



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**İN VİTRO FERTİLİZASYON (İVF) İLE ELDE EDİLEN  
GEBELİKLER İLE SPONTAN GEBELİKLERİN FETAL  
KARDİYAK FONKSİYONLAR AÇISINDAN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. İrem HERGÜNER ERDOĞAN**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA**  
**2025**





T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**İN VİTRO FERTİLİZASYON (İVF) İLE ELDE EDİLEN  
GEBELİKLER İLE SPONTAN GEBELİKLERİN FETAL  
KARDİYAK FONKSİYONLAR AÇISINDAN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. İrem HERGÜNER ERDOĞAN**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Özgür DEREN**

**ANKARA**  
**2025**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimlerini paylaşan, anlayış ve ilgileriyle bana destek olan tez danışmanım Prof. Dr. Özgür Deren'e ;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve destekleri ile her koşulda yanımda olan başta Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Selçuk Tuncer olmak üzere tüm değerli hocalarıma;

Tez yazım sürecimde ve perinatoloji ve ultrason ile ilgili zorlandığım her noktada destek olan Hacettepe Perinatoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Erdem Fadıloğlu ve Dr. Öğr. Üyesi Murat Çağan ve Op. Dr. Umutcan Kayıkcı'ya;

Tez yazım sürecinde engin istatistik bilgileri ile her daim yardımcı olan Dr. Öğretim Üyesi Onur İnce'ye;

Asistanlık sürecimde servis, poliklinik, ameliyathane, doğumhane, perinatoloji ve tüp bebek ünitelerinde birlikte görev yaptığım tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Hayatımın her döneminde yanımda olan canım annem Meryem ve babam Mehmet Bahattin Hergüner'e, yardıma ihtiyacım olduğunda beni asla geri çevirmeyen sevgili kardeşlerim Berdan, Koray ve Elena'ya, hayatımıza girdiği günden beri etrafını güzelleştiren biricik yeğenim Mira'ya ve son olarak sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim, yaşadığım her zorlukta yanımda olan biricik eşim Ozan Erdoğan'a

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İrem Hergüner Erdoğan

Ankara, 2025

## ÖZET

**Erdoğan, H.İ., İn Vitro Fertilizasyon (İVF) İle Elde Edilen Gebelikler İle Spontan Gebeliklerin Fetal Kardiyak Fonksiyonlar Açısından Karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Tezi , Ankara 2025.** Bu tez çalışmasında, in vitro fertilizasyon (İVF) ile elde edilen gebelikler ile spontan gebeliklerin fetal kardiyak fonksiyonlar açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ağustos 2024 – Aralık 2024 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilen çalışmaya, gebelik haftası 18-24 hafta arasında olan 132 hasta dahil edilmiştir. Bunların 30'u İVF, 102'si spontan gebelik olup, İVF grubundaki 27 hastaya donma-çözme embriyo transferi (DET), 3 hastaya ise taze embriyo transferi uygulanmıştır. Donma-çözme protokolleri içerisinde 9 hastaya hormon replasman tedavisi (HRT), 8 hastaya doğal siklus (2'si G-DS, 6'sı M-DS), 7 hastaya hafif ovaryan stimülasyon (m-OS) ve 1 hastaya değiştirilmiş doğal döngü protokolü uygulanmıştır. Yapılan analizlerde, İVF grubunda gravida sayısı ( $2.1 \pm 1.2$ ), kontrol grubunda ise ( $2.8 \pm 1.3$ ) olarak hesaplanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.006$ ). Benzer şekilde, İVF grubunda parite oranı ( $0.9 \pm 0.5$ ), kontrol grubunda ise ( $1.2 \pm 0.6$ ) olarak bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ( $p=0.011$ ). Bu sonuçlar, İVF ile gebe kalan kadınların, spontan gebelik yaşayan kadınlara kıyasla daha düşük gebelik ve doğum geçmişine sahip olduğunu göstermektedir. Gebelik haftası açısından bakıldığında İVF grubunda 21.00 [20.25, 23.00] hafta, kontrol grubunda ise 22.00 [20.00, 23.00] hafta olarak hesaplanmıştır. Anne yaşı açısından değerlendirildiğinde, İVF grubunda ortalama anne yaşı  $33.5 \pm 4.2$  yıl, kontrol grubunda ise  $30.8 \pm 3.9$  yıl olarak hesaplanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.008$ ). Ayrıca, abdominal çevre (AC) persentil değeri İVF grubunda belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur ( $p=0.011$ ). Fetal kardiyak fonksiyonlar açısından değerlendirildiğinde, mitral kapak e süresi İVF grubunda ( $112.5 \pm 10.3$  ms), kontrol grubunda ( $105.8 \pm 9.6$  ms) olarak ölçülmüş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.006$ ). Benzer şekilde, mitral kapak a hızı İVF grubunda ( $42.8 \pm 6.1$  cm/s), kontrol grubunda ( $38.9 \pm 5.8$  cm/s) olarak hesaplanmış ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ( $p=0.006$ ). Mitral kapak E/A oranı açısından İVF ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0.205$ ). Ancak, triküspit kapak E/A oranı İVF

grubunda  $0.65 \pm 0.10$ , kontrol grubunda  $0.60 \pm 0.07$  olarak ölçülmüş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p = 0.016$ ). Bu bulgu, İVF gebeliklerinde fetal diyastolik fonksiyonların farklılaşabileceğini düşündürmektedir Ancak miyokardiyal performans indeksi (MPI) açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $p > 0.05$ ). Donma-çözme transfer protokolleri arasında fetal kardiyak fonksiyonlar açısından belirgin farklılıklar analiz edilmiş olup, bu protokollerin fetal gelişim üzerindeki etkilerinin daha detaylı incelenmesi gerektiği görülmüştür. Ayrıca, sol ve sağ ventrikül E/A oranı, mitral ve triküspit kapak akımları ile MPI ölçümleri açısından farklı transfer protokollerinin etkisinin değerlendirildiği analizlerde belirgin bir eğilim gözlemlenmekle birlikte, istatistiksel anlamlılık değişkenlik göstermiştir. Sonuç olarak, bazal gebelik parametreleri açısından İVF gebeliklerinde bazı farklılıklar gözlemlenirken, fetal kardiyak fonksiyonlar açısından spesifik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, İVF ile elde edilen gebeliklerde fetal kardiyak fonksiyonların daha detaylı değerlendirilmesini gerektiren önemli bulgular sunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Yardımcı Üreme Teknikleri, E/A Oranı, MPI, Kardiyak Fonksiyon Değerlendirmesi

## ABSTRACT

**Erdoğan, H.İ., Comparison of Fetal Cardiac Functions in Pregnancies Achieved Through In Vitro Fertilization (IVF) and Spontaneous Pregnancies, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, 2025.** This thesis aims to compare fetal cardiac functions between pregnancies achieved through in vitro fertilization (IVF) and spontaneous pregnancies. The study was conducted at the Department of Obstetrics and Gynecology, Hacettepe University Hospital, between August 2024 and December 2024. A total of 132 pregnant women with a gestational age of 18–24 weeks were included in the study. Among them, 30 were in the IVF group and 102 in the spontaneous pregnancy group. In the IVF group, 27 patients underwent frozen-thawed embryo transfer (FET), while 3 patients underwent fresh embryo transfer. Within the frozen-thawed transfer protocols, 9 patients received hormone replacement therapy (HRT), 8 patients underwent a natural cycle (2 with G-NC and 6 with M-NC), 7 patients underwent mild ovarian stimulation (m-OS), and 1 patient followed a modified natural cycle protocol. In the analysis, the gravida count was calculated as  $(2.1 \pm 1.2)$  in the IVF group and  $(2.8 \pm 1.3)$  in the control group, with a statistically significant difference ( $p=0.006$ ). Similarly, the parity rate was  $(0.9 \pm 0.5)$  in the IVF group and  $(1.2 \pm 0.6)$  in the control group, with a statistically significant difference ( $p=0.011$ ). These results indicate that women who conceive through IVF have a lower pregnancy and birth history compared to those with spontaneous pregnancies. Regarding gestational age, the IVF group had a median gestational age of 21.00 [20.25, 23.00] weeks, while the control group had 22.00 [20.00, 23.00] weeks (Table 1). In terms of maternal age, the average maternal age in the IVF group was  $33.5 \pm 4.2$  years, whereas it was  $30.8 \pm 3.9$  years in the control group, showing a statistically significant difference ( $p=0.008$ ). Additionally, the abdominal circumference (AC) percentile was significantly higher in the IVF group ( $p=0.011$ ). When fetal cardiac functions were evaluated, mitral valve e duration was  $(112.5 \pm 10.3$  ms) in the IVF group and  $(105.8 \pm 9.6$  ms) in the control group, with a statistically significant difference ( $p=0.006$ ). Similarly, mitral valve a velocity was  $(42.8 \pm 6.1$  cm/s) in the IVF group and  $(38.9 \pm 5.8$  cm/s) in the control group, also showing a statistically significant difference ( $p=0.006$ ). The mitral valve E/A ratio did

not differ significantly between the IVF and control groups ( $p=0.205$ ). However, the tricuspid valve E/A ratio was  $0.65 \pm 0.10$  in the IVF group and  $0.60 \pm 0.07$  in the control group, and this difference was statistically significant ( $p=0.016$ ). This finding suggests that fetal diastolic functions may differ in IVF pregnancies. However, no significant difference was found between the groups in terms of the myocardial performance index (MPI) ( $p>0.05$ ). Significant differences in fetal cardiac functions were observed between different frozen-thawed embryo transfer protocols, indicating the need for further detailed investigation of their impact on fetal development. Additionally, while an apparent trend was observed in the effect of different transfer protocols on left and right ventricular E/A ratios, mitral and tricuspid valve flows, and MPI measurements, statistical significance varied. In conclusion, while some differences were observed in baseline pregnancy parameters in IVF pregnancies, statistically significant changes were found in specific fetal cardiac function parameters. These findings highlight the importance of a more detailed evaluation of fetal cardiac functions in pregnancies achieved through IVF.

**Key words:** ART, E/A Ratio, MPI, Fetal Cardiac Function

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>viii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	<b>x</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>xii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>xiii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Ovaryan Stimülasyon	3
2.2. Oosit Toplanması	4
2.2.1. Embriyo Fertilizasyonu	4
2.2.2. Embriyo Transferi	4
2.3. Donma Çözme Embriyo Transferi	4
2.3.1. Hrt Donma Çözme Siklusları	5
2.3.2. Doğal Donma Çözme Siklusları	5
2.3.3. Hafif Ovaryan Stimülasyon (m-OS)	6
2.4. Doğuştan Kalp Hastalıkları	7
2.4.1. Fetal Ekokardiyografi	8
2.4.1.1. Fetal Ekokardiyografi Endikasyonları	9
2.4.2. Fetal Kardiyak Siklus	10
2.4.2.1. Sol ventrikül Kısılma Fraksiyonu	11
2.4.3. Fetal Kardiyak Görüntüleme Spektal Doppler	11
2.4.3.1. Doppler Prensibi	12
2.4.3.2. Atriyoventriküler (AV) Kapakların Değerlendirilmesi	13
2.4.3.3. Semilunar Kapakların Değerlendirilmesi	15
2.4.3.4. Miyokardiyal Performans İndeksi Ölçümü	16
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>19</b>
3.1. Araştırma Popülasyonu ve Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	19

3.2. Verilerin Toplanması	21
3.3. Araştırmanın Yöntemi	21
3.3.1. Fetal Ultrasonografi	21
3.3.1.1. Fetal Biyometri	21
3.3.1.2. Fetal Ekokardiyografi	22
3.3.2. Fetal Spektral Doppler	22
3.4. İstatistiksel Analiz	23
3.5. Etik Kurul Onayı	23
<b>4. BULGULAR</b>	<b>24</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>41</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>51</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>53</b>
<b>8. EKLER</b>	<b>61</b>
EK-1: Etik Kurul Onayı	61

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>A</b>	: Atriyal sistol
<b>AC</b>	: Abdominal Çevre
<b>AIUM</b>	: Amerikan Ultrason Tıp Enstitüsü
<b>AHA</b>	: Amerikan Kalp Derneği
<b>ANOVA</b>	: Varyans Analizi
<b>ART</b>	: Yardımcı Üreme Teknolojileri
<b>ASRM</b>	: Amerikan Üreme Tıbbı Derneği
<b>AV</b>	: Atrioventriküler
<b>BPD</b>	: Biparietal Çap
<b>DET</b>	: Dondurulmuş Embriyo Transferi
<b>DKH</b>	: Doğuştan Kalp Hastalıkları
<b>DS</b>	: Doğal Siklus
<b>EDV</b>	: Son Diyastolik Hacim
<b>EF</b>	: Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>E</b>	: Erken Diyastolde Oluşan Dalga
<b>ESHRE</b>	: Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği
<b>ESV</b>	: Son Sistolik Hacim
<b>ET</b>	: Ejeksiyon Süresi
<b>FGR</b>	: Fetal Gelişme Geriliği
<b>FL</b>	: Femur Uzunluğu
<b>FSH</b>	: Folikül Stimüle Edici Hormon
<b>G-DS</b>	: Gerçek Doğal Siklus
<b>HCG</b>	: İnsan Koryonik Gonadotropin
<b>HR</b>	: Kalp Hızı
<b>HRT</b>	: Hormon Replasman Tedavisi
<b>ICSI</b>	: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
<b>ICT</b>	: İzovolümetrik Kasılma Zamanı
<b>IRT</b>	: İzovolümetrik Gevşeme Zamanı
<b>IUI</b>	: İntrauterin İnseminasyon

<b>ISUOG</b>	: Uluslararası Obstetrik ve Jinekolojik Ultrason Derneği
<b>IVCT</b>	: İzovolümetrik Kasılma Zamanı
<b>IVF</b>	: İn Vitro Fertilizasyon
<b>IVRT</b>	: İzovolümetrik Gevşeme Zamanı
<b>LGA</b>	: Large Gestasyonel Age- Gebelik Haftasına Göre iri Bebek
<b>LVOT</b>	: Sol Ventrikül Çıkış Yolu
<b>M-DS</b>	: Modifiye Doğal Siklus
<b>M-OS</b>	: Hafif Ovaryan Stimülasyon
<b>MPİ</b>	: Miyokardiyal Performans İndeksi
<b>MPA</b>	: Ana Pulmoner Arter
<b>NC</b>	: Doğal Siklus- Natural Cycle
<b>PSV</b>	: Tepe Sistolik Akım Hızı
<b>RVOT</b>	: Sağ Ventrikül Çıkış Yolu
<b>SF</b>	: Kısalma Fraksiyonu
<b>SLE</b>	: Sistemik Lupus Eritematozus
<b>SPSS</b>	: İstatistiksel Paket Programı
<b>(TTTS)</b>	: İkizden İkize Transfüzyon Sendromu
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>YÜT</b>	: Yardımcı Üreme Teknikleri

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.1.</b> Ultrasonografi'deki Doppler etkisi	12
<b>Şekil 2.2.</b> Mitral E, A dalga	14
<b>Şekil 2.3.</b> Triküspit E, A dalga	14
<b>Şekil 2.4.</b> Sol ventrikül çıkım yolu	15
<b>Şekil 2.5.</b> Aort Doppler Dalga formu	16
<b>Şekil 2.6.</b> Pulmoner Dalga Formu	16
<b>Şekil 2.7 ve 2.8.</b> MPI hesaplamasında kullanılan Mitral aorta Doppler Dalga formu ve bileşenleri	17
<b>Şekil 2.9.</b> Miyokardiyal Performans İndeksi (MPI), aşağıdaki şekilde hesaplanır	18
<b>Şekil 4.1.</b> İVF ile gebe kalanların protokollere göre dağılımı	24
<b>Şekil 5.1.</b> Farklı protokollere göre mitral E/A oranlarının dağılımı	44
<b>Şekil 5.2.</b> Farklı Protokollere Göre Triküspit E/A Oranlarının Dağılımı	45

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 4.1.</b> İki grup arasındaki temel demografik veriler ve ultrasonografi bulgularının karşılaştırılması"	26
<b>Tablo 4.2.</b> İki grup arasındaki ultrason ile elde edilen fetal kardiyak fonksiyonların karşılaştırılması	27
<b>Tablo 4.3.</b> İki grup arasındaki ultrason ile elde edilen fetal kardiyak sistolik ve global fonksiyonların karşılaştırılması	29
<b>Tablo 4.4.</b> Dört grup arasındaki temel demografik veriler ve ultrason bulgularının karşılaştırılması	31
<b>Tablo 4.5.</b> Dört grup arasındaki ultrason ile elde edilen kardiyak fonksiyonların karşılaştırılması	34
<b>Tablo 4.6.</b> Triküspit ve Mitral e/a oranına protokol, gestasyonel hafta, vki, parite, maternal yaş parametrelerinin çoklu regresyon analizlerinin sonuçları	37
<b>Tablo 4.7.</b> Sol ve sağ ventikül Miyokardiyal Performans İndexin protokol, gestasyonel hafta, vki, parite, maternal yaş parametrelerinin çoklu regresyon analizlerinin sonuçları	39

## 1. GİRİŞ

Yardımcı üreme teknolojilerinin (YÜT) ilk başarılı uygulamasının bir sonucu olarak, kırk yılı aşkın bir süre önce dünyaya gelen Louise Brown'un doğumu kamuoyuna duyurulmuştur (1). Günümüzde YÜT, dünya genelinde geniş kabul görmüş bir yöntem olarak, infertilite sorunu yaşayan çiftlerin gebelik elde etmelerini anlamlı ölçüde kolaylaştırmaktadır (2). YÜT'ün artan popülaritesi, in vitro fertilizasyon (IVF) veya intrasitosplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gibi teknikler kullanılarak dünya genelinde sekiz milyondan fazla bireyin doğmasına yol açmıştır (3). Ancak, IVF tedavilerinin artan kullanımı beraberinde çeşitli riskleri de getirmektedir (4, 5). Bu risklerin ve potansiyel faktörlerin aydınlatılması, anne ve bebek sağlığına olan etkilerinden dolayı son derece önemlidir.

In Vitro Fertilizasyon (IVF) süreçlerinde, laboratuvar ortamında hazırlanan embriyolar iki farklı yöntemle transfer edilmektedir: taze embriyo transferi ve dondurulmuş embriyo transferi (DET) (6, 7). Her iki yöntem de ovaryan stimülasyon ile başlamakta ve bunu takiben oositlerin toplanması işlemi gerçekleştirilmektedir. Toplanan oositler laboratuvar ortamında döllenebilir, ancak hastanın taze transfer için uygun koşulları sağlayamaması durumunda embriyolar vitrifikasyon yöntemiyle dondurulmaktadır. Daha sonraki sikluslarda, dondurulan embriyolar çözülerek donma-çözme transfer protokolü kapsamında transfer edilmektedir (6, 7).

Literatüre bakıldığında bazı araştırmalar İVF ile artmış fetal kardiyovasküler hastalık riski arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir; bu da İVF ile elde edilen gebeliklerden doğan bireylerin uzun vadeli sağlık sonuçları konusunda endişelerin ortaya çıkmasına sebep olmuştur (8-11). YÜT tedavileri; ovaryan stimülasyon, oosit toplama, fertilizasyon, embriyo kültürü, embriyo transferi ve luteal faz desteği olmak üzere bir dizi temel bileşenden oluşmaktadır (12). Erken embriyo, çevresel uyarıcılara karşı belirgin bir hassasiyet gösterebileceğinden dolayı, YÜT'ün embriyo gelişimini etkileyebileceği ve bu durumun kronik hastalıkların gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir (13). Ayrıca, YÜT ile elde edilen gebelikler, gebelik kaynaklı hipertansiyon, gestasyonel diyabet, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilebilmektedir; bunların hepsinin doğrudan perinatal sonuçları olumsuz

etkileyebileceği bilinmektedir (8, 14). Birçok çalışmada, YÜT ile doğan bireylerde erken damar yaşlanması, arteriyel hipertansiyon veya kalpte yeniden şekillenme gibi durumlar gösterilmiştir (15-17).

IVF gebeliklerinde doğuştan kalp hastalıkları (DKH) riskinin artışı dikkat çekicidir (18, 19). DKH, en sık rastlanan doğum anomalileri arasında yer almakta olup, canlı doğumlarda görülme sıklığı birçok çalışmada yaklaşık %8 olarak bildirilmiştir (20-23). Araştırmalar, IVF gebeliklerinde bu riskin %40'a kadar artabileceğini göstermektedir (24). Bu nedenle, IVF ile elde edilen gebeliklerde fetal ekokardiyografi yapılması Amerikan Kalp Derneği tarafından 2014 yılından itibaren önerilmektedir (25).

Fetal Ekokardiyografi (FE), obstetrik bakımın temel unsurlarından biri olarak, Doğuştan Kalp Hastalıklarının (DKH) prenatal dönemde tanınmasını sağlayan, tamamen noninvaziv ve zararsız olduğu kabul edilen en etkili yöntemdir (18). Fetal Ekokardiyografi'de Spektral Doppler uygulamaları, fetal kalp fonksiyonlarını değerlendirme (örneğin, kalp debisini ve sistolik-diyastolik disfonksiyonu belirleme) imkanı sunarak, antenatal dönemde kalp anomalilerine dair değerli bilgiler sağlayabilir. Ayrıca, neonatal dönemde özel bakım gerektirebilecek durumların tespit edilmesine olanak tanıyarak perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltmada önemli bir rol oynayabilir.

Modern toplumda YÜT'e olan talebin artması ve bu durumun büyük epidemiyolojik sağlık etkisi göz önünde bulundurulduğunda, İVF ile elde edilmiş gebeliklerde DKH risk profilinin değerlendirilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışma, İVF prosedürünün fetal kardiyak fonksiyonlar üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Ayrıca, bu çalışma donma-çözme transfer protokolleri arasındaki farklılıkları da dikkate alarak, İVF ile elde edilen gebelikler ve spontan gebelikler arasında kardiyak fonksiyonları karşılaştırmayı hedeflemesi nedeniyle, bu alanda literatüre katkıda bulunması beklenmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT), insan oositlerinin, spermatozoonlarının veya embriyoların in vitro ortamda işlenmesini kapsayan ve üreme amacıyla gerçekleştirilen tüm tıbbi müdahaleleri içeren bir kavramdır (18, 19). Bu teknikler arasında yer alan in vitro fertilizasyon (IVF), infertilitenin üstesinden gelmek ve doğrudan tıbbi müdahale yoluyla canlı doğum elde etmek amacıyla uygulanan ileri düzey bir işlemdir. IVF süreci, genellikle kadın hastanın overlerinin kontrollü bir şekilde farmakolojik stimülasyonu ile başlanır; bu işlem, çeşitli gonadotropin temelli fertilitite ilaçlarının uygulanması ile gerçekleştirilir.

Elde edilen foliküler yanıt doğrultusunda, transvajinal ultrasonografi eşliğinde oosit toplama işlemi (oosit aspirasyonu) yapılır. Toplanan oositler, in vitro koşullarda sperm ile döllenebilir veya gelecekte kullanılmak üzere kriyoprezervasyon yöntemiyle saklanabilir. Döllenme sonrası oluşan embriyolar, laboratuvar ortamında belirli bir süre inkübe edilir ve gelişimsel yeterliliği değerlendirilen embriyolar arasından seçilen biri veya birkaçı, uterin kaviteye transfer edilir. Tüm bu süreçler genellikle yaklaşık 14 günlük bir süre içinde tamamlanmakta olup, bu dönem "IVF döngüsü" olarak adlandırılmaktadır.

### 2.1. Ovaryan Stimülasyon

IVF döngüsü, oositlerin stimülasyonu ile başlamaktadır. Bu süreçte, farklı protokoller kullanılarak çeşitli derecelerde oosit gelişimi sağlanmaktadır. Kullanılan protokoller arasında klomifen sitrat, letrozol ve ekzojen gonadotropinler (Folikül Stimüle Edici Hormon [FSH] ve Luteinizan Hormon [LH]) bulunmaktadır (6, 20, 21).

IVF döngülerinde, gonadotropin salınımını engellemek için GnRH analogları kullanılır. Bu analoglar, LH seviyesinin yükselmesini engellemek ve oosit toplama zamanını planlamak için de etkili bir şekilde kullanılabilir. Foliküler büyüme, transvajinal ultrasonografi ile izlenirken, östradiol (E2) seviyeleri, stimülasyon protokolündeki olası değişikliklerin tespit edilmesine yardımcı olur (6, 21-23).

## **2.2. Oosit Toplanması**

HCG uygulamasını takiben 34 ila 36 saat içinde, olgun oositler toplanmaktadır. Bu işlem sırasında, overler vajinal ultrason probu ile detaylı bir şekilde incelenir. Her bir folikülden oosit ve foliküler sıvının aspirasyonu için, özel bir iğne kılavuzu kullanılarak iğnenin doğru bir şekilde yönlendirilmesi sağlanır (6, 20, 21).

### **2.2.1. Embriyo Fertilizasyonu**

Fertilizasyonun sağlanabilmesi için toplanan oositler, spermatozoa ile küçük bir kültür ortamı hacminde karıştırılmaktadır. Sperm ve oositlerin inkübasyonu için ideal süre henüz kesin olarak belirlenmemiştir (19).

### **2.2.2. Embriyo Transferi**

Döllenen embriyolar, transabdominal ultrason rehberliğinde, serviksten geçen bir kateter aracılığıyla endometrium içine yerleştirilir (26). Transfer edilecek embriyo sayısı, embriyonun gelişim aşaması, kalitesi, annenin yaşı ve hastanın tercihleri gibi faktörlere göre belirlenir. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM), 37 yaş altındaki kadınlar için transfer edilecek blastokist sayısının iki ile sınırlı olmasını, 38 ila 42 yaş arasındaki kadınlar için ise bu sayının üçü geçmemesini önermektedir (27). Ancak, bu sayılar ülkeler arasında farklılık gösterebilmektedir. Türkiye’de, 2010 yılında yayınlanan bir düzenleme ile 35 yaş altındaki kadınlar için ilk ve ikinci IVF tedavilerinde yalnızca bir embriyo, üçüncü ve sonraki tedavilerde ise iki embriyo transferine izin verilmekte; 35 yaş ve üzerindeki kadınlar için ise en fazla iki embriyo transferine müsaade edilmektedir.

## **2.3. Donma Çözme Embriyo Transferi**

Embriyo transferi, taze ve donmuş embriyo transferi olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Günümüzde, özellikle Hacettepe Tıp Fakültesi Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi gibi birçok merkezde, genellikle donmuş embriyo transferi tercih edilmektedir. Donmuş embriyo transferi için çeşitli protokoller mevcuttur. Eğer hastanın adet döngüleri düzenliyse ve ovülasyon doğal olarak gerçekleşiyorsa, doğal döngü (DS) protokolü uygulanmaktadır. Ancak, hastanın mevcut durumu doğal döngüye uygun değilse, östrojen ve progesteron hormonları kullanılarak doğal

döngüye benzer bir durum oluşturulmaya çalışılır. Bu yaklaşıma hormon replasman tedavisi (HRT) adı verilmektedir. (21, 24).

### **2.3.1. Hrt Donma Çözme Siklusları**

HRT sikluslarının önemli bir avantajı, embriyo transferinin zamanlamasında daha fazla esneklik sağlamasıdır. Bu esneklik, hem hastalar hem de klinikler için operasyonel kolaylık ve planlama açısından fayda sunmaktadır. Geleneksel olarak, yumurtalık aktivitesi iki ila üç hafta boyunca bir gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) agonisti ile baskılanmaktadır. Ancak, 2020 yılında Glujovsky tarafından yapılan bir çalışma, GnRH supresyonunun uygulanıp uygulanmaması arasında gebelik oranları açısından anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur (25).

Siklusun 2. gününde östrojen tedavisine başlanır ve bu tedavi genellikle 10-28 gün süreyle uygulanır. Östrojen dozu, 2, 4, 6 mg gibi artan dozlarla ayarlanabilir veya ilk günden itibaren 6 mg olarak başlanabilir. Yapılan çalışmalar, 10 günden daha kısa süreli kullanımın düşük başarı oranlarına, 28 günden uzun kullanımın ise düşük canlı doğum oranlarına yol açtığını göstermektedir (30-32). Östrojen; oral, transdermal veya vajinal yolla uygulanabilir. Kullanım kolaylığı açısından, hastaların %84'ü oral uygulama yöntemini tercih etmektedir (26). Progesteron tedavisi ise siklusun 12-14. günlerinde başlar ve vajinal, intramüsküler, subkutan veya oral uygulanabilir (22).

### **2.3.2. Doğal Donma Çözme Siklusları**

Doğal sikluslar, gerçek doğal siklus (G-DS) ve modifiye doğal siklus (M-DS) olmak üzere iki kategoriye ayrılmaktadır. Bu protokoller, özellikle düzenli adet gören ve sık monitorizasyon yapılabilen hastalar için uygun bir seçenek sunmaktadır.

Gerçek doğal siklus (G-DS), embriyo transferi sırasında spontan ovülasyonun gerçekleşmesini ve bunun tespit edilmesini esas alır. Bu yaklaşım, sık endokrin değerlendirme ve transvajinal ultrasonografi ile foliküler büyümenin dikkatli bir şekilde izlenmesini gerektirir. Siklusun 8-10. günlerinde hastalar ultrason muayenesine çağrılır ve folikül çapı 15 mm'ye ulaştığında günlük ultrasonografi (USG) takibine başlanır. Ancak bu süreç, HRT ve M-DS ile karşılaştırıldığında zamanlama açısından daha az esneklik sağlar.

Modifiye doğal siklus (M-DS) protokolünde ise spontan ovülasyon meydana gelmez. Bunun yerine, ovülasyon, insan koryonik gonadotropin (hCG) enjeksiyonu ile tetiklenir ve embriyo transferi, bu uyarılmaya göre planlanır (21-23). Bu yöntem, zamanlama kontrolü açısından daha fazla esneklik sunarak hasta ve klinik ihtiyaçlarını karşılayabilir.

### **2.3.3. Hafif Ovaryan Stimülasyon (m-OS)**

Dondurulmuş embriyo transferi (DET) için uygulanan hafif ovaryan stimülasyon (mild-OS) protokolü, yüksek dozlu stimülasyon protokollerinin neden olduğu fizyolojik sınırların üzerindeki hormon seviyelerini azaltmayı ve folikülogenezdeki ince kusurları iyileştirmeyi hedeflemektedir. Bu yaklaşım, daha dengeli bir endokrin ortam ve geliştirilmiş endometriyal reseptivite sağlamayı amaçlamaktadır (27).

DET döngülerinde endometriyal hazırlık için alternatif bir yöntem olarak, düşük doz gonadotropin enjeksiyonları, klomifen sitrat veya letrozol ile ovaryan stimülasyon uygulanabilmektedir. Ancak, ovülasyon indüksiyon döngüleri daha sık izleme gerektirdiği, nispeten daha pahalı olduğu ve embriyo transferinin zamanlamasında esneklik sağlamadığı için bu rejimi kullanan merkezlerin sayısı sınırlıdır. Ayrıca, ovaryan stimülasyon için optimal protokol konusunda literatürde henüz bir fikir birliği bulunmamaktadır

Stimüle edilmiş rejimler, anovülasyonlu döngüleri olan kadınlar veya doğal DET istemeyen düzenli döngüleri olan kadınlar için uygun bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Ancak, ovülasyon düzenli olan kadınlarda, stimüle edilmiş rejimlerin doğal döngülere kıyasla ek bir fayda sağladığına dair mevcut kanıtlar yetersizdir (27).

Doğal döngü, HRT protokolüne kıyasla daha olumlu maternal, obstetrik ve perinatal sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (28). Bu nedenle, son dönemde birçok araştırmacı, doğal döngü DET kullanımını yaygınlaştırmayı destekleyen bir 'doğaya dönüş' yaklaşımını önermektedir (29, 30).

IVF gebeliklerinde artan risklerden biri de DKH riskidir (27, 28).

## 2.4. Doğuştan Kalp Hastalıkları

Doğuştan kalp hastalıkları (DKH), doğumdan itibaren var olan yapısal veya fonksiyonel kalp anomalileri olarak tanımlanmaktadır (33). DKH, canlı doğumlarda en sık görülen konjenital anomaliler arasında yer almaktadır. Her 1000 canlı doğumda 4,6-12,2 oranında bildirilen bu hastalıkların, fetal dönemde daha yüksek oranlarda gözlemlendiği belirtilmiştir. Literatürde, ölü doğumlarda %3-4, abortuslarda %10-25 ve prematüre doğumlarda (patent duktus arteriyozus hariç) %2 oranında DKH görüldüğü rapor edilmiştir (34).

DKH'nin prenatal olarak taranması, obstetrik bakımın son derece önemli bir bileşenidir. Prenatal dönemde tanı alan DKH vakalarının, doğum sonrası tanı alan vakalara kıyasla daha yüksek preoperatif hayatta kalım oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, prenatal tanının ailelere daha iyi danışmanlık ve perinatal planlama sağladığı rapor edilmiştir (35).

Mevcut kılavuzlar, rutin 18-22 hafta obstetrik anatomi ultrasonunun, en azından dört odacıklı görünüm, sol ile sağ ventriküler çıkış yollarının ve 3 damar trakeanın görselleştirilmesini içeren bir kalp anatomisi taramasını içermesini önermektedir (36). Daha yüksek risk taşıyan gebeliklerde fetal ekokardiyografi (fetal eko) ile daha ayrıntılı bir değerlendirme yapılması önerilmektedir. Fetal eko, doğuştan kalp hastalıklarının değerlendirilmesinde anatomik ultrasona göre daha detaylı bir inceleme sunar ve bu hastalıkların tespitinde daha yüksek bir hassasiyete sahiptir (37, 38).

Doğuştan kalp hastalığı (DKH) için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Son yıllarda giderek daha yaygın hale gelen bir risk faktörü, in vitro fertilizasyon (IVF) ve diğer yardımcı üreme teknolojilerinin (YÜT) kullanımınıdır (31, 32).

Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, IVF/ICSI gebeliklerinde DKH oranının %1.30, spontan gebeliklerde ise %0.68 olduğu bildirilmiştir. Çalışmada, IVF/ICSI gebeliklerinde DKH riskinin spontan gebeliklere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu ve olasılığı 1.45 (95% CI, 1.20–1.76) kat artırdığı saptanmıştır (29).

Bu nedenle, 2014 Amerikan Kalp Derneği (AHA) kılavuzları, fetal kalp hastalıklarının tanı ve tedavisi için tüm gebeliklerde rutin anatomi taramasına ek olarak, IVF gebeliklerinde fetal Eko taramasının yapılmasını önermektedir (39).

#### **2.4.1. Fetal Ekokardiyografi**

Doğuştan kalp hastalıkları (DKH), canlı doğumlarda en sık tespit edilen konjenital anomaliler arasında yer almakta olup, %42 oranıyla bebek ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (32). 1970'lerin sonunda fetüsün ultrasonografik görüntülenmesinin (USG) mümkün hale gelmesi, fetal kalbin obstetrik değerlendirme süreçlerine dahil edilmesini sağlamıştır (33).

Fetal kardiyoloji, pediatrik kardiyolojinin en hızlı gelişen ve en heyecan verici alanlarından birini temsil etmektedir. Prenatal DKH tanısında %68,5 genel duyarlılık ve %99,8 özgüllük ile önemli bir başarı oranına sahiptir (34). Bu alandaki ilerlemeler, tıbbi, perkütan ve cerrahi müdahale olanaklarının gelişmesiyle birlikte DKH'nin prenatal tespitinin önemini artırmıştır. Fetal ekokardiyografi (FE), tamamen noninvaziv ve zararsız olmasıyla DKH değerlendirmesinde en güvenilir araçlardan biri olarak kabul edilmektedir (35).

Fetal ekokardiyografi, fetal DKH olasılığının arka plan nüfus riskinin yaklaşık 3 katı veya %1'den fazla olduğu durumlarda önerilmektedir (36). Transabdominal fetal ekokardiyografi için optimal zaman dilimi, gebeliğin 18 ile 22. haftaları arasındadır. Ancak ultrason teknolojisindeki ilerlemeler sayesinde fetal kalp değerlendirmesi 12 ila 14. gebelik haftaları arasında da yapılabilmektedir (37). Bu erken taramalar, kalp anomali riski yüksek olan fetüsler için özellikle faydalıdır. Bununla birlikte, erken tarama sonuçları normal olsa dahi, fetal kalbin 20-23. gebelik haftalarında tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir (38, 39).

Fetal ekokardiyografi ISUOG (Uluslararası Obstetrik ve Jinekolojide Ultrasonografi Cemiyeti)'un 2023 yılında yayınladığı kılavuza göre fetal situsun yanı sıra dört odacıklı görünüm, çıkış yolu ve büyük damarların görüntülerini içermelidir (30-32). Bu değerlendirme, yalnızca dört odacıklı görünüm kullanılarak tespit edilebilen majör kardiyak malformasyonlara kıyasla, tespit oranlarını artırmaktadır (32).

### 2.4.1.1. Fetal Ekokardiyografi Endikasyonları

Fetüste doğuştan kalp hastalığı (DKH) gelişme olasılığını artıran birçok risk faktörü bulunmaktadır. Fetal ekokardiyografi (FE), diğer tarama yöntemlerinden farklı olarak kendine özgü endikasyonlara sahiptir. Bu endikasyonlar, değerlendirme kolaylığı sağlamak amacıyla anne, fetus ve ailevi faktörler olmak üzere üç ana grupta kategorize edilmektedir.

Fetüse bağlı nedenler arasında,

- Fetal risk faktörleri arasında ritim anormallikleri, ilişkili ekstra kardiyak anormallikler,
- Bilinen veya şüphelenilen kromozomal anormallikler,
- Artmış ense saydamlığı,
- Kordon veya plasenta anormallikleri,
- Monokoryonik ikizler,
- Hidrops fetalis,
- Fetal büyüme kısıtlılığı bulunur.

Maternal nedenler aşağıdaki risk faktörlerini kapsar:

- Metabolik hastalıklar, örneğin diyabet mellitus, gestasyonel diyabet ve fenilketonüri.
- Bağ dokusu hastalıkları, örneğin Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) , Sjögren sendromu.
- Enfeksiyon hastalıkları, örneğin Kızamıkçık, Coxsackie ve Adenovirüs,
- Yardımcı üreme teknolojisi kullanımı,
- İlaç maruziyeti,
- 35 yaş üstü olma durumu,

Ailesel nedenler,

- Ebeveynlerin kalp yapısal bozuklukları,
- Önceki çocuklarda kardiyovasküler hastalık öyküsü,

- İkinci veya üçüncü derece akrabalar arasında doğuştan kalp hastalığı (DKH) öyküsü,
- Ebeveynler arasındaki akrabalığı içerir.

Bu faktörler, fetüsün kalp sağlığının değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle, çalışmamızda olduğu gibi IVF ile elde edilen gebelikler, fetal ekokardiyografi için önemli bir yönlendirme nedeni olarak kabul edilmektedir.

Fetal kardiyak fonksiyon değerlendirmesi yaparken, normal koşullardaki kalp döngüsünü anlamak ve dikkate almak önemlidir.

#### **2.4.2. Fetal Kardiyak Siklus**

Kalbin temel işlevi, kan pompalamak ve organlara yeterli kan akışını sağlamaktır. Kalp döngüsü, başlangıçta atriyumlardan ventriküllere kan akışının gerçekleştiği diyastol ve ventriküllerden aorta ile pulmoner arterlere kanın gönderildiği sistol olmak üzere iki ana aşamadan oluşur. Bu döngü, daha ayrıntılı olarak beş evreye bölünebilir (30);

- İzovolümetrik gevşeme dönemi (IVRT): Aortik ve pulmoner kapakların kapanması ile mitral ve triküspit kapakların açılması arasındaki zaman dilimidir. Bu evre, diyastolün ilk aşamasıdır. Miyokard gevşemeye başlarken atriyoventriküler kapaklar henüz açılmadığından, ventriküllere kan akışı gerçekleşmez. Ortalama süresi 34 ms olup, 26-41 ms arasında değişebilir (33, 34). IVRT'nin uzaması, kalp yetmezliği gibi patolojik durumlarda görülebilir.

- Erken diyastol (E): Mitral ve triküspit kapakların açılmasının ardından, atriyumlardan ventriküllere kan, basınç farkları nedeniyle pasif bir şekilde dolar.

- Atriyal kasılma dönemi (A): Geç diyastol aşamasında atriyumlar kasılarak ventrikül dolumunu tamamlar. Bu evrede ventriküler basınçta hafif bir artış gözlenir.

- İzovolümetrik kasılma dönemi (IVCT): Mitral ve triküspit kapakların kapanması ile aortik ve pulmoner kapakların açılmasından önceki zaman dilimidir. Bu evre, sistolün başlangıcıdır. Miyokard kasılmaya başlar, ancak ventrikül içindeki

basınç henüz kapakları açacak seviyeye ulaşmamıştır. Ortalama süresi 28 ms olup, 22-33 ms arasında değişebilir (33, 34).

- Ejeksiyon Fazı (Fırlatma Aşaması): Ventriküler basınç, aortik ve pulmoner kapakları açmak için yeterli seviyeye ulaştığında kan ventriküllerden dışarı atılır. Bu aşamada miyokard deformasyonu başlar ve ventriküler hacim ile basınç azalır. Ortalama süresi 175 ms olup, 159-195 ms arasında değişebilir (33, 34). Ejeksiyon süresi (ET) kalbin pompalama verimliliği ve kan akış dinamikleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir.

#### **2.4.2.1. Sol ventrikül Kısılma Fraksiyonu**

Sol ventrikül kısılma fraksiyonu (SF), onlarca yıldır farklı kardiyovasküler patolojilere sahip hasta gruplarında sistolik fonksiyonun klinik değerlendirilmesinde önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir (32). SF'yi değerlendirmek için çeşitli yöntemler mevcut olup, en sık tercih edilen yöntem iki boyutlu (2D) transtorasik ekokardiyografi (TTE)'dir.

Bizim çalışmamızda kullanılan yöntem, diyastol sonu hacim (EDV) ve sistol sonu hacim (ESV) tahminlerine dayanmaktadır. SF yetişkinlerde kardiyak fonksiyonun önemli parametrelerinden biri olmakla birlikte, esas olarak radyal miyokardiyal fonksiyonu yansıttıkları için fetüste bozulmanın geç aşamalarıyla ilişkili görülmektedir (35). Diyabetik anne bebeklerinde, Trizomi 21'de artarken, kardiyomiyopatilerde ve çoğu DKH'larda azaldığı gözlemlenmektedir (35).

#### **LVSF Hesaplama Formülü:**

$$SF(\%) = (EDV - ESV / EDV) \times 100$$

(SF: Ejeksiyon Fraksiyonu, EDV: Diyastol Sonu Hacim, ESV: Sistol Sonu Hacim)

#### **2.4.3. Fetal Kardiyak Görüntüleme Spektral Doppler**

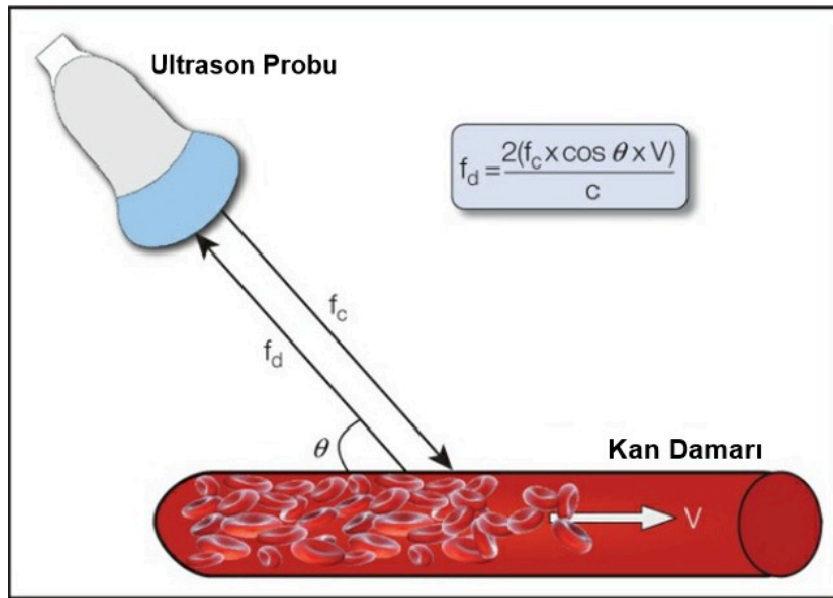
Doppler teknolojilerindeki gelişmeler, 1980'lerde fetal kardiyovasküler sistemin noninvaziv olarak incelenmesini mümkün kılmıştır. Bu ilerlemeler, fetal hemodinamik değişikliklerin, yapısal kalp anormalliklerinin ve fetal büyüme kısıtlılığı, anemi ve fetal hidrops gibi durumların daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır.

Doppler fetal ekokardiyografi, kalp debisi ile sistolik ve diyastolik disfonksiyonu değerlendirerek fetal kalp fonksiyonu hakkında önemli bilgiler sunar. Bu yöntem sayesinde yenidoğanların hayatta kalma oranları artırılabilir; komplikasyonlar, mortalite ve morbidite ise azaltılabilir (36, 37).

Geleneksel spektral Doppler ile fetal kalp fonksiyonu, üç temel Doppler parametresi üzerinden değerlendirilir: atriyoventriküler Doppler dalga formları, semilunar Doppler dalga formları ve global kalp fonksiyonunu yansıtan miyokardiyal performans indeksi (MPI) (38).

#### 2.4.3.1. Doppler Prensipli

Renk ve spektral Doppler ultrasonografinin kavramı, Doppler etkisinden üretilmiştir. Bu etki, bir ışık veya ses dalgasının kaynağının bir gözlemciye yaklaşması veya uzaklaşması durumunda frekansındaki görünür değişimlere dayanmaktadır. Belirli bir iletilen frekansa sahip bir ultrason dalgası bir kan damarına vurduğunda, yansıtılan frekans veya frekans kayması, o belirli damardaki eritrositlerin hareket hızı (kan akış hızı) ile doğru orantılıdır (38) (Şekil 2.1.)



**Şekil 2.1.** Ultrasonografi'deki Doppler etkisi, bir ultrason dalgası bir kan damarına vurduğunda ortaya çıkar. Yansıyan ultrason dalgasının frekans kayması ( $f_d$ ), vuran ultrason dalgasının frekansı ( $f_c$ ), damar içindeki kan akış hızı ( $V$ ) ve ultrason ışınının kan akış yönüyle yaptığı açının kosinüsü ( $\theta$ ) ile doğru orantılıdır. Ayrıca, bu frekans kayması, ultrason ışınının geçtiği ortamı yansıtan bir sabit ( $C$ ) ile ters orantılıdır (38).

Fetal ekokardiyografide doğru Doppler dalga formlarını elde etmek için bazı teknik kriterlerin sağlanması gerekmektedir. Örnekleme aralığı, ilgili kapakçığın distaline veya damar içinde yerleştirilmelidir. İnsonasyon açısı ideal olarak  $0^\circ$  olmakla birlikte, ses dalgalarının yönü kan akış yönüne maksimum  $15^\circ$  ila  $20^\circ$  arasında olmalıdır. Ayrıca, Doppler dalga formları fetal apne sırasında elde edilmeli ve en az ardışık üç eşit dalga gözlemlenmelidir. Ölçümlerin güvenilirliğini artırmak amacıyla birden fazla ölçüm yapılmalıdır (38).

#### 2.4.3.2. Atriyovenriküler (AV) Kapakların Değerlendirilmesi

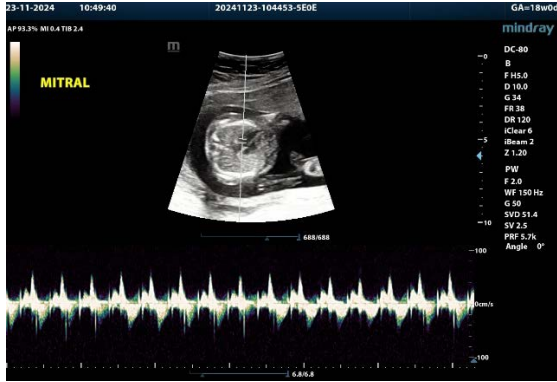
Fetal kalp döngüsünün diyastolik bileşeni, spektral Doppler kullanılarak atriyovenriküler (AV) kapaklar aracılığıyla değerlendirilir. Doppler örnek hacmi, ventriküllerin içinde ve mitral veya triküspit kapaklarının apikal tarafında, kan akış segmentinin en parlak renklerinde yerleştirilir (34) ( Şekil 2.2 ve 2.3).

Diyastolik dolumu gösteren dalga formu bifazik bir yapıdadır ve iki ana bileşenden oluşur:

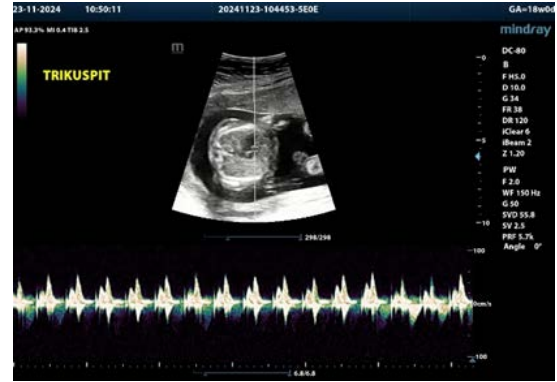
- E dalgası, erken veya pasif dolumu temsil eder ve miyokardın gevşemesi sırasında ventriküller tarafından oluşturulan negatif basınç ile ilişkilidir.
- A dalgası, aktif veya geç dolumu ifade eder ve ventriküler dolum sırasında atriyum kasılmasını yansıtır (35).

Gebeliğin 9. Haftasından itibaren ölçülebilen E/A oranı, bu iki dalganın tepe hızlarının birbirine bölünmesiyle elde edilir ve fetal hayatta genellikle 1'den küçüktür (39). Onuncu haftadan itibaren, E dalgası genellikle A dalgasından daha küçük olur. Gebelik ilerledikçe hem E hem de A dalgaları artar; ancak E dalgasındaki artış daha belirgindir (40-42). Bu durum, fetal ventriküler miyokardın artan uyumu ile ilişkilendirilir. Gebeliğin ilerleyen haftalarında, ventrikülün diyastolik dolum kapasitesinin artması, E dalgasının hızındaki yükselişe katkıda bulunur. Doğumda, E dalgasının tepe hızı 45-50 cm/s'ye, A dalgası ise 30-45 cm/s'ye ulaşır. Bu artış, gebelik boyunca AV kapaklardaki E/A oranında belirgin bir yükseliş olarak gözlemlenir. Doğumdan sonra E/A oranı 1'den büyük olur.

Diyastolik dolum sırasında mitral kapak akışı, sistolik fazda aort akışını gösterebilir. Ancak triküspit kapakta pulmoner akış belirgin değildir, çünkü subpulmoner konus, triküspit ve pulmoner kapak halkalarını ayırır (50).



Şekil 2.2. Mitral E, A dalga



Şekil 2.3. Triküspit E, A dalga

E/A oranı, fetal kalbin diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde önemli bir klinik parametre olarak kabul edilmektedir. Bu oran, fetal kardiyak uyumun yanı sıra, fetal kalbin dolun dinamiklerini ve ventriküler gevşeme özelliklerini değerlendirmek amacıyla kullanılır. Düşük E/A oranı, ventriküler dolunun atriyal kasılmaya daha fazla bağımlı olduğunu ve diyastolik gevşeme sırasında oluşturulan negatif basıncın yetersizliğini gösterebilir. Bu durum, kronik hipoksi, kalp yüklenmesi ve miyokard disfonksiyonu gibi patolojilerde ortaya çıkabilir (62). Normal gebeliklerde, sağ kalpteki E/A dalga formları genellikle daha yüksek hızlara sahip olup, oranı sol kalbininkine göre biraz daha düşük olabilir (43).

Teknik olarak, E/A oranının ölçümü, fetal kalbin 4 odacıklı görünüm düzleminde, posterior veya anterior apikal projeksiyon kullanılarak gerçekleştirilmelidir. Ölçüm sırasında fetal solunum, anne ve fetal hareketlerin bulunmadığı durumlar tercih edilmelidir. Doppler örnekleme penceresi, ventriküllerde mitral ve triküspit kapakların hemen distalinde, 2-3 mm boyutunda ve artefaktlardan uzak bir şekilde yerleştirilmelidir. İnterventriküler septumun doğru hizalanması sağlanmalı ve Doppler ışını 0° veya en fazla 20°'lik bir açıyla ayarlanmalıdır. Açı 20°'yi aşarsa, manuel düzeltme yapılması önerilmektedir. Ayrıca, dalga formunun ölçüğün %75'ini kaplaması ve 3-5 simetrik dalga formu içermesi gerekmektedir (44).

Bu analiz, özellikle gebeliğin 20. haftasından itibaren uygulanmakta olup, bazı yazarlar 11-13+6 haftalar arasında da değerlendirme yapılabileceğini bildirmiştir (45). Gebelik sürecinde düzenli aralıklarla yapılan bu değerlendirmeler, fetal kalp fonksiyonlarının izlenmesi ve olası patolojik durumların erken tanısı açısından klinik önem taşımaktadır.

### 2.4.3.3. Semilunar Kapakların Değerlendirilmesi

Aortik ve pulmoner çıkış yolları, her iki ventrikülden atılan kanın hızı ve hacmi hakkında değerli bilgiler sunar ve kalp fonksiyonunun yüklenme seviyesinin (afterload) tahmin edilmesine olanak tanır. İki çıkış yolu, vasküler sistemin periferik dirençlerini temsil eder. Sol ventrikülden atılan kan, fetal vücudun üst kısmına ve fetal beyne yönlendirilir. Bu bölgedeki doku direncindeki değişiklikler, esas olarak sol ventrikülde yansır. Sağ ventrikülden atılan kan, esas olarak fetal vücudun alt kısmına, pulmoner dolaşıma ve plasentaya yönlendirilir. Artan plasental direnç de esasen sağ ventrikülde ifade edilir. Groenenberg ve arkadaşları tarafından bildirilen normal referans değerleri, operatörler arasında ortalama %5-7'lik bir varyasyon göstermiştir (46).

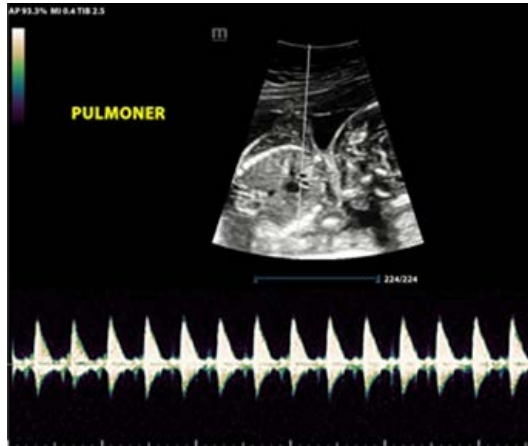


**Şekil 2.4.** Sol ventrikül çıkım yolu

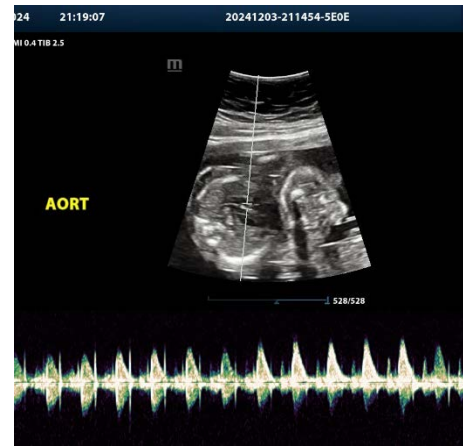
Aortik akış, sol ventrikülün uzun ekseninde değerlendirilir (Şekil 2.4) ve bu düzlem, fetal kalbin 4 odacık görünümünden probun hafifçe sefalik tarafa

döndürülmesiyle elde edilir. Bu düzlemde, aorta, sol ventrikülden çıkan tek bir damar olarak interventriküler septumla devamlılık gösterir ve sağ tarafa doğru uzanır (47). Doppler örnekleme aralığı, aort kapağının distalinde, aortanın en parlak renkli kan akışı segmentine yerleştirilir (38) (Şekil 2.5) . Pulmoner akış yolu ise, fetal kalbin beş odacıklı görüntüsünden transdüseri başa doğru döndürerek elde edilir; bu şekilde pulmoner arterin sağ ventrikülden çıkışı gözlemlenir. Pulmoner kan akışını değerlendirmek için Doppler örnekleme aralığını pulmoner arterin içine, kapak halkasının distaline, en parlak renkli kan akış segmentine yerleştirilir (Şekil 2.6).

Pik sistolik hız (PSV), miyokard kontraktilesi, kapak annülüs boyutu, preload (ön yük) ve afterload (ard yük) gibi faktörlerin bir fonksiyonudur (48, 49). Pik sistolik hız, aortta pulmoner arterden daha yüksektir (50, 51). Pulmoner arterdeki daha büyük kapak annülüsü veya aortta beyin dolaşımına bağlı azalmış afterload, aorttaki daha yüksek pik sistolik hıza neden olabilir (50-52).



Şekil 2.5. Aort Doppler Dalga formu



Şekil 2.6. Pulmoner Dalga Formu

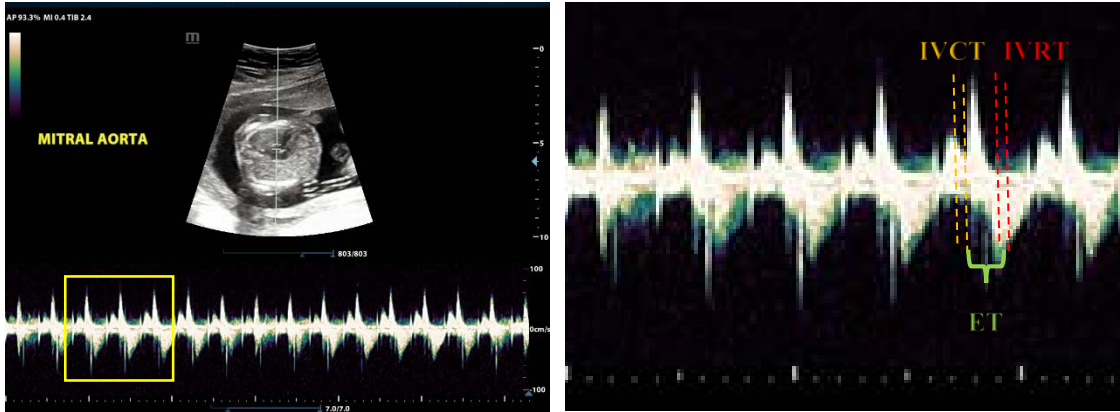
#### 2.4.3.4. Miyokardiyal Performans İndeksi Ölçümü

Tei ve arkadaşları, 1995 yılında miyokardiyal performans indeksi (MPI) kavramını tanıttılar (53). MPI, kalbin global ventriküler fonksiyonunu değerlendiren, geometrik olmayan bir indeks olup hem sistolik hem de diyastolik zaman aralıklarını içerir. Fetal kalpte, sistolik disfonksiyon izovolümetrik kasılma zamanının (IVCT) uzamasına, diyastolik disfonksiyon ise izovolümetrik gevşeme süresinin (IVRT) uzamasına yol açar. MPI,  $IVCT + IVRT / ET$  formülüyle hesaplanır ve ventriküler disfonksiyon durumunda artış gösterir. Ancak MPI, kardiyak sistolik veya diyastolik

disfonksiyonu ayırt edemez. MPI'nin gebelik boyunca hafif değişiklikler gösterdiği, ortalama MPI değerinin 0.36 (0.28-0.44) olduğu gösterilmiştir (48).

Sol MPI'nin bileşenleri, aort ve mitral kapakların anatomik yakınlığı nedeniyle aynı Doppler örneklem aralığı ile ölçülebilir (şekil 2.7 ve 2.8). Sol MPI ölçümü amacıyla Hernandez-Andrade ve arkadaşlarının (67) tanımladığı yöntem uygulanmıştır. Beş odacıklı kalp görüntüsü elde edildikten sonra, çıkan aorta <math><20^{\circ}</math>lik bir insonasyon açısıyla hizalanmıştır. Mitral ve aort kapakları Doppler ile görüntüledikten sonra, örneklem penceresi yaklaşık 3 - 4 mm olarak ayarlanmıştır.

Bu işlem, gürültü ve artefaktları minimize ettikten sonra Doppler dalga formları boyunca en az üç kez tekrarlanmalıdır. Doppler örneklem aralığı, beş odacıklı görünümde mitral kapak üzerine ve aort kapak altında, sol ventrikülden aynı anda giriş ve çıkış akışını gösteren bir bazal veya apikal projeksiyon ile ventriküler septumun iç duvarına yerleştirilmelidir.



Şekil 2.7 ve 2.8. MPI hesaplamasında kullanılan Mitral aorta Doppler Dalga formu ve bileşenleri

Sol MPI'nin zaman bileşenleri şu şekilde ölçülmüştür:

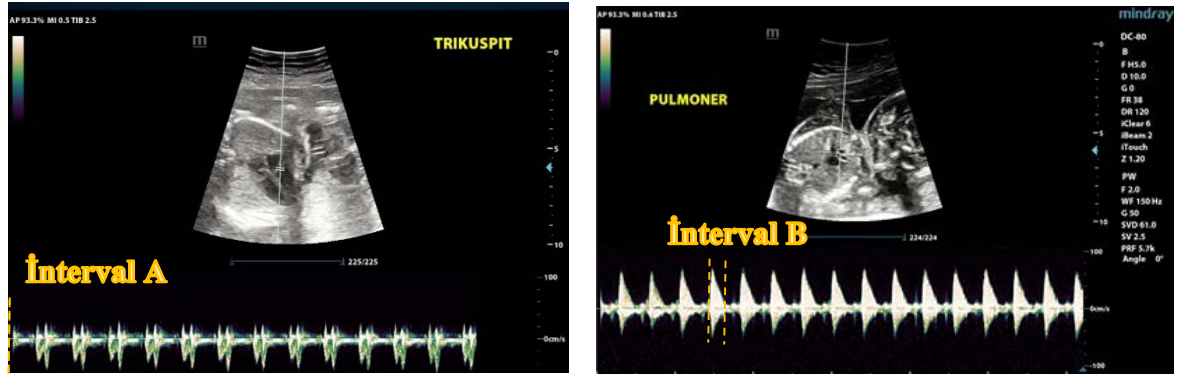
1. Mitral kapak kapanma tıklamalarından aort kapak açılma tıklamalarına kadar geçen süre IVCT (izovolümetrik kasılma zamanı) olarak kabul edilmiştir.
2. Aort kapak kapanma tıklamalarından mitral kapak açılma tıklamalarına kadar geçen süre IVRT (izovolümetrik gevşeme zamanı) olarak kabul edilmiştir.
3. Aort kapağının açılmasından kapanmasına kadar geçen süre ise ET (Ejeksiyon süresi) olarak belirlenmiştir .

Sol ventrikül MPI, aşağıdaki denklemle hesaplanmıştır (77):

$$MPI = (IVCT + IVRT) / ET$$

Sağ ventrikülde, 20. haftadan önce pulmoner ve triküspit kapakların dalga formlarını tek bir görüntüde elde etmek mümkündür. Ancak, 20. haftadan sonra pulmoner ve triküspit kapaklar arasındaki mesafe arttığından, her iki dalga formunun aynı Doppler örneklem aralığında görüntülenmesi mümkün olmaz. Sağ MPI ölçümleri yapılırken, operatörün triküspit ve pulmoner kapakların görüntülenmesi için ultrason ayarlarını sabit tutması ve iki Doppler spektrumu arasındaki fetal kalp atış hızı farkının 10 atım/dakikadan az olması önerilir.

Sağ ventrikül MPI ölçümü,  $MPI = A - B/B$  basit ölçümüyle yapılır; burada A,  $IVRT + ET + IVCT$ 'yi, B ise ET'yi temsil eder. A triküspit dalga formunda kapakların kapanmasından açılmasına kadar olan süreyi kapsar. B ise pulmoner arterin ET süresinden hesaplanır.



**Şekil 2.9.** Miyokardiyal Performans İndeksi (MPI), aşağıdaki şekilde hesaplanır:

1. **Interval "a"**: Atriyoventriküler kapak kapanışından (triküspit veya mitral kapak) açılışına kadar geçen süreyi (milisaniye olarak) ifade eder.
2. **Interval "b"**: Ventiküler ejeksiyon süresini (milisaniye olarak) ifade eder.

Burada, MPI Interval "a" süresinden Interval "b" süresini çıkarıp, sonucu Interval "b" süresine bölerek hesaplanmaktadır (74).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırma Popülasyonu ve Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırmaları Etik Kurulu'nun 13.08.2024 tarih ve 2024/14-03 karar numaralı onayı ile gerçekleştirilmiştir. Araştırma, Ağustos 2024 – Aralık 2024 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı gebe polikliniğine ayrıntılı ultrasonografi için başvuran ve T.C. Sağlık Bakanlığı Doğum Öncesi Bakım Rehberi doğrultusunda 18–24. gebelik haftaları arasında bulunan gebeler üzerinde yürütülmüştür.

Çalışma, prospektif vaka-kontrol deseniyle planlanmıştır. Örneklem büyüklüğü hesaplamasında; 5 ay içinde 18–24. gebelik haftasında, in vitro fertilizasyon (IVF) yöntemiyle gebe kalan yaklaşık 35 olguya ulaşılabileceği öngörülmüştür. Dışlama kriterleri ve gönüllü katılım durumuna bağlı olası kayıplar göz önünde bulundurularak, vaka grubunun 30 katılımcıya düşeceği tahmin edilmiştir. Yapılan power analizi sonucunda, %95 güven aralığı, %80 güç (power) ve orta düzey etki büyüklüğü (Cohen's  $d = 0,6$ ) esas alınarak; 30 IVF gebesi için 90 spontan gebeden oluşan bir kontrol grubuna ihtiyaç duyulduğu belirlenmiştir.

Öngörüye paralel olarak, belirtilen tarih aralığında kliniğe başvuran ve IVF ile gebe kalmış 33 hasta tespit edilmiştir. Bu hastalardan; 2'si otoimmün hastalık, 1'i çoğul gebelik tanısı nedeniyle çalışma kriterlerini karşılamadığından çalışmaya dahil edilmemiştir. Gönüllü olmama durumu saptanmamış olup, sonuç olarak 30 IVF hastası vaka grubuna alınmıştır. IVF grubunun hedeflenen sayıya ulaşmasının ardından, kontrol grubuna hasta alınmasına devam edilerek toplam 102 spontan gebeye ulaşılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

#### ***-IVF Grubu için;***

- Araştırmaya katılmak için gönüllü olmak
- 18-40 yaş arasında olmak
- Gebeliğinin 18 ile 24. Haftaları arasında olmak

- İVF yöntemiyle gebe kalmış olmak
- Bilinen doğuştan kalp rahatsızlığı öyküsüne sahip olmamak
- Bilinen pregestasyonel ve gestasyonel diyabet öyküsüne sahip olmamak.
- Önceki gebeliklerinde doğuştan kalp rahatsızlığı olan çocuk doğurma öyküsüne sahip olmamak

- Bilinen otoimmün hastalık öyküsüne sahip olmamak ; SLE, Sjögren vb.

**- Spontan Gebelik Elde Edilen Grup İçin:**

- Araştırmaya katılmak için gönüllü olmak
- 18-40 yaş arasında olmak
- Gebeliğinin 18 ile 24. Haftaları arasında olmak
- Spontan gebe kalmış olmak.
- Bilinen doğuştan kalp rahatsızlığı öyküsüne sahip olmamak
- Bilinen pregestasyonel ve gestasyonel diyabet öyküsüne sahip olmamak.
- Önceki gebeliklerinde doğuştan kalp rahatsızlığı olan çocuk doğurma öyküsüne sahip olmamak

- Bilinen otoimmün hastalık öyküsüne sahip olmamak, ; SLE, Sjögren vb.

**Çalışmadan dışlama kriterleri:**

- Bilinen doğuştan kalp rahatsızlığı öyküsüne sahip olmak
- Bilinen pregestasyonel ve gestasyonel diyabet öyküsüne sahip olmak
- Önceki gebeliklerinde doğuştan kalp rahatsızlığı olan çocuk doğurma öyküsüne sahip olmak
- Bilinen otoimmün hastalık öyküsüne sahip olmak; SLE, Sjögren vb.
- Mevcut gebeliğinde konjenital anomaliye sahip olmak
- Mevcut gebeliğinde kromozomal anomaliye sahip olmak
- Çoğul gebelik

### 3.2. Verilerin Toplanması

Çalışmada kullanılan hasta listesi, Ağustos- Aralık 2024 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı gebe polikliniğine ayrıntılı ultrasonografi yapılmak üzere başvuran ve Hacettepe Perinatoloji bilim dalı tarafından yapılan fetal anomali taraması sonucunda herhangi bir konjenital anomali saptanmayan hastaları içermektedir.

Araştırmaya katılmayı kabul eden tüm bireylere, sözel ve yazılı onam formu sunulmuş ve bilgilendirilmiş onamları alınmıştır. Demografik bilgiler ve tıbbi geçmişe ait veriler, hazırlanan veri toplama formuna kaydedilmiştir. Ultrasonografik değerlendirme sonuçları, Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe Polikliniği'nde bulunan Mindray DC-80 ultrasonografi cihazı ve konveks prob aracılığıyla gerçekleştirilen muayeneler sırasında prospektif olarak kaydedilmiştir.

### 3.3. Araştırmanın Yöntemi

Çalışmamız kapsamında, hastaların yaşları, dahili hastalıkları, kullandığı ilaçları, obstetrik geçmişleri, sonuçları, hangi yöntemle gebe kaldığı, kullanılan ivf protokolü gibi çeşitli faktörler detaylı bir şekilde incelenmiştir. Tüm anneler için uygulanan görüntüleme protokolü, Mindray DC-80 Marka Ultrason Sistemi kullanılarak, şahsım tarafından gerçekleştirilen ultrasonu içermekteydi ve şu adımları kapsıyordu:

#### 3.3.1. Fetal Ultrasonografi

##### 3.3.1.1. Fetal Biyometri

Ultrasona başlamadan önce hastanın son adet tarihi not edilerek gebelik haftası belirlendi. Standart ultrasonografik değerlendirme gereği fetüsün baş çevresi(HC), biparietal çapı (BPD), karın çevresi (AC) ve femur uzunluğu (FL) ölçülerek persentillerine göre not edildi. Fetal persentiller <https://srhr.org/fetalgrowthcalculator/#/> girilerek hesaplandı. Hesaplayıcı, gebelik

haftasına göre yaygın fetal ultrason ölçümlerinin ve tahmini fetal ağırlığın (EFW) yüzdelik dilimlerini Hadlock 3 formülünü esas alarak hesaplar (54).

### 3.3.1.2. Fetal Ekokardiyografi

Yapısal kalp bütünlüğünü değerlendirmek, kalp kusurlarını dışlamak ve standart protokoller doğrultusunda kalp morfometrisi ve fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla kapsamlı bir iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik inceleme yapıldı. Fetal ekokardiyografi, fetüsün dorsoposterior pozisyonda olduğu, kalp apeksinin ön kısmının ve fetal kalbin dört ve beş odacıklı görünümünün net bir şekilde görüntülenmesini sağlayan koşullarda gerçekleştirildi. Fetal kalp döngüsü için atriyoventriküler (AV) kapakların tamamen açık olduğu durum diyastolik faz, semilunar kapakların tamamen açık olduğu durum ise sistolik faz olarak kabul edildi.

### 3.3.2. Fetal Spektral Doppler

Doppler imleci, 2–4 mm aralığında dikkatlice yerleştirildi ve doğruluğu sağlamak için ses dalgası açısı 30°'nin altında tutuldu. Erişkinlerde olduğu gibi fetal diyastol de bifazik bir dalga formuna sahiptir. İlk oluşan pasif dolum ile dolan E dalgası, atriyumların sistolüyle meydana gelen ise A dalgası olarak adlandırılmaktadır. Bu nedenle, görüntüleme Doppler örneklem aralığının AV kapaklarının hemen altına yerleştirilmesiyle elde edildi. E/A oranı, E'nin tepe değerinin A'nın tepe değerine bölünmesiyle hesaplandı.

Fetal miyokard performans indeksi (MPI), Doppler örneklem aralığının AV ve aort kapakları üzerine yerleştirilmesiyle fetal kalbin beş odacıklı görünümünde değerlendirildi. İzovolümetrik kontraksiyon zamanı (ICT), mitral kapağın kapanmasından aort kapağının açılmasına kadar geçen zaman aralığı olarak kaydedildi. Ejeksiyon süresi (ET), aort kapağının açılmasından kapanmasına kadar geçen süre olarak tanımlandı. Aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar olan zaman aralığı ise izovolümetrik gevşeme zamanı (IRT) olarak tanımlandı. Elde edilen dalga formu kullanılarak MPI şu şekilde hesaplandı:

$$MPI = (ICT + IRT)/ET \text{ (Şekil 2.9).}$$

Mekanik PR aralığı, mitral kapağın A dalgasından aort kapağının açılmasına karşılık gelen ventrikül sistolünün başlangıcına kadar ölçüldü.

### **3.4. İstatistiksel Analiz**

Hasta dosyaları ve yapılan ultrasonografik değerlendirmelerden elde edilen verilerin istatistiksel analizi, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ve R Version 3.6.1 programları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı varsayımı Shapiro-Wilk testleri ile analiz edilmiştir. Normal dağılıma sahip değişkenler, ortalama  $\pm$  standart sapma olarak, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler ise ortanca (median) ve %25–%75 çeyrekler aralığı (interquartile range, IQR) olarak rapor edilmiştir.

Verilerin değerlendirilmesinde, parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda, iki bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkların karşılaştırılması için Wilcoxon Signed-Rank testi, parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda ise Welch's Two-Sample t testi kullanılmıştır. İki'den fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Kategorik veriler arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde Ki-Kare testi kullanılmış ve anlamlı farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için Bonferroni düzeltmeli Z testi uygulanmıştır. Ayrıca, İVF ve spontan gebeliklerde kardiyak fonksiyonları etkileyen faktörlerin belirlenmesi amacıyla çoklu doğrusal regresyon analizi yapılmıştır.

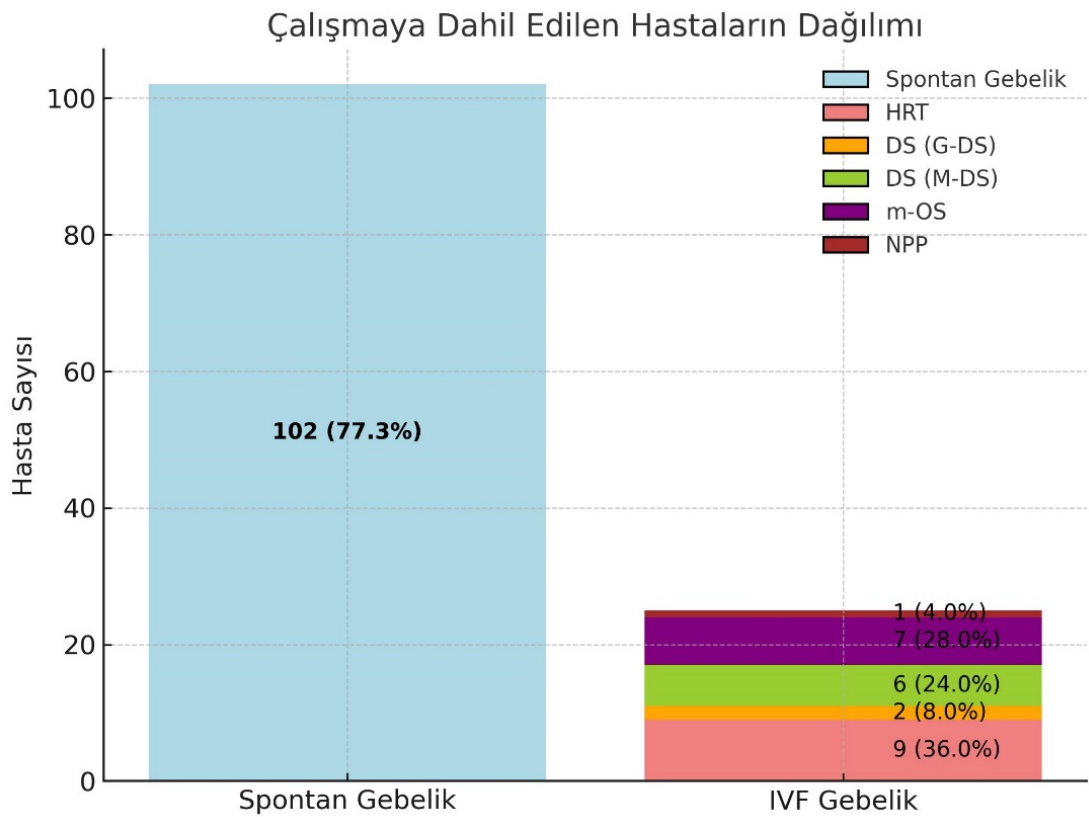
Tüm analizlerde yanılma düzeyi ( $\alpha$ ) 0,05 olarak kabul edilmiştir.

### **3.5. Etik Kurul Onayı**

SBA 24/485 proje numaralı, "Yardımcı Üreme Teknikleri ile Elde Edilen Gebelikler ile Spontan Gebeliklerin Fetal Kardiyak Fonksiyonlar Açısından Karşılaştırılması " başlıklı çalışmamız için, T.C. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 13.08.2024 tarihinde 2024/14-03 karar numarası ile onaylanmıştır.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya, 102'si spontan ve 30'u in vitro fertilizasyon (İVF) ile gebe kalmış toplam 132 hasta dahil edilmiştir. İVF ile gebe kalan grupta, 3 hastaya taze embriyo transferi, 27 hastaya ise donma-çözme transferi uygulanmıştır. Donma-çözme protokollerine bakıldığında; 9 hastada HRT , 8 hastada doğal siklus (bunların 2'si G-DS, 6'sı M-DS), 7 hastada ise hafif ovaryan stimülasyon (m-OS) protokolleri uygulanmış; ayrıca 1 hastaya değiştirilmiş doğal döngü protokolü uygulanmıştır.



**Şekil 4.1.** İVF ile gebe kalanların protokollere göre dağılımı

Çalışmamızda İVF ile elde edilen gebelikler (n=30) ve kontrol grubu (n=102) arasındaki demografik ve ultrasonografik parametreler karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında yaş açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0.512$ ). İVF grubunun ortalama yaşı 29.50 [26.25, 32.00] yıl iken, kontrol grubunda bu değer 29.00 [25.25, 32.00] yıl olarak bulunmuştur (Tablo 4.1).

İVF ve kontrol grubu arasında VKİ değerlerinde de anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p = 0.736$ ). İVF grubunun ortalama VKİ değeri 26.51 [22.73, 28.52]  $\text{kg/m}^2$ , kontrol grubunun ortalama VKİ değeri ise 25.89 [23.16, 28.27]  $\text{kg/m}^2$  olarak hesaplanmıştır. İVF grubunda ortalama gebelik sayısı 1.00 [1.00, 2.00] iken, kontrol grubunda bu değer 2.00 [1.00, 2.75] olarak belirlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p = 0.006$ ). İVF grubunda parite varlığı %26.7 iken, kontrol grubunda bu oran %52.9'dur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p = 0.011$ ), yani İVF grubunda parite varlığı daha düşük oranlarda gözlenmiştir. Her iki grup arasında gestasyonel hafta açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0.615$ ). İVF grubunda ortalama gestasyonel hafta 21.00 [20.25, 23.00] hafta iken, kontrol grubunda bu değer 22.00 [20.00, 23.00] hafta olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.1).

Biyometrik ölçümlere bakıldığında; BPD ölçümlerinin gebelik haftasına göre percentil değerleri açısından İVF ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p = 0.177$ ). İVF grubunda BPD ölçümlerinin gebelik haftasına göre percentil değerleri ortalama 53.00 [34.20, 85.50] iken, kontrol grubunda 47.40 [26.45, 71.85] olarak ölçülmüştür. HC ölçümlerinin gebelik haftasına göre percentil değerleri arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0.452$ ). İVF grubunun HC ölçümlerinin gebelik haftasına göre percentil değerleri ortalaması 53.40 [21.35, 76.63] iken, kontrol grubunun ortalaması 44.80 [25.13, 68.28] olarak belirlenmiştir. AC ölçümlerinin gebelik haftasına göre percentil parametresinde, İVF grubunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir fark gösterdiği tespit edilmiştir ( $p = 0.011$ ). İVF grubunun AC ölçümlerinin gebelik haftasına göre percentil değerleri 73.30 [49.78, 81.65] iken, kontrol grubunda 49.60 [23.73, 75.85] olarak tespit edilmiştir. İVF grubundaki fetüslerin kontrol grubuna göre daha büyük olduğu gözlemlenmiştir. FL ölçümlerinin gebelik haftasına göre percentil değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0.834$ ). İVF grubunun ortalama femur uzunluğu ölçümlerinin gebelik haftasına göre percentil değeri 46.15 [16.48, 69.43] iken, kontrol grubunda bu değer 39.60 [20.83, 60.75] olarak ölçülmüştür (Tablo 4.1).

Bu bulgulara göre, İVF ile elde edilen gebelikler ve kontrol grubu arasında, gravida sayısı, parite varlığı ve abdominal çevrenin gebelik haftasına göre percentil değeri gibi parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmiştir. İVF

grubunda daha düşük parite ve daha yüksek AC ölçümlerinin gebelik haftasına göre persentil değerleri bulunmuş, diğer parametrelerde ise anlamlı bir fark bulunamamıştır.

**Tablo 4.1.** İki grup arasındaki temel demografik veriler ve ultrasonografi bulgularının karşılaştırılması"

	<b>İVF ile elde edilen gebelikler</b> (n=30) <sup>1</sup>	<b>Kontrol grup</b> (n=102) <sup>1</sup>	<b>p-value</b> <sup>2</sup>
<b>Yaş (Yıl, n)</b>	29.50 [26.25, 32.00]	29.00 [25.25, 32.00]	0.512
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.51 [22.73, 28.52]	25.89 [23.16, 28.27]	0.736
<b>Gravide (n)</b>	1.00 [1.00, 2.00]	2.00 [1.00, 2.75]	0.006
<b>Parite varlığı (n, %)</b>	8 (26.7%)	54 (52.9%)	0.011
<b>Gestasyonel hafta (ay, n)</b>	21.00 [20.25, 23.00]	22.00 [20.00, 23.00]	0.615
<b>Persentil (%)</b>			
<b>BPD</b>	53.00 [34.20, 85.50]	47.40 [26.45, 71.85]	0.177
<b>HC</b>	53.40 [21.35, 76.63]	44.80 [25.13, 68.28]	0.452
<b>AC</b>	73.30 [49.78, 81.65]	49.60 [23.73, 75.85]	0.011
<b>FL</b>	46.15 [16.48, 69.43]	39.60 [20.83, 60.75]	0.834

VKİ: Vücut kitle indeksi, BPD: biparietal diameter, HC: baş çevresi, AC: abdominal çevre, FL: femur uzunluğu

<sup>1</sup>Median [IQR]; Mean  $\pm$  SD; n / N (%)

<sup>2</sup>Wilcoxon rank sum test; Welch Two Sample t-test; Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum exact test

**Tablo 4.2.** İki grup arasındaki ultrason ile elde edilen fetal kardiyak fonksiyonların karşılaştırılması

	<b>İVF ile elde edilen gebelikler (n=30)<sup>1</sup></b>	<b>Kontrol grup (n=102)<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Fetal HR(bpm)</b>	147.93 ± 7.41	147.28 ± 6.68	0.669
<b>Aort PSV (cm/s)</b>	69.23 ± 7.46	69.53 ± 8.33	0.855
<b>Aort PSV Z skoru</b>	-0.68 [-1.15, 0.16]	-0.73 [-1.11, -0.22]	0.646
<b>Pulmoner PSV (cm/s)</b>	67.67 ± 7.72	65.18 ± 8.36	0.134
<b>Pulmoner PSV Z skoru</b>	0.44 ± 0.83	0.19 ± 0.87	0.156
<b>Diyastolik parametreler</b>			
<b>Mitral kapak e süresi (ms)</b>	84.00 [72.00, 96.00]	90.00 [78.00, 96.00]	0.006
<b>Mitral kapak e hızı (cm/s)</b>	25.50 [22.25, 28.75]	27.50 [25.00, 32.00]	0.452
<b>Mitral kapak a süresi (ms)</b>	96.00 [90.00, 102.00]	96.00 [90.00, 102.00]	0.074
<b>Mitral kapak a hızı (cm/s)</b>	46.27 ± 6.68	50.25 ± 6.56	0.006
<b>Mitral E/A</b>	0.54 [0.48, 0.61]	0.56 [0.52, 0.63]	0.205
<b>Triküspit kapak e süresi (ms)</b>	78.00 [72.00, 90.00]	81.00 [72.00, 90.00]	0.37
<b>Triküspit kapak e hızı</b>	29.00 [26.25, 34.00]	31.00 [27.00, 34.00]	0.323
<b>Triküspit kapak a süresi (ms)</b>	96.00 [90.00, 102.00]	96.00[84.00,102.00]	0.841
<b>Triküspit kapak a hızı</b>	46.90 ± 8.22	52.25 ± 7.56	0.003
<b>Triküspit E/A</b>	0.65 ± 0.10	0.60 ± 0.07	0.016
<b>LV İVRT (ms)</b>	36.00 [31.50, 42.00]	36.00 [36.00, 42.00]	0.771

Fetal HR: Fetal kalp hızı, Aort PSV: Aort pik sistolik hızı, Pulmoner PSV : Pulmoner Pik Sistolik hızı, , LV İVRT: Sol ventrikül izovolümetrik relaksasyon zamanı,

<sup>1</sup>Median [IQR]; Mean ± SD; n / N (%)

<sup>2</sup>Wilcoxon rank sum test; Welch Two Sample t-test; Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum exact test

İVF ile elde edilen gebelikler ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalarda fetal kalp hızı (HR), aortik PSV, pulmoner PSV değerleri ile bunların Z skorları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). Fetal kalp hızı İVF grubunda  $147.93 \pm 7.41$  bpm, kontrol grubunda  $147.28 \pm 6.68$  bpm olarak ölçülmüştür ( $p = 0.669$ ). Aortik PSV İVF grubunda  $69.23 \pm 7.46$  cm/s, kontrol grubunda  $69.53 \pm 8.33$  cm/s olarak bulunmuştur ( $p = 0.855$ ). Aortik PSV Z skoru İVF grubunda  $-0.68 [-1.15, 0.16]$ , kontrol grubunda  $-0.73 [-1.11, -0.22]$  olup aradaki fark anlamlı değildir ( $p = 0.646$ ). Pulmoner PSV İVF grubunda  $67.67 \pm 7.72$  cm/s, kontrol grubunda  $65.18 \pm 8.36$  cm/s olarak ölçülmüş ( $p = 0.134$ ). Pulmoner PSV Z skoru ise

İVF grubunda  $0.44 \pm 0.83$ , kontrol grubunda  $0.19 \pm 0.87$  olup anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p = 0.156$ ).

Diyastolik parametreler incelendiğinde, mitral kapak e süresi İVF grubunda 84.00 [72.00, 96.00] ms, kontrol grubunda 90.00 [78.00, 96.00] ms olarak ölçülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p = 0.006$ ). Mitral kapak A hızı İVF grubunda  $46.27 \pm 6.68$  cm/s, kontrol grubunda  $50.25 \pm 6.56$  cm/s olarak ölçülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p = 0.006$ ). Ancak, mitral kapak e hızı, mitral kapak A süresi ve mitral E/A oranı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). Mitral kapak A süresi İVF grubunda 96.00 [90.00, 102.00] ms, kontrol grubunda 96.00 [90.00, 102.00] ms olarak ölçülmüş ve bu fark da anlamlı değildir ( $p = 0.074$ ). Mitral kapak E hızı İVF grubunda 25.50 [22.25, 28.75] cm/s, kontrol grubunda 27.50 [25.00, 32.00] cm/s olarak saptanmış, ancak fark anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0.452$ ). Mitral kapak E/A oranı İVF grubunda 0.54 [0.48, 0.61], kontrol grubunda 0.56 [0.52, 0.63] olarak hesaplanmış ve aradaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0.205$ ).

Triküspit kapak parametrelerinde, triküspit kapak E süresi İVF grubunda 78.00 [72.00, 90.00] ms, kontrol grubunda 81.00 [72.00, 90.00] ms olup fark anlamlı değildir ( $p = 0.370$ ). Triküspit kapak E hızı İVF grubunda 29.00 [26.25, 34.00] cm/s, kontrol grubunda 31.00 [27.00, 34.00] cm/s olarak ölçülmüş ve fark anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0.323$ ). Triküspit kapak A süresi İVF grubunda 96.00 [90.00, 102.00] ms, kontrol grubunda 96.00 [84.00, 102.00] ms olup bu parametrede de anlamlı fark saptanmamıştır ( $p = 0.841$ ). Ancak, triküspit kapak A hızı İVF grubunda  $46.90 \pm 8.22$  cm/s, kontrol grubunda  $52.25 \pm 7.56$  cm/s olarak ölçülmüş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p = 0.003$ ). Triküspit kapak E/A oranı İVF grubunda  $0.65 \pm 0.10$ , kontrol grubunda  $0.60 \pm 0.07$  olup bu fark anlamlıdır ( $p = 0.016$ ).

Sol ventrikül izovolümik relaksasyon zamanı (IVRT) değerlendirildiğinde, İVF grubunda 36.00 [31.50, 42.00] ms, kontrol grubunda 36.00 [36.00, 42.00] ms olarak ölçülmüş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0.771$ ).

Bu bulgular, İVF ile elde edilen gebeliklerde belirli kardiyak parametrelerde farklılıklar olduğunu, ancak bu farklılıkların tüm parametreler için tutarlı olmadığını göstermektedir.

**Tablo 4.3.** İki grup arasındaki ultrason ile elde edilen fetal kardiyak sistolik ve global fonksiyonların karşılaştırılması

	İVF ile elde edilen gebelikler (n=30) <sup>1</sup>	Kontrol grup (n=102) <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>
<b>Sistolik parametreler</b>			
LV İVCT (ms)	36.00 [36.00, 36.00]	36.00 [30.00, 36.00]	0.572
LV ET (ms)	174.00 [174.00, 180.00]	174.00 [167.25, 180.00]	0.078
LV MPI	0.42 ± 0.06	0.43 ± 0.06	0.603
RV MPI	0.28 [0.24, 0.36]	0.28 [0.24, 0.31]	0.162
Kalp Siklus zamanı (ms)	404.00 ± 15.78	409.82 ± 19.98	0.101
Diyastolik siklus (ms)	184.63 ± 27.36	178.26 ± 24.40	0.257
Sistolik siklus (ms)	218.37 ± 25.01	231.56 ± 22.15	0.013
Ventriküler SF	0.42 ± 0.08	0.41 ± 0.08	0.638

LV İVCT: Sol ventrikül izovolümetrik kontraksiyon zamanı, LV ET: Sol ventrikül Ejeksiyon Süresi, LV MPI: Sol ventrikül Miyokardiyal Performans İndeksi, RV MPI: Sağ ventrikül Miyokardiyal Performans İndeksi, Ventriküler SF: Ventriküler Kısalma Fraksiyonu

<sup>1</sup>Median [IQR]; Mean ± SD; n / N (%)

<sup>2</sup>Wilcoxon rank sum test; Welch Two Sample t-test; Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum exact test

Yardımcı üreme teknolojileri (İVF) ile elde edilen gebelikler ve kontrol grubu arasında sistolik parametreler açısından yapılan değerlendirmelerde, sol ventrikül izovolümetrik kontraksiyon zamanı (LV İVCT) İVF grubunda 36.00 [36.00, 36.00] ms, kontrol grubunda ise 36.00 [30.00, 36.00] ms olarak ölçülmüş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0.572$ ). Sol ventrikül ejeksiyon süresi (LV ET) İVF grubunda 174.00 [174.00, 180.00] ms, kontrol grubunda 174.00 [167.25, 180.00] ms olarak ölçülmüş ve fark anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0.078$ ).

Sol ventrikül miyokardiyal performans indeksi (LV MPI) İVF grubunda  $0.42 \pm 0.06$ , kontrol grubunda  $0.43 \pm 0.06$  olup, anlamlı fark görülmemiştir ( $p = 0.603$ ). Sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi (RV MPI) ise İVF grubunda 0.28

[0.24, 0.36], kontrol grubunda 0.28 [0.24, 0.31] olarak saptanmış ve fark anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0.162$ ).

Kalp siklus zamanı İVF grubunda  $404.00 \pm 15.78$  ms, kontrol grubunda  $409.82 \pm 19.98$  ms olup, anlamlı fark saptanmamıştır ( $p = 0.101$ ). Diyastolik siklus süresi İVF grubunda  $184.63 \pm 27.36$  ms, kontrol grubunda  $178.26 \pm 24.40$  ms olarak ölçülmüş ve fark anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0.257$ ). Ancak, sistolik siklus süresi İVF grubunda  $218.37 \pm 25.01$  ms, kontrol grubunda  $231.56 \pm 22.15$  ms olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p = 0.013$ ).

Ventriküler kısalma fraksiyonu (ventriküler SF) açısından İVF grubunda  $0.42 \pm 0.08$ , kontrol grubunda ise  $0.41 \pm 0.08$  olarak ölçülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0.638$ ).

Bu bulgular, İVF ile elde edilen gebeliklerde bazı sistolik parametrelerde küçük farklılıklar olabileceğini, ancak çoğu parametrede anlamlı fark bulunmadığını göstermektedir.

**Tablo 4.4.** Dört grup arasındaki temel demografik veriler ve ultrason bulgularının karşılaştırılması

	Spontan N = 102	HRT N = 9	DS N = 10	m-OS N = 7	p-value	Anlamlı çiftler
Maternal yaş, yıl	29.00 [25.25, 32.00]	32.00 [26.00, 34.00]	30.50 [27.25, 34.25]	26.00 [25.00, 28.50]	0.337	
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	25.89 [23.16, 28.27]	25.91 [22.43, 27.99]	25.92 [23.64, 27.87]	28.58 [26.47, 29.69]	0.556	
Gravide	2.00 [1.00, 2.75]	1.00 [1.00, 1.00]	1.50 [1.00, 2.00]	1.00 [1.00, 1.00]	0.029	
Parite	1.00 [0.00, 1.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 1.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.083	
İnfertilite endikasyonları					0.111	
Açıklanamayan İnfertilite	0 / 0 (NA%)	3 / 9 (33%)	2 / 10 (20%)	4 / 7 (57%)		
Anovulasyon, WHO-2,PCOS	0 / 0 (NA%)	2 / 9 (22%)	0 / 10 (0%)	1 / 7 (14%)		
Azalmış over rezervi	0 / 0 (NA%)	1 / 9 (11%)	2 / 10 (20%)	0 / 7 (0%)		
Erkek faktörü	0 / 0 (NA%)	1 / 9 (11%)	1 / 10 (10%)	2 / 7 (29%)		
Tubal faktör	0 / 0 (NA%)	0 / 9 (0%)	2 / 10 (20%)	0 / 7 (0%)		
Mixed	0 / 0 (NA%)	2 / 9 (22%)	3 / 10 (30%)	0 / 7 (0%)		
Başarısız Siklus					0.073	
0	0 / 0 (NA%)	3 / 9 (33%)	2 / 10 (20%)	6 / 7 (86%)		
1	0 / 0 (NA%)	3 / 9 (33%)	6 / 10 (60%)	1 / 7 (14%)		
>1	0 / 0 (NA%)	3 / 9 (33%)	2 / 10 (20%)	0 / 7 (0%)		
Gestasyonel Hafta	22.00 [20.00, 23.00]	22.00 [21.00, 23.00]	21.50 [20.25, 23.00]	21.00 [21.00, 22.00]	0.96	
Percentil						
BPD	47.40 [26.45, 71.85]	33.40 [18.20, 52.00]	71.15 [60.28, 92.65]	48.30 [33.55, 89.70]	0.01	C vs. D
HC	44.80 [25.13, 68.28]	22.40 [20.70, 52.90]	52.30 [23.33, 72.10]	54.70 [45.95, 76.25]	0.395	
AC	49.60 [23.73, 75.85]	61.20 [48.70, 81.50]	78.45 [75.60, 88.98]	70.20 [48.30, 78.55]	0.089	
FL	39.60 [20.83, 60.75]	13.90 [6.70, 48.20]	44.05 [28.30, 69.43]	52.20 [16.75, 82.40]	0.317	

Bu çalışmada, spontan yolla gebe kalanlar , HRT, doğal sikluslar (DS) ve stimüle edilmiş sikluslar (m-OS) grupları karşılaştırılmış ve grupların çeşitli klinik ve fetal parametreleri incelenmiştir. Modifiye doğal siklus ve gerçek doğal sikluslar DS grubun altında toplanmıştır. Çalışmada yer alan 2 taze transfer ve 1 adet npp siklusu subgruba dahil edilmemiştir.

Çalışmaya katılan gebelerin demografik ve klinik özellikleri değerlendirildiğinde, gruplar arasında maternal yaş açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0.337$ ). Spontan grupta maternal yaş ortanca değeri 29.00 [25.25, 32.00] yıl olarak hesaplanırken, HRT grubunda 32.00 [26.00, 34.00], DS grubunda 30.50 [27.25, 34.25] ve m-OS grubunda 26.00 [25.00, 28.50] yıl olarak ölçülmüştür. Vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri de benzer şekilde gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir ( $p = 0.556$ ). Spontan grubunda VKİ 25.89 [23.16, 28.27] kg/m<sup>2</sup>, HRT grubunda 25.91 [22.43, 27.99], DS grubunda 25.92 [23.64, 27.87] ve M-OS grubunda 28.58 [26.47, 29.69] kg/m<sup>2</sup> olarak bulunmuştur.

Gravide açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p = 0.029$ ). Spontan grupta 2.00 [1.00, 2.75], HRT grubunda 1.00 [1.00, 1.00], DS grubunda 1.50 [1.00, 2.00] ve m-OS grubunda 1.00 [1.00, 1.00] olarak hesaplanmıştır. Buna karşılık, parite değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p = 0.083$ ). Parite değerleri Spontan grupta 1.00 [0.00, 1.00], HRT grubunda 0.00 [0.00, 0.00], DS grubunda 0.00 [0.00, 1.00] ve m-OS grubunda 0.00 [0.00, 0.00] olarak belirlenmiştir.

İnfertilite endikasyonları, açıklanamayan infertilite, anovulasyon (WHO-2, PCOS), azalmış over rezervi, erkek faktörü, tubal faktör ve mikst faktör olarak sınıflandırılmıştır. Ancak gruplar arasında infertilite endikasyonları açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $p = 0.111$ ).

Başarısız siklus öyküsü değerlendirildiğinde, Spontan grupta 0 (NA%), HRT grubunda 3/9 (%33), DS grubunda 2/10 (%20) ve m-OS grubunda 6/7 (%86) olarak bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0.073$ ).

Gestasyonel hafta açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0.96$ ). Ancak fetal biyometrik ölçümler arasında, biparietal çap (BPD) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p = 0.01$ ). Çiftler arası karşılaştırmalarda, DS grubunda BPD değeri 71.15 [60.28, 92.65] iken, M-OS grubunda 48.30 [33.55, 89.70] olarak hesaplanmıştır. Diğer biyometrik parametreler olan baş çevresi (HC), abdominal çevre (AC) ve femur uzunluğu (FL) açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). HC değerleri sırasıyla spontan grupta 44.80 [25.13, 68.28], HRT grubunda 22.40 [20.70, 52.90], DS grubunda 52.30 [23.33, 72.10] ve m-OS grubunda 54.70 [45.95, 76.25] olarak hesaplanmıştır ( $p = 0.395$ ). AC değerleri spontan grupta 49.60 [23.73, 75.85], HRT grubunda 61.20 [48.70, 81.50], DS grubunda 78.45 [75.60, 88.98] ve M-OS grubunda 70.20 [48.30, 78.55] olarak ölçülmüş ve gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p = 0.089$ ). Benzer şekilde, FL ölçümleri spontan grupta 39.60 [20.83, 60.75], HRT grubunda 13.90 [6.70, 48.20], DS grubunda 44.05 [28.30, 69.43] ve M-OS grubunda 52.20 [16.75, 82.40] olarak hesaplanmış olup, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0.317$ ).

Sonuç olarak, gruplar arasında demografik ve klinik özellikler büyük ölçüde benzer bulunmuştur. Ancak gravide ve BPD ölçümleri açısından bazı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Özellikle BPD değerleri, DS ve m-OS grupları arasında farklılık göstermiştir. Bu bulgular, infertilite öyküsü ve gebelik elde etme yöntemlerinin fetal büyüme ve gelişim üzerindeki olası etkilerinin değerlendirilmesi açısından önemli verilere işaret etmektedir.

**Tablo 4.5.** Dört grup arasındaki ultrason ile elde edilen kardiyak fonksiyonların karşılaştırılması

<b>Groups</b>	<b>A</b> <b>Spontan</b> <b>N = 102</b>	<b>B</b> <b>HRT</b> <b>N = 9</b>	<b>C</b> <b>DS</b> <b>N = 10</b>	<b>D</b> <b>m-OS</b> <b>N = 7</b>	<b>p-value</b>	<b>Anlamlı çiftler</b>
Fetal HR	147.28 ± 6.68	149.44 ± 10.09	145.20 ± 5.57	150.71 ± 7.23	0.333	
Aort PSV Z skoru	-0.73 [-1.11, -0.22]	-1.02 [-1.40, 0.00]	-0.79 [-1.18, -0.21]	-0.46 [-0.92, 0.26]	0.738	
Pulmoner PSV Z skoru	0.19 ± 0.87	0.17 ± 0.75	0.21 ± 0.93	0.92 ± 0.77	0.189	
<b>Diyastolik parametreler</b>						
Mitral E/A	0.56 [0.52, 0.63]	0.57 [0.54, 0.62]	0.57 [0.48, 0.67]	0.49 [0.46, 0.52]	0.074	A vs D
Triküspit E/A	0.60 ± 0.07	0.72 ± 0.09	0.66 ± 0.09	0.58 ± 0.08	<0.001	
LV İVRT	36.00 [36.00, 42.00]	36.00 [30.00, 42.00]	36.00 [31.50, 40.50]	36.00 [33.00, 39.00]	0.924	
Diyastolik siklus	178.26 ± 24.40	191.11 ± 33.33	186.60 ± 31.04	171.00 ± 18.08	0.3	
<b>Sistolik parametreler</b>						
LV İVCT	36.00 [30.00, 36.00]	36.00 [36.00, 42.00]	36.00 [31.50, 36.00]	36.00 [36.00, 39.00]	0.77	
LV EF	174.00 [167.25, 180.00]	174.00 [168.00, 180.00]	180.00 [174.00, 184.50]	174.00 [174.00, 177.00]	0.121	
LV MPİ	0.43 ± 0.06	0.42 ± 0.08	0.41 ± 0.05	0.43 ± 0.05	0.814	
RV MPİ	0.28 [0.24, 0.31]	0.28 [0.25, 0.32]	0.31 [0.25, 0.39]	0.29 [0.26, 0.34]	0.285	
Sistolik siklus	231.56 ± 22.15	206.89 ± 29.80	223.20 ± 28.68	225.00 ± 10.82	0.017	A vs B
Ventricular SF	0.41 ± 0.08	0.39 ± 0.09	0.44 ± 0.09	0.41 ± 0.05	0.639	

Kruskal-Wallis rank sum test; Fisher's exact test; Pearson's Chi-squared test; Monte Carlo Simulation

A: Spontan yolla gebe kalanlar, B: HRT(Hormon Replasman Tedavisi); C: Doğal sikluslar G-DS ve M-DS, D: Hafif ovaryan Stimülasyon m-OS. İvf grubundaki 2 taze transfer ve npp subgruplara dahil edilmemiştir.

Gruplar arasında fetal kalp hızı (Fetal HR) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0.333$ ). Spontan grupta fetal kalp hızı ortalaması  $147.28 \pm 6.68$  atım/dakika, HRT grubunda  $149.44 \pm 10.09$ , DS grubunda  $145.20 \pm 5.57$  ve m-OS grubunda  $150.71 \pm 7.23$  atım/dakika olarak ölçülmüştür.

Aort PSV Z-skoru açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0.738$ ). Spontan grupta  $-0.73 [-1.11, -0.22]$ , HRT grubunda  $-1.02 [-1.40, 0.00]$ , DS grubunda  $-0.79 [-1.18, -0.21]$  ve m-OS grubunda  $-0.46 [-0.92, 0.26]$  olarak hesaplanmıştır. Benzer şekilde, pulmoner PSV Z-skoru açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0.189$ ). Pulmoner PSV Z-skoru spontan grupta  $0.19 \pm 0.87$ , HRT grubunda  $0.17 \pm 0.75$ , DS grubunda  $0.21 \pm 0.93$  ve m-OS grubunda  $0.92 \pm 0.77$  olarak belirlenmiştir.

Mitral E/A oranları değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0.074$ ). Ancak spontan grupta  $0.56 [0.52, 0.63]$ , HRT grubunda  $0.57 [0.54, 0.62]$ , DS grubunda  $0.57 [0.48, 0.67]$  ve m-OS grubunda  $0.49 [0.46, 0.52]$  olarak hesaplanmıştır. Spontan ve m-OS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir. Triküspit E/A oranları açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Spontan grupta  $0.60 \pm 0.07$ , HRT grubunda  $0.72 \pm 0.09$ , DS grubunda  $0.66 \pm 0.09$  ve m-OS grubunda  $0.58 \pm 0.08$  olarak ölçülmüştür.

LV İVRT (Sol Ventrikül İzovolümetrik Gevşeme Zamanı) gruplar arasında farklılık göstermemiştir ( $p = 0.924$ ) ve değerler tüm gruplarda  $36.00$  civarında hesaplanmıştır. Diyastolik siklus süresi açısından da anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p = 0.3$ ). Spontan grupta  $178.26 \pm 24.40$ , HRT grubunda  $191.11 \pm 33.33$ , DS grubunda  $186.60 \pm 31.04$  ve m-OS grubunda  $171.00 \pm 18.08$  olarak bulunmuştur.

LV İVCT (Sol Ventrikül İzovolümetrik Kasılma Zamanı) açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır ( $p = 0.77$ ). Değerler Spontan grup, DS ve m-OS gruplarında  $36.00$  civarında ölçülmüş, HRT grubunda ise  $36.00 [36.00, 42.00]$  olarak hesaplanmıştır. LV EF (Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu) değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0.121$ ). Değerler spontan grupta  $174.00 [167.25,$

180.00], HRT grubunda 174.00 [168.00, 180.00], DS grubunda 180.00 [174.00, 184.50] ve m-OS grubunda 174.00 [174.00, 177.00] olarak ölçülmüştür.

LV MPI (Sol Miyokardiyal Performans İndeksi) gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir ( $p = 0.814$ ). Değerler spontan grupta  $0.43 \pm 0.06$ , HRT grubunda  $0.42 \pm 0.08$ , DS grubunda  $0.41 \pm 0.05$  ve m-OS grubunda  $0.43 \pm 0.05$  olarak hesaplanmıştır. RV MPI (Sağ Miyokardiyal Performans İndeksi) açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0.285$ ). Değerler spontan grupta  $0.28$  [0.24, 0.31], HRT grubunda  $0.28$  [0.25, 0.32], DS grubunda  $0.31$  [0.25, 0.39] ve m-OS grubunda  $0.29$  [0.26, 0.34] olarak bulunmuştur.

Sistolik siklus süresi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p = 0.017$ ). Çiftler arası karşılaştırmalarda spontan grupta  $231.56 \pm 22.15$ , HRT grubunda  $206.89 \pm 29.80$ , DS grubunda  $223.20 \pm 28.68$  ve m-OS grubunda  $225.00 \pm 10.82$  olarak ölçülmüştür. Spontan ve HRT grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir.

Ventriküler SF (Shortening Fraction) açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0.639$ ). Değerler spontan grupta  $0.41 \pm 0.08$ , HRT grubunda  $0.39 \pm 0.09$ , DS grubunda  $0.44 \pm 0.09$  ve m-OS grubunda  $0.41 \pm 0.05$  olarak hesaplanmıştır.

Gruplar arasında fetal kalp hızı ve birçok kardiyak fonksiyon parametresi açısından anlamlı fark bulunmazken, mitral E/A oranı (A ile D), triküspit E/A oranı ve sistolik siklus süresi (A ile B) açısından anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Bu bulgular, farklı gebelik elde etme yöntemlerinin fetal kardiyak fonksiyonlar üzerindeki olası etkilerinin incelenmesi açısından önemli veriler sunmaktadır.

**Tablo 4.6.** Triküspit ve Mitral e/a oranına protokol, gestasyonel hafta, vki, parite, maternal yaş parametrelerinin çoklu regresyon analizlerinin sonuçları

	Tek değişkenli		Tam model		Adım adım model	
	Beta [95% CI]	P-value	Beta [95% CI]	p-value	Beta [95% CI]	P-value
<b>TRİ E/A</b>						
Protokol						
Spontan	Referans		Referans		Referans	
HRT	0.116 [0.063; 0.169]	0	0.114 [0.060; 0.167]	0	0.115 [0.062; 0.167]	0
DS	0.054 [0.004; 0.105]	0.033	0.049 [-0.001; 0.100]	0.059	0.050 [0.000; 0.100]	0.049
m-OS	-0.021 [-0.081; 0.037]	0.47	-0.022 [-0.083; 0.038]	0.462	-0.001 [-0.076; 0.041]	0.555
Gestasyonel Hafta	0.002 [-0.006; 0.011]	0.622	0.001 [-0.007; 0.010]	0.732	-	-
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	0.001 [-0.001; 0.005]	0.309	0.001 [-0.001; 0.004]	0.292	-	-
Maternal Yaş	0.002 [0.000; 0.005]	0.037	0.002 [-0.000; 0.004]	0.098	0.002 [-0.000; 0.004]	0.063
Parite	0.000 [-0.017; 0.018]	0.951	-0.003 [-0.021; 0.015]	0.72	-	-
<b>MİT E/A</b>						
Protokol						
Spontan	Referans		Referans		Referans	
HRT	0.016 [-0.004; 0.076]	0.577	0.011 [-0.048; 0.071]	0.713	0.017 [-0.042; 0.076]	0.568
DS	0.005 [-0.051; 0.061]	0.853	-0.001 [-0.059; 0.055]	0.953	0.005 [-0.050; 0.062]	0.839
m-OS	-0.081 [0.017; -0.014]	0.017	-0.088 [-0.015; -0.02]	0.011	-0.086 [-0.015; -0.019]	0.011
Gestasyonel Hafta	0.002 [-0.007; 0.012]	0.581	0.002 [-0.007; 0.012]	0.592	-	-
VKİ	0.001 [-0.001; 0.005]	0.268	0.002 [-0.001; 0.006]	0.168	0.002 [-0.001; 0.006]	0.161
Maternal Yaş	0.001 [-0.000; 0.004]	0.203	0.001 [-0.001; 0.004]	0.234	-	-
Parite	-0.000 [-0.018; 0.018]	0.971	-0.011 [-0.032; 0.009]	0.286	-	-

Tablo 4.6, tri e/a ve mit e/a oranları üzerinde etkili olabilecek faktörlerin çoklu regresyon analiz sonuçlarını özetlemektedir. Bu analizler, univariate (tek değişkenli), full (tüm değişkenlerin dahil edildiği) ve stepwise (adım adım seçim yöntemiyle belirlenen) modeller kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Tri e/a oranı için, protokol gruplarından HRT'nin referans grup olan spontan yol ile karşılaştırıldığında tri e/a üzerinde anlamlı ve pozitif bir etkisi olduğu tespit edilmiştir. Bu etki tüm modellerde güçlü bir şekilde anlamlıdır. DS protokolünün de tri e/a üzerinde pozitif bir etkisi olduğu görülmüştür, ancak bu etki yalnızca univariate analizde anlamlı olup diğer modellerde sınırda anlamlılık göstermektedir. M-OS protokolünün tri e/a üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır.

Gestasyonel hafta, VKİ ve parite gibi değişkenlerin tri e/a oranı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi tespit edilmemiştir. Maternal yaş, univariate analizde tri e/a üzerinde anlamlı bir pozitif etki göstermiştir, ancak çok değişkenli modellerde bu etkinin anlamlılığı azalmış ve istatistiksel olarak sınırda kalmıştır.

Mit e/a oranı açısından bakıldığında, m-OS protokolü, referans gruba kıyasla bu oran üzerinde anlamlı ve negatif bir etki göstermektedir. Bu etki tüm modellerde istikrarlı bir şekilde anlamlıdır. Diğer protokoller (HRT ve DS) mit e/a oranı üzerinde anlamlı bir etki göstermemektedir. Gestasyonel hafta, VKİ, maternal yaş ve parite değişkenlerinin mit e/a üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır.

Sonuç olarak, protokol değişkeni (özellikle HRT ve m-OS), tri e/a ve mit e/a oranları üzerinde en belirgin etkileri göstermektedir. M-OS protokolü, mit e/a oranını negatif yönde etkilerken, HRT protokolü tri e/a oranını pozitif yönde etkilemektedir. Bunun dışında, gestasyonel hafta, VKİ, maternal yaş ve paritenin her iki oran üzerindeki etkileri genel olarak anlamlı bulunmamıştır.

**Tablo 4.7.** Sol ve sağ ventikül Miyokardiyal Performans İndexin protokol, gestasyonel hafta, vki, parite, maternal yaş parametrelerinin çoklu regresyon analizlerinin sonuçları

	Univariate		Full		Stepwise	
	Beta [95% CI]	p-value	Beta [95% CI]	p-value	Beta [95% CI]	p-value
<b>LV MPI</b>						
Protokol						
Spontan	Reference		Reference		Reference	
HRT	-0.005 [-0.044; 0.034]	0.805	-0.006 [-0.044; 0.032]	0.753	-	-
DS	-0.018 [-0.055; 0.019]	0.342	-0.018 [-0.055; 0.018]	0.314	-	-
m-OS	-0.000 [-0.043; 0.044]	0.981	0.004 [-0.039; 0.048]	0.84	-	-
Gestasyonel Hafta	-0.009 [0.003; 0.015]	0.002	0.009 [0.003; 0.016]	0.002	0.009 [0.003; 0.015]	0.002
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	-0.001 [-0.003; 0.000]	0.161	-0.001 [-0.003; 0.000]	0.195	-0.001 [-0.003; 0.000]	0.156
Maternal Yaş	-0.000 [-0.002; 0.001]	0.463	-0.000 [-0.002; 0.001]	0.614	-	-
Parite	-0.000 [-0.012; 0.012]	0.889	-0.001 [-0.014; 0.012]	0.836	-	-
<b>RV MPI</b>						
Protokol						
Spontan	Reference		Reference		Reference	
HRT	0.010 [-0.037; 0.058]	0.655	0.010 [-0.038; 0.058]	0.674	0.011 [-0.035; 0.059]	0.619
DS	0.049 [0.003; 0.095]	0.033	0.051 [0.004; 0.097]	0.031	0.052 [0.007; 0.098]	0.023
m-OS	0.062 [0.008; 0.116]	0.024	0.059 [0.004; 0.114]	0.035	0.059 [0.005; 0.113]	0.03
Gestasyonel Hafta	0.003 [-0.004; 0.011]	0.336	0.004 [-0.003; 0.012]	0.246	-	-
VKİ	-0.000 [-0.003; 0.002]	0.865	-0.000 [-0.003; 0.002]	0.933	-	-
Maternal Yaş	-0.001 [-0.003; 0.000]	0.155	-0.001 [-0.003; 0.000]	0.209	-0.001 [-0.003; 0.000]	0.133
Parite	-0.010 [-0.025; 0.004]	0.18	-0.003 [-0.019; 0.013]	0.725	-	-

Tablo 4.7, sol (LV) ve sağ ventrikül (RV) miyokard performans indekslerinin (MPI) çeşitli değişkenlerle olan ilişkilerini univariate (tek değişkenli), full (tam) ve stepwise (adım adım) regresyon analizleriyle incelemektedir. Sonuçlara göre, sol ventrikül (LV) MPI üzerinde protokol değişkenlerinin (HRT, DS, m-OS) anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır. Ancak gestasyonel hafta ile LV MPI arasında negatif bir ilişki bulunmuş olup, bu ilişki tüm analizlerde anlamlıdır (p-değeri <0.05), yani gebelik haftası arttıkça LV MPI değeri azalmaktadır. Vücut kitle indeksi (VKİ), maternal yaş ve parite gibi diğer değişkenler ise LV MPI üzerinde anlamlı bir etki yaratmamaktadır. Sağ ventrikül (RV) MPI üzerinde ise protokol değişkenlerinin, özellikle DS ve M-OS protokollerinin anlamlı etkileri gözlemlenmiştir. DS protokolü ile RV MPI arasındaki ilişki anlamlıdır (p=0.033) ve m-OS protokolü de RV MPI üzerinde anlamlı bir etkiye sahiptir (p=0.024). Gestasyonel hafta, VKİ, maternal yaş ve parite gibi diğer faktörler ise RV MPI üzerinde anlamlı bir etki yaratmamaktadır. Ancak maternal yaşın etkisi, p-değeri 0.05'e yakın olduğundan, bu ilişkinin daha dikkatle incelenmesi gerekebilir. Sonuç olarak, gestasyonel hafta her iki ventrikül için de anlamlı bir faktör iken, protokoller yalnızca sağ ventrikül üzerinde anlamlı etkiler göstermektedir. Diğer değişkenlerin (VKİ, maternal yaş, parite) her iki ventrikül üzerinde de anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır.

## 5. TARTIŞMA

Yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) kullanımı, dünya genelinde artan infertilite oranlarına paralel olarak yaygınlaşmış ve günümüzde çiftlerin %17,5'ini etkilemektedir (55). Bu yöntemler sayesinde dokuz milyondan fazla bebek dünyaya gelmiş, güvenlikleri ve etkinlikleri büyük ölçüde kabul görmüştür. Ancak, IVF gebeliklerinde doğuştan kalp hastalıkları (DKH) riskinin spontan gebeliklere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu ve riskin 1.45 (95% CI, 1.20–1.76) kat arttığı saptanmıştır (29). Özellikle DKH ile ilişkilendirilen prenatal ve uzun vadeli sağlık risklerine dair artan endişeler, konunun daha kapsamlı araştırılmasını zorunlu kılmaktadır (56). Güncel literatürde, YÜT ile elde edilen fetüslerde intrauterin dönemde kardiyak yeniden şekillenme ve subklinik disfonksiyon geliştiği bildirilmiştir (16). Bu bağlamda, kalp hastalığı olmayan fetüslerde dahi fetal fonksiyon değerlendirilmesinin önemi ortaya çıkmakta ve bu tez çalışmasının temel gerekçesini oluşturmaktadır.

Fetal kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesi, uzun süredir fetal tıp alanındaki araştırmacıların temel odak noktalarından biri olmuştur. Günümüzde ultrason (US) aracılığıyla yapılan morfolojik kardiyak inceleme rutin fetal izlem protokollerinin bir parçası haline gelmiştir. Ancak, fetal kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesine yönelik ölçüm yöntemleri, teknik zorluklar, düşük tekrarlanabilirlik ve metodolojik karmaşıklık nedeniyle sınırlı bir kullanım alanına sahiptir. Bununla birlikte, fetal kardiyak fonksiyonun analizi, hemodinamik durumun değerlendirilmesi ve çeşitli perinatal komplikasyonlara karşı kardiyovasküler adaptasyon süreçlerinin anlaşılması açısından kritik bilgiler sunabilir (56).

Fetal kardiyak diyastol fazı, atriyal kontraksiyonlara bağlı olarak pasif dolum (E dalgası) ve aktif dolum (A dalgası) bölümlerinden oluşur. Kardiyak fonksiyonun etkilendiği durumlarda E/A oranı daha düşük değerlerle ifade edilir. Gebeliğin 16. Haftasında her iki AV kapakta E dalgası tepe hızı yaklaşık olarak 16 cm/s'dir ve gebelik sonunda 45–50 cm/s'ye ulaşırken, aynı zaman diliminde A dalgası yalnızca 30 cm/s'den 45–50 cm/s'ye kadar değişiklik gösterir (57). Literatürde bakıldığında Kaliforniyada 120 adet sağlıklı gebenin gestasyonel haftaya göre 4 subgruba ayrılarak

kardiyak fonksiyonunun incelendiği çalışmada; 17 ila 24 hafta arasındaki 111 hastada mitral kapak A hızı  $40.7 \pm 2.0$  cm/s, E hızı  $26.3 \pm 1.7$  cm/s ölçülmüştür (42). Bizim çalışmamızda da mitral kapak A hızı İVF grubunda  $46.27 \pm 6.68$  cm/s, kontrol grubunda  $50.25 \pm 6.56$  cm/s olarak ölçülmüştür. 2023 yılında İngiltere’de 5801 hastanın dahil edildiği, 343 İVF gebelikte AUSG zamanında (19-23+6 haftanın) fetal kardiyak fonksiyonların karşılaştırıldığı çalışmada İVF’in, Mitral kapak A hızını azaltıcı etkisi, E hızını ise artırıcı etkisi olduğu gözlenmiş fakat istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (58). Bizim çalışmamızda elde edilen hızlar literatürde belirtilen değerlerle uyumludur. Mitral kapak A hızının İVF grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu gözlemlenmiştir ( $p = 0.006$ ).

Mitral kapak E hızı ise İVF grubunda  $25.50 [22.25, 28.75]$  cm/s, kontrol grubunda  $27.50 [25.00, 32.00]$  olarak ölçülmüştür, istatistiksel anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir ( $p = 0.45$ ). Bu durum, İVF grubunda diyastolik pasif dolunun daha az etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde, İVF grubunun intrauterin ve postnatal takibiyle kardiyak değişiklikleri inceleyen bir çalışmada, ventriküler kompliyanstaki azalmaya bağlı olarak E dalgası hızında azalma gözlemlendiği bildirilmiştir (16).

Triküspit kapak parametrelerinde, E süresi, E hızı ve A süresi arasında anlamlı bir fark bulunmama ile birlikte mitral kapak da olduğu gibi A hızı İVF grubunda  $46.90 \pm 8.22$ , kontrol grubunda  $52.25 \pm 7.56$  olarak ölçülmüş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p = 0.003$ ). Boutet ve arkadaşlarının 2021 yılında gerçekleştirdiği, 28-33. gebelik haftalarında 100 taze ve 100 donmuş embriyo transferi ile 100 spontan gebelik grubunu karşılaştırdıkları çalışmada, bizim bulgularımızla benzer şekilde, her iki tüp bebek (IVF) grubunda da spontan gebeliklerine kıyasla mitral ve triküspit kapakta azalmış E ve A hızları ve suboptimal diyastolik fonksiyon belirtileri rapor edilmiştir (59). Boutet ve arkadaşlarının 2020 yılında gerçekleştirdiği bir diğer çalışmada, YÜT’ün doğum sonrası dönemde de devam eden biventriküler fonksiyonel ve yapısal değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (16). Ancak, söz konusu çalışmada (16), fetal büyüme geriliği olan gebeliklerin daha yüksek bir oranda

olduğu belirtilmiş ve bunun bildirilen fetal kardiyak değişiklikler üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceği öne sürülmüştür.

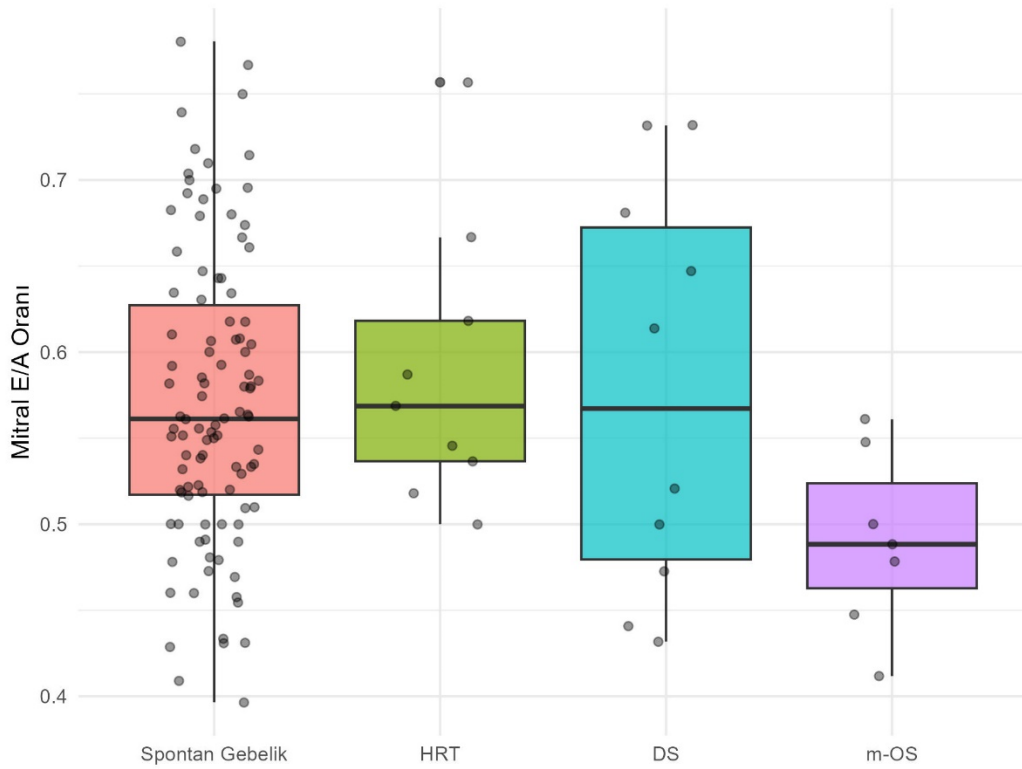
Gebeliğin ilerleyen haftalarında miyokardiyal relaksasyondaki azalmanın A dalgasını artırdığı bilinmektedir. Ancak İVF grubunda A dalgasında bu artışın gözlenmemesi, bu grupta miyokardiyal relaksasyonun azalmadığına işaret edebilir. İVF grubunda her iki ventrikülde gözlenen kontrol grubuna göre A dalgasındaki azalma, fetal kardiyak yüklenmenin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte, bu konuda kesin bir sonuca varabilmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Gestasyonel hafta ilerledikçe ventriküler sertliğin azalmasıyla birlikte E/A oranı 1. Trimesterde  $0.53 \pm 0.05$  iken gebeliğin ikinci yarısında  $0.70 \pm 0.02$  civarına yükselmektedir (60, 61). Termde E/A oranları  $0.82 \pm 0.04$  olarak bulunmuştur (42). İlerleyen gebelik haftasıyla artan E/A oranı kan akımının geç diyastolden erken diyastole doğru kaydığını göstermektedir. İlerleyen gestasyonel yaş ile gelişen ventriküler kompliyansa artışa sekonder olabilmektedir (62). Normal gebeliklerde, triküspit E/A dalga formlarının genellikle mitralden daha yüksek hızlara sahip olduğu, ancak oranının sol kalbininkine göre biraz daha düşük olabileceği bilinmektedir (43). Bu durum fetal hayattaki sağ kalp dominansını desteklemektedir, sol ventriküler dominansa doğru kayma gebeliğin son zamanlarına yaklaştıkça başlamaktadır (63). Çalışmamızda da triküspit kapakta E ve A dalga hızları mitrale kıyasla daha yüksek bulunmuş, ancak E/A oranı İVF grubunda mitral kapağa göre triküspitte daha yüksek olarak saptanmıştır. Boutet ve arkadaşlarının yaptığı taze ve donmuş transferi, spontan gebelikle karşılaştıran çalışmada ise taze ve donmuş transferlerde triküspit E ve A hızları mitrale göre daha yüksek izlenmekte olup, E/A oranları benzer saptanmış (59).

Mitral kapak E/A oranı açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0.205$ ). Triküspit kapak E/A oranı İVF grubunda  $0.65 \pm 0.10$ , kontrol grubunda  $0.60 \pm 0.07$  olup bu fark anlamlıdır ( $p = 0.016$ ).

DET protokolleri arasında Mitral kapak E/A oranları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 5.1) ( $p = 0.074$ ). Ancak m-OS protokolünün, referans grup olan spontan yola kıyasla bu oran üzerinde anlamlı ve

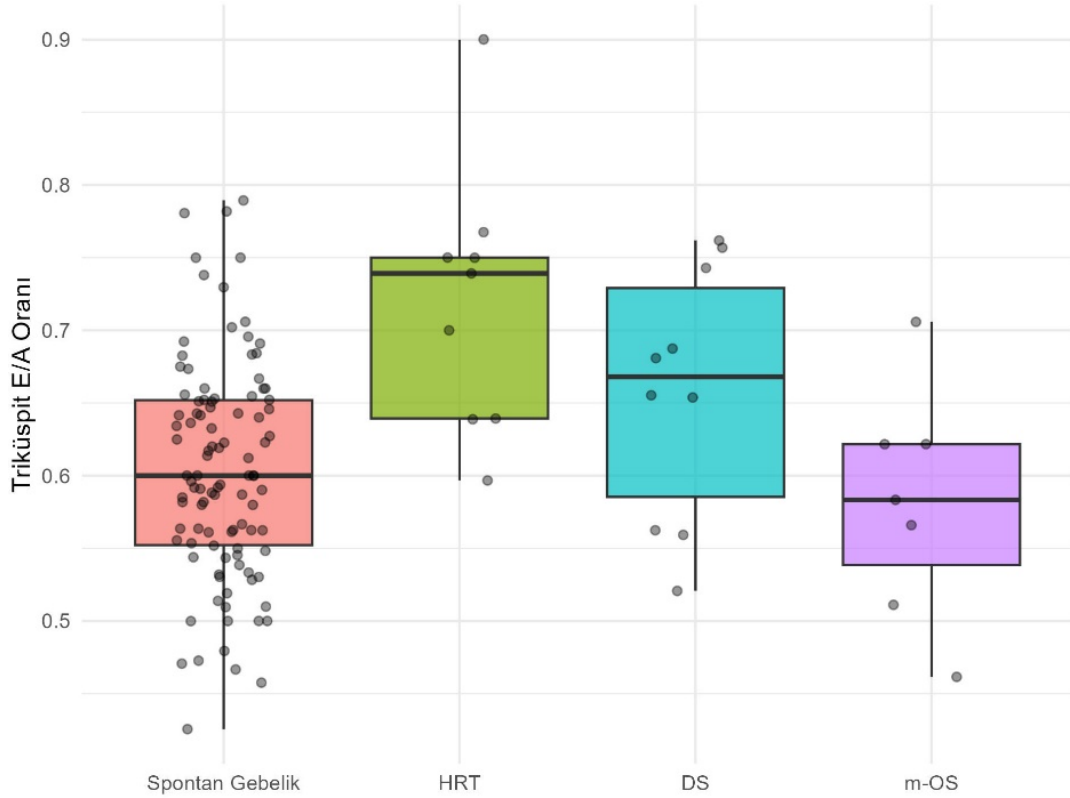
negatif etki gösterdiği saptanmıştır. Mitral kapak E/A oranı için yapılan çoklu regresyon analizinde DET protokollerin etkili olduğu izlenirken, VKİ 'nin de minimal bir etkisi olduğu gözlenmiş ancak bu etki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Gestasyonel haftanın etkisi ise gözlenmemiştir. Gebeliğin ilerlemesiyle birlikte, fetusta artan aktivite ve pasif ventriküler dolum nedeniyle miyokardiyal olgunlaşmayı yansıtabilecek E/A oranında bir artış görülebilir (64) . Literatürde E/A oranının özellikle 3. Trimesterde, 28 ile 34 hafta arasında arttığı belirtilmektedir (65). Çalışma grubumuzun 2. Trimester (18-24 hafta ) döneminde olması nedeniyle gestasyonel haftanın etkisi gösterilememiştir.



**Şekil 5.1.** Farklı protokollere göre mitral E/A oranlarının dağılımı

Triküspit E/A oranları açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). HRT'nin referans grup olan spontan yol ile karşılaştırıldığında triküspit E/A üzerinde anlamlı ve pozitif bir etkisi olduğu tespit edilmiştir. Bu etki tüm modellerde güçlü bir şekilde anlamlıdır. DS protokolünün de tri E/A üzerinde pozitif bir etkisi olduğu görülmüştür, ancak bu etki yalnızca univariate analizde anlamlı olup diğer modellerde sınırda anlamlılık göstermektedir. M-OS

protokolünün tri E/A üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamakla birlikte, mitralde olduğu gibi E/A oranına minimal negatif bir etkisi bulunmaktadır (Şekil 5.2).



**Şekil 5.2.** Farklı Protokollere Göre Triküspit E/A Oranlarının Dağılımı

Azalmış E/A oranı, ventrikül dolum sürecinin, gevşeme sırasında oluşan negatif basınçtan ziyade atriyal kontraksiyona bağlı olduğunu göstermektedir. Kronik hipoksi ve kardiyak aşırı yüklenme gibi E/A oranını etkileyen iki ana durum, ventrikül gevşeme sürecini bozarak bu oranın azalmasına neden olabilir (57). Diyabetik annelerin bebeklerinde de E/A oranındaki azalmanın birçok çalışmada gösterildiği bildirilmektedir (66, 67). Çalışmamızda, İVF grubu ile kontrol grubu arasında triküspit E/A oranında anlamlı fark izlenmiştir. Fetusta, ikizden ikize transfüzyon sendromu (TTTS) yaşayan alıcı ikizlerde, diğer diyastolik disfonksiyon belirtilerine ek olarak mitral ve triküspit E/A oranında azalma bildirilmiştir (68). Buna karşılık diğer çalışmalar fetal gelişme geriliği (FGR) ve konjenital kistik adenomatoid malformasyona bağlı hidrops gibi kardiyak fonksiyon bozukluğu durumlarında E/A oranında artış olduğunu göstermiştir (69, 70).

Sonuç olarak, protokol değişkeni (özellikle AC ve M-OS), triküspit ve mitral E/A oranları üzerinde belirgin etkiler göstermektedir. M-OS protokolünün mitral E/A oranını olumsuz yönde etkilediği, buna karşın AC protokolünün triküspit E/A oranını olumlu yönde etkilediği saptanmıştır. Bu çalışma, DET protokol değişkenlerinin, kalbin diyastolik fonksiyonunun önemli bir göstergesi olan E/A oranı üzerindeki etkisini ortaya koyarak literatüre katkı sağlamaktadır. Ancak, bu etkilerin daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilebilmesi için subgrup sayılarının artırılarak yeni çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Diyastolik parametrelerin sonucusu olan İVRT incelendiğinde, İVF grubu ile kontrol grubu arasında benzer sonuçlar elde edilmiştir. İVRT açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Aynı şekilde, protokoller arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çin’de 2020-2021 yıllarında yapılan ve 18 ile 40 hafta arasındaki 39 İVF gebeliği ile 371 spontan gebeliğin karşılaştırıldığı bir çalışmada da İVRT açısından anlamlı bir fark gözlenmemiş ve ortalama İVRT 44 ms olarak rapor edilmiştir(71). Literatürde İVRT’nin ortalama değeri 34 ms (26–41 ms) olarak bildirilmiştir(33, 34). Yine başka bir çalışmada İVRT değeri  $39 \pm 5$  ms olarak bildirilmiştir(72). Çalışmamızda elde edilen İVRT değeri literatürdeki verilere uygunluk göstermektedir. Çin’de yapılan çalışmaya kıyasla, bizim çalışmamızın güçlü yönü ise protokoller arasındaki farklılıklara odaklanması ve daha dar bir gebelik haftası aralığını incelemesidir.

Fetal kardiyak fonksiyonu değerlendirme ve potansiyel disfonksiyona ilerlemeyi öngörme konusundaki bilgimiz hâlâ gelişmektedir. MPİ üzerine birçok çalışma yapılmış olup, kardiyak disfonksiyonun erken bir belirteci olduğu düşünülmektedir. Fetal MPİ’nin normal değerlerini belirlemek ve klinik uygulamalarını değerlendirmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ancak, MPİ’nin geçmişte farklı yöntemlerle hesaplanmış olması, referans değerler arasında değişkenliğe yol açmıştır. Çalışmamızda kullanılan yöntem (73), bu konuda standartlaşmaya katkı sağlamaktadır. 2001 yılında, Eidem ve arkadaşları (74) 125 normal fetüs üzerindeki deneyimlerini yayımlamışlardır: LV MPİ değerleri  $0.36 \pm 0.06$ , RV MPİ değerleri ise  $0.35 \pm 0.05$  olarak bulunmuştur. İki yıl sonra, Friedman ve arkadaşları (63) Tei indeksi üzerinde çalışarak MPİ için yeni bir yöntem geliştirmiş ve

LV MPI değeri  $0.53 \pm 0.13$  olarak rapor etmişlerdir. Tei indeksini ilk kullanılan çalışma olan Tsutsumi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise LV MPI  $0.43 \pm 0.03$  olarak hesaplanmıştır (75). 2006 yılında Chen ve arkadaşları, 225 normal tekil fetüsü değerlendirdikleri daha geniş bir örneklem çalışmasını yayımlamışlardır. Araştırmacılar, hem LV hem de RV için MPI'nin gebelik haftası ilerledikçe doğrusal olarak azaldığını, ancak kalp hızı ile bağımsız olduğunu bulmuşlardır (76). Hamela-Olkowska ve arkadaşları tarafından yayımlanan, 18 ile 40 haftalık gebelikler arasında 140 normal fetüsü değerlendirilen çalışmada LV MPI'yi  $0.47 \pm 0.07$ , RV MPI'yi ise  $0.48 \pm 0.1$  olarak rapor etmiştir (77). Bizim çalışmamızda da Tei indeksinin kullanıldığı çalışmalar ile uyumlu sağ ve sol ventrikül MPI elde edilmiştir. Fakat İVF ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Boutet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hem taze hem de donmuş embriyo transferi, spontan gebelik grubuna göre LV MPI değerinin yüksek olduğu gözlenmiştir (59). Aynı grubun İVF grubu ile fertil ve subfertil spontan yolla gebe kalan grubu karşılaştırdığı bir diğer çalışmada ise fertil ve subfertil gruplar arasında fark gözlenmezken, İVF grubunda LV MPI'nin artmış olduğu saptanmıştır (78). Spontan yolla elde edilen grubun LV MPI değeri  $0.45 \pm 0.10$  olup, bu değer çalışmamızdaki sol ventrikül MPI değerine oldukça yakındır. Shaoqi Chen ve arkadaşlarının, İVF ve kontrol grubundaki RV MPI etkisini incelediği çalışmada, bizim çalışmamızda olduğu gibi her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (71). MPI, ikizden ikize transfüzyon sendromu, maternal diyabet ve fetal gelişim geriliği gibi riskli gebeliklerde fetal kardiyak fonksiyon bozukluğunun tanısında önemli bir gösterge olarak kullanılmaktadır (68, 79-81). Bu durumların tamamında MPI değerlerinin artış gösterdiği belirtilmiştir. Özellikle fetal gelişim geriliği (FGR) olan bebeklerde, yüksek MPI değerlerinin daha olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkili olduğu rapor edilmiştir. (82)

Anatomik faktörler nedeniyle, birçok araştırmacı sol MPI (LMPİ) üzerinde çalışmayı tercih etmiştir. Ancak, sağ ventrikülün fizyolojik olarak baskın olduğu ve fetüste meydana gelen sapmalara daha duyarlı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, neonatal hipoksi-iskemi durumunda sağ ventriküldeki değişiklikler sol ventrikülden

önce ortaya çıkabilir. Bu durum, sağ MPI'nin (RMPI) fetal kardiyak fonksiyonu daha hassas ve temsil edici bir şekilde yansıtılabileceğini göstermektedir (71).

Çalışmamızda protokol değişkenlerinin, özellikle NC ve M-OS protokollerinin, sağ ventrikül (RV) MPI üzerinde anlamlı etkileri olduğu gözlemlenmiştir. DS protokolünün RV MPI'yi artırdığı saptanmıştır ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.033$ ) ve benzer şekilde M-OS protokolünün de RV MPI üzerindeki artırıcı etkisinin anlamlı bir olduğu saptanmıştır ( $p=0.024$ ). Protokol değişkenlerinin LV MPI'ye anlamlı bir etkisi bulunmamıştır.

Çalışmamızda İVF grubunun MPI üzerine anlamlı bir etkisi gözlenmemesine karşın, protokol değişkenlerinin sağ ventrikül MPI'yi artırıcı etkisi gözlenmiştir. Çalışmamız, sağ ventrikül MPI'yi hesaplayarak ve protokoller arasındaki etkileri değerlendirerek, bu alandaki diğer çalışmalara yol gösterici olma potansiyeline sahiptir.

Kardiyak fonksiyon dışında literatürde İVF gebeliklerin fetüste büyümeye olan etkileri, gestasyonel hipertansiyon ve erken doğum gibi fetal ve maternal etkileri olduğu bildirilmektedir. Fetal büyümeye etkilerini bizim çalışmamızda yapılan biyometrik ultrason ölçümleri ile değerlendirecek olursak, İVF grubunun AC ölçümü persentil değeri 73.30 [49.78, 81.65] iken, kontrol grubunda 49.60 [23.73, 75.85] olarak tespit edilmiştir. İVF grubundaki fetüslerin kontrol grubuna göre daha büyük olduğu gözlemlenmiştir ve bu fark anlamlıdır. ( $p = 0.011$ ). Pinborg ve arkadaşlarının çalışmasında donma çözme transferinin, aynı anneden doğan bir LGA (gebelik yaşına göre büyük) bebek için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada VKİ (vücut kitle indeksi) veya sigara kullanımı gibi faktörler dikkate alınmamıştır (50). Korosec ve ark. 2016'da yayımladığı çalışmada ise İVF grubunun kontrol grubuna göre daha yüksek VKİ sahip olduğu ve bunun da LGA için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Maternal VKİ dışındaki parametrelerin LGA riskini anlamlı şekilde etkilemediği ifade edilmiştir(51). Bizim çalışmamızda ise her iki grup VKİ yönünden benzerdir, anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ( $p = 0.736$ ). VKİ'den bağımsız bir şekilde İVF grubunda LGA riski saptanmıştır.

Japonyadan gelen bir çalışmada, DET protokolünde taze embriyo transferine göre doğum ağırlığının daha yüksek olduğu gösterilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(52). Diğer taraftan Helmerhorst ve ark.(2004), Jackson ve ark.(2004), McGovern ve ark.(2004) ve McDonald ve ark.(2009) tarafından yapılan çalışmalarda, taze embriyo transferi sonrasında İVF ile gebe kalan tekil doğumlarda, spontan yolla doğumlara kıyasla gebelik yaşına göre küçük (SGA) doğma riskinin arttığı gösterilmiştir (53-56). Bizim çalışmamızda İVF grubunun çoğunu (%90) donma çözme transferleri oluşturmaktadır bu nedenle taze embriyo transferi ile edilen çalışmalarla benzerlik göstermemektedir.

Pinborg ve ark. çalışmasında donma- çözme işlemlerinin fetüsün büyüme potansiyeli üzerinde bağımsız bir rol oynayabileceği ve bu durumun, donma-çözme sırasında erken embriyonik aşamalarda meydana gelen epigenetik değişikliklerden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. LGA bebeklerde asfiksi, omuz takılması, hipoglisemi gibi perinatal komplikasyonlar daha sık gözlemlenmektedir. Bu nedenle DET ile elde edilen tekil doğumlarda daha yüksek LGA riski endişe yaratmalıdır ve embriyoların dondurulup çözülmesi ile büyüme potansiyeli arasındaki nedensel yolların ortaya konulması için daha fazla araştırma yapılmalıdır.

DET protokollerinin LGA üzerindeki etkisine dair yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. 2017’de yapılan bir Cochrane analizinde, 18 randomize kontrollü çalışma ve 3815 hastanın katılımıyla DET protokolleri karşılaştırılmış ve birbirlerine üstünlükleri bulunmamıştır(57). Benzer şekilde Fang ve ark. 2018’deki çalışması ile Zhang ve ark. 2019’daki çalışmasında farklı protokoller ile gebe kalan yenidoğanların ortalama doğum ağırlıklarının benzer olduğu gözlemlenmiştir (58, 59). Diğer çalışmalar, AC ile gebe kalan yenidoğanlarda, M-OS ile gebe kalanlara göre (Tatsumi ve ark., 2017; Tsuji ve ark., 2017; Ishii ve ark., 2018) veya doğal siklus DET (Cai ve ark., 2019) ile gebe kalanlara kıyasla daha yüksek doğum ağırlığı gözlemlendiğini göstermiştir. Wang ve ark. 2020 yılında yayımladığı çalışmada ise HRT(AC) grubunda, DS ve M-OS gruplarına kıyasla daha fazla LGA olduğu izlenmiştir. M-OS ile gebe kalan yenidoğanlar, DS veya AC gruplarına kıyasla daha düşük ortalama gebelik yaşına (GA) ve daha düşük ortalama doğum ağırlığına sahip olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise AC değerleri kontrol grubunda 49.60

[23.73, 75.85], HRT grubunda 61.20 [48.70, 81.50], DS grubunda 78.45 [75.60, 88.98] ve M-OS grubunda 70.20 [48.30, 78.55] olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p = 0.089$ ). Ancak doğal siklus grubu bebeklerin diğerlerine göre iri olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuç, küçük örneklem büyüklüğümüzden kaynaklanıyor olabilir. Örneklem büyüklüğünün sınırlılığı nedeniyle diğer çalışmalarda bulgulara benzer sonuçlar elde edilememiştir. Gelecekte yapılacak daha geniş ölçekli ve uzun dönem takip çalışmaları, DET protokollerinin epigenetik etkilerini ve intrauterin büyüme üzerindeki olası mekanizmalarını daha iyi açıklığa kavuşturacaktır. Özellikle, farklı protokoller arasındaki doğum ağırlığı ve LGA riskine dair sonuçların ayrıntılı olarak değerlendirilmesi, klinik uygulamalar açısından büyük önem taşımaktadır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, in vitro fertilizasyon (İVF) ile elde edilen gebelikler ile spontan gebeliklerin fetal kardiyak fonksiyonlar açısından karşılaştırılmasını amaçlamıştır. Elde edilen bulgular, İVF gebeliklerinde bazı temel gebelik parametrelerinin spontan gebeliklerden farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Çalışmada, İVF grubunda gravida ve parite oranlarının spontan gebelik grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, abdominal çevre (AC) persentil değerinin İVF grubunda daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Fetal kardiyak fonksiyonlar açısından değerlendirildiğinde, mitral kapak E süresi ve mitral kapak A hızı gibi parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Bununla birlikte, miyokardiyal performans indeksi (MPI) açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamız, farklı embriyo transfer protokollerinin fetal kardiyak fonksiyonlar üzerindeki etkilerini de incelemiş ve belirli transfer protokollerinin kardiyak parametreler üzerinde farklı etkiler gösterebileceğini ortaya koymuştur. Ancak, bu etkilerin uzun vadeli fetal ve neonatal sonuçlara yansımaları değerlendirmek için daha geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Elde edilen bulgular, İVF ile elde edilen gebeliklerde fetal kardiyak fonksiyonların detaylı incelenmesinin önemini vurgulamaktadır. Bu bağlamda, İVF gebelikleri için fetal ekokardiyografi taramalarının daha erken gebelik haftalarında yapılmasının, fetal kardiyak fonksiyonlar üzerindeki potansiyel etkileri daha iyi anlamak adına faydalı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, farklı embriyo transfer protokollerinin fetal kardiyak gelişim üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla ileri düzey, prospektif ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma, İVF gebeliklerinde fetal kardiyak fonksiyonları etkileyen faktörlere dair önemli veriler sunmaktadır. Ancak, elde edilen sonuçların daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi ve klinik pratiğe entegrasyonu için büyük ölçekli araştırmalar gereklidir. İVF ile elde edilen gebeliklerde fetal kardiyak

değerlendirmeye yönelik standart protokollerin belirlenmesi, bu alandaki klinik uygulamaların geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Steptoe P, Edwards R. Birth after the reimplantation of a human embryo.(1978). *Lancet*.2(8085):366.
2. Chambers GM, Dyer S, Zegers-Hochschild F, de Mouzon J, Ishihara O, Banker M, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: assisted reproductive technology, 2014. *Human Reproduction*. 2021;36(11):2921-34.
3. Calhaz-Jorge C, De Geyter Ch, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, et al. Survey on ART and IUI: legislation, regulation, funding and registries in European countries: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Human Reproduction Open*. 2020;2020(1):hoz044.
4. He T, Li M, Li W, Meng P, Xue X, Shi J. Endometrial thickness is associated with low birthweight in frozen embryo transfer cycles: a retrospective cohort study of 8,235 singleton newborns. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:929617.
5. Guo Z, Xu X, Zhang L, Zhang L, Yan L, Ma J. Endometrial thickness is associated with incidence of small-for-gestational-age infants in fresh in vitro fertilization–intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer cycles. *Fertility and sterility*. 2020;113(4):745-52.
6. Choe J, Shanks A. In Vitro Fertilization. 2022 Sep 5. *StatPearls [Internet]* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023.
7. Resnik R. *Maternal-fetal medicine*: Saunders.; 1999.
8. Scherrer U, Rexhaj E, Allemann Y, Sartori C, Rimoldi SF. Cardiovascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *European heart journal*. 2015;36(25):1583-9.
9. Scherrer U, Rimoldi SF, Rexhaj E, Stuber T, Duplain H, Garcin S, et al. Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation*. 2012;125(15):1890-6.
10. Guo X-Y, Liu X-M, Jin L, Wang T-T, Ullah K, Sheng J-Z, et al. Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2017;107(3):622-31. e5.
11. Cui L, Zhao M, Zhang Z, Zhou W, Lv J, Hu J, et al. Assessment of cardiovascular health of children ages 6 to 10 years conceived by assisted reproductive technology. *JAMA network open*. 2021;4(11):e2132602-e.
12. Kol S. *Assisted Reproductive Technology (ART)*. 2014.

13. Fleming TP, Watkins AJ, Velazquez MA, Mathers JC, Prentice AM, Stephenson J, et al. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. *The Lancet*. 2018;391(10132):1842-52.
14. 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. *Fertility and sterility*. 2016;105(1):73-85. e6.
15. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(5):1682-8.
16. Valenzuela-Alcaraz B, Crispi F, Bijmens B, Cruz-Lemini M, Creus M, Sitges M, et al. Assisted reproductive technologies are associated with cardiovascular remodeling in utero that persists postnatally. *Circulation*. 2013;128(13):1442-50.
17. Meister TA, Rimoldi SF, Soria R, von Arx R, Messerli FH, Sartori C, et al. Association of assisted reproductive technologies with arterial hypertension during adolescence. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(11):1267-74.
18. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, De Mouzon J, Sokol R, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Human reproduction*. 2017;32(9):1786-801.
19. Huang Z, Li J, Wang L, Yan J, Shi Y, Li S. Brief co-incubation of sperm and oocytes for in vitro fertilization techniques. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(4).
20. Roelens C, Blockeel C. Impact of different endometrial preparation protocols before frozen embryo transfer on pregnancy outcomes: a review. *Fertility and Sterility*. 2022;118(5):820-7.
21. Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z. *Textbook of assisted reproductive techniques*: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2018.
22. Mumusoglu S, Polat M, Ozbek IY, Bozdog G, Papanikolaou EG, Esteves SC, et al. Preparation of the endometrium for frozen embryo transfer: a systematic review. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:688237.
23. Mumusoglu S, Erden M, Ozbek IY, Ince O, Esteves SC, Humaidan P, et al. The true natural cycle frozen embryo transfer-impact of patient and follicular phase characteristics on serum progesterone levels one day prior to warmed blastocyst transfer. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2023;21(1):86.
24. Hsueh Y-W, Huang C-C, Hung S-W, Chang C-W, Hsu H-C, Yang T-C, et al. Finding of the optimal preparation and timing of endometrium in frozen-thawed

- embryo transfer: a literature review of clinical evidence. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1250847.
25. Glujovsky D, Pesce R, Sueldo C, Retamar AMQ, Hart RJ, Ciapponi A. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane database of systematic reviews*. 2020(10).
  26. Weissman A, Leong M, Sauer MV, Shoham Z. Characterizing the practice of oocyte donation: a web-based international survey. *Reproductive BioMedicine Online*. 2014;28(4):443-50.
  27. Pavlicek J, Klaskova E, Prochazka M, Dolezalkova E, Matura D, Spacek R, et al. Congenital heart defects according to the types of the risk factors—a single center experience. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019;32(21):3606-11.
  28. Patil AS, Nguyen C, Groff K, Wu J, Elliott J, Gunatilake RP. Severity of congenital heart defects associated with assisted reproductive technologies: case series and review of the literature. *Birth Defects Research*. 2018;110(8):654-61.
  29. Giorgione V, Parazzini F, Fesslova V, Cipriani S, Candiani M, Inversetti A, et al. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2018;51(1):33-42.
  30. Kirk JS, Riggs TW, Comstock CH, Lee W, Yang SS, Weinhouse E. Prenatal screening for cardiac anomalies: the value of routine addition of the aortic root to the four-chamber view. *Obstetrics & Gynecology*. 1994;84(3):427-31.
  31. Achiron R, Glaser J, Gelernter I, Hegesh J, Yagel S. Extended fetal echocardiographic examination for detecting cardiac malformations in low risk pregnancies. *British Medical Journal*. 1992;304(6828):671-4.
  32. Carvalho J, Axt-Fliedner R, Chaoui R, Copel J, Cuneo B, Goff D, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): fetal cardiac screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;61(6):788-803.
  33. Hernandez-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Kottman C, Illanes S, Arraztoa J, Acosta-Rojas R, et al. Gestational-age-adjusted reference values for the modified myocardial performance index for evaluation of fetal left cardiac function. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007;29(3):321-5.
  34. Van Mieghem T, Gucciardo L, Lewi P, Lewi L, Van Schoubroeck D, Devlieger R, et al. Validation of the fetal myocardial performance index in the second and third trimesters of gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009;33(1):58-63.

35. Crispi F, Gratacós E. Fetal cardiac function: technical considerations and potential research and clinical applications. *Fetal diagnosis and therapy*. 2012;32(1-2):47-64.
36. Mottaghi H, Heidari E, Ghiasi SS. A review study on the prenatal diagnosis of congenital heart disease using fetal echocardiography. *Reviews in clinical Medicine*. 2018;5(1).
37. Alizadehasl A, Sadeghpour A, Akiash N. Isovolumic relaxation time as an indicator of diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *Iranian Heart Journal*. 2018;19(2):44-9.
38. Abuhamad AZ, Chaoui R. *A practical guide to fetal echocardiography: normal and abnormal hearts*: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
39. Van der Auwera I, Meuleman C, Koninckx PR. Human menopausal gonadotrophin increases pregnancy rate in comparison with clomiphene citrate during replacement cycles of frozen/thawed pronucleate ova. *Human Reproduction*. 1994;9(8):1556-60.
40. Tulzer G, Khowsathit P, Gudmundsson S, Wood DC, Tian Z-Y, Schmitt K, et al. Diastolic function of the fetal heart during second and third trimester: a prospective longitudinal Doppler-echocardiographic study. *European journal of pediatrics*. 1994;153:151-4.
41. van Splunder P, Stijnen T, Wladimiroff JW. Fetal atrioventricular flow-velocity waveforms and their relation to arterial and venous flow-velocity waveforms at 8 to 20 weeks of gestation. *Circulation*. 1996;94(6):1372-8.
42. Reed KL, Sahn DJ, Scagnelli S, Anderson CF, Shenker L. Doppler echocardiographic studies of diastolic function in the human fetal heart: changes during gestation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1986;8(2):391-5.
43. van der Mooren K, Barendregt LG, Wladimiroff JW. Fetal atrioventricular and outflow tract flow velocity waveforms during normal second half of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;165(3):668-74.
44. Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Doppler echocardiographic assessment of fetal cardiac function. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1992;2(6):434-45.
45. Russell NE, McAuliffe FM. First-trimester fetal cardiac function. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2008;27(3):379-83.
46. Groenenberg IA, Hop WC, Wladimiroff JW. Doppler flow velocity waveforms in the fetal cardiac outflow tract: reproducibility of waveform recording and analysis. *Ultrasound in medicine & biology*. 1991;17(6):583-7.

47. Hernandez-Andrade E, Lopez-Tenorio J, Figueroa-Diesel H, Sanin-Blair J, Carreras E, Cabero L, et al. A modified myocardial performance (Tei) index based on the use of valve clicks improves reproducibility of fetal left cardiac function assessment. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2005;26(3):227-32.
48. Bedotto JB, Eichhorn EJ, Grayburn PA. Effects of left ventricular preload and afterload on ascending aortic blood velocity and acceleration in coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology*. 1989;64(14):856-9.
49. Gardin JM. Doppler measurements of aortic blood flow velocity and acceleration: Load-independent indexes of left ventricular performance? *The American Journal of Cardiology*. 1989;64(14):935-6.
50. Allan L, Chita SK, Al-Ghazali W, Crawford D, Tynan M. Doppler echocardiographic evaluation of the normal human fetal heart. *Heart*. 1987;57(6):528-33.
51. REED KL, ANDERSON CF, SHENKER L. Fetal pulmonary artery and aorta: two-dimensional Doppler echocardiography. *Obstetrics & Gynecology*. 1987;69(2):175-8.
52. Comstock CH, Riggs T, Lee W, Kirk J. Pulmonary-to-aorta diameter ratio in the normal and abnormal fetal heart. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;165(4):1038-44.
53. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1996;9(6):838-47.
54. Hadlock FP, Harrist R, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1985;151(3):333-7.
55. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical biochemistry*. 2018;62:2-10.
56. Godfrey M, Messing B, Cohen S, Valsky D, Yagel S. Functional assessment of the fetal heart: a review. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2012;39(2):131-44.
57. Hernandez-Andrade E, Benavides-Serralde JA, Cruz-Martinez R, Welsh A, Mancilla-Ramirez J. Evaluation of conventional Doppler fetal cardiac function parameters: E/A ratios, outflow tracts, and myocardial performance index. *Fetal diagnosis and therapy*. 2012;32(1-2):22-9.
58. Huluta I, Wright A, Cosma L, Dimopoulou S, Nicolaides K, Charakida M. Fetal cardiac function at midgestation and conception by in-vitro fertilization. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2023;61(5):587-92.

59. Boutet M, Casals G, Valenzuela-Alcaraz B, García-Otero L, Crovetto F, Cívico M, et al. Cardiac remodeling in fetuses conceived by ARTs: fresh versus frozen embryo transfer. *Human Reproduction*. 2021;36(10):2697-708.
60. Wladimiroff JW, Huisman TW, Stewart PA. Fetal cardiac flow velocities in the late 1st trimester of pregnancy: a transvaginal Doppler study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;17(6):1357-9.
61. van der Mooren K. Doppler echocardiography in the human fetus: normal flow velocities and the effect of fetal variables. 1992.
62. Wladimiroff JW, Stewart PA, Burghouwt MT, Stijnen T. Normal fetal cardiac flow velocity waveforms between 11 and 16 weeks of gestation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;167(3):736-9.
63. Chang C-H, Chang F-M, Yu C-H, Liang R-I, Ko H-C, Chen H-Y. Systemic assessment of fetal hemodynamics by Doppler ultrasound. *Ultrasound in medicine & biology*. 2000;26(5):777-85.
64. Atiq M, Ikram A, Hussain BM, Saleem B. Assessment of cardiac function in fetuses of gestational diabetic mothers during the second trimester. *Pediatric cardiology*. 2017;38:941-5.
65. Yongping L, Youbin D, Ya'ni L, Qing C, Haoyi Y, Chunlei L. Evaluation of normal fetal left cardiac function by tissue doppler imaging. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*. 2006;26:251-3.
66. Garg S, Sharma P, Sharma D, Behera V, Durairaj M, Dhall A. Use of fetal echocardiography for characterization of fetal cardiac structure in women with normal pregnancies and gestational diabetes mellitus. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2014;33(8):1365-9.
67. Mohsin M, Sadqani S, Younus K, Hoodbhoy Z, Ashiqali S, Atiq M. Evaluation of cardiac function in fetuses of mothers with gestational diabetes. *Cardiology in the Young*. 2019;29(10):1264-7.
68. Stirnemann J, Mougeot M, Proulx F, Nasr B, Essaoui M, Fouron J, et al. Profiling fetal cardiac function in twin–twin transfusion syndrome. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010;35(1):19-27.
69. Crispi F, Hernandez-Andrade E, Pelsers MM, Plasencia W, Benavides-Serralde JA, Eixarch E, et al. Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;199(3):254. e1-. e8.
70. Mahle W, Rychik J, Tian ZY, Cohen M, Howell L, Crombleholme T, et al. Echocardiographic evaluation of the fetus with congenital cystic adenomatoid malformation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of*

the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2000;16(7):620-4.

71. Chen S, Zhuang Z, Chen Q, Du X, Li W, Tan X. Evaluation of right myocardial performance index of in vitro fertilization fetuses and spontaneous pregnancy fetuses: a cross-sectional study. *Cardiovascular Ultrasound*. 2021;19:1-5.
72. Nair A, Radhakrishnan S. Fetal left ventricular myocardial performance index: Defining normal values for Indian population and a review of literature. *Annals of Pediatric Cardiology*. 2016;9(2):132-6.
73. Friedman D, Buyon J, Kim M, Glickstein J. Fetal cardiac function assessed by Doppler myocardial performance index (Tei Index). *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2003;21(1):33-6.
74. Eidem BW, Edwards JM, Cetta F. Quantitative assessment of fetal ventricular function: establishing normal values of the myocardial performance index in the fetus. *Echocardiography*. 2001;18(1):9-13.
75. Tsutsumi T, Ishii M, Eto G, Hota M, Kato H. Serial evaluation for myocardial performance in fetuses and neonates using a new Doppler index. *Pediatrics International*. 1999;41(6):722-7.
76. Chen Q, Sun X, Liu H. Assessment of myocardial performance in fetuses by using Tei index. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2006;41(6):387-90.
77. Hamela-Olkowska A, Szymkiewicz-Dangel J. Quantitative assessment of the right and the left ventricular function using pulsed Doppler myocardial performance index in normal fetuses at 18 to 40 weeks of gestation. *Ginekologia Polska*. 2011;82(2).
78. Boutet M, Casals G, Valenzuela-Alcaraz B, García-Otero L, Crovetto F, Borrás A, et al. Subfertility versus ART: unraveling the origins of fetal cardiac programming. *Human Reproduction*. 2023;38(10):1961-9.
79. Papanna R, Mann LK, Molina S, Johnson A, Moise KJ. Changes in the recipient fetal Tei index in the peri-operative period after laser photocoagulation of placental anastomoses for twin–twin transfusion syndrome. *Prenatal diagnosis*. 2011;31(2):176-80.
80. Bhorat IE, Bagratee JS, Pillay M, Reddy T. Use of the myocardial performance index as a prognostic indicator of adverse fetal outcome in poorly controlled gestational diabetic pregnancies. *Prenatal diagnosis*. 2014;34(13):1301-6.
81. Figueroa H, Silva MC, Kottmann C, Viguera S, Valenzuela I, Hernandez-Andrade E, et al. Fetal evaluation of the modified-myocardial performance index in pregnancies complicated by diabetes. *Prenatal diagnosis*. 2012;32(10):943-8.

82. Nassr AA, Youssef AA, Zakherah MS, Ismail AM, Brost BC. Clinical application of fetal left modified myocardial performance index in the evaluation of fetal growth restriction. *Journal of perinatal medicine*. 2015;43(6):749-54.

## 8. EKLER

## EK-1: Etik Kurul Onayı

Tarih: 20/08/2024 15:45

Sayı: E-16969557-030.04-00003705187



00003705187

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU

## KURUL KARARI

<u>OTURUM TARİHİ</u>	<u>OTURUM SAYISI</u>	<u>KARAR SAYISI</u>
13.08.2024	2024/14	2024/14-03
Araştırma Numarası : SBA 24/485		Değerlendirme Tarihi : 07.05.2024

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Özgür DEREN'in sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. İrem HERGÜNER'in uzmanlık tezi olan, SBA 24/485 kayıt numaralı "*Yardımcı Üreme Teknikleri ile Elde Edilen Gebelikler ile Spontan Gebeliklerin Fetal Kardiyak Fonksiyonlar Açısından Karşılaştırılması*" başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 25 Ağustos 2024 – 31 Ocak 2025 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmuştur**.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket PAKSOY ERBAYDAR Kurul Başkanı	<b>İZİNLİ</b> Prof. Dr. Mehmet Özgür UYANIK Kurul Üyesi	<b>İZİNLİ</b> Prof. Dr. Ayşe KİN İŞLER Kurul Üyesi	Prof. Dr. Burcu Balam DOĞU Kurul Üyesi
Prof. Dr. Tolga YILDIRIM Kurul Üyesi	Prof. Dr. İpek GÜRBÜZ Kurul Üyesi	<b>İZİNLİ</b> Doç. Dr. Merve BATUK Kurul Üyesi	Doç. Dr. Gülten İŞİK KOÇ Kurul Üyesi
<b>İZİNLİ</b> Doç. Dr. İbrahim Halil ÖNCEL Kurul Üyesi	Doç. Dr. Hayriye HIZARCIOĞLU GÜLŞEN Kurul Üyesi	Doç. Dr. Burcu ERSÖZ ALAN Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Melike Hacer ÖZKAN Kurul Üyesi
<b>İZİNLİ</b> Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Güneş GÜNER Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Ekim GÜMELER Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Beren KARAOSMANOĞLU Kurul Üyesi