

PREİMLANTASYON GENETİK TANI İLE YAPILAN İN VİTRO FERTİLİZASYON SONUÇLARI: BİRLEŞİK DEVLETLER YARDIMCI ÜREME TEKNOLOJİLERİ İZLEME VERİLERİ ANALİZİ, 2011-2012

ÇEVİREN: Op.Dr. Emre ÖZGÜ

ÇALIŞMA EKİBİ: Jeani Chang, Sheree L. Boulet, Gary Jeng, Lisa Flowers, Dmitry M. Kissin

ÖZET:

Amaç: Preimplantasyon Genetik Tanı (PGD) kullanılmış IVF sikluslarının özelliklerinin belirlenmesi ve PGD için endikasyonlarının değerlendirilmesi ve bu PGD uygulanmayan sikluslar ile bu işlem uygulanan tedavilerin sonuçlarının Birleşik Devletler Ulusal Yardımcı Üreme Teknikleri İzleme Sistemi verileri kullanılarak karşılaştırılması

Dizayn: Retrospektif Kohort

Hasta(lar): Uygun olduğunda blastokist aşamasında en az bir embryo transferi yapılan taze otolog sikluslar.

Temel Sonuç Ölçütleri: PGD endikasyonları ve yaş-spesifik reproduktif sonuçlar

Müdahaleler: Yok

Sonuçlar: Toplam 97.069 non-PGD siklusu ve 9.833 PGD siklusunda: %55.6'sına anöploidi taraması amacıyla (PGD Anöploidi), %29,1'ine diğer sebeplerden dolayı (PGD Diğer) ve %15,3'üne genetik test için (PGD genetik) uygulanmıştır. 35-37 yaş arası ve 37 yaş üzeri kadınlardaki anöploidi sikluslarında düşük oranları açısından bir azalma gözlemlendi. (adjusted odds ratio [aOR] 0.62; 95% CI, 0.45–0.87) (aOR 0.55; 95% CI, 0.43–0.70). 37 yaş üzeri kadınların klinik gebelik oranlarında (aOR 1.18; 95% CI, 1.05–1.34), canlı doğum oranlarında (aOR 1.43; 95% CI, 1.26–1.62) ve çoğul doğum oranlarında (aOR 1.98; 95% CI, 1.52–2.57) artış saptanmıştır.

Yorumlar: Anöploidi taraması PDG için en sık kullanılan enikasyondur. PGD kullanımı 35 yaş altındaki kadınlarda klinik gebelik ya da canlı doğum oranlarında bir artışla ilgili değildir. Anöploidi için PGD 35 yaş üzeri kadınlarda düşük oranında azalma, 37 yaş üzeri kadınlarda ise canlı doğum ve çoğul canlı doğum oranlarında artış ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Anöploidi, kromozomal anomali, genetik, IVF, Preimplantasyon genetik tanı

Preimplantasyon genetik tanı IVF siklusları sırasında gelişen oosit veya embryolardaki genetik ve kromozomal anomalilerin tespiti için kullanılan bir yöntemdir. PGD ilk olarak 1980'lerin sonlarında tedavi altında olan ve spesifik genetik anormallikleri olan çiftlerin, meydana gelen fatal ya da zayıflatıcı (debil) hastalıklar sebebiyle başvurdukları gebelik terminasyonlarını önlemek amacıyla prenatal tanıya alternatif olarak sunulmuştur. O zamandan itibaren, biyopsi tekniklerindeki ve genetik analiz yöntemlerindeki ilerlemeler tekniğin başarısını arttırmış ve kullanım endikasyonlarının artışına sebep olmuştur. PGD'nin en sık endikasyonları Huntington Hastalığı, Hemofili, kistik fibrosis olarak sayılabilir. Yapılan çalışmalarda PGD'nin özellikle ileri yaştaki kadınlarda ve tekrarlayan gebelik kaybı ya da önceki IVF sikluslarında başarısızlığı olan kadınlarda iyi kalitede embryoların seçilmesinde ve infertil çiftlere sağlıklı bebek sahibi olma şanslarını arttırabileceğini göstermiştir.

Tanımlanmasından itibaren PGD'nin, canlı doğum oranlarında sağladığı klinik faydalara ilişkin süregelen tartışmalara rağmen, uterusu yerleştirilmeden önce embryolardaki genetik defektlerin test edilmesi, kromozom anomalisi olan embroların taranması amacıyla kullanımı artmıştır. 2012 yılında Birleşik Devletlerdeki tüm IVF sikluslarının %4'ünde (176.247 de 6.099) PGD uygulandığı saptanmıştır. Birleşik Devletlerde belirli endikasyonlarda PGD kullanımının arttığına dair deliller olsa da, ulusal aşamada PGD kullanımı ile ilişkili hasta ve tedavi karakteristikleri ile ilgili

çalışmalar ve PGD kullanılan ART sikluslarında düşük ve canlı doğum oranları ile ilgili çalışmalar henüz düzenlenmemiştir. Çalışmamızda PGD kullanılan IVF sikluslarının özelliklerinin belirlenmesi ve 2011-2012 yılları arasındaki Birleşik Devletler Yardımcı Üreme Teknolojileri İzleme Verileri kullanılarak bu işlem ile birlikte gebelik sonuçlarının değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

MATERYAL ve METOD:

1992 yılında, Kongre Fertilite Klinikleri Başarı Oranı ve Belgelendirme Yasası (FCSRCA) adlı bir yasa çıkartmıştır. Bu yasaya göre oosit veya embryoların gebelik oluşturma amacıyla laboratuvarlarda işlenmesi olarak tanımlanan yardımcı üreme teknikleri ile başlatılan her prosedürün verilerinin Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi'ne (CDC) rapor edilmesi zorunluluğunu getirmiştir. Tüm ART verileri yıllık olarak CDC'nin Web Bazlı Ulusal ART İzleme Sistemi (NASS) üzerinden yayınlanmaktadır. NASS'da toplanan bilgiler, hastaların demografik özellikleri, medikal hikâyesi, infertilite tanısı, ART prosedürü ile ilgili klinik bilgileri ve oluşan gebelik ile ilgili verileri içermektedir. Veri dosyaları her ART siklusu için bir kayıt şeklinde oluşturulmaktadır. Rapor göndermeyen kliniklerin (2012 için tüm kliniklerin %7'si) nispeten küçük ve az siklusa sahip merkezler olduğu göz önüne alındığında, CDC'ye göre NASS veri tabanında Birleşik Devletler'deki tüm ART sikluslarının yaklaşık %95'ine ait verilerin olduğu tahmin edilmektedir.

NASS sistemindeki PGD ile ilgili verilerin toplanması 2004 yılında başlamış ve yapılan revizyonlar ile 2010 yılından itibaren verilerin düzenli olarak sisteme girilmesi sağlanmıştır. Bu çalışmada, rapor edilen PGD çalışmalarının endikasyonları 3 ana başlık altında toplanmıştır. (1) Genetik hastalıklar ve Kromozomal Anomaliler için (PGD Genetik), (2) Embryolarda anöploidi taraması amacıyla (PGD Anöploidi), (3) Diğer ve bilinmeyen sebepler yüzünden (PDG Diğer) (Cinsiyet tercihi, infertilite hikayesi, artmış FSH değeri, obesite vb.) Ayrıca çalışmamızda "Diğer, belirtiniz" bölümüne yazılmış endikasyonlar da incelenmiştir. Bazı durumlarda PGD endikasyonu hiyerarşik düzenleme ile tekrar sınıflandırılmıştır. Örneğin; PGD endikasyonu olarak anöploidi belirtilmiş ancak ART endikasyonu genetik hastalık olarak belirtilen durumlarda PGD endikasyonu PDG Genetik olarak değiştirilmiştir. Benzer olarak tekrarlayan gebelik kaybı ART sebebi olarak belirtilmiş ancak PDG sebebi PGD Diğer olarak belirtilmiş durumlarda ise hastalar PGD Anöploidi sınıfına kaydırılmıştır. PGD kullanımı rapor edilmemiş sikluslar ise PGD yapılan sikluslar ile karşılaştırma yapılabilmesi amacıyla PGD yapılmayanlar bölümünde değerlendirilmiştir.

Frozen sikluslar için PGD verileri sağlıklı olarak toplanamaması sebebiyle, frozen siklus ve PGD donör siklusları için rutin tarama olarak kullanıldığından çalışmamızı 2011-2012 yıllarındaki taze ootolog siklulara ile sınırlandırmayı tercih ettik. (En yeni sağlıklı PGD verilerin olduğu dönemler) Her klinikte PGD prosedürü uygulanmadığı için çalışmamıza 2011-2012 yıllarında en az bir PGD siklusu uygulamış merkezlerin verilerini dahil ettik. Oosit toplanması aşamasından önce iptal edilen sikluslar çalışma dışı bırakıldı. PGD için neredeyse her zaman blastokist aşamasına gelen embryoya ihtiyaç duyulduğu (Fertilizasyon sonrası 5-6. Gün) ve sadece transferlerin sadece %1'i klivaj aşamasında yapıldığı için sadece blastokist aşamasında uygun olan embryoların bulunduğu sikluslar çalışmaya dahil edildi.

PGD yapılan ya da yapılmayan sikluslarda hasta yaşı, infertilite sebebi, ART siklus sayısı, önceki gebelik kaybı sayısı, önceki gebelik sayısı, toplanan oosit sayısı, transfer edilen embryo sayısı, kriyoprezervasyona ayrılan oosit sayısı hasta karakteristiklerinin dağılımını inceledik. ART zamanındaki hasta yaşına göre hastalar üç gruba ayrıldı: <35, 35-37 ve >37. Infertilite sebepleri tubal faktör, ovulatuvar disfonksiyon, azalmış ovarian rezerv, endometriosis, uterin faktör, erkek faktörü, açıklanamayan infertilite olarak belirlendi. Birden fazla infertilite sebebi olabileceği için tanı kriterlerinin birbirini sırlaması mümkün değildi. Toplanan oosit sayısı 1-10, 11-15 ve ≥ 16 olarak, transfer edilen embryo sayısı ise 1 ve ≥ 2 olarak sınıflandırıldı. Kriyoprezervasyon için ayrılan embryolar ise yok ya da ≥ 1 olarak kategorize edildi. Hasta karakteristiklerinin PGD siklusları, PGD kategorileri ile PGD'sis sikluslar arasındaki dağılımın değerlendirilmesinde two-tailed Pearson's ki kare testi kullanıldı.

Değerlendirilen tedavi sonuçları klinik gebelik, transfer başına canlı doğum sayısı, gebelik başına gebelik kaybı sayısı, çoğul doğum oranı, preterm doğum, canlı doğum başına düşük doğum ağırlıklı bebek sayısı olarak belirlenmiştir. Yaş spesifik tedavi sonuç oranları PGD sebebi ve PGD kullanılmayan sikluslar için hesaplanmıştır. Multivariable logistik regresyon modelleri düzeltilmemiş ve düzeltilmiş odd oranlarının (aOR) hesaplanması için oluşturulmuş ve tedavi sonuçları ile PGD sebebi, stratifiye yaş grupları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için %95 confidence interval (CI) aralığı kullanılmıştır. Bu değerlendirmelere ek olarak 10'dan fazla IVF siklus olan ve PGD oranları >%25 olan merkezlerin tedavi sonuçlarının diğer merkezlerden daha iyi olup olmadığı değerlendirilmiştir. İstatistiksel analiz için SAS, versiyon 9,3 (SAS INSTITUTE) programı kullanılmış ve p<.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çalışma için CDC etik komitesinin onayı alınmıştır.

SONUÇLAR:

NASS sistemine 2011-2012 yıllarında kayıt edilen toplam 229.096 taze olog ART siklusu saptanmıştır. Bu siklulardan 10.407'inde (%4,5) PGD kullanıldığı rapor edilmiştir. 2011 yılında 451 kliniğin 440'ı (%98) en az bir siklusta PGD kullandığını rapor etmiştir. 2012 yılında ise tüm rapor veren kliniklerden (n=456) PGD kullanıldığı bildirilmiştir. Çalışmamızı 2011-2012 yıllarında en az bir PGD siklusu kullanan ve en az bir oosit toplanarak blastokist aşamasında transfer yapılan sikluslar ile sınırladığımızda veri seti 106.902 siklusa oluşmakta idi. Bu siklusların 9.833'ünde PGD kullanılmıştı (Orjinal datada bu sayı 10.407 idi.) 9.833 PGD siklusu arasında büyük kısmı (%55,6, n=5.471) anöploidi taraması için yapılmıştı. Diğer sebeplerden dolayı yapılan siklusların toplamın %29.1'ünü (n=2.859) ve genetik test sebebiyle yapılan sikluslar ise toplamın %15,3'ünü (n=1.503) oluşturmakta idi. (TABLO-1) PGD siklusları arasında diğer sebepler olarak sınıflanan kısım ise tüm siklusların %2'sini (n=68) oluşturmakta idi. 68 siklusun 63'ünde ise sebep cinsiyet seçimi olarak belirtilmişti.

Tablo-1'de taze, nondonor PGD siklusları ve non-PGD sikluslarındaki hastaların demografik ve klinik özellikleri gösterilmektedir. PGD uygulanan siklus sayısı 2011 yılında 49.359 siklusun 4.697'si (%9.5) olarak izlenirken bu oran 2012 yılında 57.543 siklusun 5.136'sına (%8.9) gerilemiştir. Sadece anöploidi taraması amacıyla yapılan PGD sikluslarında bir artış saptanmıştır. (Tablo-1) Gebelik kaybı, önceki ART siklusları sayısı, oosit ve embryo kalitesi ile ilgili faktörler gibi klinik karakteristikler PGD siklusları arasında farklılıklar göstermektedir. Örneğin, bir yada daha fazla gebelik kaybı olan kadınlar PGD anöploidi grubunda PGD Diğer ve PGD genetik grubuna oranla daha fazla oranda yer almakta idi. (Sırasıyla %53.8, %30.6, %29.6) Tüm PGD siklusları arasında PGD genetik grubunda toplanan oosit sayısı en yüksek olarak saptanmıştır. (%43.7 sinde 16 ve üzeri oosit) Ayrıca transfer edilen embryo sayısı da PGD Genetik grubunda en yüksek olarak belirlenmiştir. (Siklusların %45.1'i 2 ya da daha yüksek embryo transferi ile sonuçlanmıştır. PGD kullanmayan kadınlar ile karşılaştırıldığında genetik bozuklulardan korunmak için ya da diğer sebepler için PGD yaptıran kadınların büyük bir kısmı 35 yaş altı yada 35-37 yaş arası grupta idi. Ancak Anöploidi taraması amacıyla PGD yapılan hastaların yarısından fazlası ise (%50.9) 37 yaş üzeri grupta idi. Bu gruptaki oran PGD yapılmayan sikluslarda sadece %32.8 olarak saptandı. Genetik sebeplerle PGD yapılan siklusların %74.6'sı ve Diğer sebeplerle PGD yapılan siklusların %73.9'u bir yada daha fazla embryo transferi ile sonuçlanırken, PGD yapılmayan sikluslarda bu oran %62.1 olarak saptanmıştır, fakat PGD yapılmayan siklus grubu en yüksek kriyoprezervasyon oranına sahip gruptur.

Tablo-2 de yaş spesifik tedavi sonuçları ile karıştırıcı faktörler (infertilite sebebi, gebelik hikayesi, önceki ART siklus, oosit ve embryo kalitesi ile ilgili faktörler) ayarlandıktan sonra PGD kullanım endikasyonları arasındaki ilişki için odds oranları gözlenmektedir. En az bir embryo transferi yapılan 35 yaş altındaki kadınların sikluslarında klinik gebelik, transfer sayısına göre canlı doğum oranı tüm PGD sikluslarında PGD yapılmayan sikluslara oranla düşük olarak izlendi. Canlı doğumlara arasında, PGD Genetik kolundaki sikluslardaki bebeklerin PGD yapılmayan sikluslardaki bebeklere oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda daha az düşük ağırlıklı bebek oranına sahip olduğu saptanmıştır. (aOR 0.73; 95% CI, 0.54–0.98) Ancak PGD anöploidi grubundaki sikluslardaki bebeklerin

ise PGD yapılmayansikluslardaki bebeklerle karşılaştırıldığında daha yüksek oranda düşük doğum ağırlıklı bebeğe sahip olduğu belirlenmiştir. (aOR 1.25; 95% CI, 1.01–1.54).

35-37 yaş arası kadınlarda klinik gebelik ve canlı doğum oranının ayarlanmış odds değeri Genetik PGD ya da PGD diğer gruplarında non-PGD grubuna oranla daha düşük olma eğiliminde olduğu saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak bir anlam ifade etmemektedir. (PGD Genetik için aOR sırasıyla 0.85; 95% CI, 0.65–1.12, 0.78; 95% CI, 0.59–1.04, PGD diğer için aOR sırasıyla 0.83, 95% CI, 0.69–1.01, 0.77; 95% CI, 0.63–0.93). Anöploidi taraması için PGD yapılan grupta gebelik kaybı oranı istatistiksel olarak anlamlı ve ters orantılı şekilde ilişkili saptanmıştır. (aOR 0.62; 95% CI, 0.45–0.87) PGD Genetik ve PGD diğer grubunda gebelik kaybı oranı daha yüksek olarak saptanmış olsa da PGD Genetik ile ilişki açısından güven aralığı sıfır değerini içermektedir. (aOR 1.56; 95% CI, 0.95–2.57, 1.49; 95% CI, 1.05–2.12, sırasıyla).

37 yaş üzeri grupta ise , Anöploidi PGD grubunda PGD yapılmayan grupla karşılaştırıldığında klinik gebelik (aOR 1.18; 95% CI, 1.05–1.34), canlı doğum oranı (aOR 1.43; 95% CI, 1.26–1.62) ve çoğul gebelik (aOR 1.98; 95% CI, 1.52–2.57) ile pozitif korele, düşük oranı (aOR 0.55; 95% CI, 0.43–0.70) ile negatif korele olarak izlenmiştir. Analiz yüksek PGD kullanan klinikler (En az 1 IVF siklusu ve >%25 PGD oranı) ile sınırlandırılırsa, sonuçlar tüm klinikler ile karşılaştırıldığında fark izlenmemektedir (Veri gösterilmemiştir)

TARTIŞMA

2011 ve 2012 yılları arasında uygulanan PGD sikluslarında en sık rapor edilen endikasyonun anöploidi taraması olduğu belirlenmiştir. Bu endikasyonu diğer sebeplerle yapılan PGD ve Genetik bozukluklar için yapılan PGD endikasyonları izlemektedir. Embryo transfer siklusları arasında 35 yaş altı hastalarda endikasyondan bağımsız olarak, PGD kullanımının klinik gebelik veya canlı gebelik oranlarını iyileştirmediği gözlenmiştir. Ancak 35 yaş ve üzeri hasta grubunda anöploidi taraması için yapılan PGD'nin PGD yapılmayan gruba kıyasla gebelik başına gebelik kaybı oranının daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca, 37 yaş üzeri kadınlarda Anöploidi taraması için yapılan PGD'nin PGD kullanılmayan grupla karşılaştırıldığında transfer başına canlı doğum oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak bu doğumlarda çoğul gebelik oranının da daha fazla olduğu gözlemlenmiştir.

Diğer çalışmalardaki verilerle tutarlı olarak genetik bozukluklardan korunma amacıyla PGD yaptıranların büyük çoğunluğunu 35 yaş altındaki ve gebelik kaybı hikâyesi olmayan kadınlar oluşturmaktadır. Aksine, anöploidi taraması sebebiyle PGD yaptıranlar ise genellikle 37 yaş üzeri ve gebelik kaybı hikâyesi olan kadınlardan oluşmaktadır. 37 yaş üzerindeki kadınların embryolarında kromozomal anomali oranı yüksek olduğundan, bu gruptaki kadınlara gebelik oranlarının artırılması için PGD önerilmektedir. En az bir embryo transferi ile sonuçlanan PGD siklus oranlarının non-PGD sikluslarına oranla daha yüksek olduğunu görmekteyiz. Ayrıca PGD siklusları sonucunda kryopreservasyona giden embryo oranı non-PGD siklusları ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu gözlemlenmektedir. Bu sonuçlar kromozomal bozukluğu olan veya anöploid embryoların PGD ile ayıklandığı ve bu sebeple kryoprezervasyona uygun daha az embryo kaldığı sonucunu yansıtmaktadır.

35 yaş altındaki kadınlarda klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını ayarlanmış oranlarının PGD kullanılmayan sikluslarla karşılaştırıldığında PGD endikasyonundan bağımsız olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. 35 yaş altı kadınlarda PGD'nin faydasız olma sebebini göstermek için yeterli delil olmamasına rağmen erken yaş grubunda ortaya çıkan infertilite problemlerinin PGD ile üstesinden gelinemeyecek kadar kompleks olması tezinin bu konuda açıklayıcı olabileceğini düşünmekteyiz.

35-37 yaş grubundaki hastalarda anöploidi taraması amacıyla PGD yapıldığında, PGD yapılmayan grupla karşılaştırılırsa gebelik kaybı oranlarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu gözlemlenmektedir. 37 yaş üzeri grupta da anöploidi taraması amacıyla PGD yapılan grupta PGD yapılmayan gruba oranla, daha viable ve öploid embryonun transfer edilmesinden dolayı, gebelik kaybı oranının daha düşük olduğu, ayrıca canlı doğum ve çoğul gebelik oranlarının da daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu sebeple anöploidi taraması sebebiyle 35 yaş üzeri hastalarda PGD

yapılması gebelik kaybı riskinin azaltılması ve 37 yaş üzeri grupta ise canlı doğum sayısının yükseltilmesi için faydalı olarak görülmektedir.

NASS sistemi PGD metodlarını kayıt altına alması da "array comparative genomic hybridization" (CGH) gibi yeni tekniklerin 2011-2012 yıllarından itibaren sıklıkla kullanıldığı bilinmektedir. Çalışmamızdaki veriler ileri maternal yaşta kadınlar arasında anöploidi taraması için CGH kullanımının faydalı olduğunu gösteren randomize çalışmalar ile uyumludur. Ayrıca çalışmamızdaki bulgular 37 yaş üzerindeki kadınlarda yardımcı üreme tekniklerinin başarı şansının artırılması için anöploidi taramasını öneren rehberleri de desteklemektedir.

Raporumuz neredeyse Birleşik Devletlerdeki ART sikluslarının hepsini kapsayan ulusal verilerin kullanıldığı ve PGD kullanımı ile buna bağlı gebelik sonuçlarının belirlendiği ilk çalışmadır. Buna rağmen çalışmamızda birçok kısıtlılık bulunmaktadır. Her ne kadar NASS sisteminde PGD kullanımı ve PGD endikasyonları kayıt altına alınsa da, özellikle PGD diğer sikluslarındaki raporlamalar klinisyenlere bağlı olarak farklılık gösterebilmekte ve kesinliği tartışmaya açık bir hal alabilmektedir. Örneğin, diğer sebepler olarak sınıflandırılan PGD endikasyonlarındaki çeşitlilik grubun heterojenitesini arttırmakta ve yorum yapmakta zorluğa yol açmaktadır. Non-PGD grubundaki hastaların içerisinde finansal zorluk, mozaisime bağlı yalancı negatif sonuçlar gibi sebeplerle PGD yapılmamış ancak bilinen kromozomal anomalileri ve genetik bozuklukları olan hasaları içerebilmektedir.

Ayrıca, bazı PGD planlanan IVF sikluslarında embryo gelişmemiş olabilir ancak NASS sistemi PGD kullanımının belirli bir tedavi siklusu için tasarlanıp tasarlanmadığı verisini toplamamaktadır. Bunun ötesinde çalışmamızda değerlendirilen hastalar blastokist aşamasına kadar embryo gelişebilmiş siklusları içermektedir. Bu da nispeten iyi prognozlu seçilmiş bir popülasyonu temsil eder. Bir diğer kısıtlılık ise NASS sisteminde embryo morfolojisi ile ilgili verinin olmamasıdır. Bu durum embryo viabilitesini PGD ve non-PGD sikluslarında karşılaştırmamızı engellemektedir. Son olarak çalışmanın retrospektif olarak dizayn edilmesi sonuçlarımızı etkileyebilecek seçim yanlılığına sebep olabilir. Özellikle tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda PGD oranı yüksek olduğu için anöploidi için yapılan PGD ve gebelik kaybının değerlendirilmesinde yanlılığa yol açmış olabilir.

PGD tekniklerinin karmaşıklığına bağlı olarak, PGD'nin verimliliği kullanılan metottan başka hasta karakteristikleri, embryo kalitesi gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir. NASS biyopsi tipleri, kromozomal anomali seçim protokolleri, embryo-spesifik morfoloji ve kalite, biyopsi için uygun embryo sayısı, biyopsi yapılan embryo, PGD sonrası elimine edilen embryo sayısı (ÖRN: kromozomal anomali veya anöploidi içeren) ve tanı sonuçları gibi verileri kayıt altına almadığı için çalışmamız PGD'nin etkinliğini değerlendirme konusunda sınırlıdır. Öte yandan farklı PGD metodlarının farklı sonuçlar vermesi sebebiyle PGD kullanımına bağlı olarak gebelik sonuçlarının karşılaştırılması zor olabilmektedir. Kapsamlı tarama programının bir parçası olarak CGH ile yapılan kromozomal taramanın gebelik oranlarını arttırdığı, ancak daha eski "fluorescent in situ hybridization" (FISH) gibi yöntemlerin kullanılmasının bu oranlarda bir değişikliğe yol açmadığı bilinmektedir. Ayrıca PGD kullanım oranı yüksek olan merkezlerde , PGD kullanım oranı düşük merkezlere daha iyi sonuçlar gözlenmektedir. Ancak çalışmamızdaki duyarlılık analizinde PGD oranları yüksek olan merkezlerdeki tedavi sonuçları ile PGD oranları düşük olan merkezlerin başarı oranlarında fark saptanmamıştır. NASS önceki IVF siklusları ile ilgili verileri kayıt altına alırken gebelik ve implantasyon oranlarındaki başarıyı arttıran önceki PGD sikluslarını, ardışık iki PGD siklusunda elde edilen öploid embryo sayılarını kayıt altına almamaktadır. Son olarak, her klinik tanılarda olduğu gibi PGD 'de de embryolarda her hücrenin bir kez test edilebilmesi gibi, uygun hücrelerin elde edilmesindeki teknik zorluklar gibi sebeplerle embryolarda yanlış tanı oluşabilir. Bu durum da kromozomal anomalisi olan veya anöploid embryoların transferi ile sonuçlanabilir.

Toplum bazlı gözetim sistemindeki yeterli sayıdaki kayıtların incelenmesi ile elde edilen PGD kullanılan IVF sikluslarındaki tedavi sonuçlarının incelendiği çalışmamızda, **37 yaş altında PGD kullanımının endikasyondan bağımsız olarak klinik gebelik ve canlı doğum oranları açısından bir faydası olduğunu belirleyemedik. Ancak 37 yaş üzeri kadınlarda anöploidi taraması için PGD kullanımının canlı doğum ihtimalini arttırdığını gözlemledik.** İleri yaşta kadınlardaki bu iyileşmiş oranların 24 kromozom analizi kullanan CGH ile geliştirilmiş PGD tekniğine bağlı olduğunu

düşünmekteyiz. Öploid embryoların belirlenmesi optimal canlı doğum oranının sağlanmasını sağlayabilecek elektif tek embryo transferi sansını bize sunmaktadır.

Preimplantasyon genetik test ile genetik olarak etkilenmiş çocuk hikayesi ya da ailede kromozomal anomali öyküsü olan gibi belirli popülasyonda tedavi sonuçlarını iyileştirmemiz mümkündür. Tedavinin olası risk ve faydaları IVF tedavisinin güvenliği ve etkinliğini optimize edecek şekilde değerlendirilmelidir. Öte yandan PGD'nin etkinliğini anlaşılabilirliği için PGD endikasyonları, metodları ve biyosı yapılan embryo sonuçlarının kayı altına alınmasının da ulusal ART gözetim sisteminin bir parçası olarak kabul edilmesi önemlidir. PGD etkinliğinin etkin olarak değerlendirilebilmesi için ise iyi dizayn edilmiş, prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.