

## TEKRARLAYAN İMPLANTASYON BAŞARISIZLIĞINA YAKLAŞIM

Ferruh ACET<sup>1</sup>

In vitro fertilizasyon (IVF) başarısızlığı hem hasta, hem de doktor açısından sıkıntılı bir durumdur. Asiste reproduktif teknolojiler (ART) infertil hastaya güncel yaklaşımda başarılı bir şekilde uygulanmakla birlikte ülkemizde ART tedavisi sonucu canlı doğum oranları ortalama %30-35 civarındadır. Klivaj aşamasında iyi kalite embryolarda altı transfer sonrasında dahi implantasyon başarısızlığı oranı %12 saptanmaktadır. Yani önemli oranda çift , tekrarlayan IVF tedavileri sonucunda gebe kalamamaktadır.

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (RIF) ile ilgili birçok yayında farklı tanımlamalar yapılmış olsa da güncel literatür bilgileri dahilinde en uygun tanım; 40 yaş altı bir kadında, en az 3 siklus ve en az 4 embryo transferi sonrası gebelik oluşmamasıdır (1).

Başarılı embryo implantasyonu, embryo ile endometrium arasında senkronize gelişim ve etkileşim gerektiren bir süreçtir ve bu süreci etkileyen multipl faktörler bulunmaktadır. RIF olgularının günümüzdeki araştırma ve tedavisi bu embryonal faktörlere ve maternal faktörlere odaklanmaktadır.

### BLASTOKİST TRANSFERİ

RIF olgularında blastokist transferi yapılmasının iki ana mantığı bulunmaktadır. Bunlardan ilki blastokist aşamasına ulaşan embryoların daha kaliteli embryolar arasından seçiliyor olmaları ikincisi daha iyi embryo ve endometrium senkro-

nizasyonuna olanak tanınmasıdır. Levitas ve arkadaşlarının 3 veya daha fazla ART başarısızlığı olan hastalarda 2-3. Gün embryo transferi ile blastokist transferinin karşılaştırdıkları prospektif çalışmada blastokist grubunda implantasyon oranları istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (2). Cochrane veritabanında 2016 yılında yayınlanan derleme sonucunda da blastokist transferi yapılan grupta klinik gebelik ve canlı doğum oranları yüksek saptanmıştır (3).

Cochrane veritabanında 2016 yılında yayınlanan bir derleme de yine blastokist transferi uygulanan hastalarda implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranları klivaj aşamasındaki embryo transferi uygulanan hastalara göre daha yüksek saptanmıştır (4). Blastokist transferinin dezavantajları ise , bu aşamaya ulaşacak embryo kalmaması ve daha uzun süre kültür ortamında kalmanın olası zararlı etkileri olarak sayılabilir.

### Assiste hatching

İmplantasyon aşamasında embryo veya zonal tabakadaki problemler nedeniyle zonal ayrılmanın olmaması durumunda implantasyon gerçekleşmemektedir. Asiste hatching yönteminde bu zonal tabaka tyrod asidi ile kimyasal olarak, maniplatör yardımı ile veya laser kullanılarak delinmektedir. Yapılan çalışmalarda asiste hatching uygulanan hastalarda implantasyon, klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları daha yüksek saptanmıştır (5). ASRM de komite görüşü olarak seçilmiş hasta

<sup>1</sup> Unvan: Öğretim görevlisi doktor, Kurum: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, acetferruh@hotmail.com

## KAYNAKÇA

1. Kupka MS, D'Hooghe T, Ferraretti AP, European IVF-Monitoring Consortium (EIM), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2011: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2016;31:233–48.
2. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update* 2017;23:139–55.
3. Sazonova A, Kallen K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm UB, Bergh C. Obstetric outcome in singletons after in vitro fertilization with cryopreserved/ thawed embryos. *Hum Reprod* 2012;27:1343–50.
4. Wennerholm UB, Henningsen AK, Romundstad LB, Bergh C, Pinborg A, Skjaerven R, et al. Perinatal outcomes of children born after frozenthawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod* 2013;28:2545–53.
5. Ishihara O, Araki R, Kuwahara A, Itakura A, Saito H, Adamson GD. Impact of frozen-thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome: an analysis of 277,042 single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan. *Fertil Steril* 2014;101:128–33.
6. Kaser DJ, Melamed A, Bormann CL, Myers DE, Missmer SA, Walsh BW, et al. Cryopreserved embryo transfer is an independent risk factor for placenta accreta. *Fertil Steril* 2015;103:1176–84.e2.
7. Navot D, Laufer N, Kopolovic J, Rabinowitz R, Birkenfeld A, Lewin A, Granat M, Margalioth EJ, Schenker JG. Artificially induced endometrial cycles and establishment of pregnancies in the absence of ovaries. *N Engl J Med* 1986;314:806–811.
8. Borini A, Dal Prato L, Bianchi L, Violini F, Cattoli M, Flamigni C. Effect of duration of estradiol replacement on the outcome of oocyte donation. *J Assist Reprod Genet* 2001;18:185–190.
9. Soares SR, Troncoso C, Bosch E, Serra V, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Age and uterine receptiveness: predicting the outcome of oocyte donation cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4399–4404.
10. Glujovsky D, Pesce R, Fiszbajn G, Sueldo C, Hart RJ, Ciapponi A. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:art. no. CD006359.
11. Cobo A, de los Santos MJ, Castellò D, Gámiz P, Campos P, Remohí J. Outcomes of vitrified early cleavage-stage and blastocyst-stage embryos in a cryopreservation program: evaluation of 3,150 warming cycles. *Fertil Steril* 2012;98:1138–46.e1.
12. Yarali H, Polat M, Mumusoglu S, Yarali I, Bozdag G. Preparation of endometrium for frozen embryo replacement cycles: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2016;33:1287–1304.
13. El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khairy M, Sunkara K, Seed P, Khalaf Y, Braude P. The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles. *Fertil Steril* 2008;89: 832–839.
14. Niu Z, Feng Y, Sun Y, Zhang A, Zhang H. Estrogen level monitoring in artificial frozen-thawed embryo transfer cycles using step-up regime without pituitary suppression: is it necessary? *J Exp Clin Assist Reprod* 2008;5:4.
15. Bocca S, Bondia Real E, Lynch S, Stadtmayer L, Beydoun H, Mayer J, Oehninger S. Impact of serum estradiol levels on the implantation rate of cleavage stage cryopreserved-thawed embryos transferred in programmed cycles with exogenous hormonal replacement. *J Assist Reprod Genet* 2015;32:395–400.
16. Dal Prato L, Borini A, Cattoli M, Bonu MA, Sciajno R, Flamigni C. Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer with or without pretreatment with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 2002;77:956–960.
17. van de Vijver A, Polyzos NP, Van Landuyt L, Mackens S, Stoop D, Camus M, De Vos M, Tournaye H, Blockeel C. What is the optimal duration of progesterone administration before transferring a vitrified-warmed cleavage stage embryo? A randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2016;31:1097–1104.
18. El-Toukhy T, Taylor A, Khalaf Y, Al-Darazi K, Rowell P, Seed P, Braude P. Pituitary suppression in ultrasound-monitored frozen embryo replacement cycles. A randomised study. *Hum Reprod* 2004;19: 874–879.
19. Ghobara T, Vandekerckhove P. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:art. no. CD003414.
20. Glujovsky D, Pesce R, Fiszbajn G, Sueldo C, Hart RJ, Ciapponi A. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:art. no. CD006359.
21. S. Mackens, S. Santos-Ribeiro, A. van de Vijver1, A. Racca L. Van Landuyt1, H. Tournaye, and C. Blockeel Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing *Human Reproduction*, Vol.32, No.11 pp. 2234–2242, 2017