

DOI: 10.38136/jgon.946852

ICSI sonrası erken dönem β -hCG artış oranının 35 yaş altı ve üzeri kadınlarda gebelik prognozunu öngörmedeki rolü**The role of early β -hCG increase after ICSI in predicting pregnancy outcome in women under and over 35 years of age**Özge UZUNHASANOĞLU¹Yaprak DÖNMEZ ÇAKIL²Belgin SELAM³Mehmet CİNCİK¹⁻²

ORCID ID: 0000-0001-5319-5372

ORCID ID: 0000-0002-4605-1167

ORCID ID: 0000-0003-4478-7514

ORCID ID: 0000-0002-0717-1756

¹ Maltepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye² Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Histoloji ve Embriyoloji AD, İstanbul, Türkiye³ Acibadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Acibadem Altunizade Hastanesi, Tüp Bebek Merkezi, İstanbul, Türkiye**ÖZ**

Amaç: İlk trimester maternal serum belirteçlerinden olan β -human koryonik gonadotropin (β -hCG), gebeliğin erken döneminde hızla artar. Birçok çalışma, β -hCG değerinin artma seyirinin gebelik sonucunu öngörmeye yararlı olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) işlemlerini takiben erken dönem β -hCG artış oranının, maternal yaşa bağlı olarak gebelik prognozunu öngörmedeki yerinin değerlendirilmesi ve bu sayede, bu yaş gruplarında gelişebilecek kimyasal gebelik, abortus gibi olguların daha erken ve hassas yönetimi ve takibi için faydalı olup olamayacağının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: ICSI tedavisi sonrası gebelik oluşan ve β -hCG değerleri embriyo transferinden 10 ve 12 gün sonra ölçülmüş 1977 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar 35 yaş altı ve üzeri olarak iki gruba ayrılarak, β -hCG artış oranları, kimyasal gebelik, klinik gebelik, abortus, ektopik gebelik, devam eden gebelik ve canlı doğum olgularında karşılaştırılmıştır. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular: Her iki gün elde edilen ölçümler ve β -hCG artış oranı 35 yaş altı hastalarda daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla: $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,006$). Her iki yaş grubunda da kimyasal gebelik olgularında β -hCG artış oranı daha düşük izlenmiştir (<35 yaş: $p=0,001$; ≥ 35 yaş: $p=0,001$). Klinik gebelik, abortus, ektopik gebelik, devam eden gebelik ve canlı doğum olgularında, β -hCG artış oranı karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: Artan maternal yaş ile birlikte β -hCG artış oranı azalmıştır. Hem 35 yaş altı hem de üzerindeki hastalarda, β -hCG artış oranı, kimyasal gebelik olgularında diğer gebelik gruplarına göre daha düşük izlenmektedir. Erken dönem β -hCG artış oranı, özellikle kimyasal gebelik olgularının daha erken yönetimi ve hassas takibi için faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: β -hCG, gebelik, ICSI, maternal yaş

ABSTRACT

Aim: β -human chorionic gonadotropin (β -hCG), one of the first trimester maternal serum markers, increases rapidly in the early pregnancy. Many studies reported that the course of increase of β -hCG levels is useful in predicting pregnancy outcome. We aimed to examine the role of β -hCG increase in determining the prognosis of pregnancy following ICSI depending on maternal age and thus to investigate whether there is a potential benefit for the early and delicate management and follow-up of the cases such as biochemical pregnancy and abortion in these age groups.

Materials and Methods: The data of 1977 patients whose β -hCG values were measured on days 10 and 12 after embryo transfer were analyzed retrospectively. The patients were divided into two groups: younger than 35 years and 35 years old or older. The rate of increase of β -hCG was compared among biochemical pregnancy, clinical pregnancy, abortion, ectopic pregnancy, ongoing pregnancy and live birth groups. Statistical significance was accepted with a p-value < 0.05 .

Results: Measurements obtained on both days and the rate of increase of β -hCG were found higher in patients under 35 years of age ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,006$; respectively). Moreover, the rate of increase of β -hCG was lower in biochemical pregnancies in both age groups (age <35 yaş: $p=0,001$; age ≥ 35 : $p=0,001$). No significant difference was obtained in comparisons of the other groups including clinical pregnancy, abortion, ectopic pregnancy, ongoing pregnancy and live birth.

Conclusion: The rate of increase in serum β -hCG levels decreased with increasing maternal age. The increase rate was significantly lower in biochemical pregnancy cases in both age groups, while no significant difference was found when the other pregnancy groups are compared. The rate of increase of β -hCG in the early period might be beneficial especially for timely initiation of necessary controls and sensitive management of biochemical pregnancies.

Keywords: β -hCG, pregnancy, ICSI, maternal age

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Yaprak Dönmez Çakıl

Adres: Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Histoloji ve Embriyoloji AD, Marmara Eğitim Köyü 34857 Maltepe / İSTANBUL

E-mail: yaprak.cakil@maltepe.edu.tr

Başvuru tarihi : 02.06.2021

Kabul tarihi : 26.04.2022

GİRİŞ

İlk gebeliğin 1992'de bildirilmesinden bu yana (1), intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yirmi birinci yüzyılda en yaygın kullanılan yardımcı üreme tekniği (YÜT) haline gelmiştir. Oligo-, asteno- ve teratozoospermi izlenen hastalarda, ICSI en etkili yöntemdir. Erkek infertilitesi tedavisinde ideal yaklaşım olmakla birlikte, ICSI, yetersiz oosit sayısı, oosit kriyoprezervasyonu sonrası transfer ve ileri maternal yaş gibi nedenler için başta olmak üzere kadın faktöründe de yaygın kullanılmaktadır (2, 3). Maternal serum belirteçleri gebelik sonucunu tahmin etmek için prognostik bir öneme sahiptir (4, 5). Gebelik prognozunu öngörmede, progesteron, inhibin A ve estradiol ile karşılaştırıldığında, sinsit-yotrofoblastlar tarafından sentezlenen β -human koryonik gonadotropinin (β -hCG), erken dönem bir biyobelirteç olarak daha fazla güvenilirliğe ve duyarlılığa sahiptir (4-10). β -hCG seviyeleri gebeliğin erken döneminde hızla artar ve ilk trimesterin sonlarında bir platoya ulaşır. Bununla birlikte, bu değerler bireysel faktörlere bağlı olarak değişmektedir (11). Maternal yaş bu faktörlerden biridir ve ileri yaştaki kadınların serum β -hCG değerlerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (12, 13).

β -hCG değerinin artış seyri gebelik prognozunun öngörülmesi için önemlidir. Sağlıklı gebeliklerde, iki katına çıkma süresi (doubling), gestasyonel yaşa bağlı olarak 1,4 – 3,5 gün arası değişmektedir ve ektopik gebelik, spontan abortus gibi anormal olguların saptanmasında bir indeks olarak kullanılabilir (14-16). Yardımcı üreme teknikleri ile embriyo transfer tarihi bilindiğinden, döllenmeden sonra kesin β -hCG ölçüm tarihlerini ve düzeylerini elde etmek mümkündür (17).

Günümüzde kadınlarda çocuk sahibi olmayı ileri yaşlara bırakmaya dair bir eğilim vardır. İleri maternal yaşın, gebelik prognozu üzerindeki olumsuz etkisi bilinmektedir (18, 19). Bu nedenle, çalışmamızda, ICSI uygulanan hastalar 35 yaş altı ve üzeri olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Erken dönem maternal serum β -hCG artış seyri, gebelik prognozu ve yaş arasında olası bir ilişkinin incelenmesi için, bu hastalarda embriyo transferinden 10 ve 12 gün sonra β -hCG değerleri ölçülmüş, artış oranları belirlenmiş ve kimyasal gebelik, klinik gebelik, abortus, ektopik gebelik, devam eden gebelik ve canlı doğum olgularında retrospektif olarak karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda erken dönem β -hCG artış oranının, maternal yaşa bağlı olarak gebelik sonucunu öngörmedeki yerinin değerlendirilmesi ve bu sayede, bu yaş gruplarında gelişebilecek kimyasal gebelik, abortus gibi olguların daha erken yönetimi ve takibi için faydalı olup olamayacağının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Dizayını

Çalışmada 2010-2018 yılları arasında Acıbadem Altunizade Hastanesi Tüp Bebek ve Üreme Sağlığı Merkezi'ne başvuran ve ICSI tedavisi sonrası gebelik oluşan 1977 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Dondurulmuş çözülmüş embriyo siklus verileri dahil edilmiştir. Çoğul gebelikler (gebelik kesesi birden fazla olanlar) çalışma dışı tutulmuştur. Hastalar 35 yaş altı ve üzeri olarak iki gruba ayrılmışlardır. β -hCG değerleri embriyo transferinden 10 ve 12 gün sonra ölçülmüştür. Laboratuvar iş yükü ve mesai dağılımından dolayı, çalışmamızda ICSI işlemlerini 2 tecrübeli embriyolog standart tekniklerle gerçekleştirmişlerdir. Araştırmanın etik onayı Maltepe Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Etik kurul karar no: 2018/05-13).

Gebelik sonuçlarının sınıflandırmasında; kimyasal gebelik, ultrasonografide gebelik kesesi görülmeyen ancak β -hCG değeri, 100 mIU/mL altında seyreden ve düşüş gösteren; klinik gebelik, 6. haftada kalp atımı saptanan; devam eden gebelik, 12 haftalık gebeliğin ötesinde ilerleme ve veri toplanırken sonuçlanmamış olarak; canlı doğum ise 38 hafta üzerinde sağlıklı yenidoğan doğumu olarak tanımlanmıştır.

İstatistiksel analizler

İstatistiksel analizler NCSS 2007 (Kaysville, USA) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemlere (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) ek olarak niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmelerinde Kolmogorov-Smirnov test Box plot grafikler kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili karşılaştırmalarında Mann Whitney U test, üç ve üzeri grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test, grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon Signed Ranks test uygulanmıştır. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

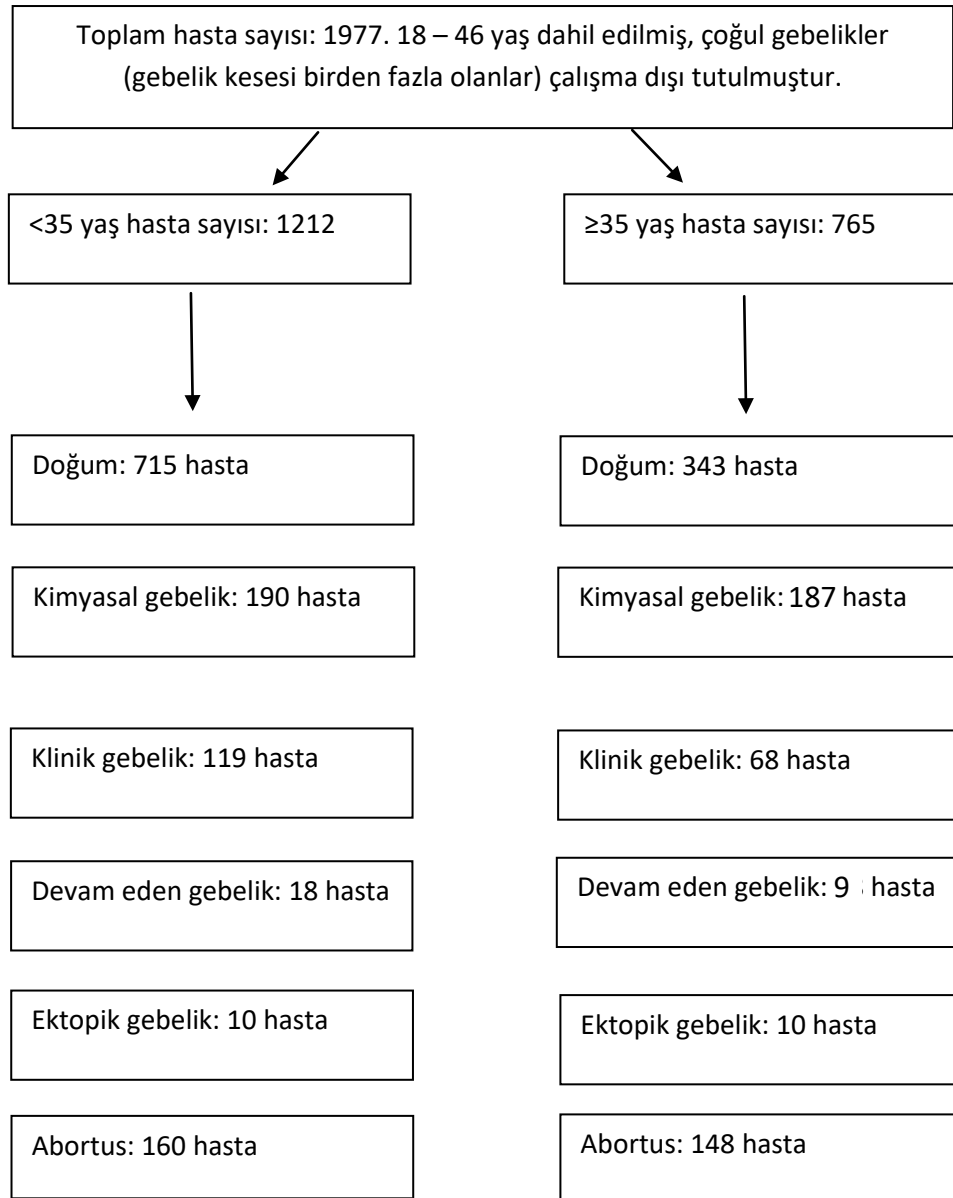
Çalışma kapsamına alınan kadınların yaşları 18 ile 46 arasındadır (ortalama $32,9 \pm 5$) (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

		n (%)
Yaş (yıl)	<i>Min-Max (Medyan)</i>	18-46 (33)
	<35 yaş	1212 (61,3)
	≥35 yaş	765 (38,7)
Gebelik sonucu	Doğum	1058 (53,5)
	Kimyasal gebelik	377 (19,1)
	Klinik gebelik*	187 (9,4)
	Devam eden gebelik*	27 (1,4)
	Ektopik gebelik	20 (1,0)
	Abortus	308 (15,6)

* Sonuçlanmamış olması sebebiyle canlı doğum oranlarına katılmamıştır (veriler toplanırken henüz sonuçlanmamış gebelikler).

Olguların %61,3'ü (n=1212) 35 yaşın altındadır, %38,7'si (n=765) 35 yaşında ve üzerindedir (Tablo 1, Şekil 1).

Şekil 1: Hasta sayı ve subgrupları

Gebeliklerin %19,1'i kimyasal gebelik, %9,4'ü klinik gebelik, %1,4'ü veri toplanırken devam eden (sonuçlanmamış) gebelik, %1'i ektopik gebelik olarak bildirilmiştir ve %53,3'ü doğumla sonuçlanırken, %15,6'sı abortus ile sonuçlanmıştır. Embriyo transferinden 10 ve 12 gün sonra elde edilen maternal serum β -hCG değerleri sırasıyla 1. ve 2.ölçüm olarak Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Yaşa göre β -hCG ölçümleri

β -hCG (mIU/ml)		<35 yaş (n=1212)	≥35 yaş (n=765)	*p
ET sonrası 10. gün	Min-Max (Medyan)	5-1952 (112)	5-1886 (87)	0,001**
ET sonrası 12. gün	Min-Max (Medyan)	0-7902 (301)	0-5200 (229)	0,001**
	*p	0,001**	0,001**	
Oran (12. gün/10.gün)	Min-Max (Medyan)	0-36,5 (2,5)	0-14,4 (2,4)	0,006**

aWilcoxon Signed Ranks Test cMann Whitney U Test **p<0,01

35 yaş altı hastalarda 1. ve 2. ölçümler 35 yaş üzerindeki hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (<35 yaş: p=0,001 ve ≥35 yaş: p=0,001). Benzer şekilde β -hCG artış oranı da iki yaş grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermiştir ve 35 yaş altı hastalarda daha yüksektir (<35 yaş: $2,8 \pm 1,9$ ve ≥35 yaş: $2,5 \pm 1,5$; p=0,006). Elde edilen farklılık için hesaplanan etki değeri 0,1304 olup çalışmanın postop gücü (power) %80,6 olarak bulunmuştur.

Hastalar 35 yaş altı ve üzeri olmak üzere iki gruba ayrılmış ve β -hCG artış oranı bu iki grupta kimyasal gebelik, klinik gebelik, abortus, ektopik gebelik, devam eden gebelik ve canlı doğum açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 3).

Tablo 3: Yaşa göre gebelik gruplarında β -hCG ölçümlerinin karşılaştırılması

<35 yaş		n	β -hCG Oran (12.gün/10.gün)	
			Min-Max (Medyan)	*p
<35 yaş	¹ Doğum	715	0,6-36,5 (2,6)	0,001**
	² Kimyasal gebelik	190	0-24 (1,1)	2<1, 3, 4, 5, 6
	³ Klinik gebelik*	119	1-15,3 (2,6)	
	⁴ Devam eden gebelik*	18	2-6,9 (2,6)	
	⁵ Ektopik gebelik	10	1,8-10,1 (3)	
	⁶ Abortus	160	1,2-8,3 (2,5)	
≥35 yaş	¹ Doğum	343	1,4-14,4 (2,6)	0,001**
	² Kimyasal gebelik	187	0-8,3 (1)	2<1, 3, 4, 5, 6
	³ Klinik gebelik*	68	1,1-11,3 (2,8)	
	⁴ Devam eden gebelik*	9	2,3-4,1 (2,8)	
	⁵ Ektopik gebelik	10	1,4-4,4 (3,1)	
	⁶ Abortus	148	1,1-12,7 (2,5)	

dKruskal Wallis Test **p<0,01

* Sonuçlanmamış olması sebebiyle canlı doğum oranlarına katılmamıştır (veriler toplanırken henüz sonuçlanmamış gebelikler).

β -hCG artış oranı, her iki yaş grubundaki kimyasal gebelik olgularında diğer olgulara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (<35 yaş: p=0,001 ve ≥35 yaş: p=0,001). Diğer karşılaştırmalar-

da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

β -hCG artış oranı gebelik sonucuna göre 35 yaş altı ve üzeri hasta gruplarında değerlendirilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4: Gebelik sonucuna göre 35 yaş altı ve üzeri hasta gruplarında β -hCG ölçümlerinin karşılaştırılması

		n	β -hCG Oran (12.gün/10.gün)	
			Min-Max (Medyan)	*p
Doğum	<35 yaş	715	0,6-36,5 (2,6)	0,993
	≥35 yaş	343	1,4-14,4 (2,6)	
Kimyasal gebelik	<35 yaş	190	0-24 (1,1)	0,343
	≥35 yaş	187	0-8,3 (1)	
Klinik gebelik*	<35 yaş	119	1-15,3 (2,6)	0,899
	≥35 yaş	68	1,1-11,3 (2,8)	
Devam eden gebelik*	<35 yaş	18	2-6,9 (2,6)	0,411
	≥35 yaş	9	2,3-4,1 (2,8)	
Ektopik gebelik	<35 yaş	10	1,8-10,1 (3)	0,290
	≥35 yaş	10	1,4-4,4 (3,1)	
Abortus	<35 yaş	160	1,2-8,3 (2,5)	0,862
	≥35 yaş	148	1,1-12,7 (2,5)	

*Mann Whitney U Test

* Sonuçlanmamış olması sebebiyle canlı doğum oranlarına katılmamıştır (veriler toplanırken henüz sonuçlanmamış gebelikler).

Buna göre kimyasal gebelik, klinik gebelik, abortus, ektopik gebelik, devam eden gebelik ve canlı doğum grupları oluşturulmuş ve β -hCG artış oranı iki yaş grubu arasında karşılaştırılmıştır. Farklı gebelik gruplarında 35 yaş altı ve üzeri hastalarda artış oranında anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır.

TARTIŞMA

YÜT işlemlerini takiben başarının öngörülmesi hem klinisyenler hem de hastalar için büyük önem taşımaktadır. ICSI yirmi birinci yüzyılda en yaygın kullanılan YÜT haline gelmiştir ve çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalara yalnızca ICSI uygulanmıştır.

Gebeliği doğrulama ve sonucunu daha erken aşamada tahmin edebilmeye yönelik maternal serum belirteçlerinin araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. β -hCG, bu serum belirteçleri arasında en sık incelenen ve aynı zamanda gebelik prognozunu öngörülmesinde yüksek duyarlılık ve güvenilirlik sağlayan erken dönem bir biyobelirteçtir (4-10). β -hCG, trofoblast fonksiyonel bütünlüğünü temsil eder ve döllenen yaklaşık 6 ila 8 gün sonra maternal serumda saptanabilir. Embriyo transferinden 9-12 gün sonra gebelik tanısı için serum β -hCG testlerinin yapılması rutindir. Hatta son yıllarda yapılan bir çalışmada embriyo transferini takiben 5-6 gün sonra ölçülen β -hCG değeri ile gebeliğin öngörülebileceği belirtilmiştir (20). Ancak, ICSI öncesi ovülasyonu tetiklemek için uygulanan üriner hCG'nin eliminasyonu için birinci fazın biyolojik yarılama ömrü yaklaşık 8-12 saattir (21). Embriyonun implantasyonu için geçen süre içinde trofoblastik aktivitenin artışı ile birlikte serum β -hCG değerinin artışı beklenir. Bu yüzden serum β -hCG ölçümleri genelde 10-12. günlerde yapılmaktadır.

Tek gündeki β -hCG ölçümüne ek olarak çoklu seri ölçümlerin de gebelik sonucunu tahmin etmede yararlı olabileceği bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, 1408 taze embriyo transferi ve 598 dondurulmuş- çözülmüş embriyo transferi uygulaması sonrası 12 ve 14. günlerde β -hCG değerleri ölçülmüş ve belirlenen artış oranlarının gebelik prognozunu öngörebildiği gösterilmiştir (22). Diğer yandan, 143 hastanın dahil olduğu bir çalışmada ise tekrarlanan ölçümler, gebelik prognozunu öngörülmesinde tek günde yapılan ölçüme ek bir katkıda bulunmamıştır (23). Yapılan birçok çalışma, normal intrauterin gebeliklerde, intrauterin ex veya ektopik gebeliklerde görülen yavaş yükselme veya platodan farklı olarak, β -hCG değerlerinde öngörülebilir bir artış olduğunu göstermiştir (24, 25). 287 olgudan 861 β -hCG ölçümünün incelendiği bir çalışmada IVF sonrası normal intrauterin gebelik için en yavaş veya minimum artışın bir günde % 24 ve iki günde % 53 olduğu belirlenmiştir (26). Seeber ve arkadaşlarının 1249 olgu ile yaptığı bir çalışmada ise intrauterin gebelik için minimum artış olarak 48 saatte % 35'lik bir artış bulunmuştur (27). β -hCG değerinin artma seyri gebelik prognozunu öngörülmesi için önemlidir ve artış oranının / süresinin dikkatli bir şekilde gözlemlenmesi, anormal gebeliklerin saptanmasında klinisyenlere yardımcı olabilir.

Çalışmamızda embriyo transferinden 10 ve 12 gün sonra elde edilen maternal serum β -hCG değerleri ve artış oranı 35 yaş altı ve üzeri hastalarda karşılaştırılmış, gebelik prognozu ile olası bir ilişki araştırılmıştır. Her iki gün elde edilen ölçümler ve β -hCG artış oranı 35 yaş altı hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Artan anne yaşı ile erken gebelikte, β -hCG serum konsantrasyonları azalmaktadır. Bu durumun, erken gebelikte trofoblast hücrelerinin fonksiyon bozukluğunu veya geciken proliferasyonu yansıttığı düşünülmektedir (12, 13). IVF uygulanan 6021 kadının dahil olduğu bir kohort çalışmada, ilk β -hCG ölçümü sonrası, ileri yaşla, β -hCG artış oranları azalmaktadır (25).

35 yaş altı ve üzeri her iki hasta grubunda, kimyasal gebelik olgularında, β -hCG artış oranları daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda, 35 yaş altı ve üzeri, diğer gebelik sonuçları olguları karşılaştırıldığında, β -hCG artış oranında anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. Benzer şekilde β -hCG artış oranı, transfer sonrası 12 ve 14. günlerdeki artış oranın gebelik sonucuna göre karşılaştırıldığı bir çalışmada da kimyasal gebelik olgularında (2.0 ± 1.3) canlı doğum (3.1 ± 0.8) ve erken dönem abortus (3.0 ± 1.0) olgularına göre daha düşük bulunmuştur. Ancak bu çalışmada yaş grupları mevcut değildir (22). Hastaların 4 yaş grubuna ayrıldığı kohort çalışmada, oosit alımından 14 ve 16 gün sonra β -hCG ölçülmüş ve gebelik kesesi görülmeyen vakalar haricinde 2 gün sonra tüm gruplar için en az iki katına çıkmıştır (25). Ektopik ge-

beliklerin tanısı için tutarlı bir β -hCG artış seyri olmamakla birlikte, bu olguların çoğunun normal aralığın dışında yükselme veya düşüş oranları sergileyebileceği düşünülmektedir (24). Bu çalışmada β -hCG artış oranı ektopik gebelik olgularında diğer gebelik gruplarına göre anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Erken dönem gebelikte ağrı ve / veya kanama ile başvuran kadınların dahil edildiği bir çalışmada da β -hCG artış oranı ile ektopik gebelik arasında bir ilişki bulunmamıştır (28). IVF uygulanan 49 kadının dahil olduğu bir çalışmada ektopik gebeliklerde β -hCG değerlerinin beklendiği gibi, ancak implantasyondaki gecikmenin sonucu olarak normal gebeliklerden yaklaşık 1,5 gün sonra arttığı bildirilmiştir (29).

SONUÇ

YÜT işlemlerini takiben erken dönem β -hCG artış seyrinin maternal yaşa bağlı olarak gebelik sonucunu öngörmedeki yeri ile ilgili az veri bulunmaktadır. Mevcut çalışmaların çoğu örneklem büyüklüğü ile sınırlıdır. Çalışmamıza 1977 hasta dahil edilmiştir, ancak verilerin retrospektif olarak incelenmiş olması çalışmamızın en önemli sınırlılığıdır. Artan maternal yaş ile birlikte β -hCG artış oranının azaldığı ve 35 yaş altı ve üzeri yaş gruplarında kimyasal gebelik olgularında bu artış oranının daha düşük olduğu, ancak diğer gebelik olgularında anlamlı bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Erken dönem β -hCG artış oranı belirlenmesinin özellikle kimyasal gebelik olgularının daha erken yönetimi ve hassas takibi için faydalı olacağı düşünülmektedir. Ancak vaka sayısının yüksek olduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992;340(8810):17-8.
2. Haddad M, Stewart J, Xie P, Cheung S, Trout A, Keating D, et al. Thoughts on the popularity of ICSI. *J Assist Reprod Genet* 2021;38(1):101-23.
3. Palermo GD, O'Neill CL, Chow S, Cheung S, Parrella A, Pereira N, et al. Intracytoplasmic sperm injection: state of the art in humans. *Reproduction* 2017;154(6):F93-F110.
4. Kim JH, Shin MS, Yi G, Jee BC, Lee JR, Suh CS, et al. Serum biomarkers for predicting pregnancy outcome in women undergoing IVF: human chorionic gonadotropin, progesterone, and inhibin A level at 11 days post-ET. *Clin Exp Reprod Med* 2012;39(1):28-32.

5. Carmona F, Balasch J, Creus M, Fábregues F, Casamitjana R, Cívico S, et al. Early hormonal markers of pregnancy outcome after in vitro fertilization and embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 2003;20(12):521-6.
6. Confino E, Demir RH, Friberg J, Gleicher N. The predictive value of hCG beta subunit levels in pregnancies achieved by in vitro fertilization and embryo transfer: an international collaborative study. *Fertil Steril* 1986;45(4):526-31.
7. Zegers-Hochschild F, Altieri E, Fabres C, Fernández E, Mackenna A, Orihuela P. Predictive value of human chorionic gonadotrophin in the outcome of early pregnancy after in-vitro fertilization and spontaneous conception. *Hum Reprod* 1994;9(8):1550-5.
8. Guth B, Hudelson J, Higbie J, Solomon B, Polley S, Thomas S, et al. Predictive value of hCG level 14 days after embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 1995;12(1):13-4.
9. Liu HC, Kreiner D, Muasher SJ, Jones G, Jones H, Jr., Rosenwaks Z. Beta-human chorionic gonadotropin as a monitor of pregnancy outcome in in vitro fertilization-embryo transfer patients. *Fertil Steril* 1988;50(1):89-94.
10. Bjercke S, Tanbo T, Dale PO, Mørkrid L, Abyholm T. Human chorionic gonadotrophin concentrations in early pregnancy after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1999;14(6):1642-6.
11. Korevaar TIM, Steegers EAP, de Rijke YB, Schalekamp-Timmermans S, Visser WE, Hofman A, et al. Reference ranges and determinants of total hCG levels during pregnancy: the Generation R Study. *Eur J Epidemiol* 2015;30(9):1057-66.
12. Haavaldsen C, Fedorcsak P, Tanbo T, Eskild A. Maternal age and serum concentration of human chorionic gonadotropin in early pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93(12):1290-4.
13. Lee B, Park TC, Lee HJ. Maternal age and serum concentration of human chorionic gonadotropin in early pregnancy: influence of gonadotropin-releasing hormone. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94(4):443-4.
14. Check JH, Weiss RM, Lurie D. Analysis of serum human chorionic gonadotrophin levels in normal singleton, multiple and abnormal pregnancies. *Hum Reprod* 1992;7(8):1176-80.
15. Fritz MA, Guo S. Doubling time of human chorionic gonadotropin (hCG) in early normal pregnancy: relationship to hCG concentration and gestational age. *Fertil Steril* 1987;47(4):584-9.
16. Pittaway DE, Reish RL, Wentz AC. Doubling times of human chorionic gonadotropin increase in early viable intrauterine pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152(3):299-302.
17. Fujiwara H, Motoyama M, Koike T, Ogawa S, Shibahara H, Suzuki M. Doubling time of urine human chorionic gonadotropin after assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2005;84(4):1040-2.
18. Londero AP, Rossetti E, Pittini C, Cagnacci A, Driul L. Maternal age and the risk of adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childb* 2019;19(1):261.
19. Cohen W. Does maternal age affect pregnancy outcome? *BJOG* 2014;121(3):252-4.
20. Sharara F, Goodwin MR. Is early HCG predictive of pregnancy after embryo transfer in blastocyst cycles? *Fertil Steril* 2018;110(4):e263-e4.
21. CHORIOMON ürün bilgisi. Erişim tarihi: 03 Şubat 2022. Available from: <https://pdf.ilacprospektusu.com/12998-choriomon-5000-iu-kub.pdf>21.
22. Sung N, Kwak-Kim J, Koo HS, Yang KM. Serum hCG- β levels of postovulatory day 12 and 14 with the sequential application of hCG- β fold change significantly increased predictability of pregnancy outcome after IVF-ET cycle. *J Assist Reprod Genet* 2016;33(9):1185-94.
23. Alahakoon TI, Crittenden J, Illingworth P. Value of single and paired serum human chorionic gonadotropin measurements in predicting outcome of in vitro fertilisation pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44(1):57-61.
24. Chung K, Allen R. The use of serial human chorionic gonadotropin levels to establish a viable or a nonviable pregnancy. *Semin Reprod Med* 2008;26(5):383-90.
25. Shamonki MI, Frattarelli JL, Bergh PA, Scott RT. Logarithmic curves depicting initial level and rise of serum beta human chorionic gonadotropin and live delivery outcomes with in vitro fertilization: an analysis of 6021 pregnancies. *Fertil Steril* 2009;91(5):1760-4.
26. Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. *Obstet Gynecol* 2004;104(1):50-5.
27. Seeber BE, Sammel MD, Guo W, Zhou L, Hummel A, Barnhart KT. Application of redefined human chorionic gonadotropin curves for the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2006;86(2):454-9.
28. Horne AW, McBride R, Denison FC. Normally rising hCG does not predict live birth in women presenting with pain

and bleeding in early pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011;156(1):120-1.

29. Korhonen J, Tiitinen A, Alfthan H, Ylöstalo P, Stenman UH. Ectopic pregnancy after in-vitro fertilization is characte-

rized by delayed implantation but a normal increase of serum human chorionic gonadotrophin and its subunits. Hum Reprod 1996;11(12):2750-7.