik kaybı ise infertilite etiyolojisinden ayrı olarak reproduktif öykü kapsamında kaydedilmelidir. Etiyolojiye özgü obstetrik riskler değerlendirilirken ilgili hastalığa ait güncel kılavuzlar esas alınmalıdır.

Maternal Risk Değerlendirmesi

İlk prenatal vizitte standart tıbbi, obstetrik ve reproduktif öykü alınmalı; maternal yaş, vücut kitle indeksi, parite, önceki gebelik sonuçları ve mevcut kronik hastalıklar değerlendirilmelidir. Kronik hipertansiyon, pregestasyonel diyabet, böbrek hastalığı ve otoimmün hastalıklar başta olmak üzere preeklamps riskini etkileyen durumlar kaydedilmelidir. Önceki preeklamps, fetal büyüme kısıtlılığı, spontan prematür doğum ve diğer olumsuz gebelik sonuçları da sonraki izlem planında dikkate alınmalıdır.

Sigara, alkol ve diğer madde kullanımı standart prenatal değerlendirme kapsamında sorgulanmalıdır. Kişisel veya ailesel venöz tromboemboli öyküsü ayrıca değerlendirilmelidir; kalıtsal trombofili testleri ise yalnızca IVF öyküsüne dayanarak rutin olarak istenmemelidir.

Risk değerlendirmesi ilk vizitle sınırlı kalmamalı; gebeliğin klinik seyri ve gelişen maternal veya fetal komplikasyonlar doğrultusunda güncellenmelidir.

Aspirin Profilaksisi

IVF, preeklampsi açısından orta dereceli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte yalnızca IVF öyküsü düşük doz aspirin profilaksisi için yeterli değildir [23,26]. Düşük doz aspirin; en az bir yüksek risk faktörü bulunan veya IVF dâhil birden fazla orta dereceli risk faktörü taşıyan gebelerde önerilmelidir.

Yüksek risk faktörleri arasında önceki preeklampsi öyküsü, çoğul gebelik, kronik hipertansiyon, pregestasyonel diyabet, böbrek hastalığı ve otoimmün hastalıklar; orta dereceli risk faktörleri arasında nulliparite, obezite, 35 yaş ve üzeri maternal yaş, ailede preeklampsi öyküsü, önceki olumsuz gebelik sonuçları ve IVF yer almaktadır [26].

Hastaya Verilecek Danışmanlık

İlk prenatal görüşmede IVF gebeliklerinin büyük çoğunluğunun sağlıklı doğumla sonuçlandığı, ancak bazı maternal ve perinatal komplikasyonların spontan gebeliklere göre daha sık bildirildiği dengeli biçimde açıklanmalıdır. Gözlenen risk artışının yardımcı üreme işleminin yanı sıra maternal yaş, çoğul gebelik, infertilite etiyojisi ve eşlik eden hastalıklardan etkilenebileceği belirtilmelidir [2,23].

Prenatal kromozomal tarama ve tanısal test seçenekleri ile gebeliğin ultrasonografik ve antenatal izlem planı hasta merkezli biçimde görüşülmelidir. Danışmanlık tarafsız, anlaşılır ve bilgilendirilmiş karar vermeyi destekleyecek şekilde yürütülmeli; uzun infertilite tedavisi sonrasında artabilecek kaygı ve psikososyal destek gereksinimi göz önünde bulundurulmalıdır.

İlk prenatal vizitte kaydedilmesi önerilen temel bilgiler Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. İlk prenatal vizitte kaydedilmesi önerilen temel bilgiler

Başlık	Kaydedilecek bilgiler
Yardımcı üreme yöntemi	IVF veya ICSI; taze ya da donmuş embriyo transferi; transfer protokolü

Gamet kaynağı	Otolog veya donör oosit; partner veya donör sperm
Embriyo ve transfer bilgileri	Transfer tarihi ve günü, transfer edilen embriyo sayısı, varsa embriyo redüksiyonu
Preimplantasyon genetik test	PGT türü, test sonucu ve varsa mozaiklik bilgisi
İnfertilite etiyojisi	Bilinen maternal, paternal, anatomik veya açıklanamayan neden
Maternal risk profili	Yaş, VKİ, parite, önceki gebelik sonuçları ve kronik hastalıklar
Erken ultrasonografi	Gebelik lokalizasyonu, canlılık, fetal sayı, koryonisit/amniyonisit ve kaybolan ikiz
Prenatal danışmanlık	Kromozomal tarama ve tanısal test seçenekleri ile bireyselleştirilmiş izlem planı

ICSI: intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu; IVF: in vitro fertilizasyon; PGT: preimplantasyon genetik test; VKİ: vücut kitle indeksi.

Prenatal Genetik Değerlendirme

IVF/ICSI uygulanmış tüm gebelere prenatal genetik danışmanlık sunulması önerilir [23]. PGT uygulanmış olup olmadığına bakılmaksızın prenatal genetik tarama ve tanısal test seçenekleri görüşülmeli; yöntem seçimi maternal yaş, aile öyküsü, ultrasonografik bulgular, yardımcı üreme tedavisine ait özellikler ve hasta tercihi doğrultusunda yapılmalıdır.

Preimplantasyon Genetik Testler

Başlıca preimplantasyon genetik test yöntemleri şunlardır:

- **PGT-A (Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy):** Embriyolardaki sayısal kromozom anomalilerinin taranması amacıyla uygulanır.
- **PGT-M (Preimplantation Genetic Testing for Monogenic Disorders):** Bilinen tek gen hastalığı açısından etkilenmiş embriyoların belirlenmesi ve transfer için uygun embriyo seçimine yardımcı olmak amacıyla uygulanır.
- **PGT-SR (Preimplantation Genetic Testing for Structural Rearrangements):** Ebeveynlerden birinde

dengeli yapısal kromozom yeniden düzenlenmesi bulunduğu, dengesiz kromozomal yapı taşıyan embriyoların belirlenmesi amacıyla uygulanır.

PGT yöntemleri embriyo seçimine yöneliktir ve prenatal tanısal test olarak kabul edilmez. Testin kapsamı, doğruluğu ve sınırlılıkları kullanılan PGT yöntemine göre değerlendirilmelidir.

PGT Sonrası Prenatal Değerlendirme

PGT uygulanmış olması prenatal değerlendirme gereksinimini ortadan kaldırmaz [23,27]. Bunun başlıca nedenleri şunlardır:

- Trofoektoderm biyopsisinin fetüsü bütünüyle temsil etmemesi,
- Plasentaya sınırlı mozaizm,
- Embriyonik mozaizm,
- Postzigotik değişiklikler,
- Test kapsamı dışında kalan genetik bozukluklar,
- Laboratuvar ve teknik sınırlılıklar.

PGT-A uygulanmış gebeliklerde standart prenatal tarama ve tanısal test seçenekleri sunulmalıdır. PGT-M veya PGT-SR sonrasında ise PGT sonucunun CVS ya da amniyosentez ile prenatal tanısal doğrulanması seçeneği aileyle görüşülmelidir [23,27].

Prenatal Tarama Testleri

IVF gebeliklerinde sunulan prenatal kromozomal tarama ve tanısal test seçenekleri spontan gebeliklerden farklı değildir. Bu seçenekler maternal yaş veya başlangıç riskinden bağımsız olarak tüm gebelere sunulmalı; bilgilendirilmiş görüşme sonrasında hastanın test yaptıрма veya reddetme hakkı korunmalıdır [28].

Başlıca tarama seçenekleri şunlardır:

- Hücre dışı fetal DNA (cfDNA) taraması,
- İlk trimester kombine tarama testi,
- İkinci trimester serum tarama testleri.

Hasta prenatal taramayı kabul ederse tek bir tarama yaklaşımı seçilmeli; bağımsız tarama testleri eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır. Yöntem seçiminde gebelik haftası, çoğul gebelik,

kaybolan ikiz varlığı, önceki test sonuçları, testlerin erişilebilirliği ve hasta tercihi dikkate alınmalıdır.

IVF gebeliklerinde serum belirteçlerinin dağılımı spontan gebeliklerden farklı olabilir. Meta-analizlerde birinci trimester PAPP-A düzeylerinin IVF/ICSI gebeliklerinde daha düşük olduğu gösterilmiş; IVF/ICSI için ortak relatif oran 0,85 (%95 GA 0,80–0,90), yalnız IVF için 0,82 (%95 GA 0,74–0,89) ve ICSI için 0,83 (%95 GA 0,79–0,86) olarak bildirilmiştir [29]. NT ölçümlerine ilişkin bulgular ise çalışmalar arasında tutarlı değildir. İkinci trimesterde AFP ve unkonjuge estriol (uE3) düzeylerinin daha düşük, total hCG düzeyinin daha yüksek olabileceği bildirilmiştir [30]. Bu değişiklikler özellikle kombine taramada yalancı pozitif sonuç olasılığını artırabileceğinden, IVF'nin test performansı üzerindeki olası etkisi danışmanlık sırasında açıklanmalıdır [23]

Hücre dışı fetal DNA (cfDNA)

cfDNA, sık görülen fetal anöploidiler açısından en duyarlı ve özgül tarama yöntemidir; ancak tanısal test değildir. IVF gebeliklerinde de kullanılabilir fakat bazı klinik durumlar testin uygulanabilirliğini veya yorumunu etkileyebilir [23,28].

IVF ile elde edilen gebeliklerde fetal fraksiyonun daha düşük ve ilk cfDNA örneğinde sonuç alınamama oranının spontan gebeliklere göre daha yüksek olabileceği bildirilmiştir (%5,2'ye karşı %2,2; $p<0,001$). Bununla birlikte IVF, yetersiz fetal fraksiyon nedeniyle tekrarlanan örnekte yeniden sonuç alınamaması için bağımsız bir risk faktörü olarak görünmemektedir; ikinci örneklemede genel olarak sonuç elde etme oranı yaklaşık %53'tür [31]. Sonuç alınamayan testler düşük riskli kabul edilmemeli; genetik danışmanlık, ayrıntılı ultrasonografi ve tanısal test seçenekleri klinik bağlamda değerlendirilmelidir [23,28].

Özellikle aşağıdaki durumlar dikkate alınmalıdır:

- Kaybolan ikiz,
- Düşük fetal fraksiyon,
- Sonuçlandırılmayan veya raporlanamayan test,
- Maternal kromozomal mozaizm veya translokasyon,
- Maternal organ ya da kök hücre transplantasyonu,
- Çoğul gebelik.

Kaybolan ikiz varlığında kaybolan embriyo veya fetüse ait cfDNA maternal dolaşımında haftalarca kalabileceğinden cfDNA taramasının yanlış pozitiflik riski artar. Güvenilir cfDNA uygulaması için kanıta dayalı kesin bir bekleme süresi bulunmamaktadır. Birinci trimesterde gerçekleşen kayıplardan sonra cfDNA taraması yine tercih edilecekse, en az 8 haftalık bir aralık bırakılması ve örneklemenin tercihen 14–15. gebelik haftasından sonra yapılması uyumsuz sonuç riskini azaltabilir; ancak tamamen ortadan kaldırmaz. İkinci trimester fetal kaybı veya redüksiyonu sonrasında rezidüel cfDNA 16 haftaya kadar saptanabildiğinden cfDNA taraması genellikle önerilmemeli, genetik danışmanlık verilerek prenatal tanısal test seçenekleri sunulmalıdır [32,33].

İnvaziv Prenatal Tanı

IVF gebeliklerinde CVS ve amniyosentez endikasyonları genel olarak spontan gebeliklerden farklı değildir. Tanısal test seçeneği özellikle aşağıdaki durumlarda sunulmalıdır:

- Pozitif veya yüksek riskli cfDNA sonucu,
- Yüksek riskli serum tarama sonucu,
- Yapısal fetal anomali,
- Artmış ense saydamlığı,
- Bilinen parental kromozomal yeniden düzenlenme,
- Ailede bilinen tek gen hastalığı veya yüksek kalıtsal risk,
- PGT-M veya PGT-SR sonucunun prenatal doğrulanmasının istendiği durumlar,
- Klinik açıdan anlamlı mozaik embriyo transferi.

Gebeliğin IVF ile elde edilmiş olması tek başına invaziv prenatal tanı endikasyonu değildir [1,3].

Genetik Danışmanlığın Kapsamı

Prenatal genetik danışmanlık sırasında aşağıdaki konular ele alınmalıdır:

- Tarama ve tanısal testler arasındaki fark,
- Her testin kapsamı ve sınırlılıkları,
- Yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuç olasılığı,
- Sonuçlandırılmayan testlerin klinik anlamı,
- CVS ve amniyosentezin yararları ve girişime bağlı riskleri,
- Bulguların gebelik ve neonatal yönetim üzerindeki olası etkileri,

- Hastanın testleri kabul veya reddetme hakkı.

Danışmanlık tarafsız, anlaşılır ve hasta merkezli biçimde, bilgilendirilmiş karar verme ilkeleri doğrultusunda yürütülmelidir.

Ultrasonografik Değerlendirme ve Antenatal Fetal İzlem

Ultrasonografi, IVF gebeliklerinde fetal anatominin yanı sıra plasentasyon, umbilikal kord ve fetal büyümenin değerlendirilmesini kapsar. İzlem yoğunluğu, IVF öyküsünden çok eşlik eden obstetrik risklere göre belirlenmelidir.

Birinci Trimester Ultrasonografisi

Birinci trimester incelemesinde, gebelik haftasının doğrulanmasına ek olarak çoğul gebelik ve koryonisite belirlenmeli, erken fetal anatomi değerlendirilerek sonraki prenatal tarama planı oluşturulmalıdır.

Bu incelemede aşağıdaki değerlendirmelerin sistematik olarak yapılması önerilir:

- Gebelik haftasının doğrulanması
- Fetal kardiyak aktivitenin gösterilmesi
- Embriyo sayısının belirlenmesi
- Çoğul gebeliklerde koryonisite ve amniyonisitenin belirlenmesi
- NT
- Nazal kemik değerlendirmesi
- Erken fetal anatomi
- Kaybolan ikiz araştırılması

Ayrıntılı Fetal Ultrasonografi

IVF/ICSI gebeliklerinde majör konjenital anomalilerle bildirilen ilişki ve nedenselliğe ilişkin belirsizlik dikkate alınarak, ikinci trimesterde ayrıntılı obstetrik ultrasonografi yapılması önerilir [23]. İnceleme fetal anatominin yanı sıra plasenta ve umbilikal kordun değerlendirilmesini de kapsamalı; plasantanın lokalizasyonu ve morfolojisi ile kordun plasentaya insersiyon bölgesi sistematik olarak incelenerek raporlanmalıdır [1–3,23].

Bilobat veya süksentüriat plasenta, velamentöz kord insersiyonu, plasenta previa ya da düşük yerleşimli plasenta saptandığında vasa

previa açısından hedefe yönelik değerlendirme yapılmalıdır. Bu olgularda fetal damarların servikal os ile ilişkisi transvajinal ultrasonografi ve renkli Doppler kullanılarak incelenmelidir. İkinci trimesterde saptanan plasenta previa veya düşük yerleşimli plasenta daha sonra gerilese bile vasa previa açısından yeniden değerlendirme önerilir [15–17].

Geçirilmiş sezaryen veya diğer uterin cerrahi öyküsü bulunan gebelerde plasenta previa ya da düşük yerleşimli plasenta saptanması halinde plasenta akreta spektrumu açısından ayrıntılı inceleme yapılmalıdır. Plasental lakünler, retroplasental saydam alanın kaybı, miyometriyal incelleme veya uterovezikal alanda anormal vaskülarizasyon gibi şüpheli bulguların varlığında değerlendirme deneyimli bir merkezde sürdürülmelidir.

Servikal Uzunluk Değerlendirmesi

Tekil IVF/ICSI gebeliklerinde spontan prematür doğum riskinin arttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, 18+0–22+6. gebelik haftalarında gerçekleştirilen anatomi ultrasonunda serviksin transabdominal veya endovajinal yaklaşımla görüntülenmesi önerilmekte; yalnızca IVF öyküsüne dayanarak rutin seri servikal uzunluk değerlendirmesi önerilmemektedir [23].

Kısa serviks şüphesi, önceki spontan prematür doğum veya servikal yetmezlik açısından ek risk faktörü bulunan olgularda değerlendirme ve izlem ilgili güncel kılavuzlara göre planlanmalıdır.

Fetal Ekokardiyografi

IVF/ICSI gebeliklerinde konjenital kalp hastalığının mutlak riski düşük olmakla birlikte spontan gebeliklere göre artmıştır (%1,30'a karşı %0,68; birleştirilmiş OR 1,45, %95 GA 1,20-1,76) [21]. Bu nedenle özellikle IVF-ICSI gebeliklerinde fetal ekokardiyografi seçeneği aileyle görüşülmeli ve uygun olgularda uygulanmalıdır [23,34].

Fetal ekokardiyografi özellikle aşağıdaki durumlarda önerilmelidir:

- IVF-ICSI gebeliği
- Artmış NT
- Kardiyak anomaliden şüphelenilmesi
- Ailede konjenital kalp hastalığı öyküsü
- Pregestasyonel diyabet
- Monokoryonik ikiz gebelik

İdeal değerlendirme zamanı 22–24. gebelik haftalarıdır.

Özel Klinik Durumlar

IVF yöntemi, embriyo transfer biçimi, gamet kaynağı ve embriyonun genetik özellikleri obstetrik riski değiştirebilir. Bu bölümde farklı değerlendirme gerektiren başlıca alt gruplar ele alınmaktadır.

Donör Oosit Gebelikleri

Donör oosit gebelikleri, IVF alt grupları içinde obstetrik riski en yüksek gruplardan biridir; preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, prematür doğum ve postpartum kanama riskinde artış bildirilmiştir [7,8,23]. Artmış riskin, allojenik fetoplasental üniteye karşı maternal immün adaptasyon ve buna eşlik eden plasentasyon farklılıklarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Donör oosit kullanımı ilk prenatal değerlendirmede kaydedilmeli ve obstetrik risk değerlendirmesine dâhil edilmelidir. Prenatal anöploidi taramasında başlangıç riski değerlendirilirken oosit donörünün yaşı dikkate alınmalıdır. Donör oosit gebeliklerinde cfDNA taraması uygulanabilir; ancak donör kullanımı test isteminde laboratuvara bildirilmeli ve kullanılan analiz platformunun bu gebelikler için uygunluğu doğrulanmalıdır. IVF ve donör oosit gebeliklerinde düşük fetal fraksiyon veya sonuçlandırılmayan test olasılığının artabileceği konusunda hastaya danışmanlık verilmelidir [23].

Donör oosit kullanımı tek başına rutin düşük doz aspirin profilaksisi için kılavuzlarca tanımlanmış bağımsız bir endikasyon değildir. Aspirin kararı; IVF, nulliparite, maternal yaş, obezite, kronik hipertansiyon, pregestasyonel diyabet, böbrek hastalığı, otoimmün hastalık ve preeklampsi öyküsü gibi risk faktörleri birlikte değerlendirilerek verilmelidir [23,26]. Bir yüksek risk faktörü veya birden fazla orta dereceli risk faktörü bulunan hastalarda düşük doz aspirin profilaksisi önerilmelidir.

Donmuş Embriyo Transferi (FET)

Donmuş embriyo transferi (FET), yardımcı üreme teknolojilerinde giderek daha yaygın kullanılmaktadır [26,27]. Taze embriyo transferiyle karşılaştırıldığında FET sonrasında prematür doğum, düşük doğum ağırlığı ve gebelik yaşına göre küçük yenidoğan risklerinin daha düşük olabileceği; buna karşılık hipertansif gebelik

hastalıkları ve gebelik yaşına göre büyük yenidoğan risklerinin artabileceği bildirilmiştir [35–37].

Obstetrik risk, endometriyal hazırlık protokolüne göre farklılık gösterebilir. Korpus luteumun bulunmadığı programlanmış FET sikluslarında, doğal veya ovulatuvar FET sikluslarına kıyasla preeklampsi daha sık görülmektedir. Programlanmış FET için düzeltilmiş OR 1,78 (%95 GA 1,43–2,21) olarak bildirilmiştir [37]. Bu ilişkinin, korpus luteum kaynaklı vazoaktif maddelerin yokluğuna bağlı maternal kardiyovasküler adaptasyon ve plasentasyon farklılıklarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir [37,38].

Bu nedenle ilk prenatal değerlendirmede yalnızca embriyonun donmuş olup olmadığı değil, transferin doğal, modifiye doğal veya programlanmış sıklusta gerçekleştirilip gerçekleştirilmediği de kaydedilmelidir.

Mozaik Embriyo Transferi

Mozaik embriyo transferi sonrasında sağlıklı ve kromozomal olarak normal doğumlar bildirilmekle birlikte, trofoektoderm biyopsisinde saptanan mozaizmin fetüsün kromozomal yapısını ne ölçüde yansıttığı her zaman öngörülemez. Embriyo biyopsisi sınırlı sayıda plasental öncü hücreyi değerlendirdiğinden, mozaik PGT sonucu fetal kromozomal mozaizmi kesin olarak doğrulamaz veya dışlamaz [39].

SMFM, mozaik trizomi veya monozomi saptanan bir embriyonun transferiyle oluşan gebeliklerde prenatal tanısal test seçeneğinin sunulmasını önermektedir [23]. Danışmanlık; mozaik hücre oranı, etkilenen kromozom, mozaikliğin segmental veya tüm kromozomu içeren yapısı ve olası uniparental dizomi riski dikkate alınarak klinik genetik uzmanı veya genetik danışmanla birlikte yürütülmelidir.

cfDNA plasental kökenli olduğundan, mozaik embriyo transferi sonrasında düşük düzeyli fetal mozaizmin değerlendirilmesinde sınırlı klinik yarara sahiptir ve prenatal tanısal testin alternatifi olarak kabul edilmemelidir [23]. Prenatal tanının yöntemi ve zamanı, PGT raporunun özellikleri ve ultrasonografik bulgular doğrultusunda bireyselleştirilmelidir. Tüm IVF/ICSI gebeliklerinde olduğu gibi ayrıntılı fetal anatomi ultrasonografisi uygulanmalıdır.

IVF İkiz Gebelikleri

Yardımcı üreme tedavilerinde çoğul gebeliklerin önlenmesi temel hedeflerden biridir. Tek embriyo transferi çoğul gebelik riskini belirgin olarak azaltmakla birlikte monozigotik ikizlik olasılığını tamamen ortadan kaldırmaz. Özellikle uzatılmış embriyo kültürü ve blastosist transferi bu riskle ilişkilendirilmiştir. Blastosist evresinde transfer sonrasında monozigotik ikiz gebelik olasılığının, klivaj evresinde transfere göre arttığı bildirilmiştir (OR 2,18; %95 GA 1,93–2,48) [40].

IVF ile elde edilen ikiz gebeliklerin obstetrik yönetimi, gebeliğin oluşum yönteminden çok koryonisite ve amniyonisiteye göre belirlenmelidir. Bu nedenle ilk trimester ultrasonografisinde fetal sayı, koryonisite ve amniyonisite mümkün olan en erken dönemde tanımlanarak raporlanmalı; sonraki izlem ve doğum planlaması ilgili çoğul gebelik kılavuzlarına göre yürütülmelidir.

Multifetal Gebelik Redüksiyonu

Üçüz veya daha yüksek sayılı gebeliklerde maternal ve perinatal morbidite ile mortalite belirgin olarak artmaktadır. Multifetal gebelik oluştuğunda, gebelik redüksiyonu seçeneği hakkında tarafsız ve hasta merkezli danışmanlık sunulmalıdır [23]. Redüksiyonun prematür doğum, neonatal morbidite ve maternal komplikasyon risklerini azaltabileceği açıklanmalı; buna karşılık girişime bağlı gebelik kaybı ve psikosozal etkiler gibi olası sonuçlar da danışmanlık kapsamında ele alınmalıdır.

İleri Maternal Yaş

IVF gebeliklerinin önemli bir bölümü ileri maternal yaştaki hastalarda oluşmaktadır. Artan maternal yaş; fetal anöploidi, hipertansif gebelik hastalıkları, gestasyonel diyabet, plasenta previa ve sezaryen doğum riskleriyle ilişkilidir. Bu riskler yalnızca IVF'ye bağlanmamalı; maternal yaştan etkisi yardımcı üreme yöntemine ve eşlik eden maternal özelliklere ait risklerden ayrı olarak değerlendirilmelidir. Prenatal genetik değerlendirme, aspirin profilaksisi, fetal büyüme izlemi ve doğum planlaması maternal yaşa özgü güncel obstetrik öneriler doğrultusunda bireyselleştirilmelidir [23].

Antenatal İzlem, Doğum Zamanlaması Ve Doğum Yönetimi

Üçüncü Trimester Fetal Büyüme İzlemi

Tekil IVF gebeliklerinde fetal büyüme kısıtlılığı, gebelik yaşına göre küçük yenidoğan, prematür doğum ve düşük doğum ağırlığı risklerinin arttığı bildirilmiştir [5,23,41,42]. Bu nedenle SMFM, IVF ile elde edilen gebeliklerde üçüncü trimesterde fetal büyümenin en az bir kez değerlendirilmesini önermektedir [23]. Bununla birlikte, yalnızca IVF öyküsüne dayanarak seri büyüme ultrasonografisi yapılması önerilmemektedir.

Büyüme değerlendirmesinin optimal gebelik haftası kesin olarak belirlenmemiştir. Zamanlama; önceki ultrasonografik bulgular, maternal hastalıklar, yardımcı üreme yöntemine ait özellikler ve plasental riskler dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. Komplikasyonsuz tekil IVF gebeliklerinde 28–32. haftalar arasında tek bir değerlendirme yapılması klinik olarak uygun bir yaklaşım olmakla birlikte, bu zaman aralığı IVF'ye özgü zorunlu bir kılavuz önerisi olarak değerlendirilmemelidir.

Maternal hipertansif hastalık, pregestasyonel veya gestasyonel diyabet, çoğul gebelik, plasental anomali, amniyotik sıvı bozukluğu ya da fetal büyüme kısıtlılığı şüphesi bulunan olgularda ultrasonografi sıklığı ilgili durumun güncel kılavuzlarına göre belirlenmelidir. Fetal büyüme kısıtlılığı saptandığında izlem ve doğum zamanlaması IVF öyküsünden bağımsız olarak fetal büyüme kısıtlılığı yönetim ilkeleri doğrultusunda planlanmalıdır.

Doppler Ultrasonografi

IVF öyküsü tek başına umbilikal arter, orta serebral arter veya duktus venozus Doppler incelemesi endikasyonu oluşturmaz. Doppler ultrasonografi, fetal büyüme kısıtlılığı veya plasental yetmezlik şüphesi gibi standart obstetrik endikasyonların varlığında kullanılmalıdır. İncelenecek damarlar ve değerlendirme sıklığı, saptanan komplikasyona ilişkin güncel kılavuzlara göre belirlenmelidir.

Antenatal Fetal İyilik Hali Değerlendirmesi

IVF gebeliklerinde ölü doğum riskinin arttığına ilişkin veriler nedeniyle SMFM, komplikasyonsuz IVF gebeliklerinde 36+0. gebelik haftasından itibaren haftalık antenatal fetal iyilik hali değerlendirmesi yapılmasını önermektedir [23].

İzlem non-stres test, biyofizik profil veya kurumun standart fetal değerlendirme protokolü kullanılarak gerçekleştirilebilir. Bu

yöntemlerden birinin diğerine üstün olduğunu veya yalnızca IVF öyküsü nedeniyle kombine test uygulanması gerektiğini gösteren yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Komplikasyonsuz tekil IVF gebeliklerinde 36. haftadan önce rutin antenatal fetal test yapılmasını destekleyen yeterli veri yoktur. Daha erken veya daha sık değerlendirme gereksinimi; fetal büyüme kısıtlılığı, hipertansif gebelik hastalığı, diyabet, çoğul gebelik, oligohidramniyoz veya azalmış fetal hareket gibi eşlik eden obstetrik durumlara ait kılavuzlar doğrultusunda belirlenmelidir.

Doğum Zamanlaması

Komplikasyonsuz tekil IVF gebeliklerinde optimal doğum zamanını belirleyen IVF'ye özgü yeterli çalışma bulunmamaktadır. ACOG, yardımcı üreme teknolojileri ile elde edilen gebelikler için ayrı ve zorunlu bir doğum haftası tanımlamamaktadır [2]. Genel obstetrik yaklaşım doğrultusunda, maternal veya fetal bir endikasyon bulunmadığında 39+0 gebelik haftasından önce elektif doğum planlanmamalıdır.

SMFM, IVF'ye özgü çalışmaların bulunmaması nedeniyle 39. gebelik haftasında doğum indüksiyonu seçeneğinin hasta ve sağlık ekibi arasında ortak karar verme çerçevesinde değerlendirilmesini önermektedir [23]. İndüksiyon ve bekleme yönetimi arasındaki karar; maternal yaş, parite, servikal durum, önceki obstetrik öykü, fetal iyilik hali, eşlik eden maternal-fetal riskler ve hastanın tercihleri dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. Bekleme yönetimi seçilen gebelerde, SMFM'nin önerdiği şekilde 36+0 haftadan itibaren haftalık antenatal fetal değerlendirme sürdürülmelidir [23].

Preeklampsi, hipertansiyon, diyabet, fetal büyüme kısıtlılığı, çoğul gebelik veya plasantasyon anomali gibi maternal ya da fetal komplikasyonların varlığında doğum zamanı IVF öyküsüne göre değil, ilgili durumun güncel kılavuzuna göre belirlenmelidir.

Doğum Şekli

IVF gebeliği tek başına sezaryen doğum endikasyonu olarak tanımlanmamaktadır [2,23]. Doğum şekli fetal prezentasyon, önceki uterin cerrahi, maternal ve fetal klinik durum, standart obstetrik endikasyonlar ve bilgilendirilmiş hasta tercihi doğrultusunda belirlenmelidir. Vajinal doğum açısından obstetrik kontrendikasyon bulunmayan olgularda vajinal doğum desteklenmelidir.

Postpartum Bakım

IVF öyküsü tek başına farklı bir postpartum izlem protokolü gerektirmez. Postpartum bakım; doğum şekli, postpartum kanama riski, gebelikte gelişen hipertansif hastalıklar, diyabet, tromboemboli risk faktörleri ve diğer maternal komplikasyonlar doğrultusunda genel obstetrik ilkelerle yürütülmelidir.

Uzun süren infertilite tedavisi ve gebelik sürecinin oluşturabileceği psikososyal yük dikkate alınmalı; postpartum dönemde anksiyete ve depresyon belirtileri yönünden standart değerlendirme yapılmalı ve gereksinim halinde psikososyal destek sağlanmalıdır. Emzirme danışmanlığı ve rutin postpartum kontroller diğer gebeliklerde olduğu şekilde sürdürülmelidir.

SONUÇ

İn vitro fertilizasyon ile elde edilen gebeliklerin sayısı dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de giderek artmaktadır. Bu durum, kadın doğum hekimleri ve perinatologlar için yardımcı üreme teknolojileri sonrasında oluşan gebeliklerin yönetimine ilişkin ortak ve kanıta dayalı bir yaklaşım geliştirilmesini gerekli kılmaktadır.

Mevcut veriler, IVF gebeliklerinin spontan gebeliklere göre preeklampsi, plasantasyon bozuklukları, fetal büyüme kısıtlılığı, prematür doğum ve ölü doğum açısından artmış risk taşıdığını göstermektedir. Ancak bu risk artışı tüm IVF gebeliklerinin aynı izlem programı ile takip edilmesini gerektirmez. Kullanılan yardımcı üreme yöntemi, infertilite etiyolojisi, maternal komorbiditeler ve gebelik sırasında gelişen komplikasyonlar birlikte değerlendirilerek kişiselleştirilmiş prenatal bakım/hassas tıp uygulamaları planlanmalıdır.

İlk prenatal değerlendirmede yardımcı üreme tedavisine ait ayrıntıların sorgulanması, PGT uygulanmış olsa dahi prenatal genetik danışmanlığın sürdürülmesi, ayrıntılı ultrasonografide plasenta ve umbilikal kordun sistematik olarak değerlendirilmesi, uygun olgularda fetal ekokardiyografi önerilmesi ve üçüncü trimesterde hedefe yönelik fetal izlem planlanması güncel yaklaşımın temel bileşenlerini oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, risk temelli ve kanıta dayalı bireyselleştirilmiş bakım; gereksiz müdahaleleri azaltırken maternal ve perinatal sonuçların iyileştirilmesine katkı sağlayacaktır.

REFERANSLAR

1. Society for Maternal-Fetal Medicine; Abu-Rustum RS, Combs CA, Davidson CM, et al.; Patient Safety and Quality Committee; Patient Education Committee. Society for Maternal-Fetal Medicine Special Statement: Checklist for pregnancies resulting from in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;227(1):B2-B3.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice. Committee; Committee on Genetics; U.S. Food and Drug Administration. Opinion No. 671: Perinatal risks associated with assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol.* 2016;128(3):e61-e68.
3. Okun N, Sierra S; Genetics Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(1):64-83.
4. Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril.* 2016;105(1):73-85.e6.
5. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012;18(5):485-503.
6. Thomopoulos C, Tsioufis C, Michalopoulou H, Makris T, Papademetriou V, Stefanadis C. Assisted reproductive technology and pregnancy-related hypertensive complications: a systematic review. *J Hum Hypertens.* 2013;27(3):148-157.
7. Ashrafi M, Gosili R, Hosseini R, et al. Risk of gestational diabetes mellitus in patients undergoing assisted reproductive techniques. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;176:149-152.
8. Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, Fung-Kee-Fung K, Bainbridge SA, El Demellawy D. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(3):328-339.
9. Schwarze JE, Borda P, Vásquez P, et al. Is the risk of preeclampsia higher in donor oocyte pregnancies? A systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist Reprod.* 2018;22(1):15-19.
10. Kaser DJ, Melamed A, Bormann CL, et al. Cryopreserved embryo transfer is an independent risk factor for placenta accreta. *Fertil Steril.* 2015;103(5):1176-1184.e2.
11. Vermey BG, Buchanan A, Chambers GM, et al. Are singleton pregnancies after assisted reproduction technology at higher risk of placental anomalies compared with spontaneous pregnancies? A systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2019;126(2):209-218.
12. Karami M, Jenabi E, Fereidooni B. The association of placenta previa and assisted reproductive techniques: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(14):1940-1947.

13. Dayan N, Joseph KS, Fell DB, et al. Infertility treatment and risk of severe maternal morbidity: a propensity score-matched cohort study. *CMAJ*. 2019;191:E118-E127.
14. Henriksson P, Westerlund E, Wallén H, et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ*. 2013;346:e8632.
15. Baulies S, Maiz N, Muñoz A, Torrents M, Echevarría M, Serra B. Prenatal ultrasound diagnosis of vasa praevia and analysis of risk factors. *Prenat Diagn*. 2007;27:595-599.
16. Ruiter L, Kok N, Limpens J, et al. Incidence of and risk indicators for vasa praevia: a systematic review. *BJOG*. 2016;123:1278-1287.
17. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). SMFM Consult Series #37: Diagnosis and management of vasa previa. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(5):615-619.
18. Chen L, Yang T, Zheng Z, Yu H, Wang H, Qin J. Birth prevalence of congenital malformations in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:1115-1130.
19. Bjorkman KR, Bjorkman SH, Ferdman DJ, Sfakianaki AK, Copel JA, Bahtiyar MO. Utility of routine screening fetal echocardiogram in pregnancies conceived by in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2021;116:801-808.
20. Chung EH, Lim SL, Havrilesky LJ, Steiner AZ, Dotters-Katz SK. Cost-effectiveness of prenatal screening methods for congenital heart defects in pregnancies conceived by in-vitro fertilization. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57:979-986.
21. Giorgione V, Parazzini F, Fesslova V, et al. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1):33-42.
22. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004;103:551-63.
23. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Ghidini A, Gandhi M, McCoy J, Kuller JA; Publications Committee. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #60: Management of pregnancies resulting from in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(3):B2-B12
24. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, et al. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. *Obstet Gynecol*. 2006;107:595-604.
25. Londra L, Moreau C, Strobino D, et al. Ectopic pregnancy after in vitro fertilization: differences between fresh and frozen-thawed cycles. *Fertil Steril*. 2015;104:110-118.
26. American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine. Low-dose aspirin use for the prevention of preeclampsia and related morbidity and mortality: ACOG Practice Advisory. 2021.19.
27. American College of Obstetricians and Gynecologists. Preimplantation genetic testing: ACOG Committee Opinion No. 799. *Obstet Gynecol*. 2020;135(3):e133-e137.
28. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal-Fetal Medicine. Screening for fetal chromosomal abnormalities: ACOG Practice Bulletin No. 226. *Obstet Gynecol*. 2020;136(4):e48-e69.
29. Cavoretto P, Giorgione V, Cipriani S, et al. Nuchal translucency measurement, free b-hCG and PAPP-A concentrations in IVF/ICSI pregnancies: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn* 2017;37:540-555. [
30. Lanes A, Huang T, Sprague AE, Leader A, Potter B, Walker M. Maternal serum screening markers and nuchal translucency measurements in in vitro fertilization pregnancies: a systematic review. *Fertil Steril* 2016;106:1463-9.e2
31. White K, Wang Y, Kunz LH, Schmid M. Factors associated with obtaining results on repeat cell-free DNA testing in samples redrawn due to insufficient fetal fraction. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Dec;33(23):4010-4015
32. Pinborg A, Lidegaard O, la Cour Freiesleben N, Andersen AN. Consequences of vanishing twins in IVF/ICSI pregnancies. *Hum Reprod*. 2005;20(10):2821-2829.
33. Grömminger S, Yagmur E, Erkan S, Nagy S, Schöck U, Bonnet J, et al. Fetal aneuploidy detection by cell-free DNA sequencing for multiple pregnancies and quality issues with vanishing twins. *J Clin Med*. 2014;3(3):679-692.
34. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM Practice Parameter for the Performance of Fetal Echocardiography. *J Ultrasound Med*. 2020;39(1):E5-E16.
35. Maheshwari A, Pandey S, Amalraj Raja E, 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(1):35-58.
36. Roque M, Haahr T, Geber S, Esteves SC, Humaidan P. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Hum Reprod Update*. 2019;25(1):2-14.
37. Ginström Ernstad E, Wennerholm UB, Khatibi A, Petzold M, Bergh C. Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: increased risks in programmed cycles. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(2):126.e1-126.e18.
38. Saito K, Kuwahara A, Ishikawa T, et al. Endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer are associated with altered risks of hypertensive disorders of pregnancy, placenta accreta, and gestational diabetes mellitus. *Hum Reprod*. 2019;34(8):1567-1575.
39. Zhang WY, von Versen-Höynck F, Kappahn KI, Fleischmann RR, Zhao Q, Baker VL. Maternal and neonatal outcomes associated with trophectoderm biopsy. *Fertil Steril*. 2019;112(2):283-290.e2.

40. Hviid KVR, Malchau SS, Pinborg A, Nielsen HS. Determinants of monozygotic twinning in ART: a systematic review and a meta-analysis. Hum Reprod Update 2018;24:468–83
41. Luke B, Brown MB, Wantman E, et al. Risk of prematurity and infant morbidity and mortality by maternal fertility status and plurality. J Assist Reprod Genet. 2019;36:121-138.
42. Cavoretto P, Candiani M, Giorgione V, et al. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;51(1):43-53