

Başlık: Önemli klinik ve laboratuvar değişikliklerine rağmen on sekiz yılı aşan süredir IVF tekiz bebeklerin canlı doğum ağırlıklarında değişiklik olmamıştır.

Orijinal Başlık: No change in live birthweight of IVF singleton deliveries over an 18-year period despite significant clinical and laboratory changes

Dergi: Human Reproduction, Vol.31, No.9 pp. 1987–1996, 2016

Yazarlar: Kristi Maas, Ekaterina Galkina, Kim Thornton, Alan S. Penzias and Denny Sakkas

Enstitü: Boston IVF, 130 Second Avenue, Waltham, MA02451, USA 2Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Giris

Doğum ağırlığı uzun zamandır hem CDC hem SART tarafından IVF yöntemi ile doğan tüm yenidoğanlar için bebek sağlığı belirteci ve önemli kaydedilebilir bir değer olarak kullanılmaktadır. 2500 gramın üzerinde doğan yenidoğanlar için normal yenidoğan ağırlığı terimi kullanılırken, 2500 gramın altında doğanlar için düşük doğum ağırlığı terimi kullanılmaktadır. 2014 yılında CDC Amerika'daki yenidoğan sonuçları ile ilgili istatistiklerini yayınladı, raporda toplam doğumların %8'i 2500 gramın altında olarak belirtildi. 1500 altında doğan yani çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yüzdesi 1.4 idi. Aynı zamanda CDC 1990-2013 arasında anne yaşı trendlerini gösteren istatistiklerini yayınladı. 20-34 yaşındaki kadınların doğum oranları aynı kalırken, ileri doğurganlık dönemindeki yani 35- 44 yaş aralığındaki kadınların doğum oranları 1990 dan bu yana sürekli olarak arttığı izlendi. İleri anne yaşının hem gestasyonel hipertansif hastalıklar, gestasyonel diyabet, erken doğum, plasenta anomalileri ve sezeryan gerekliliği gibi maternal komplikasyonlara, hem de anöploidi intrauterin fetal kayıp intrauterin büyüme geriliği gibi yenidoğan risklerine yol açtığı bilinmektedir.

1990 da Barker orta yaş kadınlarda intrauterin büyüme geriliği, düşük doğum ağırlığı, hipertansif hastalıklar, erken doğum, koroner kalp hastalıkları ve insülin bağımlı olmayan diyabet arasında nedensel bir ilişki olduğunu iddia etti. Bu hipotez preimplantasyon embriyosunu ve in vitro çevrenin zamansal ilerlemeyi, gelişimsel programın optimizasyonunu ve çocukların fenotipini nasıl etkileyeceğini kapsayarak genişledi. IVF'in yaygın kullanımıyla dikkatler kültür ortamının durumu gibi manipülasyonların önemli sonuçlarının olabileceği duyarlı bir aralık olan preimplantasyon dönemine çekildi. Aslında preimplantasyonun İlk

birkaç gününde insan IVF embriyolarını kültüre etmek için kullanılan ortamın doğacak tekiz bebeklerin etkilediği iddia edilmiştir. Fakat bu bilgi tam olarak net değildi çünkü bazı çalışmalar doğum ağırlıkları arasında fark bulurken bazıları bulamadı.

1978'deki ilk IVF doğumdan bu yana laboratuvar ortamı ve klinik protokoller önemli derecede değişti. Canlı doğum elde etme ihtimalini arttırmayı amaçlayan tekrarlayıcı süreçte laboratuvarlar, kültür ortamını ve kaplarını, tüplerini ve inkubatörleri değiştirerek çalışmalarını geliştirmiştir. Kriyoprezervasyon metodolojisi de ciddi anlamda değişiklik göstermiştir yavaş dondurma prosedürlerinden vitrifikasyona(camlaştırma) ilerlemiştir. Ayrıca siklus monitörizasyonu, sitümlasyon için kullanılan ilaçlar ve luteal dönemi destekleme yöntemleri açısından hastaların klinik olarak yönetimi de değişim göstermiştir. Bir çok çalışma kültür ortamı gibi tek tek faktörlerin canlı doğum ağırlığı üzerine etkilerini araştırmıştır fakat klinik ve laboratuvar çalışmalarındaki değişiminin etkisi ile ilgili elde edilen bilgiler oldukça dağınık ve toparlayıcı olmayan bilgilerdi. Yardımla üreme teknikleri (ART), infertilitenin değişik komponentleri ile canlı doğum ağırlığı arasındaki potansiyel ilişkinin karmaşıklığı Kondapalli ve Pearls-Puchalt tarafından güzel bir şekilde ortaya konmuştur. IVF çalışmaları ve doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçlayan çalışmaların en net ve ilgi çekici sonuçlarından biri fresh ve dondurulmuş embriyo transferi sonucunda görülen yeni doğan doğum ağırlığı farklılığıdır. Shih ve arkadaşları taze embriyo transferi sonrası doğum ağırlığının dondurulmuş embriyo transferi sonrası doğum ağırlığından düşük olduğunu ve dondurulmuş embriyo transferi sonrası doğum ağırlığının ART yöntemi ile elde edilmemiş embriyolar ile benzer olduğunu ortaya koymuştur. Bu gözlem daha sonraki takip eden birçok çalışmalarla da doğrulanmıştır. Genel olarak araştırmalar taze embriyo transferi ile elde edilen yenidoğanların dondurulmuş embriyo transferi ile doğanlardan 150-200 gr düşük doğum ağırlığıyla doğduğunu ortaya koymuşlardır.

Bu çalışmada biz Boston IVF'deki klinik ve laboratuvar deneyimlerindeki değişimlerin tekiz bebek canlı doğum ağırlığı üzerindeki etkisini araştırdık. 1996 ve 2013 arasında yenidoğan ağırlığı kaydedilmiş tekiz bebek doğuran tüm kadınları kapsayan bir retrospektif cohort çalışma uyguladık. Çalışmaya sadece homolog döngüleri, yani oositin donörden elde edilmediği embriyo transferlerini dahil ettik. Hem taze hem dondurulmuş döngüler çalışmaya dahil edildi. Büyük bir bilgi sistemini kullanarak bir çok soruya cevap vermeye çalıştık. Taze ve dondurulmuş embriyo transferi ile oluşan doğum ağırlık farklılıklarını ortaya koyan çalışmaların sonuçlarını onaylayabilecek miyiz? Tüm bu çalışma periyodu süresince konu ile ilgili birçok değişiklik olurken taze ve dondurulmuş döngülerle elde edilen bebeklerin

ortalama ağırlığı değişmiş mi? Transfer günü, fertilizasyon yöntemi maternal ve neonatal demografik farklılıklar doğum ağırlığını etkiler mi? Bu sorulara cevap bulmaya çalıştık.

Materyal ve metodlar

Veritabanı erişimi

Bu çalışma Beth Israrl Deaconess kurumsal inceleme heyeti tarafından kabul edilmiştir. Retrospektif analizde kullanılacak IVF hasta verileri için 1 Ocak 1996 ile 31 Aralık 2013 tüm taze homolog IVF gebelikleri ve sonrasında tüm gebelikler ve canlı doğumları araştırılmıştır. Benzer şekilde aynı yöntemle aynı tarihler arasında ki tüm dondurulmuş embriyo transfer vakaları çalışmaya dahil edilmiştir. Boston IVF başlangıçtan bu yana kendi veritabanına dahil tüm verilerini SART ve CDC ART veritabanına bildirmiştir. Bu da tüm taze ve donmuş transfer vakalarını ve canlı doğum verilerini dokümanete etmelerini ve raporlarını gerektirmiştir.

Temel özellikler

Çalışma için elde edilen maternal ve neonatal özellikler tablo-1de gösterilmiştir. Temel özellikler anne yaşı, gravide, parite, yenidoğan cinsiyeti ve canlı doğum ağırlığını içermektedir. Elde edilen oosit sayısı, fertilizasyon şekli, transfer günü, ilk gebelik sonucu gibi taze ve donmuş IVF döngülerine ait spesifik ayrıntılar da analiz edilmiştir.

Çalışma süresi ve uygulamadaki değişimler

Çalışma 18 yıllık bir süreci kapsamaktadır Bu dönemde gelişen değişiklikler ek tabloda özetlenmiştir. Boston IVF İki kez yer değiştirmiştir ve yıllık 3000 üzerinde taze ve dondurulmuş homolog IVF döngüsü çalıştıracak kadar kapasitesini arttırmıştır. Klinik

uygulamalar da üriner gonadotropin kullanımından rekombinan gonadotropin kullanımına geçilmesiyle ve luteal destek için yeni yöntemlerin ortaya konması gibi değişim gerçekleşmiştir. Laboratuvarlar insan tuba sıvı gibi basitleştirilmiş medya kullanımından ardışık medya kullanımına ve son olarak tek basamaklı medya kullanımına değişiklik göstermiştir. İlk olarak orjinal protein desteği insan serumu iken, şimdi değişik saflaştırılmış albümin kaynakları kullanılmaktadır. Bu süreçte aynı zamanda İnkübatör tipinde, embriyo kültürü için kullanılan gaz fazı, embriyo transfer günü ve embriyo dondurma metod ve basamakları ile ilgili değişikliklerde meydana gelmiştir. Boston IVF uygulanan protokollerdeki ve kullanılan ürünler ile ilgili değişiklikleri laboratuvar veritabanı dokümantasyonuna aktarmayı sürekli olarak devam ettirmiştir. Aynı zamanda Boston IVF 2008 yılında ISO tarafından sertifikalandırılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler değişkenin türüne göre ortalama değerler± standart deviasyon ya da yüzde olarak gösterilmiştir. Taze ve dondurulmuş embriyo transferleri arasındaki temel farklılıkları karşılaştırmak için bağımsız örnek t-testi kullanılmıştır. Varyans analizi(ANOVA) testi altı ay aralıklarla yapılan değerlendirmelerle tüm çalışma periyodu boyunca embriyo transfer tipinin(taze veya donmuş) canlı doğum ağırlığı üzerine etkisi olup olmadığını araştırmak amacıyla kullanılmıştır. Lineer regresyon analizi doğum ağırlığının öngörücü faktörlerini araştırmak amacıyla kullanılmıştır. Aday öngörücü faktörler şunlardır: elde edilen oosit sayısı, anne yaşı, cinsiyet, transfer edilen embriyo sayısı, parite, pik östradiol seviyesi. Tüm istatistik analizler SPSS Statistics versiyon 22.0 kullanarak çalışılmıştır.

Sonuçlar

Taze ve donmuş canlı doğum ağırlıkları

Temel hasta demografik verileri tablo 1 de gösterilmiştir. Bu veriler taze veya donmuş embriyo transfer sonucu olan tekiz canlı doğumlar arasında klinik olarak fark göstermemiştir. Ortalama yaş: 35 olup 21-46 arasında dağılmış. Ortalama gravide ve parite 2 transfer grubu için benzer. İlginç bir şekilde, erkek yenidoğan sayısı taze embriyo ile yapılan döngülerde

daha yüksek iken donmuş embriyo ile yapılan döngülerde daha düşük bulunmuştur. Yenidoğanın cinsiyeti sadece 51 canlı doğumda(%0.7) belirtilmemiş. Her iki grupta da transfer edilen ortalama embriyo sayısı 2 den fazla idi. Fakat Amerika Birleşik Devletlerindeki genel trend daha az embriyo transfer etmek yönünde ve Boston IVF deki güncel ortalama embriyo transferi sayısı ulusal trend ile uyumlu ve 2'nin altındadır. Taze embriyo ile yapılan döngülerde pik östradiol seviyesi ortalaması 1555 pg/ml ; ortalama 12 oosit elde ediliyor, 7 si fertilize ediliyor ve bir iki tanesi daha sonra kullanılmak üzere dondurularak saklanıyor. Taze ve donmuş embriyolu gruplarda erkek/kız bebek oranı arasında istatistiki olarak ciddi bir fark var. $\chi^2(I) = 9.22, (P) = 0,02$.

Tek yönlü ANOVA varyans analizine göre taze ve donmuş otolog embriyo transferi olan tekiz bebeklerin canlı doğum aralıkları arasında istatistiki olarak ciddi bir fark var. (tablo 2 ; $f(1,7293) = 74.49, P<0,0001$). Sonuçlar gösteriyor ki taze embriyoların ortalama doğum ağırlığı, donmuş embriyoların ortalama doğum ağırlığından 179,3 gram daha azdı. Taze ve donmuş gruplardaki canlı doğum ağırlıklarının cinsiyet açısından analizinde (taze erkek ve donmuş erkek)(taze kız ve donmuş kız) fark konfirme edilmiştir. Erkekler arasında 183,3 gr, kızlar arasında 186,5 gr ($P<0,0001$) (Tablo 2)

Çalışma sürecinde canlı doğum ağırlıklarındaki değişim

Zamana bağlı değişimi gözlemlemek için ortalama doğum ağırlıkları yıllık olarak değerlendirildi.(şekil 1a ve 1b) çalışma süresince 6 aylık aralıklarla uygulanan ANOVA varyans analizi 18 yıllık süreçte taze embriyo transferi ile elde edilen canlı doğum ağırlıkları arasında hiçbir farklılık ortaya koyamamıştır. ($P=0,58$). Ek olarak aynı şekilde 6 aylık aralıklarla donmuş embriyolar için yapılan varyans analizi de anlamlı bir fark ortaya koyamamıştır ($P=0,47$). Çoklu karşılaştırma analizleri taze embriyo transferleri için çalışmanın 6 aylık aralıklarla 50 gr, 12 aylık aralıklarla 40 gr farkı ortaya koyabilecek güçte olduğunu göstermiştir. Donmuş embriyo transferi içinse 6 aylık aralıklarla 100 gr, 12 aylık aralıklarla 90 gr farkı ortaya koyabilecek güçte olduğunu göstermiştir. Uzun zaman aralıkları ile karşılaştırma farkı göstermede daha güçlüdür ve bir fark orada da ortaya konmamıştır(veri gösterilmiyor). Her ardışık 50 tekil doğumun ortalamasının gösterimi ve regresyon analizi de çalışma süresince hiçbir fark gösterememiştir.(ek şekil s1)

Ek olarak labaratuvarın yer değiştirmesi, gonadotropin formülasyonunun değişmesi, embriyo kültür ortamının değişmesi gibi bilinen değişiklikler olduğu zamanlarda da varyans analizi ne taze embriyoların ne de donmuş embriyolar için ortalama canlı doğum ağırlıkları açısından bir farklılık ortaya koyamamıştır(sonuç gösterilmiyor)

Düşük doğum ağırlıklarının oluşu

Çalışma periyodu sürecindeki 7295 tekiz canlı doğumların %8.8 düşük doğum ağırlığı (<2500gr) idi. Düşük doğum ağırlıklı bebek oranı taze embriyo transferinde %9.4 (n=590) idi,ve donmuş embriyo transferinden %5.3(n=54) belirgin şekilde yüksektir. ($\chi^2(I) = 19$, $P<0,001$) şekil 2 a da gösterildiği gibi otolog taze döngülerden elde edilen 590 düşük doğum ağırlıklı yenidoğanın 103'ü çok düşük doğum ağırlıklı(<1500 gr) ve 37'si ileri derecede düşük doğum ağırlıklı (<1000gr) dır. Benzer şekilde otolog dondurulmuş siklulardan elde edilen 54 düşük doğum ağırlıklı bebeğin 10 çok düşük doğum ağırlıklı, 5'i ileri derecede düşük doğum ağırlıklı idi.

Taze embriyo transferi sonucu doğan düşük doğum ağırlıklı yenidoğan yüzdelerini birer yıllık aralıklarla karşılaştırdığımızda, tüm çalışma süresince zamana bağlı olarak belirgin bir değişiklik görülmedi. ($\chi^2(17) = 15,02$, $p = 0,6$ (şekil 2)). Dondurulmuş embriyonun sayı azlığı nedeniyle değerlendiremedik. İleri analizlerde taze embriyo transferinden doğan düşük doğum ağırlıklı bebeklerin term (> 37 hafta) ve preterm (<37 hafta) olarak gruplayarak zamana bağlı incelediğimizde belirgin bir değişiklik görülmedi. Dondurulmuş embriyoların düşük doğum ağırlıklı doğanlarının term ve preterm olarak karşılaştırması bu gruptaki düşük doğum ağırlıklı yenidoğan sayısının az olması nedeniyle yapılamadı.

Taze ve donmuş embriyolarda canlı doğum ağırlığını etkileyen faktörleri araştırmak için planlanmış regresyon analizi

Temel hasta demografik özellikleri, döngü özellikleri ve yenidoğan cinsiyetinin doğum ağırlığı üzerine etkisinin doğrusal regresyonu hem taze (tablo IIIA) hem donmuş (tablo IIIB) embriyo transferleri için uygulandı. Taze embriyo transferi canlı doğum ağırlığı maternal parite ile doğru, ik östradiol seviyesi ile ters orantılı bulundu. İlginç bir şekilde bizim çalışmamızda transfer edilen embriyo sayısı ile canlı doğum ağırlığı arasında bir ilişki

bulunmamıştır. Ancak bu ultrasonda birden fazla fetal kalp sesi duyulduktan sonra fetal redüksiyon uygulanarak gerçekleştirilen tekiz doğumlarda yapılacak ileri çalışmalar gerektirmektedir. Dondurulmuş embriyo transferi canlı doğum ağırlığı ile anne ve siklus özellikleri arasında ilişki bulunmamıştır. Hem taze hem dondurulmuş embriyo transferi için yapılan doğrusal regresyon analizi ile canlı doğum ağırlığı ile yenidoğan cinsiyeti arasında bir ilişki ortaya koymuştur. Tablo III te İşaretlenen parametreleri göz önünde bulundurarak hem taze, hem dondurulmuş embriyo transferlerinde kız yeni doğanlar erkek yenidoğanlardan sırasıyla 121.6 g ve 120.6 g daha düşük doğum ağırlıklı bulunmuştur.

Klinik ve laboratuvar prosedürleri ve taze ve donmuş embriyo canlı doğum ağırlıklarındaki değişiklikler

Varyans analizi değerlendirmesine göre hem taze hem donmuş embriyolar için embriyo transfer gününe bağlı olarak ortalama canlı doğum ağırlığında fark saptanmamıştır. Ek olarak fertilizasyon yöntemi de intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ve klasik IVF karşılaştırıldığında taze embriyolar için fark ortaya koymamıştır. Fertilizasyon yöntem verisini donmuş embriyolar için ulaşılamadı Bu nedenle değerlendirilemedi.

Tartışma

Doğum ağırlığı, fetus - yenidoğan sağlık belirteci olarak ve medikal tedavinin obstetrik ve yenidoğan sonuçları üzerine etkisinin değerlendirmesinde bir kriter olarak kullanılabilir.

Bu çalışmada Biz üç geniş sorunun cevabını araştırdık:

Taze ve donmuş embriyo transferi ile doğum ağırlıkları arasındaki farklılık olduğunu gösteren çalışmaları doğrulayabilecek miyiz? Çalışma süresince birçok değişiklikler yaşanırken taze ve donmuş embriyo transferleri ile doğan bebeklerdeki ortalama doğum ağırlığı zamana bağlı değişiklik gösterdi mi? Transfer günü, fertilizasyon yöntemi ve maternal/yenidoğan demografik özellikleri doğum ağırlığını etkiler mi? Aşağıda tartışmış olduğumuz sonuçların gücüne rağmen tekiz canlı doğum ağırlıkları dışında sonuçlar

implantasyon oranı, gebelik ve abortus oranı ya da çoğul gebelik oranları gibi diğer siklus parametrelerini değerlendirmemektedir

Taze ve donmuş embriyo transferi ve doğum ağırlığı sonuçları arasında farklılık gösteren çalışmalarını doğrulayabilecek miyiz?

Çalışmamız, donmuş embriyo transferi, doğum ağırlığının tazedden 100 ve 200 g daha fazla olduğunu ortaya koyan önceki sonuçları((Shih ve arkadaşları 2008, Pelkonen ve arkadaşları 2010, Feng ve arkadaşları 2012, Kato ve arkadaşları 2012; Coughlan ve arkadaşları 2014; Roy ve arkadaşları 2014; Özgür ve arkadaşları 2015) tekrar elde etmiş ve desteklemiştir.

18 yıllık çalışma süresi boyunca dondurulmuş embriyoların, tazelerden 179.3 g daha ağır olduğu tespit edilmiştir. Ovaryen stimülasyonun etkilediği endometrial ortamın embriyo epigenetiklerini etkilediği (Hortshemke ve Ludwig 2005)ve plasantasyon anomalilerine yol açtığı (Blumenfeld 2015) farz edilmiştir.

Çalışma süresince birçok değişiklikler yaşanırken, taze ve donmuş embriyo transferlerinden doğan bebeklerdeki ortalama doğum ağırlığı zamanla değişiklik gösterdi mi?

On sekiz yıllık çalışma süresince laboratuvar prosedürleri ve klinik yaklaşım değişimler göstermiştir. Bu değişiklikte, çalışma sahasında izlenmiştir. Örneğin, laboratuvar lokasyonunu değiştirdi. Medyumlar, ilk başta kullanılan basit salin solüsyonlardan vitamin ve aminoasit içeren tek basamaklı kompleks mediaya ve ardışık kompleks ortama değişiklik gösterdi. Embriyo transferi başlarda klivaj aşamasında yapılırken, şimdilerde sıklıkla kullanılan blastokist transferine değişiklik gösterdi. Embriyo manipülasyonu basit assiste hatchingten, ICSI kullanımına, sonra klivaj biyopsisine ve bugün son olarak PGS/PGD için trofektoderm biyopsisine değişiklik gösterdi. İnkübatörler basit büyük kutulardan masaüstü tek kap inkübatöre ve bazı sürekli inkübasyonun hızlandırılmış video çekimiyle monitörize edilmiş cihazlara değişiklik gösterdi.

Klinik olarak gonadotropinler basit üriner gonadotropin kullanımından rekombinant ürünlere ve son olarak da ikisinin kombinasyonunun kullanımına geçiş şeklinde bir değişim gösterdi. Stimülasyon protokolleri de çeşitlendi ve çalışma süremiz hem GnRH antagonisti siklusların hem GnRH agonist sikluslarının kullanımını kapsamaktadır.

Çalışma süresince olan birçok değişikliğe rağmen 6 aylık aralıklarla hem taze hem donmuş embriyo transfer grupları için yapılan ortalama doğum ağırlığı analizi çalışma süresince hiçbir

önemli değişiklik göstermemiştir. Ek olarak taze ve donmuş embriyo transferleri arasındaki 180gr'lık fark sabit kalmıştır. Taze ve donmuş embriyoların ortalama doğum ağırlıklarını bilinen laboratuvar ve klinik değişikliklerinin yaşandığı zamanların öncesi ve sonrasında değerlendirdiğimizde hiçbir fark yoktu. Stimülasyon protokolü ve laboratuvar tekniği modifikasyonlarına rağmen taze ve donmuş embriyo ortalama doğum ağırlığının sabit kalması, doğum ağırlığının etkileyen en önemli faktörün embriyonun taze veya donmuş olması olduğunun altını çizdi.

Ortalama doğum ağırlığını etkilemesinin yanı sıra, transfer tipi düşük doğum ağırlıklı yenidoğan yüzdesini de etkilemiştir. Taze embriyo transferinden doğan düşük doğum ağırlıklı yenidoğanın oranı %9.4 iken, donmuş embriyolar için bu oran %5.3'tür ve %8'lik ulusal orandan (CDC 2016) düşüktür. Taze embriyolar için düşük doğum ağırlıklı bebek yüzdesi zamanla değişim göstermemiştir. Bu da gösteriyor ki transfer edilen embriyo tipi dışında laboratuvar ve klinik sahada yaşanan diğer değişikliklerin canlı doğum ağırlığı üzerine önemli bir etkisi yoktur. Donmuş embriyo sayısı az olduğu için zamana bağlı ortalama doğum ağırlığı değerlendirilemedi.

Transfer günü ortalama doğum ağırlığını etkiler mi?

Tarihsel olarak, embriyolar erken embriyo kültür teknikleri ve ortamının blastulasyon için in vivo ortamı iyi bir şekilde taklit edemediği gerekçesiyle klivaj aşamasında transfer edilirdi ve genellikle embriyo duraklaması veya nekrozla sonuçlanırdı. Embriyo kültür teknikleri ve koşullar geliştikçe trend blastokist transferi yönüne değiştirdi. (Gardner ve arkadaşları 2000, Blake ve arkadaşları 2007, papanikolaou ve arkadaşları 2008, Still-man ve arkadaşları 2009, Zander-Fox ve arkadaşları 2011) bu uzatılmış invitro kültür süresi daha az canlılığı olan embriyoların uzamış kültürde dayanamayacağı teorisine dayanarak daha iyi embriyo seleksiyonu imkanı sunmaktadır. (Gardner ve Lane 1997, Ahlstrom ve arkadaşları 2011, Hardarson ve arkadaşları 2012) Biz 3. gün ve 5. gün embriyo transferinin ortalama doğum ağırlığı üzerine etkisini karşılaştırdık. Biz ne taze ne donmuş embriyolar için 3.gün ve 5.gün embriyo transferi arasında belirgin ortalama doğum ağırlığı farkı bulamadık. Bu gösterdi ki embriyo kültür ortamı, yardımcı üreme tetkiklerinin yenidoğan sonuçlarının belirteci olan doğum ağırlığını etkilememektedir. Bu sonucu kültür ortamının (Dumoulin ve arkadaşları 2010; Nelissen ve arkadaşları 2013,2012) ve protein desteğinin (zhu ve arkadaşları 2014)

ortalama doğum ağırlığını etkileyebileceği sonucunu elde eden çalışmalarla farklılık göstermektedir.

Bu konuda birçok çalışmada kültür ortamının canlı doğum ağırlığı üzerine etkisi olmadığı ortaya koymuştur.(De Vos ve arkadaşları) bu nedenle bu konuda hala bir uzlaşma yoktur. Aslında yeni yapılan bir gözden geçirme çalışması gösterdi ki kültür ortamı ile doğum ağırlığı arasında fark ortaya koyan 11 çalışmanın sadece 5 i gerçekten farklı kültür ortamlarında işlenen embriyoların farklı doğum ağırlıklarına sahip olduğunu göstermiştir(Zandstra ve arkadaşları 2015)

Erken dönemlerde embriyo kültür ortamının içerdiği serum ekleri nedeniyle yerel hayvanlarda görülen büyük yavru sendromu gibi bir etkisi olabileceği tartışılıyordu.(Thompson ve arkadaşları 1995; leese ve arkadaşları 1998). Bizim çalışmamız süresince sadece bir yenidoğan >5000 gr doğdu. Bu yenidoğan otolog taze bir embriyonun serum ekleri olmayan bir kültür ortamına inkübe edilmesi ile elde edilmişti. Bu vaka için maternal temel demografik özelliklere ulaşamadık.

Verilerimiz gösterdi ki kültür ortamının basit, ardışık kompleks veya tek basamaklı kompleks oluşunun doğum ağırlığı üzerine etkisi yoktur. Ek tablo SI de gösterildiği gibi çalışma süresince birçok kültür ortamı ve protein desteği değişiklikleri yaşanmıştır. Bu değişikliklerin yaşandığı zamanlar incelendiğinde doğum ağırlıkları açısından belirgin farklılık ortaya konmamıştır(veri gösterilmedi). Taze ve donmuş embriyoların doğum ağırlıkları arasındaki farkı transfer gününe bağlı olarak incelediğimizde benzer olduklarını bulduk. Geçmiş çalışmalardan birinde blastokist transferi yapılan bebeğin doğum ağırlığının, 3. gün transfer yapılan bebekten belirgin yüksek olduğunu ortaya koymuştur. (Sırasıyla $3465.3 \pm 51,36$ vs $3319,82 \pm 10,04$, $P=0,009$) (Zhu ve arkadaşları 2014). İlginç bir şekilde bu veri sadece hormonal olarak stimüle olmuş dolayısıyla canlı doğum ağırlığını etkileyebilecek taze embriyo transferlerinin değerlendirilmesi ile elde edilmiştir. Biz yenilerde yüksek progesteron seviyesini gebelik sonuçlarını etkilemesi(Venetis ve arkadaşları 2007, Bosch ve arkadaşları 2010) yanı sıra taze embriyo transferi canlı doğum ağırlığını etkileyebileceğini de raporladık. (Sonuçlar yayınlamadı). Donmuş embriyoları taze embriyolar ile karşılaştırdığımızda 3. Gün ve 5. Gün embriyo transferli durumlarda sırasıyla 176 gr ($p<0,0001$) ve 197 gr ($p<0,0001$) daha ağır oldukları görüldü.

Fertilizasyon yöntemi canlı doğum ağırlığını etkiler mi?

ICSI dahil embriyo manipülasyon yöntemlerinin yenidoğan sonuçlarını etkilediği düşünülmektedir(DeBaun ve arkadaşları 2003) fakat tarihsel olarak geniş çalışmalar ICSI zararlı olmadığını ortaya koymuştur(van steirteghem ve arkadaşları 2002, belva ve arkadaşları 2011) biz taze embriyo transferlerinde ICSI nin doğum ağırlığı üzerine etkisini araştırdık ve ortalama doğum ağırlığının fertilizasyon yöntemine bağlı olarak değişmediğini gördük. Donmuş embriyoların fertilizasyon yöntemi verisi elde edilemediği için değerlendirilemedi. Bu yine göstermiştir ki transfer anında endometrium ortamı yenidoğan sonuçları üzerine en etkili faktördür.

Maternal ve yenidoğan demografik özellikleri ortalama doğum ağırlığını etkiler mi?

Değerlendirmede lineer regresyon kullanıldı. Taze embriyo transferinin lineer regresyonu gösterdi ki doğum ağırlığı maternal parite ile doğru , zirve estradiol seviyesi ile ters orantılı idi. Bu yüksek estradiol seviyesinin taze embriyolarda düşük doğum ağırlığı ile alakalı olduğunu gösteren önceki çalışmalarla uyumluydu (blumenfeld 2015, pereira ve arkadaşları 2015) bu yüksek estradiole sahip bireylerin epigenetiği, embriyo gelişimini, plasantasyonu, fetal büyümeyi etkileyecek anormal bir rahim ortamına sahip olduğu, dolayısıyla düşük doğum ağırlığına yol açtığını öne sürmektedir.

Yüksek değer eşitliği önceki çalışmalarda yüksek doğum ağırlığı ile ilişkili bulunmuştu.(Nelson ve lawlor 2011) ve doğum sırası canlı doğum ağırlığı üzerinde bağımsız bir faktör olarak gösterilmişti.(Halileh ve arkadaşları 2008). İlginç bir şekilde bu donmuş embriyo transferlerinde gösterilememiştir. Gösterilememesi donmuş embriyolardan elde edilen canlı doğum sayısının az olması, dolayısıyla çalışmanın gücünün yetersiz olması ile ya da gerçekten donmuş embriyo transferinin özelliği ile alakalı olabilir.

Yenidoğan doğum ağırlığı erkek bebeklerde kızlara göre taze ve donmuş döngülerde sırasıyla 122 ve 121 gr daha yüksek bulunmuştur. Bu değerler spontan gebeliklerdeki sonuçlarla benzerdir.(Melamed ve arkadaşları 2013)

Güçler ve güçlükler

Bu çalışma IVF yenidoğan sonuçlarının obstetrik ve yenidoğan açısından göstergesi olan canlı doğum ağırlığının zaman bağılı değerlendirilmesinde ve sonuçları klinik ve laboratuvar alanındaki değişimlerle bağdaştırılmasıyla orijinal bir çalışmadır. Bu çalışmanın gücü tek merkezdeki büyük sayıdaki tekiz doğumları güvenilir verilerle, bilinen klinik ve laboratuvar değişimlerinin yaşandığı tarihi noktalara göre değerlendirecek düzeydedir. Ek olarak çalışılan merkez ISO sertifikalıdır ve ISO protokol değişiklikleri iyi bir şekilde dökümanete edilmiştir.

Bu çalışmanın en önemli gücü temel olarak doğum ağırlıkları üzerine iyi dökümanete edilmiş verileri doğrulamasıdır. Erkek yenidoğanların kızlardan ağır olduğu (Melamed ve arkadaşları 2013) ve yüksek pariteli kadınlardan doğan bebeklerin daha önce doğurmamış kadınların bebeklerinden ağır olduğu (Halileh ve arkadaşları 2008, Melamed ve arkadaşları 2014, Özgür ve arkadaşları 2015) kabul görmüş verilerdir. Ek olarak taze ve donmuş embriyolar arasındaki 100-200 gr lık farkın (Shih ve arkadaşları 2008, Li ve arkadaşları 2014, Özgür ve arkadaşları 2015) doğrulanması ve donmuş embriyolardan elde edilen düşük doğum ağırlıklı bebek oranının CDC raporundaki verilere yakın oluşu (CDC 2016) çalışmanın gücünü artırmıştır. Doğum ağırlığını yenidoğan ve maternal sağlık belirteci olarak kullanmak objektif ve ölçülebilir bir sonuç noktasıdır. Fakat doğum ağırlığı IVF tedavisi ve embriyo kültür tekniği dışında birçok faktörden de etkilenmektedir. Çalışma süresince aynı anda birden fazla etkileyeceği durumun aynı anda değiştiği zamanlar olmuştur. Eğer 2 etkileyici faktör doğum ağırlığını farklı yönlerde etkiliyorsa doğum ağırlığında hiçbir değişiklik kaydedilmemiş olabilir. Ek olarak doğum ağırlığı noktasal olarak bilgi veren bir değerdir. Uzun dönem sağlık değerlendirmesi imkanı sağlamaz. Çalışmayı değerlendirirken görülen durumlardan biri taze ve donmuş embriyo sayılarının dengesizliği ve donmuş embriyo sayısının düşüklüğüdür. Ek olarak çalışma süresince birden fazla tekiz doğum yaptığı olmuştur. Ancak bu doğum ağırlığı maternal parite ile lineer regresyon kurularak değerlendirilmiştir.

Yardımcı üreme tekniklerinde gidişat dondurulmuş embriyo kullanımı yönünde ilerlemektedir. Ancak çalışmadaki dondurulmuş embriyo sayısı az olduğu için dondurulmuş embriyo doğum ağırlığı değerlendirmesi de kısıtlı olmuştur. Ne infertilite nedeni ne obezite, diyabet, hipertansiyon, gestasyonel diyabet, oligohidramnios ve benzeri doğum ağırlığını etkileyebilecek faktörlerle ilgili veri belirtilmemiştir. Tüm bu güçlüklerle rağmen yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalmış embriyo transfer gruplarının canlı doğum ağırlıklarının zamanla sabit kaldığı ile ilgili önemli bilgiler sunmaktadır.

Sonuc

Uzun çalışma süresince yardımcı üreme teknikleri ile doğan geniş bir tekiz yenidoğan grubunu inceleyen ve canlı doğum ağırlığını fetal sağlık ölçütü olarak kullanan bu çalışma yenidoğan sonuçlarını etkileyen faktörlerle ilgili önceki bulgularla uyumlu sonuçlar elde etmiştir. Elde ettiğimiz bulgular 18 yıllık süreçte yaşanan klinik ve laboratuvar değişikliklere rağmen IVF tekiz doğumların canlı doğum ağırlıklarının hiçbir değişiklik göstermediği sonucuna varmaktadır. Bu göstermektedir ki yardımcı üreme tekniklerinin optimizasyonunda ya da klinik ve laboratuvar uygulamaların düzenlenmesinde canlı doğum ağırlığının kullanılması sonuçları etkilemeyecektir. Embriyonun taze veya donmuş oluşu canlı doğum ağırlığını tüm klinik ve laboratuvar değişikliklerinden daha çok etkilemektedir.

Ek veri

[http:// humpre.oxfordjournals.org](http://humpre.oxfordjournals.org) da mevcut

Yazar rolleri

K.M çalışmayı kurdu, veri analizini yaptı. Makalenin el yazısını yazdı. E.G. tüm istatistiki analizleri yaptı, el yazısına yardım etti. K.T. el yazısına yardım etti ve konseptlerin tartışmasına yardım etti. A.S.P. el yazısına yardım etti ve konseptlerin tartışmasına yardım etti. D.S. çalışmanın ilk fikrini ortaya attı, veri analizini yaptı, el yazısını yazdı.

Fon

Herhangi bir dış fon aranmamış ve kullanılmamıştır

Çıkar Çatışması

Bildirilmemiştir

