

In vitro fertilizasyon yapılan over rezerviazalmış rekürent gebelik kaybı hastalarında blastokistlerde yüksek anöploidi oranları ve embriyo transferi yapılmaması riski

Lora K. Shahine, M.D., Lorna Marshall, M.D., Julie D. Lamb, M.D., and Lee R. Hickok, M.D. Pacific NW Fertility, Seattle, Washington

Fertil Steril. 2016 Oct;106(5):1124-1128

Amaç: Rekürent gebelik kaybı (RPL) bulunan hastalardan alınan blasto kistlerde over rezerv testine dayalı olarak anöploidi oranının öngörülmesini araştırmak.

Tasarım: Prospektif kohort analizi

Ortam: Üniversiteye bağlı özel fertilitite kliniği.

Hasta (lar): İki veya daha fazla klinik düşük olarak tanımlanan RPL bulunan toplam 239 hasta çalışmada yer almak üzere taranmıştır. Açıklanamayan RPL bulunan 102 siklus en az 1 öploid embriyo transferiyle sonuçlanmıştır. Sonuçlar over rezerv bulgularıyla karşılaştırılmış olup azalmış over rezervi (DOR) siklus günü 3 FSH >10 IU/mL ve/veya antimülleryan hormonu <1ng/mL olarak tanımlanmıştır.

Müdahale (ler): Blastokist biyopsisi ile invirto fertilizasyon ve 23 kromozom çiftinin tümünün anöploidi taraması.

Temel sonuç ölçümleri: Blastokistlerde anöploidi oranı ve öploid blastları olmaması nedeni ile transfer gerçekleşmeyen IVF sikluslarının insidansı.

Bulgular: DOR bulunan hastalarda anöploid blastokist yüzdesi daha yüksek olup (%49 vs %57), transfer edilecek öploid embriyosu bulunmaması insidansıda daha yüksektir (%13 vs %25). Blastokistlerde yüksek anöploidi oranı en çok <38 yaş hastalarda anlamlıdır (%53 vs %67). Öploid blastokistlerin transferinden sonra implantasyon oranları benzer olup (%59 vs %61), düşük yapma oranları düşüktür (%10 vs 14).

Sonuç: DOR bulunan açıklanamayan RPL'li hastalarda aneploid blastokist yüzdeleri ile transfer edilecek öploid embriyo bulunmaması riski over rezerv testi normal olup açıklanamayan RPL bulunan hastalara göre daha yüksektir. Aradaki fark en çok <38 yaş hastalarda anlamlıdır. Öploid embriyo transferi yapılan RPL ve DOR'li hastaların sonuçları over rezerv testleri normal olan RPL'li hastaların sonuçları ile benzerdir.

Anahtar Sözcükler: Anöploidi, azalmış over rezervi, invitro fertilizasyon, implatasyon öncesi genetik tarama, rekürent gebelik kaybı.

Rekürent gebelik kaybı (RPL) hem hastalar hem de sağlık tedarikçileri için moral bozucu ve duygusal yükü bulunan bir zorluktur. 2013 yılında American Societi of Reproductive Medicine (ASRM – Amerikan Üreme Tıbbı Derneği) klinik olarak onaylanmış 2 veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanan RPL'nin kısırlıktan ayrı bir hastalık olduğunu açıklamıştır (1). RPL bulunan bir çiftin parental karyo tipleri, uterin kavite değerlendirilmesi, hormonal test ve antifosfolipid sendromu için taramayı içeren değerlendirmesinde olguların %50'den azında RPL'nin nedeni bulunur (2,3). İlk trimester kayıplarından itibaren konsepsiyon ürünlerindeki yüksek anöploidi insidansı başka türlü açıklanamayacak RPL bulunan hastalardaki tekrarlı düşükleri potansiyel olarak açıklayabilir (2,4,5). Anöploidi insidansı materyal yaş (6) ve önceki düşük sayısı ile birlikte artar (7). Embriyoların anöploidi için kromozomal taramasıyla (CS) in vitro fertilizasyon, RPL bulunan kadınlar için bir tedavi seçeneği olarak öne sürülmüştür.

Katz-Jaffe ve ark. (9) azalmış over rezervi bulunan hastalarda yüksek anöploid insidansını göstermiş olup, yapılan diğer çalışmalar da RPL hastalarında DOR insidansının beklenenden yüksek olduğunu ortaya koymuştur (10,11). RPL ve DOR bulunan hastaların açıklanamayan RPL bulunan diğer hastalara kıyasla IVF siklusundan ne beklenebileceğini gösteren yayınlanmış bir çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmanın amacı tedavi seçeneği olarak CS ile IVF'yi seçen açıklanamayan RPL bulunan hastalarda anöploid oranı ve transfer olacak öploid embriyo bulunmaması riskini öngörmede over rezerv testinin rolünü araştırmaktır.

MATERYAL ve METODLAR

Bu çalışma 1 Ocak 2011 ile 31 Mart 2015 tarihleri arasında Washington, Seattle'da üniversiteye bağlı özel bir fertilité merkezinde preimplantasyon ile birlikte IVF geçiren açıklanamayan RPL hastalarındaki IVF sonuçları hakkında prospektif bir kohort çalışmasıdır. Proje için kurumsal inceleme komitesinden onay alınmıştır. Klinik düşük ultrason ile (gestasyonel sak veya fetal kutup) hasta raporu ya da tıbbi kayıtlarla histolojik olarak tanısı konulan konsepsiyon ürünleri ile doğrulandıktan sonra 20 gebelik haftasından önceki gebelik kaybı olarak tanımlanmıştır. RPL ile başvuran hastalara iki veya daha fazla klinik düşük öyküleri bulunması halinde değerlendirme yapılması önerilmiştir. Açıklanamayan RPL uterin kavite kusurları, dengelenmiş translokasyon, antifosfolipid sendromu veya endokrin bozuklukları bulunmayan hastalar olarak tanımlanmıştır (12).

Hastalara hem serum antimülleryan hormonu (AMH) düzeyleri hem de siklus günü 2 veya 3 serum FSH ve E2 ile over rezerv testi yapılmış olmakla birlikte bu, RPL değerlendirmesi için ASRM kılavuzunda yer almamaktadır (12). Folikül stimulan hormonu (FSH) elektrokemilüminesans immunoassay ile ölçülürken AMH ise ELISA (Gen II ELISA reference A79765) ile ölçülmüştür (13,14). FSH düzeyi R10 mIU/mL ve/veya AMH düzeyi <1ng/mL olan bir hastada DOR bulunduğu kabul edilmiştir (13,15). Subjektif yapısı nedeni ile ve daha önce serum AMH ile yakın korelasyonu açıklandığından, antral folikül sayısı over rezervinin bir ölçüsü olarak kullanılmamıştır (15). Düzeltilemeyen uterin kavite kusurları, antifosfolipid sendromu veya dengelenmiş translokasyonları bulunan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

Kontrollü over hiperstimülasyonu için standart protokoller kullanılmıştır. İlacın protokolü ve dozu tedarikçi tarafından hastanın yaşına, öyküsüne ve over rezervi testine göre verilen karar göre her hasta için ayrı ayrı belirlenmiştir. Normal over rezervi hastaları için protokoller günlük ortalama gonadotropin dozu olarak 300 IU kullanılmak suretiyle ya gonadotropin stimülasyonunun başlamasından önce 7 gün boyunca orta luteal faz GnRH agonisti veya öncü folikül 12-14 mm'ye ulaştığında gonadotropin başlangıcından sonra GnRH antagonistini içermiştir. Yetersiz over rezervli hastalarda ise protokoller maksimum günlük gonadotropin dozu 450 IU olmak üzere ya bir antagonist protokolünü veya mikro doz flare-up protokolünü içermiştir. İki öncü folikül ortalama 18-20 mm çapa ulaştığında insan koryonik gonadotropini (10.000 IU) uygulanmıştır. Hastanın over hiperstimülasyon sendromu için riskte olduğu düşünüldüğünde (E2 düzeyi>4000 pg/mL, 20+ matur foliküller veya semptomatik) 1500 IU hCG ile ikili bir löprolid asetat tetikleyici kullanılmıştır. Hasta tetikleyici atışı aldıktan 35 saat sonra transvajinal ultrason eşliğinde oosit aspirasyonu uygulanmıştır.

İnvitro fertilizasyon, emriyo kültürü ve blasto kist biyopsi teknikleri daha önce başkaları tarafından tanımlandığı şekilde yapılmıştır (16) tüm olgularda intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu yapılmıştır. Geri kazanım sonrası 5. veya 6. gün, bireysel embriyoların bu gelişim aşamasına ulaşma oranlarına bağlı olarak genişleyen veya tam olarak genişlemiş olan tüm blastokistler üzerinde trofoektoderm biyopsisi yapılmıştır. Tüm embriyolara trofoektoderm biyopsisinden sonra vitrifikasyon uygulanmıştır. Trofoektoderm biyopsisi numunelerinden her birine ticari bir preimplantasyon genetik tanı laboratuvarında CS analizi yapılmıştır (Genez Genetiği, yanlış pozitif ve yanlış negatif oranları %2). Mikroarray analiziyle birlikte metafaz karşılaştırmalı genomik hibridizasyon kullanılmıştır).

Yalnızca öploid embriyolar ısıtılmış, daha sonra uygun endometrial hazırlık ve luteal desteği takiben transfer edilmiştir. Donmuş embriyo transferi protokolleri ya oral kontraseptif hap preparatı ve E2 bantları veya IM östrojen valeratı formunda östrojen takviyesini ya da hastaların kendi menstrüel siklusları boyunca izlendiği doğal bir protokolü içermiştir. IM P veya

vajinal supozituar şeklindeki luteal desteğe endometrial kaplama 8 mm'ye ulaştıktan ve R150 pg/mL'lik bir serum E2 düzeyi gözlemlendikten sonra başlanmıştır. Embriyo transferi programlanmış siklusde P suplementasyonunun altıncı gününde, doğal siklusde ise hCG administrasyonundan sonraki altıncı günde başlanmıştır.

Tüm hastalarda transferden önce normal bir uterin kavitesi değerlendirmesi vardır. Isıtma işleminden sonra embriyo sağkalımının doğrulanmasını takiben transabdominal ultrason eşliğinde embriyo transferi gerçekleştirilmiştir. Bir veya iki embriyo transfer edilmiş olup, hastaların çoğunluğunda (%93) tek bir embriyo transferi gerçekleştirilmiştir. Embriyo transferinden (ET) 10 gün sonra serum gebelik testi yapılmış ve gestasyonun 6 ve 8. haftalarında transvajinal ultrason bakılmıştır. İmplantasyon oranı transfer edilen embriyo başına ultrason muayenesinde kaydedilen gestasyonel sak sayısı olarak tanımlanmıştır. Veriler Student t testi ve uygun görüldüğünde c2 testiyle analiz edilmiş olup, $p < .05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı sayılmıştır.

BULGULAR

1 Ocak 2011 ile 31 Mart 2015 tarihleri arasında kliniğimize başvuran hastaların tümü çalışmaya alınmak üzere taranmıştır. Tedavi seçeneği olarak preimplantasyon CS ile birlikte IVF'i tercih eden ve embriyoları anöploidi için taranan açıklanamayan RPL'li hastalar analizde yer almıştır. Toplam 239 hasta iki veya daha fazla sayıda düşük yapmış ve RPL için ASRM değerlendirmesine alınmıştır (12). Bunlardan 179 hastanın RPL'lerinin açıklaması yoktur, 60 hastanın ise ya açıklanabilen RPL'si (20 hastada antifosfolipid antikolar, 10 hastada uterin faktörü, 5 hastada dengelenmiş translokasyon) ya da eksik testleri vardır (toplam 25 hasta). Açıklanamayan RPL bulunan hastalara destekleyici bakım veya embriyolarının kromozom taramasıyla (CS) birlikte IVF ile gebe yönetimi teklif edilmiştir. Açıklanamayan RPL'si bulunan hastalardan 119'u tedavi olarak IVF'i tercih ederken, 111 hasta ise geri almayı seçmiştir. Sekiz IVF, hCG tetikleme anında dörtten az matür folikül olarak tanımlanan yetersiz yanıt nedeniyle iptal edilirken, bu hastaların tümünde DOR vardır. Yüzonbir geri alım siklusundan 102 siklusda anöploidi için taranacak blastlar vardır (5 siklusda blast oluşumu yoktur ve dört hasta geri alım sonrası CS'yi kabul etmeyerek taze embriyo transferini tercih etmiştir).

Dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar (CS ile IVF'i tercih eden ve biyopsi için blastokistleri bulunan açıklanamayan RPL hastaları) over rezerv testi bulgularıyla analiz edilmiştir. Elli üç hastada over rezerv testi normal iken, 43'ünde DOR vardır. Hastaların referans karakteristikleri Tablo 1'de verilmektedir. Hasta grupları arasında ortalama yaş, vücut kitle indeksi, ortalama önceki düşük sayısı veya dokümanate edilmiş bir anöploid düşük öyküsüne sahip hastaların sayısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Gruplar arasında in vitro fertilizasyon karakteristiklerinin büyük kısmı fak göstermemiştir (Tablo 2). Sikluslerin %78'inde GnRH antagonist protokolü, %17'sinde GnRH agonisti ve %5'inde ise GnRH agonisti ile birlikte mikrodoz flare-up protokolü uygulanmıştır. DOR grubuna kıyasla normal over rezervi grubunda daha fazla GnRH agonist siklusu mevcut olup (genel olarak %5 vs %12) mikrodoz flare-up protokolü yalnızca DOR hastalarında kullanılmıştır, ancak sonuçlar arasında stimülasyon protokolleri açısından anlamlı fark yoktur. Donmuş embriyo transferi sikluslarının çoğu doğal siklusa (%14) kıyasla programlı veya ilaç verilen sikluslardır (%86). Bununla birlikte kullanım oranları çalışma grupları arasında benzerdir.

Over rezervleri normal olan hastaların total gonadotropin miktarları daha düşük, alınan matür yumurta sayısı ortalaması daha yüksek, biyopsi ve CS için uygun blastokistlerin ortalama sayısı da daha yüksektir. DOR bulunan hastalarda anöploid blastokist yüzdesi daha yüksektir (%48 vs %57, $P = .03$). Ayrıca DOR grubunun test edilen blastokistlerin tümünün anöploid olduğu IVD sikluslerinin insidansı da daha yüksek olup, transfer için uygun öploid embriyo mevcut değildir (%13 vs %25, $p = .02$).

Tüm açıklanamayan RPL hastalarında embriyolarda anöploidi oranı yaşla birlikte artmıştır. Bununla birlikte anöploidi oranı benzer yaş gruplarında over rezervi testine göre fark vermiştir (Tablo 3). Bu fark en çok <38 yaş hastalarda anlamlıdır. Otuzbeş yaş ve altı ile 35-37 yaş arasında DOR bulunan hastalardaki embriyolarda over rezerv testleri normal olanlara göre daha yüksek bir anöploidi oranı saptanmıştır (sırasıyla %45 vs %59, $P = .04$ ve %59 vs %77,

P=.03). Otuzsekiz yaşından küçük hastaların tümünde DOR hastalarından gelen embriyolarda normal over testi bulunanlara göre daha yüksek oranda anöploid görülmüştür (%53 vs %67, P=.04). Yaşı ≥ 38 olan hastalarda da ovaryan rezervi testindeki farklılıklara rağmen benzer şekilde anöploid oranları yüksektir (Tablo 3).

CS ile IVF'i seçen 119 hastadan 102'sinin (%85) blastokistleri test edilmiş olup, 83 hastada embriyo transferi gerçekleştirilmiştir (%69) (Tablo 4). Transfer edilecek öploid embriyoya sahip iki hasta grubu arasında over rezervi testlerindeki farklara rağmen gebelik sonuçları açısından anlamlı fark mevcut değildir. Normal over rezervi grubu ile DOR grubu arasında implantasyon oranları benzerdir (%59 vs %61, P=.3) Canlı doğum oranları benzerdir (%47 vs %54, P=.6). DOR grubunda düşük oranları biraz daha yüksektir, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (%10 vs %14, P=.08). Öploid embriyoları bulunan tüm hastalara tek bir embriyo transferi yapılması tavsiye edilmiş olup, ortalama transfer edilen embriyo sayısı normal over rezervi grubunda 1.1, DOR grubunda ise 1.3 olarak bulunmuştur (hastaların %93'ünde tek öploid embriyo transfer edilmiştir).

TARTIŞMA

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, açıklanamayan RPL ve DOR bulunan hastalarda açıklanamayan RPL ve over rezerv testleri normal olan hastalara kıyasla anöploid embriyo oranının daha yüksek olduğunu ortaya koyan ilk çalışmadır. Bu bulgu en çok <38 yaş hastalarda anlamlıdır. İlginç bir şekilde transfer edilecek öploid embriyosu/embriyoları bulunan hastalarda over rezervi testindeki farklara rağmen transfer sonrası implantasyon potansiyeli iki grup arasında benzer olup, düşük pranları da her iki grupta düşüktür. Bu çalışma konuyla ilgili iki hususa vurgu yapmaktadır: RPL hastaları için bir tedavi seçeneği olarak CS ile IVF ve RPL hastaları için over rezerv testi.

İlk trimester düşüklüklerinden itibaren konsepsiyon ürünlerindeki yüksek insidansla birlikte (2, 4, 5) embriyoların CD'si ile IVF, düşüklükleri için tanımlanabilir bir açıklama bulunmayan RPL hastaları için bir tedavi seçeneği olarak öne sürülmüştür (8). Bunun mantığı açıktır: açıklanamayan RPL rekürent anöploid gebelikler olabilir ve implantasyon öncesi öploid embriyoların taranması teknolojisi düşük riskini azaltacaktır. Literatürde açıklanamayan RPL için bir tedavi seçeneği olarak CD ile IVF'yi bildiren çeşitli çalışmalar mevcuttur (17-22). Bu çalışmaların çoğunda öploid transferiyle başarı oranları bildirilmekte, öploid embriyo transferi yapılan hastaların düşük oranları yaşla ilgili düşük yapma riskleriyle karşılaştırılmaktadır. Öploid embriyoları bulunan hastaların transferde yüksek bir başarı oranına sahip olması ve yaşlarına göre düşük oranının ise beklenenden düşük olması cesaret vericidir, ancak bu büyük resmin yalnızca bir parçasıdır. Bu tür çalışmalarda tedavi için IVF ve CS yaptırmak isteyen, ancak ya yetersiz yanıt veya transfer edilecek öploid embriyo bulunmaması nedeniyle embriyo transferi yapılamayan hastalar vurgulanmamaktadır. RPL hastalarına bir tedavi seçeneği olarak CS ile IVF konusunda verilecek tavsiye genel başarı olasılığını da içermelidir (yalnızca transfer edilen öploid embriyoları bulunması halinde başarı oranı değil). Bu makale açıklanamayan RPL ve DOR bulunan kadınlara IVF siklussüne girdiklerinde normal over rezervleri olan benzer hastalardan daha farklı beklentilere sahip olmaları gerektiği konusunda öğüt verilmelidir.

2012 yılından itibaren Practice Committee Opinion'a (Pratik Komitesi Görüşü) göre over rezerv testi RPL değerlendirmesinin bir parçası olarak görülmemektedir (12). Over rezerv testinin en çok over stimülasyonunun öngörülmesinde yararlı olduğu ve doğal olarak gebe kalmaya çalışıldığında başarılı gebeliği öngöremeyeceği ileri sürülebilir. Çalışmamızda açıklanamayan RPL bulunan hastalarda, özellikle <38 yaş olanlarda over rezerv testine dayalı olarak anöploid embriyolarının insidansında fark saptanmıştır. Over rezerv testi sonuçları, klinisyenler tarafından hastaların açıklanamayan RPL için CS ile IVF'i bir tedavi seçeneği olarak düşünmelerini tavsiye etmek amacıyla kullanılabilir. IVF'nin yüksek maliyeti göz önüne alındığında, açıklanamayan RPL ve DOR bulunan hastalar, özellikle de kolaylıkla kendiliğinden gebe kalanlar realistik beklentiler içinde olmalı ve bu hastalara gebe yönetimi ve donör yumurtası dahil olmak üzere tüm uygun seçenekler tavsiye edilmelidir. Bazı çalışmalar RPL hastalarında daha yüksek DOR oranı bulunduğunu göstermiş olup (10, 11), hastalar potansiyel tedavi seçeneği olarak CD ile IVF hakkında ilgilerini ifade ettiklerinde RPL değerlendirmesinin başlarında over rezerv testinin düşünülmesi makul olabilir.

Azalmış over rezervi yüksek anöploidi oranlarıyla ilişkilendirilmiştir (9). Bununla birlikte ileri yaş ve gonadotropin dozu gibi diğer faktörler de anöploidi oranına katkıda bulunabilmektedir. Embriyolarda anöploidi ve düşüklerin prevalansı yaşla birlikte artmakta olup (6,8), bizim çalışmamızda da benzer şekilde over rezerv testi sonuçlarına DOR bulunan açıklanamayan RPL'li genç hastalarda anöploidi oranları, normal over rezervi bulunan açıklanamayan RPL'li hastalarda göre daha yüksektir. Açıklanamayan RPL bulunan hastalarda DOR ile anöploidi ilişkisinin genç hastalarda daha anlamlı olduğu görünmekte olup, bu bulgu RPL bulunan genç hastalara CS ile IVF'i içeren tedavi seçenekleriyle başarı oranları konusunda danışmanlık yapılmasında yardımcı olabilir. Ayrıca çalışmamızda DOR bulunan hastalar, over rezerv testleri normal olanlardan daha yüksek dozda gonadotropin almıştır. Bazı çalışmalarda yüksek gonadotropinlerin anöploidi ile ilişkili olabileceği öne sürülürken (23), bazılarında ise bu ilişki saptanmamıştır (24, 25). Anöploidi multifaktöryeldir ve IVF tedavisinde artan anöploidi insidansına katkısı bulunan faktörler araştırılmaya devam etmektedir.

RPL'nin değerlendirilmesi ve tedavisi için ASRM kılavuzu, şu anda CS ile IVF'i açıklanamayan RPL için bir tedavi seçeneği olarak önermemekte, açıklanamayan RPL bulunan hastalara gelecekteki başarılı bir gebelik olasılığının maternal yaş ve pariteye bağlı olarak %50-60'ı aşabileceğinin vurgulanmasının önemli olduğunu kaydetmektedir (12). RPL için neden bulamamak ve daha sonra girişim olmaksızın yeniden gebe kalmayı denemeyi önermek hastalar için olduğu gibi klinisyenler için de zor olabilir. Bu nedenle CS ile IVF'nin anöploidi nedeniyle düşük riskini azalttığı ileri sürülmüştür. Yüksek tedavi maliyeti göz önüne alındığında açıklanamayan RPL hastalarının bir girişim olarak CS ile IVF'e gereksinim duymayabileceği savunulabilir. Bununla birlikte hastalarla birlikte klinisyenler embriyoların taranmasıyla anöploidiye bağlı düşük riskinin azalması fikrine yönelmektedir. Bu çalışmanın bulguları klinisyenlere, RPL bulunan hastalara over rezerv testi sonuçlarına dayalı olarak IVF'in genel başarı olasılıkları konusunda tavsiyede bulunmasına yardımcı olacaktır.

Önceki çalışmalara benzer şekilde biz de çalışmamızda tedavi seçeneği olarak CS ile IVF'i tercih eden, transfer edilecek öploid embriyosu bulunan açıklanamayan RPL hastalarında yüksek bir başarı oranı ile düşük bir düşük yapma oranı saptadık. Bununla birlikte özellikle <38 yaş kadınlar olmak üzere DOR bulunan açıklanamayan RPL'li hastalarda, normal over rezerv testleri bulunan RPL'li hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek anöploid embriyo oranı ve öploid embriyo bulunmayan sikluslar saptadık. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, açıklanamayan RPL hastalarında over rezerv testi ile anöploidi arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmadır. Bulgularımız, klinisyenlerin hastalara tedavi seçeneği olarak CS ile IVF düşündüklerinde beklentiler ve başarı konusunda tavsiyelerde bulunmasına yardımcı olacaktır. Hastaların açıklanamayan RPL için tedavi olarak CS ile IVF'i düşünmesi durumunda over rezerv testi değerlendirmenin başlarında yapılmalı, DOR bulunan hastalara ise tüm tedavi seçeneklerinin genel başarısı konusunda tavsiyelerde bulunulmalıdır.