

Konu 12

İn Vitro Fertilizasyonda Gebeliğin Öngörülmesi

Dr. Eray ÇALIŞKAN

Yardımla üreme teknikleri (YÜT) olan in vitro fertilizasyon (İVF) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (İCSİ), gebelik elde edilemeyen çiftler için hem birer mucize yöntem, hem de bir son umuttur. Bu yüzden başvuran çiftin ve çiftin yakınlarının beklenti ve endişesi yüksektir. Gerek beklentiler, gerekse işlemin maliyeti bu hizmeti sunan işletmeler ve doktorlar üzerinde gebelik elde edilmesi yönünde büyük bir baskı yaratmaktadır. Tüm bu karmaşa arasında ailenin nihai beklentisi eve sağlıklı bir bebek götürmektir. Bu ortamda tedaviyi sunan hekime düşen ilk görev çifti durumları ve gebelik oranları açısından bilgilendirerek gerçekçi beklentiler içinde olmalarını sağlamaktır.

Günümüzde implantasyon ve plasenta oluşumunun daha iyi anlaşılmasıyla infertiliteye neden olan patolojilerin YÜT ile elde edilen gebeliklerin sonuçlarını da etkileyebileceği bulunmuştur. Erkek faktör infertilitesi kromozom anomalileri, kistik fibroz, Y kromozomu delesyonları ve fetusta anöploidi riski ile ilişkili bulunmuştur (1,2). İnfertilite tedavisi ile gebelik kalan kadınlarda dekolman plasenta riski 3 kat, preeklampsi riski 5 kat, prematüre doğum riski 1.6 kat fazla bulunmuştur (3,4). YÜT gebeliklerinde düşük doğum ağırlıklı ve çok düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riski artarken taşıyıcı anne ile sağlanan doğumlarda bu risk gözlenmemiştir (5). Ayrıca, YÜT ile elde edilmiş gebeliklerden doğan fetuslarda septal kalp

defektleri 2 kat, yarı damak dudak 2.5 kat, özefagus atrezisi 4.5 kat ve anorektal etrezi 3.5 kat artmıştır (6).

Kanıt dayalı tıp ışığında eve sağlıklı bebek götürmenin öngörülmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. YÜT sonunda klinik gebelik elde edilmesi için bile gerekli olan şartlar tüm bir kitap olabilecek kadar çoktur. Bu konuda güncel bilgiler ışığında hasta seçimi ve hazırlanması, tedavi yöntemleri, gamet elde edilmesi, embriyo değerlendirilmesi, embriyo transferi, implantasyon için gerekli uterus çevresi ile luteal faz desteğinin YÜT ile gebelik elde etmeyi öngörüp göremeyeceği konusu incelenecektir.

A. ÇİFTİN HAZIRLANMASI

A.1. Stres ile başetme

İnfertil çiftin YÜT tedavisine hazırlanması stres ve endişelerin giderilmesi ile başlamalıdır. İnfertilitenin strese yol açtığı bilinmekle birlikte stresin infertilite üzerinde ne derece etkili olduğu halen araştırmaya açıktır. Stres maruz kalan insanda akut biyolojik cevap koruyucu olmakla birlikte uzun dönemde stres hipotalamus-hipofiz-adrenal aksında ve hipotalamus-hipofiz-gonad aksında fertilité üzerinde önemli negatif etki oluşturan değişikliklere yol açmaktadır (7).

İnfertilite ve evlilik ile ilgili sorunların kadınlarda üzerinde, erkeklerden çok daha fazla hormonal ve immünolojik değişiklikler yarattığı gösterilmiştir (7). Erkek eşte spermatogenez döngüsü 70 gün sürdüğünden akut stresin tedavi esnasında alınan sperm kalitesine etki etmesi beklenmez. Ancak, kronik stres plazmada glutation ve serbest sulfidril miktarını azaltarak veya yüksek adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizolün Leydig hücrelerinde androstenedionun testosterona dönüşümünü azaltmasıyla sperm kalite ve motilitesini bozar (8). YÜT tedavisine psikoterapi eklenmesinin başarıyı arttırdığı meta-analizlerde gösterilmiş, özellikle de YÜT tedavisinden üç ay önce başlayan stres azaltma tedavisi ile kronik stres altında olan çiftlerin fayda göreceği öngörülmüştür (7,9,10). Stres belirteç ve araçlarının YÜT sonuçları ile ilişkisi Tablo 1'de verilmiş-

Tablo 4. Üçüncü gün embriyo kalitesinin sınıflaması (grade 1 en iyi).

Grade 1	6-8 hücre, eşit hücre çapları, fragmantasyon yok, multinükleus yok
Grade 2	Grade 1 ile aynı, ek olarak %10-15 fragmantasyon mevcut
Grade 3	6 hücreden az, fragmantasyon yok, multinükleus yok, eşit hücre çapları
Grade 4	Herhangi bir yarıklanma safhasında fragmantasyon >%20 veya eşit olmayan hücre çapları veya multinükleus varlığı
Grade 5	Bölünmesi durmuş, atretik veya tamamen fragmente

bulunmuştur (67). Embriyo transfer gününden sonraki 7 ve 14. günlerde artan östrojen seviyelerinin gebeliği öngörebildiği gösterilmiştir (68). Diğer yandan, luteal destek için progesterona östrojen eklenmesinin klinik gebelik oranları artırmadığı ileri sürülse de konuyla ilgili daha fazla randomize çalışmaya ihtiyaç vardır (69). Ghanem ve ark. long luteal protokol uygulanan olgularda luteal destek için E2 + Progesteron kullanmanın tek başına progesteron veya hCG + progesterondan daha yüksek klinik gebelik oranları ile sonuçlandığını göstermişlerdir (70). Luteal faz desteği için progesteron kullanılmalıdır; progesteronun vajinal jel formu, vajinal mikronize progesteron ve i.m progesteron benzer klinik ve devam eden gebelik oranları ile birlikte (71,72).

Güncel durumda İVF/İCSİ tedavileri sonucunda kimin gebe kalacağını etkileyen birçok faktör vardır. Bu yüzden uygulanan teknolojilerin kalite kontrolü, personel eğitiminin standardizasyonu, kanıta dayalı yaklaşımlar ve tedavilerin bireyselleştirilmesi gebelik elde etmede kritik öneme sahiptir.

D. GELECEK İLE İLGİLİ ÖNGÖRÜLER

YÜT tedavilerinden kimin gebe kalmayacağını kesin olarak öngörülmesi günümüzde sadece gameti olmayan kadın veya erkekler için geçerlidir. Bu çiftler için de kök hücreden gamet elde etme çalışmaları umut vericidir. Fertilizasyondan, embriyo oluşumuna, implantasyondan plasenta oluşumuna kadar geçen süreçte trofoblastik hücre davranışlarının ve endometriyal hücrelerin genetik ve işlevsel şifrelerinin çözülmesi ile klinik gebeliklerin öngörülmesi mümkün olacaktır. Bunun için proteomiks, metabolomiks ve genetik çalışmalar kritik öneme sahiptir. Ayrıca, preimplantasyon genetik tanı ile sağlıklı oosit ve spermilerin se-

çilebilmesi de şüphesiz gebeliklerin öngörülmesinde gereklidir. Gelecekte önemi daha ön plana çıkacak konulardan biri de implantasyonun immünolojisidir. Tüm bu çalışmalarla gelecekte implantasyon oranlarının artırılması sağlanabilir ve daha az embriyo elde edilip transfer etmekle daha hasta dostu tedavi protokolleri geliştirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H et al. Cytogenetics in infertile men. Hum Reprod 1996; 11 (suppl 4): 1-24.
2. Stuhmann M, Dork T. CTFR gene mutations and male infertility. Andrologia 2000; 32: 71-83.
3. Pandian Z, Bhattacharya S, Templeton A. Review of unexplained infertility and obstetric outcome: a 10 year review. Hum Reprod 2001; 16: 2593-7.
4. Henriksen TB, Baird DD, Olsen J, et al. Time to pregnancy and preterm delivery. Obstet Gynecol 1997; 89: 594-9.
5. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C et al. Low and very low birth weight infants conceived with the use of assisted reproductive technology. N Engl J Med 2002; 346: 331-7.
6. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA et al. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. Hum Reprod 2009; 24(2): 360-6.
7. Compagne DM. Should fertilization treatment start with reducing stress? Hum Reprod 2006; 21(7): 1651-8.
8. Eskiocak S, Gozen AS, Yapar SB et al. Glutathione and free sulphhydryl content of seminal plasma in healthy medical students during and after exam stress. Hum Reprod 2005; 20: 2595-2600.
9. de Liz TM, Strauss B. Differential efficacy of group and individual /couple psychotherapy with infertile patients. Hum Reprod 2005; 20: 1324-1332.
10. Cwikel J, Gidron Y, Sheiner E. Psychological interactions with infertility among women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol; 2004; 117: 126-131.
11. Maheswari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology-a systemic review. Hum Reprod Update

- 2007; 13(5): 433-44.
12. Meturally M, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008; 90(3): 714-26.
 13. Sharpe RM, Franks S. Environment, lifestyle and infertility an inter-generational issue. *Nat Cell Biol* 2002; 4; 33-40.
 14. Klonoff-Cohen H. Female and male lifestyle habits and IVF: what is known and unknown. *Hum Reprod Update* 2005; 11(2): 180-204.
 15. Zenzes MT, Bielecki R, Reed TE. Detection of benzo(a)pyrenediol epoxide DNA adducts in sperm of men exposed to cigarette smoke. *Fertil Steril* 1999; 72: 330-35.
 16. Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P, Gonzales C. Effects of maternal and paternal alcohol consumption on the success rates of in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril* 2003; 79: 330-39.
 17. Klonoff-Cohen H, Bleha J, Lam-Kruglick P. A prospective study of the effects of female and male caffeine consumption on the reproductive endpoints of IVF and gamete intrafallopian transfer. *Hum Reprod* 2002; 17: 1746-1754.
 18. Tolstrup JS, Kjaer SK, Munk C. Does caffeine and alcohol intake before pregnancy predict the occurrence of spontaneous abortion? *Hum Reprod* 2003; 17: 2704-10.
 19. Fazleabas AT. Physiology and Pathology of implantation in the human and nonhuman primate. *Semin Reprod Med* 2007; 25: 405-9.
 20. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320: 1708-1712.
 21. Heinonen PK, Kuismanen K, Ashorn R. Assisted reproduction in women with uterine anomalies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 89(2): 181-4.
 22. Hone AW, Critchley HOD. The effect of uterine fibroids on embryo implantation. *Semin Reprod Med* 2007; 25: 483-90.
 23. Donaghy M, Lessey BA. Uterine receptivity: alterations associated with benign gynecological disease. *Semin Reprod Med* 2007; 25: 461-75.
 24. Heijnen EMEW, Eijkemans MJC, Hughes EG et al. A meta analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reprod Update* 2006; 12(1): 13-21.
 25. Bosteels J, Van Herendael B, Weyens S et al. The position of diagnostic laparoscopy in current fertility practice. *Hum Reprod Update* 2007; 13(5): 477-85.
 26. De Hondt A, Meuleman C, Tomassetti C et al. Endometriosis and assisted reproduction: the role for reproductive surgery? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18: 374-9.
 27. Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J et al. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched case-control study. *Fertil Steril* 2004; 81: 1194-97.
 28. Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O et al. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 606-610.
 29. Zeyneloğlu HB, Arıcı A, Olive DL. Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization embryo transfer. *Fertil Steril* 1998; 70: 492-9.
 30. Ozmen B, Diedrich K, Al-Hasani S. Hydrosalpinx and IVF: assessment of treatments implemented prior to IVF. *RBM online* 2007; 14(2): 235-41.
 31. Tournaye H, Clasen K, Aytöz A et al. Fine needle aspiration versus open biopsy for testicular sperm recovery: a controlled study in azoospermic patients with normal spermatogenesis. *Hum Reprod* 1998; 13: 901-4.
 32. Wald M, Malehlouf AA, Niederberger CS. Therapeutic testis biopsy for sperm retrieval. *Curr Opin Urol* 2007; 17(6): 431-8.
 33. French DB, Desai NR, Agarwal A. Varicocele repair does it have a role in infertility treatment? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20(3):269-74.
 34. Li Z, Wang L, Cai J et al. Correlation of sperm DNA damage with IVF and ICSI outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2006; 23: 367-376.
 35. Zini A, Boman JM, Belzile E, Ciampi A. Sperm DNA damage is associated with an increased risk of pregnancy loss after IVF and ICSI: systemic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2008; 23(12): 2663-8.
 36. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ et al. A systemic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006; 12(6): 685-718.
 37. Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in vitro fertilisation treatment. *Lancet* 1996; 348: 1402-6.
 38. Van Rooij IA, Bancsi LF, Broekmans FJ et al. Women older than 40 years of age and those with elevated follicle stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilisation. *Fertil Steril* 2003; 79(3): 482-8.
 39. Navot D, Bergh PA, Williams MA. Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age related decline in female fertility. *Lancet* 1991; 337: 1375-1377.
 40. Maseelall PB, McGovern PG. Ovarian reserve screening: what the general gynecologist should know. *Women Health* 2008; 4(3): 291-300.
 41. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW et al. Day 3 serum inhibin B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997; 67: 110-4.
 42. Nelson SM, Yales RW, Fleming R. Serum anti-müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles-implications for individualization of therapy. *Hum Reprod* 2007; 22: 2414-2421.
 43. Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H et al. Inhibin B and anti-müllerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients? *BJOG* 2004; 111: 1248-1253.
 44. Raineri DM, Quinn F, Makhoul A et al. Stimulation evaluation of basal follicle stimulating hormone and 17- β estradiol response to gonadotropin releasing hormone analogue stimulation: an improved

- predictor of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1998; 70: 227-233.
45. Fanchin R, de Ziegler D, Olivennes F et al. Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFORT): a simple and reliable screening test for detecting 'poor responders' in in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994; 9: 1607-1611.
 46. Mc Ilveen M, Skull JD, Ledger WL. Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high risk IVF population. *Hum Reprod* 2007; 22(3): 778-785.
 47. Verhagen TEM, Hendriks DJ, Bancsi LFJMM et al. The accuracy of multivariate models predicting ovarian reserve and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008; 14(2): 95-100.
 48. Schild RL, Knobloch C, Dorn C et al. Endometrial receptivity in an in-vitro fertilization program as assessed by spiral artery blood flow, endometrial thickness, endometrial volume and uterine artery blood flow. *Fertil Steril* 2001; 75: 361-6.
 49. Zollner U, Zellner KP, Blissing S et al. Impact of three dimensionally measured endometrial volume on the pregnancy rate after intrauterine insemination. *Zentralbl Gynakol* 2003; 125: 136-41.
 50. Şentürk LM, Erel CT. Thin endometrium in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20: 221-8.
 51. Abou-Setta AM. Firm embryo transfer catheters for assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis using direct and adjusted indirect comparisons. *RBM online* 2006; 12(2): 191-8.
 52. Van de Pas MM, Weima S, Looman CW et al. The use of fixed distance embryo transfer after IVF/ICSI equalizes the success rates among physicians. *Hum Reprod* 2003; 18: 774-80.
 53. Dawson A, Griesenger G, Diedrich K. Screening oocytes by polar body biopsy. *RBM online* 2006; 13(1): 104-9.
 54. Basille C, Frydman R, El Aly A et al. Preimplantation genetic diagnosis: state of the art. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 145: 9-13.
 55. Kuliev A, Verlinsky Y. Place of preimplantation diagnosis in genetic practice. *Am J Med Genet A* 2005; 134(1): 105-10.
 56. Munne S, Sandalias M, Escudero T et al. Improved implantation after preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. *RBM online* 2003; 7(1): 91-7.
 57. Xia P. Intracytoplasmic sperm injection: correlation of oocyte grade based on polar body, perivitelline space and cytoplasmic inclusions with fertilization rate and embryo quality. *Human Reprod* 1997; 12: 1750-5.
 58. Ebner T, Yaman C, Moser M et al. Elective transfer of embriyos selected on the basis of first polar body morphology is associated with increased rates of implantation and pregnancy. *Fertil Steril* 1999; 72:599-603.
 59. Borini A. Predictive factors for embryo implantation potential. *RBM online* 2005; 10(5): 653-68.
 60. Shoukir Y, Campana A, Farley T et al. Early cleavage of in vitro fertilized human embriyos to 2 cell stage: a novel indicator of embryo quality and viability. *Hum Reprod* 1997; 12: 1531-6.
 61. Van Royen E, Mangelschots K, De Neubourg D et al. Characterization of a top quality embryo, a step towards single embryo transfer. *Hum Reprod* 1999; 14: 2345-9.
 62. Handarson T, Hauson C, Sjogren A et al. Human embryos with unevenly sized blastomeres have lower pregnancy and implantation rates: indications for aneuploidy and multinucleation. *Hum Reprod* 2001; 16: 313-8.
 63. Scott L, Finn A, O'Leary T et al. Morphologic parameters of early cleavage stage embryos that correlate with fetal development and delivery: prospective and applied data for increased pregnancy rates. *Hum Reprod* 2007; 22(1): 230-40.
 64. Papanikolaou EG, Kolibianakis E, Tournaye H et al. Live birth rates after transfer of equal number of blastocysts or cleavage stages embryos in IVF. A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2008; 23(1): 91-9.
 65. Gelbaya TA, Tsoumpou I, Nardo LG. The likelihood of live birth and multiple birth after single versus double embryo transfer at the cleavage stage: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2009; doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.04.003.
 66. Gelbaya TA, Kyrgiou M, Li TC et al. Low dose aspirin for in vitro fertilization: a systematic review and meta analysis. *Hum Reprod Update* 2007; 13(4): 357-64.
 67. Venetis CA, Kolibianakis EM, Papanikolaou E et al. Is progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotrophin administration associated with the probability of pregnancy in in vitro fertilization? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007; 4: 343-55.
 68. Ganesh A, Goswami S, Chattopadhyay R et al. Luteal phase estradiol level: a potential predictive marker for successful pregnancy in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2009; 91: 1018-22.
 69. EM, Venetis CA, Papanikolaou EC et al. Estrogen addition to progesterone for luteal phase support in cycles stimulated with GnRH analogues and gonadotrophins for IVF: a systematic review and meta analysis. *Hum Reprod* 2008; 23(6): 1346-54.
 70. Ghanem ME, Sadek EE, Elboghady L et al. The effect of luteal phase support protocol on cycle outcome and luteal phase hormone profile in long agonist protocol intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2009; doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.07.1717.
 71. Zarutskie PW, Philips JA. A meta analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone. *Fertil Steril* 2009; doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.018.
 72. Mitwasly M, Diamond MP, Abuzeid M. Vaginal micronized progesterone versus intramuscular progesterone for luteal support in women undergoing in vitro fertilization embryo transfer. *Fertil Steril* 2009; doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.047.