

Konu 27

Yardımcı Üreme Yöntemlerinde Kullanılan Kanıta Dayalı Olmayan Tedaviler

Dr. Talip GÜL

Son yıllarda yardımcı üreme yöntemlerinde (YÜT) çok önemli mesafeler alınmıştır. Laboratuvar tekniklerindeki gelişmeler ve ovarian stimülasyon protokollerindeki yeniliklere paralel olarak YÜT'deki başarı oranları da artmıştır (1). Ancak, tüm bu gelişmelere rağmen in vitro fertilizasyon (IVF) uygulamalarında başarı oranları hala istenilen düzeyde değildir. Bu sebeple, IVF'te başarı oranlarını yükseltmek için birçok adjuvant tedavi yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemlerle ilgili birçok çalışma yapılmasına rağmen, uygulanan yöntemlerin birçoğunun etkinliği henüz prospektif randomize çalışmalarla kanıtlanamamıştır.

Yardımcı üreme yöntemlerinde kanıta dayalı olmayan bazı uygulamalar;

- Antikoagülan ilaç (Aspirin, Heparin) kullanımı
- Emriyo Glue (embriyo yapıştırıcı) kullanımı
- Antioksidanların kullanımı
- Profilaktik Serklaj uygulaması
- Luteal faz desteği zamanlaması
- Viagra kullanımı
- Aromataz inhibitörlerinin kullanımı
- Magnetik sperm seçimi
- Ko-kültür yapılması
- Lenfosit aşısı yapılması
- Anti-androjen tedavi
- Dehidroepiandrosteron

ASİRİN VE HEPARİN KULLANIMI

Tüp bebek tedavisi sırasında aspirin yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Ancak, etkinliğinin ne ölçüde olduğu ve hangi olgularda daha etkili olabileceği tam olarak bilinmemektedir. Özellikle tekrarlayan tüp bebek başarısızlığında veya düşüklerde aspirinin faydalı olabileceği düşüncesinden yola çıkılarak ART uygulamalarında aspirinin kullanımıyla ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmaların çoğunda aspirinin faydasının ne ölçüde etkili olduğu tam olarak ortaya konulmadığı halde IVF merkezlerinin önemli bir kısmında aspirinin rutin olarak kullanıldığını söyleyebiliriz.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), aspirinin gebelik sırasında düşük dozlarda (150 mg/gün) kullanımını C, standard dozlarda kullanımını ise D kategorisine sokmaktadır.

Aspirin tıpta çok uzun yıllardır kullanılan bir ilaçtır. Bununla beraber aspirinin ateş düşürme, ağrı kesici ve antienflamatuvar etkileri yanında başka faydalarının olduğu da tesbit edilmiştir. Kanın pıhtılaşması üzerinde de etkili bir ilaç olması nedeniyle son yıllarda bu alanda da çok kullanılmaktadır.

Antifosfolipid antikorların tekrarlayan gebelik kayıplarına yol açtığı bilinmektedir. Bunun aspirin ve heparin ile tedavisi, canlı fetal doğum oranını anlamlı ölçüde artırmaktadır. Tekrarlayan gebelik kayıplarında olduğu gibi, IVF'de de implantasyon başarısını artırmak için aspirini kullanan kliniklerin oranı azımsanmayacak kadar fazladır.

Yapılan çalışmalarda, tekrarlayan gebelik kayıplarının en önemli nedenlerinden birisinin Antifosfolipid sendromunun olduğu tesbit edilmiştir. Bu sendromda, pıhtılaşma mekanizması bozularak kılcal damarlar içerisinde mikroskopik pıhtılar oluşmakta ve gelişmekte olan fetusa giden kan akımını azaltarak, ölüme veya düşüğe neden olmaktadır. Bu nedenle pıhtılaşmayı düzenleyen aspirin ve heparinin kullanımına başlanılmıştır. Antifosfolipid sendrom varlığında düşük doz aspirin ve heparin gibi kanın pıhtılaşmasını önleyen ilaçların kullanımının olumlu sonuçlar verdiği ve canlı doğum oranında artış olduğu tesbit edilmiştir.

Diğer yandan, tekrarlayan IVF başarısız-

DEHİDROEPIANDROSTERON

Dehidroepiandrosteron (DHEA) adrenal bezin retiküler bölgesinde üretilen zayıf bir androjenidir. Periferik dokular DHEA'ü testosteron ve estradiole çevirirler. Over üzerindeki etkisi kesin olarak anlaşılamamış olsa da seks steroid üretiminde önemli bir prehormondur. DHEA'nun düşük over rezervi olan, prematür over yetmezliği olan ve kontrollü over stimülasyonuna zayıf cevap veren olgularda 2-4 ay boyunca 50-75 mg/gün dozlarında uygulanmasının IVF başarısını arttırdığı, hatta spontan gebeliklere yol açtığı ileri sürülmüştür (57). Azalmış over rezervi olan hastalarda, tedavi öncesi 4 ay 75mg/gün DHEA verilen hastalar ile DHEA verilmeyen hastalar aynı kontrollü over stimülasyonu protokolleri ile uyarılınca, **DHEA tedavisi almış grupta daha az siklus iptali, daha çok fertilize oosit, daha çok klinik gebelik oranı ve daha az düşük izlenmiştir (58,59)**. Daha sonra yapılan başka çalışmalarda da DHEA tedavisi alan gruptaki azalmış düşük oranı, IVF öncesi DHEA tedavisi alanlarda, almayanlardan daha fazla oranda öploid embriyo oluşumu ile açıklanmıştır (60).

IVF öncesi DHEA tedavisi ile ilgili bu iyimser sonuçlar toplam 3 grup bilim adamının geriye dönük, vaka kontrollü çalışmaları veya kısıtlı vaka serilerinden gelmektedir. Bu konuda kesin yargıya varmadan önce randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Son yıllarda yardımcı üreme yöntemlerinde önemli gelişmeler olmuştur. Bununla birlikte ART başarı oranı istenilen düzeylerde değildir. Yeni yönetimlerin uygulanmasıyla bu oranın artırılacağı muhakkaktır. Bu amaçla her geçen gün yeni adjuvan yöntemler tesbit edilmekte ve bunlar üzerinde ciddi çalışmalar yapılmaktadır. Bu konuda üzerinde en çok çalışılan tedavilerden birisi, başarısız IVF olgularında düşük doz aspirin kullanımınıdır. Bu tedavinin antifosfolipid sendromunda etkili olduğu ortaya konduğu halde her olguda kullanımının etkinliği hakkında görüş birliği yoktur. Bununla birlikte bugün birçok VF merkezinde düşük doz aspirin kullanımını rutin hale getirilmiştir. Diğer yandan et-

kinliği henüz kanıtlanmamış yardımcı uygulamalardan bazıları gelecek için ümit vericidir. Yapılacak olan çalışmalarla bu yöntemlerden bazılarının etkinliğinin tesbit edileceği kanaatindeyiz. Ayrıca bugün bilinmeyen ve kullanılmayan farklı yeni uygulamaların da keşfedileceğini umuyoruz.

KAYNAKLAR

1. Gelbaya TA, Kyrgiov M, Li TC, Stern C, Mardo LG. Low-dose aspirin for in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Human Reprod Update*. 2007;13:3567-64.
2. Edelman PL. the antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995;7:472-31.
3. Wada I, Hsu CC, Williams G, Macname MC, Brinsden PR. The benefit of low-dose aspirin therapy in women with impaired uterine perfusion during assisted conception. *Hum Reprod* 1994;9:1954-7.
4. Weckstein Ln, Jacobson A, Galen D, Hampton K, Hammel J. Low-dose aspirin for oocyte donation recipients with a thin endometrium: prospective, randomized study. *Fertil Steril* 1997; 68:927-30.
5. Urban Waldenström MD, Dan Hellberg MD, Staffan Nilson MD. Low-dose aspirin in a short regimen as standard treatment in in vitro fertilization: a randomized, prospective study. *Fertil and Sterility* 2004;81:1560-1564.
6. Qublan H, Amarin Z, Dabbas M, Fasraj E, Beni-Merej Z, Al-Akkash H, Bdoor AN, Naxwasreh M, Malkaw S et al: Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Hum Fertil* 2008;11:246-53.
7. Hasegawa I, Yamanata Y, Suzuki M, Murakawa H, Kurebayashi T, Takakuwa K, Tanaka K. Prednisolon plus low-dose aspirin improves the implantation rate in women with autoimmune conditions who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998; 70 (6):1044-8.
8. Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotropin stimulation. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104:521-7.
9. Surrey Es, Schoolcraft WB. Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertil Steril* 200;73:667-76.
10. Tarlatzis Bc, Zepiridis L, Grimizis G, Bonties J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2003;9: 61-7.
11. Thorp J, Walsh S, Brath P. low-dose aspirin inhi-

- bits thromboxane, but not prostacyclin production by human placental arteries. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159: 1381-4.
12. Lok IH, Yip SF, Cheung LP, Yin Leung CJ. Adjuvant low-dose aspirin therapy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a prospective randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004; 8:556-61.
 13. Ingrid Hung L, Shing-Kal Y, Lai Ping C, Peter Ho YL, Christopher JH. Adjuvant low-dose aspirin therapy in poor responder undergoing in vitro fertilization: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertility and Sterility* 2004; 81:556-560.
 14. Fraterelli JL, Mc Williams GD, Hill MJ, Miller KA, Scott RTJr. Low-dose aspirin use does not improve in vitro fertilization outcomes in poor responders. *Fertil Steril*. 2008;89:1113-37.
 15. Schisterman EF, Gaskin AJ, Whit Comb BW: Effect of low-dose aspirin in in-vitro fertilization *Cur Opin Obstet Gynecol* 2009;3:75-8.
 16. Moini A, Zafarani, Haddadians S, Ahmedi J, Honar H, Riazi K. Effect of low-dose aspirin therapy on implantation rate in women undergoing in-vitro fertilization cycles. *Saudi Med J* 2007;28:732-6.
 17. Ravelli A, Dolfin E, Gennarelli G, Lantieri T, Masobria M, Holte JG, Tur-kaspa J. Low-dose acetylsalicylic acid plus prednisolone as adjuvant treatment in IVF: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 2008;90: 1685-91.
 18. Khaşry M, Banerjee K, El-Toukky T, Coomarasamy A, Kharof Y. Aspirin in women undergoing in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta analysis. *Fertil Steril* 2008;88:822-31.
 19. Bar-Hava I, Krissi H, Ashkenazi J, Orvieto R, Shelef M, Ben-Rafael Z. Fibrin glue improves pregnancy rates in women of advanced reproductive age and in patients in whom in vitro fertilization attempts repeatedly fail. *Fertil Steril* 1999;71:821-4.
 20. Valojerdi MR, Karimian L, Yazdi PE, Gilani MA, Madani T, Baghestani AR. Efficacy of a human embryo transfer medium: a prospective, randomized clinical trial study. *J Assisted Reprod Genet* 2006;23:207-12.
 21. Palasz AT, Rodriguez-Martinez H, Baltran-Brena P, Peraz-Garnelo S, Martinez MF, Gutierrez-Adan A, De La Fuente J. Effect of hyaluronan, BSA serum on bovine embryo in vitro development, ultrastructure, and gene expression patterns. *Mol Reprod Dev*. 2006;73:1503-1511.
 22. Noda Y. Embryo development in invitro. *Assist Reprod Rev* 1992;2:9.
 23. Alkan I, Simsek F, Haklar G, et al. Reactive oxygen species production by the spermatozoa of patients with idiopathic infertility: relationship to seminal plasma antioxidants. *J Urol* 1997;157:140-143.
 24. Sharma RK, Agarwal A. Role of reactive oxygen species in male infertility. *Urology* 1996; 48: 835-850.
 25. Christova Y, James PS, Jones R. Lipid diffusion in sperm plasma membranes exposed to peroxidative injury from oxygen free radicals. *Mol Reprod Dev*: 2004;68: 365-372.
 26. Cross AR, Jones OT. Enzymic mechanisms of superoxide production. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1057:281-298.
 27. Aitken RJ, Irvine DS, Wu FC. Prospective analysis of sperm-oocyte fusion and reactive oxygen species generation as criteria for the diagnosis of infertility *Am J Obstet Gynecol* 1991;164: 542-551.
 28. Wittmann BK, Farquharson D, Wong GP, Baldwin V, Wadsworth LD, Elit L. Delayed delivery of second twin: report of four cases and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1992;79:260-3
 29. Lavery JP, Austin RJ, Schaefer DS, Aladjem S. asynchronous multiple birth. A report of five cases. *J Reprod Med* 1994;39:55-60.
 30. Abboud P, Gallais A, Janky E. international delayed delivery in twin pregnancy. Two additional cases and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;75:139-43.
 31. Platt JS, Rosa C. Delayed interval delivery in multiple gestations. *Obstet Gynecol Surv.* 1995;54: 343-8.
 32. Racheal S, Andrew S. Cervical cerclage: A review *International Journal of Surgery* 2007;5:205-209.
 33. Guttmacher AF. The incidence of multiple births in man and some of the other unipara. *Obstet Gynecol* 1953;2:22.
 34. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML. Births: Final data for 2002. *Natl Vital Stat Rep* 2003;52:1-102.
 35. Andrei Rebarber MD, Ashley S, Roman MD, MPH, Niki Şstwan RN, Debbie Rhea MPH, Gary Stanziano MD: Prophylactic cerclage in the management of triplet pregnancies. *Am J Obstetrics and Gynecology* 2005;(193): 1193-6.
 36. Lipitz S, Reichman B, Paret G, Modan M, Shalev J, Sre DM et al. The improving outcome of triplet pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1279-84.
 37. Strauss A, Heer IM, Jansen U, Dannecker C, Hillemanns P, Muller-Egloff S. Routine cervical cerclage in higher order multiple gestation-does it prolong the pregnancy? *Twin Res* 2002;5:67-70.
 38. Jun Zhang, Courtney D, Johnson, Mathew Hoffman. Cervical cerclage in delayed interval in a multifetal pregnancy: a review of seven case series. *European Journal Obstetrics Gynecology Reproductive Biology* 2003;108:126-130.
 39. Goldman GA, Dicker D, Peleg D, Goldman JA. Is elective cerclage justified in the management of

- triplet and quadriples pregnancy? Aust N Z J Obstet Gynecol 1989;(29):9-12.
40. Elimian A, Figueroa R, Nigam S, Verma U, Tejani N, Kirshenbaum N. Perinatal outcome of triplet gestation: does prophylactic cerclage make a difference? J Maternal Fetal Med 1999 (8): 119-22.
 41. Pritts EA, Atwood AK. luteal phase support in infertility treatment: a meta analysis of the randomized trials. Hum Reprod 2002;17:2287-2299.
 42. Daya S, Gunby J. Luteal nphase support in assisted reproduction cycles (review). Cochrane Database of Systematic review. Vol. 3. Wiley. 2004.
 43. Sher G, Fisch JD. Vaginal sildenafil (Viagra): a preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development in patients undergoing İVF. Hum Reprod 2000; 15: 806-9.
 44. Sher G, Fisch JD. Effect of vaginal sildenafil on the outcome of in vitro fertilization (İVF) after multiple İVF failures attributed to poor endometrial development. Fertil Steril 2002;78:1073-6
 45. Requena A, Herrero J, Landeras J, Navarro E, Neyro JL, Salvador C, Tur R, Callejo J, Checa MA et al. Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2008;14: 571-82.
 46. Lossi K, Anderson CY, Loft A, Freiesleben NL, Bangsollli S, Anderson AN. Short-term androgen priming by use of aromatase inhibitor and hCG before controlled ovarian stimulation for İVF. A randomized controlled trial. Hum reprod 2008;23:1820-9.
 47. Said TM, Grunewald S, Paasch U, Rasch M, Aqarwal A, Glander HJ. Cell Tissue Bank 2006; 7(2):99-104.
 48. Kattal N, Cohen J, Barmat LI. Role of coculture in human in vitro fertilization: a meta-analysis. Fertile Steril 2008;90: 1069-76.
 49. Spandorfer Sd, Pascal P, Parks J, Clark R, Veeck L, Davis OK, Rosenwaks Z. Autologous endometrial coculture in patients with İVF failure: outcome of the first 1030 cases. J Reprod med. 2004;6:463-7.
 50. Barmat LI, Liu HC, Spandorfer SD, Kowalik A, Mele C, Xu K, Veeck L, Damario M, Rosenwaks Z. Autologous endometrial co-culture in patients with repeated failure of implantation after in vitro fertilization-embryo transfer. Assist reprod Genet 1999;16:121-7.
 51. Ober C, Karrison T, Odem RB, Barnes RB, Branch DW, Stephenson MD, Baron B, Walker MA, Scott JR, Schreiber JR. Mononuclear-cell immunization in prevention of recurrent miscarriages: a randomized trial. Lancet 1999;31:354:365-9.
 52. Lobo RA, Wellington P, March CM, Granger L. and Keltzky OA. Clomiphene and dexamethasone in women unresponsive to clomifene alone. Obstet. Gynecol 1982;60:497-501.
 53. Evron S, Noval D, Laufer N, and Diamant YZ. Introduction of ovulation with combined human gonadotropins and dexamethasone in women with polycystic ovarian disease. Fertil Steril 1983;40:183-186.
 54. Naether OGJ, Baukloh V, Fischer R, and Kowalczyk T. Long-term follow-up in 206 infertility patients with polycystic ovarian syndrome after laparoscopic electrocautery of the ovarian surface. Human Reprod 1994; 9:2342-2349.
 55. Battol Hossein R, Bitar H, Ensiyeh ST, Mamak S and Atossa M. Testosterone and dehydroepiandrosterone sulphate levels and İVF/ICSI results ç Gynecological Endocrinology 2009;25:194-198.
 56. Mitchell SR, Katharine VJ, David BS, Phaedra PT and Mark DH. Dexamethasone during ovulation induction for in-vitro fertilization: a pilot study. Human Reproduction. 1996;11: 253-255.
 57. Mamas L, Mamas E. Dehydroepiandrosterone supplementation in assisted reproduction: rational and results. Curr Opin Obstet Gynecol 2009;21:306-308.
 58. Barad D, Gleicher N. Effect of dehydroepiandrosterone on oocyte and embryo yields, embryo grade and cell number in İVF. Hum Reprod 2006;21:2845-49.
 59. Barad D, Brill H, Gleicher N. Update on the use of dehydroepiandrosterone supplementation among women with diminished ovarian function. J Assisted Reprod Genet 2007;24: 629-34.
 60. Gleicher N, Weghofer A, Barad D. Increased euploid embryos after supplementation with dehydroepiandrosterone in women with premature ovarian aging. Fertil Steril 2007;88: S232.