

TAZE VE DONDURULMUŞ IN VITRO FERTİLİZASYON SIKLUSLARI SONRASI İLK TRİMESTR GEBELİK KAYIPLARI

Çeviren: Op. Dr. Hatice Kansu Çelik

Yazarlar: Heather Hipa, Sara Crawford, Fennifer F. Kawwass , Jeani Chang, Dimitry M. Kissin, Denise J. Jamieson

Enstitü: Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Emory University School of Medicine, Atlanta, Division of Reproductive Health, US Centers for Disease Control and Prevention, Chamblee, Georgia

ÖZET: Bu çalışma taze ve dondurulmuş IVF sıklusleri sonrası oluşan erken gebelik kayıpları için riskleri tanımlamayı ve riskin infertilite tanısı ile ya da taze yerine dondurulmuş embryo transferi tarafından modifiye edilip edilmediğini araştırmayı amaçlamaktadır. Tüm risklerin boyutunun küçük olmasına rağmen, uterin faktör infertilite tanıları arasında en büyük artmış gebelik kayıp riskine sahiptir. Bu çalışma ile, benzer kalitede embryo transferi yapıldığında taze ve dondurulmuş sıklusler arasındaki gebelik kayıp riskleri benzer bulundu.

GİRİŞ:

Tahminen gebeliklerin %30'u düşükle sonuçlanır. Erken gebelik kaybı sadece suçluluk duygularını ve izolasyonu daimi hale getirmez, aynı zamanda kadınların duygusal sağlığı üzerinde olumsuz bir etkiye de sahiptir. Bu üzüntü sıklıkla infertilite ile kadınlarda daha da büyümekte, bu kadınların çoğu yıllarca invazif fertilitte tedavilerine gitmekte ve yoğun keder, anksiyete ve güçsüzlük duyguları bildirilmektedir.

Erken gebelik kayıpları ile ilişkili risk faktörlerini daha iyi anlamak danışmanlıkta ve mümkün olduğunca tedaviye rehberlik etmektedir. Erken gebelik kayıplarının çoğu tanı almamasına rağmen, yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebelikler spontan gebeliklere göre tipik olarak daha yakından takip edilirler ve risklerin daha detaylı incelenmesine izin verirler. Bilinen risk faktörleri arasında ileri maternal yaş, önceden birden fazla kayıp hikayesi veya bilinen koagülapatik yada uterin anatomik faktörler yer almaktadır. İnfertil kadınlara özgü üreme tedavilerini gerektiren örneğin azalmış over rezervi (AOR), ovuluar disfonksiyon, tubal faktör veya uterin faktör(fibroidler, adhezyonlar ve konjenital anomaliler) gibi infertilite tanılarını içeren düşük riskleri olabilir. Bu tanımlar sırasıyla infertilite etyoloji etkenlerinin %31, %14, %14 ve %6'sını oluşturur. IVF sıklus bağımlı faktörleri örneğin taze yerine dondurulmuş sıklus sırasında bir embryonun transferi düşük riskini modifiye edebilir.

Bu çalışmanın amaçları, Ulusal ART İzleme Sistem'inden retrospektif geniş gebe kohortunun analizi ile U.S.'de IVF ile gebe kalan kadınlara özgü erken gebelik kayıp risklerinin var olup olmadığını belirlemektir. Biz önemli risk faktörlerini ortaya çıkardık ve ayrıca erken gebelik kayıp riski üzerinde infertilite tanılarının ve ET ortamının (yani taze vs dondurulmuş) etkisini araştırdık.

MATERYAL VE METOD:

Bu çalışmadaki veriler U.S.'de yürütülen ART sikluslerinde toplanan bilgilerin kullanıldığı Ulusal ART İzleme Sistemi ve CDC (Center of Disease Control ve Prevention's) web tabanlı izleme sisteminden elde edildi. Bu izleme sisteminin bir gebelik oluşturmak niyetiyle bir laboratuarda oosit veya embryoların elde edildiği ART sikluslerinin, prosedürlerinin >%97'sini yakaladığı tahmin edilmektedir. ART sikluslerinin >%99 şimdilerde IVF olarak uygulanmaktaysa da yardımcı üreme teknikleri IVF, gamet intrafallopian transfer ve zigot intrafallopian transfer (ZIFT)'i içermektedir. Veriler siklus spesifiktir ve hastanın demografik özellikleri, paritesi, infertilite tanısı, stimülasyon bilgisi, eğer ilgili ise gebelik sonuçlarını içermektedir. Veriler her bir ilişkili kliniğin medikal direktörü tarafından onaylanır. Ek olarak, yıllık veri onaylamaları rapor edilen kayıtlar ile medikal hasta dosyalarının karşılaştırılması sonucu Ulusal ART İzleme Sistem'ine (%7-10) kliniklerin gönderdikleri verilerin rastgele örnekleri için gerçekleştirilir.

Biz 2007 ve 2012 yılları arasında başlayan taze ve dondurulmuş otolog IVF sikluslerinden elde edilen klinik gebelikleri analiz ettik. Çünkü gebelik sonuçları bu çalışmada primer sonuçu, bu yüzden sadece bilinen gebelik sonuçları olan siklusleri dahil ettik. Taşıyıcı uterus kullanımı, preimplantasyon genetik tanı/tarama yapılan veya transfer günü 2,3,5 veya 6 dışında olan siklusler çalışma dışı bırakıldı. Biz dondurulmuş sikluslerin önceden taze oosit toplama (2004'ten sonra başlayanların) bilgilerine ulaştık, bu oosit toplama esnasında maternal yaşı hesaplamamıza izin verdi ve en geniş düşük saptama oranlarından birine izin verdi. Dondurulmuş siklusler taze toplama ile ilişkilendirilemiyorsa, önceden ART siklus öyküsü yoksa, bir taze siklus 0 dondurulmuş embryo raporladıysa, veya toplama sonrasında 365 gün içerisinde hiç embryo transferi yapılmadıysa çalışma dışı bırakıldı. Transferde embryo gelişim evresi dondurulmuş sikluslerde toplanmadığı için biz ilişkili olduğu taze siklusteki ile aynı olarak farzettik. Bizim çalışma kriterlerimize uyan dondurulmuş embryo transferlerinden (ET) elde edilen 59,738 gebelik vardı ve biz bunların 45,660'ını (%76) taze orijinli siklusle ilişkilendirebildik.

Primer sonuç ilk trimester kayıplarıydı, gebeliğin 14. gebelik haftasından önce kaybı olarak tanımlandı. Klinik gebelik ultrasonda fetal pol ya da kardiyak atım olsun ya da olmasın gebelik kesesinin görülmesiyle tanımlandı. Biyokimyasal ya da ektopik gebelikler çalışma dışı bırakıldı. Taze siklusler oosit toplaması ve fertilizasyonu takiben herhangi bir embryo dondurma dönemi olmaksızın elde edilen embryoların transfer edilmesi olarak tanımlandı. Dondurulmuş siklusler başlangıç toplama ve fertilizasyondan sonra önceden dondurulmasını ve bir sonraki menstrual siklus 28 gün transfer için çözüldükten sonra bu embryoların transferini içerdi.

İlk trimester gebelik kayıpları ile maternal karakteristikler, IVF siklus karakteristikleri ve gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi saptamak için klinikler tarafından küme için hesap yapmada bağımsız korelasyon kalıpları ile generalize tahmin denklemleri kullanan log binominal regresyon modeli uygulandı. Devamında çoklu log binominal regresyon, aynı zamanda generalize tahmin denklemi kullanarak, farklı infertilite tanılarında, ki bunlar erkek faktör, ovulatuvar disfonksiyon (PCOS, azalmış overyan rezerv, endometriozis), tubal faktör ve uterin faktörü içerir, taze sikluslerdeki ilk trimester gebelik kayıp riskini karşılaştırmak için uygulandı. İlk trimester gebelik kayıp riski söz konusu olan (eşlik eden infertilite tanısına izin veren)

infertilite tanılarının var ve yok olmasına göre sıklusler arası karşılaştırıldı. Bu model her bir infertilite tanısı ve kadın yaş grupları (<30, 30-34, 35-37, 38-40, >40) için belirteçler içerdi ve yaş grupları tarafından her bir infertilite tanısında risk oranlarını ortaya çıkarmak için yaş grupları ve her bir infertilite tanısı arasındaki bir etkileşimi de kapsadı. Biz aynı zamanda önceki düşük sayılarını, önceki doğum sayılarını, önceki ART sıklus sayılarını, assisted hatching kullanımını, dondurularak saklanan fazladan embryo sayısını, ilk ultrasonda fetal kalp atım sayısını, backward eliminasyon kullanarak tüm seçilenler açısından kontrol ettik. İki değişken, ırk (%35.7 kayıp) ve vücut kitle indeksi (VKİ)(%23.6 kayıp) büyük oranda kayıp data içerdiğinden çoklu regresyon modellerine dahil edilme açısından dikkate alınmadı. Unadjusted risk ratios (RRs), adjusted risk ratios (aRRs) ve 95% confidence interval (CIs)'ler hesaplandı.

Çoklu log binominal regresyon, generalize tahmin denklemleri kullanılarak, taze ve donmuş ETs arasında ilk trimester gebelik kaybı riskini karşılaştırmak için RRs, aRRs ve 95% CIs hesaplamaları kullanıldı. Bu model sıklus tipi (taze/dondurulmuş), yaş grupları (<30, 30-34, 35-37, 38-40, >40) ve sıklus tipi ve yaş grupları tarafından sıklus tipi için risk oranlarını ortaya koymak amaçlı yaş grupları arası etkileşimi içerdi. Diğer karakteristikler önceki düşük sayılarını, önceki doğum sayılarını, önceki ART sıklus sayılarını, infertilite tanısının ovulatuvar disfonksiyon, azalmış over rezervi ve uterin faktör olması, assisted hatching kullanımı, toplanan oosit sayısı, transfer edilen embryo sayısı, dondurularak saklanan embryo sayısı, ilk ultrasonda fetal kalp atım sayısı ve rapor edildiği yıl kontrol edildi, hepsi backward eliminasyon kullanılarak seçildi. Intracytoplasmic sperm injection(ICSI) ve transferde embryo evresi (dondurulmuş sıkluslerde elde değildi) bu analizlerden dışlandı. Irk ve VKİ büyük miktarda kayıp data içerdiğinden çoklu modellerde değerlendirmeden dışlandı.

Hastalara ilk taze sıkluslerinde tipik olarak en yüksek kalitede embryo transfer edilmesinden dolayı biz yalnızca ilk transfer sıklusler arasında taze ve dondurulmuş sıklusleri karşılaştıran bir subanaliz ile embryo kalitesini düzeltme girişiminde bulunduk. Biz sadece embryo transferi yapılmaksızın bir taze sıklustan kaynaklanan ve doğrudan oluşan dondurulmuş sıkluslerle sınırladık. Diğer bir deyişle, dondurulmuş sıklusler sırasında transfer edilen embryolar toplananlardan köken alan transfer edilen ilk embryolardı. Dahil edilen dondurulmuş embryolar original toplama zamanından itibaren 365 gün içerisinde oluşanlar ile sınırlandırıldı ve bunlar taze toplamadan dondurulup saklanmış en az bir embroya sahipti.

Tüm analizler SAS versiyon 9.3 (SAS Institute, Inc.) ile yapıldı. Bu çalışma CDC'nin Kurumsal Etik Kurulu (Institutional Review Board) tarafından onaylandı.

SONUC

2007 ve 2012 tarihleri arası uygulanan IVF sıkluslerden elde edilen 249,630 intrauterin gebelik analize edildi, bunların 203,970'ı taze sıkluslerden ve 45,660'ı dondurulmuş sıkluslerden oluştu. Tüm gebeliklerin 37,445'i (%15) ilk trimester gebelik kaybı ile sonuçlandı, 204,333'ü (%81) canlı doğumla sonuçlandı ve geriye kalanlar ikinci yada üçüncü trimester gebelik kaybı (5,435, %2), terapötik abortus (2,398, %0.1), veya maternal ölüm (19,< %0.01) ile sonlandı.

Artmış ilk trimester gebelik kaybı ile ilişkili hasta spesifik faktörler oosit toplama zamanında artmış anne yaşı ve önceki gebeliklerin/spontan abortus /doğum sayısının ve/veya önceki ART

siklüs sayısının daha fazla olmasını içerdi. **Erken gebelik kaybı ile ilişkili en yüksek riski içeren infertilite tanısını uterin faktör ve AOR'ı oluşturdu.** Erken gebelik kaybının artışı ile ilişkili siklüs spesifik faktörler dondurulmuş embryo transferi, toplanan oosit sayısının az olması, ovaryen hiperstimülasyon yokluğu, klivaj evresindeki (2/3. gün) embryonun transferi, asiste hatching kullanımı, kryoprezervasyon zamanı '0' ekstra embryo varlığını içerdi. İki embryo transferi en düşük ilk trimester kaybı ile ilişkili idi (%12.6). Bunu bir embryo ile %16.8, 3 embryo ile %17.2 ve >4 embryo ile %24.1 takip etti. Kayıp riski artmış VKİ ve Hispanik olmayan diğer ırk/etnik kökenlilerde artmış görünmesine rağmen kayıp datalar nedeniyle bu iki değişken için istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

İlk trimester kayıp için düzeltilmiş risk (aRR) ≤ 40 yaş uterin faktöre sahip kadınlarda uterin faktör saptanmayan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptandı (<30 yaş: aRR= 1.24, 95% CI 1.04-1.48; 30-34 yaş: aRR= 1.27, 95% CI 1.17-1.38, 35-37 yaş: aRR= 1.12, 95% CI 1.03-1.21, 38-40 yaş: aRR= 1.08, 95% CI 1.01-1.17) (Tablo 2). Aynı zamanda kayıp riski 30-34 yaş arası AOR'li (aRR= 1.08, 95% CI 1.01-1.15), 38-40 yaş arası endometriozisli (aRR= 1.08, 95% CI 1.01-1.14) ve <35 yaş ovulatuvar disfonksiyon tanısı alan kadınlar (<30 yaş: aRR= 1.12, 95% CI 1.05-1.19, 30-34 yaş: 30-34 yaş: aRR= 1.07, 95% CI 1.02-1.13) arasında bu tanılara sahip olmayanlarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti. Tubal faktör ve erkek faktör infertilite tanısı erken kayıp için bir risk oluşturmadı.

Dondurulmuş siklusler sırasında bir transferi takiben ilk trimester kayıp riski taze sikluslerle karşılaştırıldığında, risk büyüklüğü yaş gruplarına göre farklılık göstermesine rağmen ≤ 40 yaş kadınlarda anlamlı olarak daha yüksekti. Erken kayıp için diğer belirleyiciler için düzeltme yapıldığında, dondurulmuş siklusler için artmış risk sadece <38 yaş kadınlarda anlamlı kaldı (<30 yaş: aRR= 1.37, 95% CI 1.29-1.44; 30-34 yaş: aRR= 1.23, 95% CI 1.18-1.27; 35-37 yaş: aRR= 1.14, 95% CI 1.09-1.19). Benzer kalitedeki embryolar transfer edildiği zaman oluşan erken kayıplardaki riski karşılaştıran subgrup analizinde (Tablo 4), dondurulmuş siklusler için artmış risk yalnızca <30 yaş kadınlarda anlamlı kaldı (aRR= 1.16, 95% CI 1.04-1.32). >40 yaş kadınlarda, erken kayıp riski dondurulmuş embryo yerine taze transfer edildiği zaman daha düşüktü.

TARTIŞMA

İlk trimester gebelik kaybı için bu çalışmada bulunan tüm infertilite tanılarının risk büyüklükleri klinik önemi açısından sınırlıdır. Uterin faktörü olan kadınlarda ve düzeltilmiş relatif riski 1.08 ile 1.27 aralığında olan <40 yaş kadınlardaki risk infertilite tanıları içerisinde en büyük risktir. Bu bulgular anatomik anormalliğe sahip kadınlarla yapılmış diğer çalışmalar ile karşılaştırılabilir ve fibroidler ve intrauterin adhezyonları içeren bu anormalliklerin kavitede distorsiyon, uterin perfüzyonda ve myometrial fonksiyonlarda bozulma yapması nedeniyle daha muhtemeldir. Endometriozisli kadınlar için bu risk, sadece 38-40 yaş kadınlarda bulundu (aRR=1.08), ve önceki literatürde bulunan ile benzer şekilde erkek faktörlü çiftlerde risk saptanmadı. AOR ve ovulatuvar bozukluğa sahip bazı kadınlar için sınırlı düzeyde artmış risk bulundu ve risk saptanmayan tubal faktör bu kadınlarda erken kayıp için çok daha artmış risk bildiren önceki bazı çalışmalar ile tutarsızlık gösterdi.

Biz sadece <35 yaş ovulatuvar disfonksiyona sahip olan kadınlarda erken gebelik kaybı için anlamlı risk artışı bulduk. <30 yaş kadınların kayıp riski ovulatuvar disfonksiyonu olmayan kadınlardan 1.12 kat daha yüksekti. 30-34 yaş kadınlarda bu risk 1.07 kat daha yüksekti. PCOS'lu kadınlar , bununla beraber, ki obez olmaları daha muhtemeldir, düşük üzerine güçlü bir karıştırıcı faktördür. Bizim bulgularımız son zamanlarda yapılan obez olmayan PCOS'lu kadınlarda düşük için artmış risk bulunmadığını veya fertilité için ilaç kullanımı yada VKİ düzeltildikten sonra risk bulunmadığını gösteren çalışmaları (ki biz bunları düzeltmedik) onayladı.

Diğer çalışmalar AOR'li kadınlar da düşük için yüksek bir riske sahiptir sonucuna varmışlardır. Bizim bulgularımız, sadece 30-34 yaş kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı idi (aRR=1.08) ve klinik önemi sorgulanmalıdır. Bu bulgular AOR'li genç kadınlarda eğer iyi kalitede embriyolar transfer edilirse erken gebelik kaybı için yüksek risk bulunmadığını gösteren diğer araştırmacılar ile uymaktadır. Başka yeni bir çalışmada terapotik donör inseminasyonuna giden geniş aralıkta antral folikül sayımına sahip kadınlarda benzer düşük oranlarını göstermiştir. Bu bulgular ve bizim çalışmamız kadın yaşının, neredeyse over rezervine bakılmaksızın, düşük riskini etkilediğini göstermektedir.

Önceki çalışmaların tersine, biz tubal faktörü erken gebelik kaybı için bir risk faktörü olarak gösteremedik. Mümkün olabilecek açıklama bizim çok daha yeni yılları dahil etmemiz olabilir. Çok sayıdaki literatürün tedavi edilmemiş hidrosalpenksin düşük riskini ve kötü perinatal sonuçları arttırdığını göstermesinden dolayı bu hastalarda IVF öncesi tubal oklüzyon veya tüpün çıkarılması daha yaygın uygulanabilmektedir. Ek olarak, önceden yapılan iki çalışmada erkek faktör ve açıklanamayan infertiliteyi içeren farklı karşılaştırma grupları kullanılmıştır. Bizim karşılaştırma grubumuz tubal faktörü içermeyen hastalar idi ve aynı zamanda eşlik eden tanılara izin vermektedir.

Son zamanlarda, çalışmalar dondurulmuş sıklüslerde çok daha fazla fizyolojik endometrial çevre içerisine embriyo transferinin gebelik oranlarını arttırdığını, ektopik gebelik ve kötü perinatal sonuçları azalttığını savunarak embriyolar için hepsini dondurma (freeze-all) politikasının faydalı olduğunu öne sürmektedirler. Bu bir hipotezdir ki taze sıklüslerdeki suprafizyolojik östrojen seviyeleri genetik ekspresyon modifikasyonları ve tersine oluşan morfolojik değişimler aracılığıyla endometrial reseptiviteyi değiştirir. Bununla beraber, erken gebelik kayıpları, yerine güçlü bir bilgi boşluğu bırakarak, bu çalışmalarda bir primer sonuç olarak dahil edilmemisti. Dondurulmuş yerine taze sıklüslerde sekonder sonuç olarak ilk trimestr kayıplarını değerlendiren 2 çalışmada kayıp oranlarında fark saptamamıştır. Bununla beraber, bu analizler büyük ihtimalle sadece 33 ve 52 düşük olgusu ile istatistiksel güçten yoksundu. Biz geniş bir kohortta ilk trimestr gebelik kayıplarını analiz edebildik. Biz 38 yaşından daha genç kadınlarda dondurulmuş embriyo sonrası artmış kayıp riski bulmamıza rağmen, bizim embriyo kalitesini düzelterek yaptığımız subanalizde (toplama başına ilk transfer) sadece 30 yaşından daha genç kadınlarda erken gebelik kaybında bir artış saptadık, bu da büyük olasılıkla klinik öneme sahip değildi.

Bizim çalışmamızın bulguları geniş bir kohortlu kadınları içermesi, eldeki hastaların genişliği ve sıklüs karakteristik verileri tarafından güçlendirildi. Düşük riskini güçlü bir şekilde

etkileyebilecek olan maternal yaş, parite ve transfer edilen embryo sayısı gibi birçok faktör ile kontrol edildi.

Bu çalışma bazı verilerin elde edilebilirliği tarafından sınırlandırıldı. Transfer esnasında embryo evresi dondurulmuş sıkluslar için mümkün değildi ve taze sıkluslarda klivaj embryo transfer edilen hastalar dondurulmuş transfer için blastokist evresinde embryolarını kültüre etmiş olabilir. Blastokist embryoların transferi daha düşük düşük oranlarına sahiptir, ki buda dondurulmuş yerine taze ET analizlerinde saptanan aRR'te güçlü bir azalma yapmış olabilir. Düşük ile ilişkili olarak bilinen VKİ ve ırk/etnik köken için eldeki datalar tamamlanmamıştı. Çoklu değişken analizinde dahil edilmemesine rağmen, bu iki değişkenin dahil edildiği sekonder analizde sonuçlarda farklılık gösterilemedi (data sunulmadı). Son olarak, veriler herbir kliniğin medikal direktörü tarafından onaylandı, her tanı için dahil etme kriteri geniş olabilir ve belli tanıları örneğin endometriozis gibi kadınlara açıklanamayan infertilite tanısı konarak atlanmış olabilir. IVF için klinik kararların verilmesi sıklıkla eldeki verilere dayanılarak yapılır (örneğin laparaskopi yapmadan), bizim bulgularımız hala klinik kararı vermede yardımcıdır.

Bizim çalışmamız IVF'le gebe kalan infertil kadınlara özgü erken gebelik kayıp risklerini tanımlamaktadır. Neyse ki, uterin faktör dışında diğer infertilite tanıları artmış bir risk oluşturmamaktadır. Bulgularımız IVF gerektiren infertilite tanılarında kadınlara erken gebelik kaybı ihtimalinin artmadığı güvencesini sağlamaktadır. Ek olarak, **taze ve dondurulmuş sıkluslarda benzer kalitede embryoların transferi benzer erken gebelik kayıp riskine sahiptir**, kadınlara ve onların doktorlarına diğer kaygılara dayalı olarak taze veya dondurulmuş embryo transferine izin verir.