

Makalenin Orjinal Adı: Elective Single Embryo Transfer in Women Aged 40-44 years

Yazarlar: M. Niinimäki¹, A.-M. Suikkari², S. Mäkinen², V. Soenderstroöm-Anttila², and H. Martikainen¹ ¹ Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Oulu, Oulu, Finland ² The Family Federation of Finland, Helsinki Fertility Clinic, Helsinki, Finland
Dergi: Human Reproduction, Vol.28, No:2 pp:331–335, 2013

Kısa Özet: Bu makalede 40 yaş ve üzeri kadınlar için elektif tek embriyo transfer (eSET: elective single-embryo transfer) politikası uygun mudur sorusuna yanıt aranmıştır. eSET (n=264) ve iki embriyo transferi (DET: double embryo transfer) (n=364) yapılan 40-44 yaşındaki kadınlar IVF veya ICSI taze siklusuna alındı. Dondurulan çözülen embriyo transferi sikluslarında, uygun embriyo sayısına ve çiftlerin fikrine göre her iki grupta SET/DET uygulandı. eSET'in uygunluğu hem klinik prognostik faktörlere hem de IVF ya da ICSI sonuçlarına dayanarak (ör: embriyoların kalitesi ve sayısı) klinisyen tarafından bireysel olarak değerlendirildiği için iki hasta grubunun birbiri ile karşılaştırılmaları mümkün değildir.

sAnahtar Kelimeler: IVF, tek embriyo transferi, kümülatif gebelik oranı

GİRİŞ

Çoğul gebeliklerin yüksek görülmesi, maternal hastalıkların, ölüm oranlarının ve perinatal komplikasyonların olasılığını önemli ölçüde arttırdığı için üremeye yardımcı teknolojilerin (ART: assisted reproductive technology) en yaygın komplikasyonudur. Tek embriyo transferi (SET) çoğul gebelikleri azaltan tek stratejidir (ESHRE, 2012). Randomize çalışmalarda elektif SET'in (eSET), kümülatif gebelik oranlarını etkilemeksizin çoğul doğumları önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmıştır (Martikainen et al., 2001; Thurin et al., 2004). Destekleyici araştırma verilerine rağmen, eSET politikası çoğunluk tarafından kabul edilmiyor ve Avrupa ülkeleri arasında çoğul doğumlar açısından büyük farklılıklar vardır. ART'deki ikiz oranının Avrupada 2010 yılı için % 20.8 olduğu tahmin edildi (ESHRE, 2012). Finlandiyada eSET politikası, kanun hükmü olmaksızın kabul edildi ve bu uygulama ART tedavisi sonrası oluşan ikiz bebek sayısının azalmasına neden oldu. 2009'da Finlandiyada IVF/ICSI ve donmuş embriyo transfer (frozen-embryo transfer, FET) tedavilerinin tümünden % 8.8 çoğul doğum oranı vardı (THL, 2010).

IVF zamanında kadın yaşı, canlı doğum oranlarının olasılığını etkiler (Templeton et al., 1996). Maksimum canlı doğum oranlarını başarmak için gerekli embriyoların sayısı kadın

yaşına ve dondurulan embriyoların sayısına bağlıdır (Schieve et al., 1999). Son yapılan meta analizde, genç kadınlar (yaş<33) ileri yaştaki kadınlardan (yaş>33) daha yüksek canlı doğum şansına sahiptirler (% 37 ye karşılık % 29, p=0.02). Bununla birlikte daha genç ve daha yaşlı kadınlar arasında eSET'in etkileri DET ile karşılaştırıldığında canlı doğum oranlarında önemli değişiklik görülmemiştir (% 28 ve 45 ye karşılık % 23 ve 35, p=0.60). Buna ek olarak, genç ve ileri yaştaki kadınlar karşılaştırıldığında çoğul canlı doğum insidansı benzerdir (% 19 ye karşılık % 18, p=0.86) (McLernon et al., 2010). eSET veya DET yapılmış 36-39 yaşındaki kadınlarda kümülatif gebelik oranları (yumurta toplama işlemi başına gebelikler, taze ve donmuş embriyo transferleri dahil) ve canlı doğum oranları eSET yapılan grupta DET'e göre anlamlı derecede yüksek iken, taze IVF sikluslarında benzer embriyo transferi başına gebelik oranlarına ve benzer canlı doğum oranlarına sahiptir (Veleva et al., 2006).

eSET ve DET yapılan 39 yaş ve üzeri kadınlarda çoğul canlı doğum oranlarının insidansı yeterince çalışılmamıştır. Daha önce Amerika'da yapılan kohort bir çalışmada 40-44 yaş grubunda iki embriyo transfer edildiğinde çoğul doğum oranının % 10.8 olduğu ve yaş ile azaldığı görüldü (Schieve et al., 1999). Scotland et al. (2011) tarafından yapılan son çalışmada, 39 yaşındaki kadınlarda eSET ve DET yapılan siklulardaki ikiz canlı doğum oranı sırasıyla % 1.9 ve 19.1 bulunmuştur.

Bu çalışmada 40 yaş ve üzeri kadınlarda eSET'in uygulanabilirliğini açıklamaya çalıştık. Bilgilerimize göre, ileri yaştaki grupta eSET'in uygunluğu hakkında güncel bilgiler azdır. Bu çalışma, taze sikluslarda eSET veya DET yapılan kadınlar arasında klinik gebelik oranlarını, canlı doğum oranlarını, ikiz gebelik oranlarını ve kümülatif gebelik oranlarını karşılaştırmak için yapılmıştır.

MATERYAL VE METOT

Bu retrospektif kohort çalışmaya 2000-2009 yılları arasında Familij Federation of Finland Helsinki Fertility Clinic'de IVF veya ICSI tedavisine alınan 40-44 yaşındaki tüm kadınlar dahil edildi. Tek oosit toplanmasını takiben taze ve donmuş embriyo transferlerindeki bilgiler de dahil edildi. Sonuçlar, hem taze hem de donmuş embriyo transferlerini de içererek IVF/ICSI siklusu başına analiz edildi. Donör yumurta alıcısı kadınlar çıkarıldı. Bu çalışmanın tüm parametreleri için Familij Federation of Finland'da her ART siklusu için kullanılan veritabanı, bilgi kaynağı olarak kullanıldı.

Kadınlar iki gruba bölündü. eSET yapılan gruptaki kadınlar, taze sikluslarda tek embriyo transferi yapılan ve bir veya daha fazla embriyo dondurulanlardı. DET grubundaki

kadınlar ise, taze IVF/ICSI siklusta iki embriyo transferi yapılanlardı. Elektif tek embriyo transfer kararı, önceki tedavi siklusunun sonuçları, daha önce transfer edilen embriyo sayısı, stimülasyon sonuçları (büyük folliküllerin sayısı) gibi klinik faktörleri ve toplanan oositlerin sayısı, bölünen embriyoların sayısı, en önemlisi embriyoların kalitesi gibi embriyolojik faktörleri içeren pek çok değişkene dayanır. Buna ek olarak, çiftler eSET ve DET'in gebelik oranlarının karşılaştırılması ve DET sonrasında ikiz gebelik şansı konularında eğitim aldı. Çiftler, 40 ve üzeri yaşta çoğul gebeliklerde gelişen riskler hakkında bilgilendirildi. Transfer edilecek embriyo sayısı ile ilgili çiftlerin düşüncesi göz önünde bulunduruldu. Bunun anlamı; iki embriyo transferi için ısrar eden çiftlere iyi prognozlu olsalar bile, medikal kontraendiksiyon olmadığı sürece DET yapıldı.

Kriyoprezervasyon için kriter; 2.gün embriyosu için % 50'den az fragmentasyon ve multinükleasyon göstermeyen 2-5 blastomerli ve 3.gün embriyosu için % 50'den az fragmentasyon ve multinükleasyon göstermeyen 5 veya daha fazla sayıda blastomerli embriyolardı.

Bütün kadınların yaşı, vücut kitle indeksi (BMI), infertilite ana nedeni ve IVF zamanındaki infertilite süresi kaydedildi. Primer ve sekonder infertilite verileri, bu verilerin düzenli bir şekilde kaydedilmediği varsayımıyla analizlere alınmadı. Tedavi içeriğinin özellikleri (protokol, ART tipi, toplam gonadotropin dozu, toplam gonadotropin tedavi süresi, toplanan oosit ve dondurulan embriyo sayısı) toplandı. Taze ART sikluslardaki klinik gebelik ve canlı doğum oranları ve toplanan oosit başına kümülatif klinik gebelik ve canlı doğum oranları ilk ulaşılan sonuçlardı. İkiz gebelik bilgisi de kaydedildi.

İstatiksel analiz için sürekli veriler (yaş, infertilite süresi, toplam gonadotropin dozu, gonadotropin tedavi süresi, oosit ve donmuş embriyo sayısı) normal dağılmayıp çarpık bir dağılım gösterdikleri için Mann-Whitney testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değerler χ^2 testi kullanılarak karşılaştırıldı. İkiz gebelik oranları için Fisher's exact testi kullanıldı. P değerleri 0.05'ten küçük olanlar anlamlı olarak kabul edildi. Analiz için Predictive Analysis Software (PASW) Statistics 18 kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma süresince IVF veya ICSI olan 40-44 yaş arası 628 kadın çalışmaya dahil edildi. Taze embriyo transferi sikluslarında, bunlardan 264'üne eSET ve 364'üne DET yapıldı. Tablo I'de çalışma gruplarındaki kadınlara ait belirtici istatistikler verilmiştir. eSET yapılan gruptaki kadınlar, DET yapılan gruba göre anlamlı olarak daha gençti ($p < 0.001$).

İnfertilite süreleri eSET yapılan grubun % 25'inde ve DET yapılan grubun da % 20'sinde biliniyor olmasına rağmen diğer özellikler (BMI, esas tanı ve infertilite süresi) gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi. Tedavi içeriğinin özellikleri (taze IVF veya ICSI siklus) Tablo II'de gösterilmiştir. eSET yapılan gruptaki kadınlar daha az gonadotropine ($p<0.001$) ihtiyaç duymuş, daha fazla oosit toplanmış ($p<0.001$) ve daha fazla dondurulmuş embriyoya ($p<0.001$) sahiplerdi.

İlk bulguların sonuçları Tablo III'de gösterilmiştir. Taze sikluslarda klinik gebelik oranları eSET ve DET grupta sırasıyla % 23.5 ve 19.5 olarak gözlemlendi. Canlı doğum oranları sırasıyla % 13.6 ve 11, abort oranı sırasıyla % 37.5 ve 36.1 di. Taze DET sikluslarda 3 ikiz gebelik oluşurken (% 7.5) taze eSET grubunda ikiz gebelik yoktu. FET (donmuş embriyo siklusu) sikluslarında eSET yapılan grupta 46 ve DET yapılan grupta 28 kadında klinik gebelik görüldü. eSET grubun 27'si DET grubun da 11'i canlı doğumla sonuçlandı. FET gebeliklerinin bazıları taze IVF/ICSI gebeliğine de sahip olan kadınlardı. Toplanan oosit başına kümülatif gebelik oranları eSET ve DET sonrası sırasıyla % 37.1 ve 24.2 ($p<0.001$), canlı doğum oranları sırasıyla % 22.7 ve 13.2 ($p=0.002$) idi. Kümülatif ikiz oranları eSET grupta % 6.7 ve DET grupta % 8.3 dü ($p=0.726$). eSET gruptaki tüm ikizler iki embriyo transferi yapılan FET sikluslarındandı.

TARTIŞMA

Birçok batılı ülkelerdeki kadınlar, ilk gebelik girişimini giderek geciktirmektedirler. Araştırma sorumuz ART gerektiren 40'lı yaşlardaki kadınların çoğalan sayısı ile ilgilidir (Te Velde et al., 2012). Bu çalışma, 40-44 yaş grubunda bile eSET'in verimli embriyo dondurma ve çözme programıyla desteklenmesiyle uygun bir metot olduğunu gösterir. Yaşa rağmen orta seviyede gonadotropin dozla stimülasyona iyi cevap veren ve dondurma için kullanılacak fazladan embriyosu olan kadınlar için eSET'in dikkate alınmasını öneririz. Bu her siklusun bireysel değerlendirilmesini gerektirir.

ART sonuçları genelde başlanan siklus başına veya embriyo transferi başına gebelik veya canlı doğumlar olarak sunulmaktadır. Birçok embriyonun tek bir siklуста transfer edildiği ve birkaçının dondurulduğu durumlarda, sonuçları bu şekilde sunmak iyi bir yaklaşımdır. Bu politika transfer başına gebelik oranını artırır ama aynı zamanda çoğul gebeliklerin risklerini de artırır. eSET uygulamasındaki ana fikir, taze siklуста ve benzer kümülatif sonuçları veren ama daha az risk taşıyan donmuş sikluslarda bir seferde bir embriyonun transferidir.

Bu çalışmada, infertilite süresi verisinin eksik olması (kayıp oranı % 22) gibi bazı eksikliklerin olduğunu kabul ediyoruz. Buna ek olarak, retrospektif verilerde primer ve sekonder infertiliter güvenli bir şekilde ayrılmadı. Materyal ve yöntem bölümünde açıklandığı gibi, kriyoprezervasyon hakkındaki karar göz önüne alınmış olsa da, embriyoların kaliteleri hakkında bir bilgi mevcut değildi. Bütün bu parametreler infertilite tedavisinin prognozunu yansıtır ve klinik karar verme aşamasında kullanılmıştır. Burada çalışılan gruplar (eSET ve DET) ART ile ilişkili özellikleri veya geçmişleri açısından karşılaştırılabilir değildi, çünkü amaç çoğul doğumları önlemek için eSET yapılacak iyi prognozlu kadınları seçmektir.

İki çocuk arzulayan çiftlerde ikiz gebelik şanslarının sınırlandırılmaları da tartışmaları beraberinde getirmektedir (Gleicher and Barad, 2009). Öte yandan 40-44 yaşında ikiz gebelik ve ikiz çocuk sahibi olmak pek çok yönden yük oluşturabilir ve bu yaştaki çiftler bu riski almak istemez. Bu çalışmada bütün çiftler hem DET hem de SET'in riskleri ve yararları konusunda deneyimli bir doktor tarafından eğitim aldı. Kararı uygulamada çiftlerin fikri hesaba katıldı.

Kümülatif gebelik oranlarının yaş ile azaldığı bilinmektedir. 1995-2010 tarihleri süresince Oulu Üniversite Hastanesinde tüm eSET uygulanan IVF/ICSI sikluslarında toplanan oosit başına kümülatif gebelik oranları 30 yaşından genç kadınlarda % 54, 30-34 yaşındaki kadınlarda % 49 ve 35-39 yaşındaki kadınlarda % 39'du (yayınlanmamış veri). Taze sikluslarda sadece tek embriyo transfer edilse bile 40-44 yaş grubunda % 37 gibi kümülatif gebelik oranı güven vericiydi.

Artan maternal yaş ile gebelik kayıpları yaygınlaşmaktadır. Ayrıca önceki üreme sonuçlarına bakmaksızın gebelikte anne yaşı fetal ölüm için önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür (Nybo Andersen et al., 2000). Bu arzu edilmeyen gebelik sonuçları, ileri yaştaki kadınlarda fetal anöploidi sayısının artışından kaynaklanan sonuçlardır. Son yapılan çalışmalarda, IVF'de nicel ovaryan rezervi ve oosit kalitesi arasındaki ilişki akla geldiğinde, zayıf cevap veren kadınlarda, 36 yaşından büyük normal cevap veren kadınlara göre daha fazla gebelik kayıpları vardı (Haadsma et al., 2010). Bu bağlamda, bu çalışmadaki gruplar benzerdi: taze IVF/ICSI sikluslarının eSET yapılan grupta gebeliklerin % 37.5'i ve DET grupta % 36.1'i düşükle sonlandı.

İngiltere'de, IVF uygulamalarını düzenleyen Human Embryology and Fertilization Authority ikiz canlı doğum oranlarının % 10'nun altında olmasını ulusal bir hedef olarak tavsiye ediyor (HFEA, 2012). Canlı doğum ve çoğul doğum oranlarında yaşın etkisi hakkında yapılan geniş prospektif bir çalışma, çoğul doğumlar ile ilişkili olarak 40 yaşından büyük kadınlar arasında erken doğum ve düşük doğum ağırlığı riskinin düşük olduğunu gösterdi ve

bu nedenle ileri yaş, iki embriyo transferi seçeneğini güçlendirecektir (Lawlor and Nelson, 2012). Bununla birlikte uzmanlar kümülatif gebelik ve canlı doğum sonuçlarındaki verinin bu çalışmada eksik olduğuna dikkat çekmişti. Bizim çalışmamızda kümülatif ikiz gebelik oranları iki grup arasında benzerdi. eSET gruptaki tüm ikizler donmuş siklustaki DET transferi sonucudur. Açıklandığı gibi transfer edilen embriyo sayısı her tedavi siklusunda bireysel olarak değerlendirildi. Her iki grupta da ikiz sayısının az oluşu, eSET ve DET hastalarının seçiminin (ikiz gebelik oranı açısından) başarılı olduğunu gösterir. Ancak, bu DET'in bütün hastalarda uygulanmasının tavsiye edileceği anlamına gelmez, çünkü bu yanlış anlayış muhtemelen artan ikiz oranlarına neden olacaktır. ART ikizlerinde erken doğum riskinin, düşük doğum ağırlığının ve perinatal ölümün farklı cinsiyette ikizlere spontan gebe kalanlardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Hansen et al., 2009). Dahası maternal hipertansiyon riskleri, gestasyonel diyabet ve preeklamsi çoğul gebeliklerde artar (Dodd and Crowther, 2005) ve aynı zamanda yaş tek başına maternal riskleri artırır. Önceki çalışmalara dayanarak, maternal ve yeni doğan problemlerini azaltmak için 40 yaşından büyük kadınlarda ikiz gebeliklerden kaçınılmalıdır. Bu politika hastaların uygun bilgilendirilmesini ve IVF kliniklerinin etik bir yaklaşım göstermesini gerektirir.

Kadınların artan yaşı ART ile bile gebe kalma şansını düşürürken, 40'lı yaşlardaki her kadın için SET tavsiye etmiyoruz. Fakat eSET ve DET arasındaki klinik karar sadece kadın yaşına bağlandırılmamalı, tedavinin diğer prognostik özellikleri de göz önüne alınmalıdır (ör: stimülasyona iyi cevap veren ve en az iki iyi kaliteli embriyo). Bu çalışma, iyi prognozlu ileri yaşlı kadınlarda (40-44 yaş arası) eSET politikasının uygulanabileceğini önermektedir; eSET uygulaması tatmin edici kümülatif klinik gebelik ve canlı doğum oranları ile sonuçlanacaktır. Bu sonuçların, gebelik şansı yüksek olan 40 ve üzeri yaştaki kadınlara eSET uygulamasını sağlayacak olanları cesaretlendireceğini umuyoruz.