

Erkek Faktör Olmayan İnfertilitede İntrasitoplazmik Sperm

Enjeksiyonu (ICSI) : Komite Kararı

Orjinal Başlık: Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) for non-male factor infertility: a committee opinion

Yazarlar: The Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and Society for Assisted Reproductive Technology, American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama

Dergi: Fertil Steril 2012;98:1395–9.

Kısa Özet: Erkek factor dışındaki infertilitede rutin ICSI kullanımını veriler desteklememektedir. ICSI, PGT, IVM ve dondurulmuş-çözülmüş oositler için yararlı olabilir. ile ilgili ver yoktur. Erkek factor dışındaki infertilitede ICSI'nin maliyeti değerlendirilmelidir.

Giriş:

İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu, semen parametrelerindeki kesin anomalilerin eşlik ettiği düşük fertilizasyon oranı yada fertilizasyon olmaması durumlarında tipik olarak uygulanabilir. ICSI sıklıkla normal semen parametrelerinin olduğu diğer infertilite etiyolojilerinde yardımcı üreme teknikleriyle birlikte yarar sağlar. Bu komite görüşü bu durumun kullanımının yararlı olup olmadığı ile ilgili olarak literatürün kritik bir değerlendirmesini sunmaktadır.

İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), in vitro fertilizasyona (klasik tüp bebek, IVF) yönlendirilen erkek faktör infertilitesi tanısı olan çiftlerde ya da semen parametrelerinde herhangi bir anormallik saptanmamış olmasına rağmen daha önceki IVF sikluslarında fertilizasyon problemi yaşamış olan çiftlerde fertilizasyonu iyileştirmek için 1992 yılında uygulanmaya başlanmıştır (1-3). Erkek faktör tanısının belirlenmesinde kullanılan kriterlerinin yardımcı üreme tekniklerinde (ART) azalmış veya tam fertilizasyon başarısızlığını öngörmede mükemmel doğruluğu başarısız olsa da (4, 5, 6 ve 7), bu güne kadarki çalışmalar ICSI'nin çeşitli erkek faktör durumlarında etkili ve güvenli olduğunu desteklemektedir.

Çoğunlukla normal yada sınırda normal semen parametrelerine sahip hastalar için ICSI kullanımı daha yaygındır (8 ve 9). ICSI kullanımı için önerilen durumlar şunları içermektedir: açıklanamayan infertilite, düşük kalite oosit eldesi, bütün IVF sikluslarında rutin kullanım, preimplantasyon genetik tanı uygulamaları (PGD), in vitro maturasyon (IVM) sonrası fertilizasyon, kriyopreserve oositlerin fertilizasyonu. PGD uygulamaları hariç bütün bu gerekçeler fertilizasyon başarısızlığından kaçınmak için önerilmiştir. Bu durumlarda ICSI uygulandığında fertilizasyon başarısızlığı

olabilirlik (likelihood) prosedürdeki potansiyel riske ve masrafına denk düşmelidir.

Açıklanamayan İnfertilitede ICSI

Açıklanamayan infertilitenin nedeni olabilen potansiyel fertilizasyon bariyerlerinden kaçınmak için kullanılmaya başlanmadan önce, ICSI'nin açıklanamayan infertilite hastalarında kullanılması önerilmişti. Kardeş oositlerin kullanıldığı ve açıklanamayan infertilite hastalarında geleneksel inseminasyon ile ICSI'nin karşılaştırıldığı iki çalışma vardır. ICSI sonrası fertilizasyon oranları, immatür oositlere ICSI uygulanmadığı durumlar dahil edildiğinde, geleneksel inseminasyon grubunun fertilizasyon oranlarından daha yüksek bulunmuştur: 65.3% vs. 48.1%, $P<.001$ ve 61.0% vs. 51.6%, $P<.001$ iki çalışma için sırasıyla (10 ve 11). Fertilizasyon başarısızlığı geleneksel inseminasyon grubunda ICSI grubuna göre daha yaygındır: 0% vs. 16.7%, $P<.002$ ve 0.8% vs. 19.2%, $P<.001$ sırayla (10 ve 11). Diğer çalışmalar da bu bulguları destekler niteliktedir (12, 13, 14, 15 ve 16). Bu çalışmalarda kardeş oositler kullanılmış ve inseminasyon grubundan ve ICSI grubundan elde edilen embriyolar karıştırılarak transfer edilmiş olmasına rağmen, inseminasyon yada ICSI'nin implantasyon, gebelik yada canlı doğum gibi klinik sonuçları ile ilgili tespit edilmiş herhangi bir bilgi yoktur.

Geleneksel inseminasyon yada ICSI uygulanan açıklanamayan infertilite hastalarından 60 kadının rastgele seçildiği bir çalışmada, hem birincil sonuçlarda (fertilizasyon oranı 77.2% vs. 82.4%) hem de ikincil sonuçlarda [embriyo kalitesi, implantasyon oranı (38.2% vs. 44.4%), klinik gebelik oranı (50% her grupta), yada canlı doğum oranı (46.7% vs. 50%)] her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Geleneksel inseminasyon grubunda 2 vakada fertilizasyon başarısızlığı olmuştur. Bu çalışma örnek azlığı sebebiyle sınırlı kalmıştır. Benzer şekilde, başka bir randomize çalışmada açıklanamayan infertil 100 çiftte geleneksel inseminasyon ve ICSI karşılaştırılmış ve iki grup arasında gebelik oranlarında bir fark bulunamamıştır (IVF 32%, ICSI 38%; RR: 0.83 [95% confidence interval (CI) 0.48–1.45]) (18)). Fertilizasyon başarısızlığı ise geleneksel inseminasyon grubunda ve yalnızca bir çiftte karşılaşılmıştır.

Açıklanamayan infertilite de ICSI nin rutin kullanımına ilişkin eldeki kanıtlar sınırlı ve klinik sonuçlarla henüz desteklenmemiştir. Devam eden çalışmalar ICSI nin bu popülasyondaki kullanımını belirlemek amacıyla.

Kötü kalite oositlerde ICSI

Normal semen parametrelerinin varlığında morfolojik olarak kötü oositlerin (nuklear, sitoplazmik ve/veya zona pellucida anormallikleri buna dahildir) varlığı klinik bir meydana okuma oluşur. ICSI kullanımının buna benzer durumlarda kullanımının klinik sonuçlarını içeren hiç bir çalışma bu dökümanda açıklanmamıştır.

Az oosit eldesinde ICSI

Teoride embriyo sayısını arttırmak için geleneksel inseminasyona karşı ICSI az oosit elde edilen olgularda sıklıkla kullanılır. İnfertilite nedeni erkek faktör olmayan, altı ve daha az oosit elde edilen 96 çiftin katıldığı randomize kontrollü bir çalışmada ICSI ve geleneksel inseminasyon karşılaştırılmıştır (19). İki grup karşılaştırıldığında hasta yaşı ortalaması (35.3 ve 36.7) ve toplanan oosit sayısı (4.4 ve 4.5) benzerlik göstermektedir. ICSI ve geleneksel inseminasyonda fertilizasyon oranları (77.7% ve 70.2%), fertilizasyon başarısızlıkları (11.5% ve 11.5%), embriyo kaliteleri, hasta başına embriyo sayıları (2.5 ve 2.2), klinik gebelik oranları (17.3% ve 21.2%) ve gebelik kayıpları (33.3% ve 36.4%) açısından istatistiksel olarak benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlar hali hazırda bildirilen en geniş bulgulardır (20).

Elimizdeki kanıtlara dayanarak, ICSI nin az oosit elde edildiği durumlarda kullanımı fertilizasyon oranları, embriyo sayıları ve kaliteleri yada gebelik oranları açısından anlamlı değildir.

İleri Maternal Yaşta ICSI

Teorik olarak yaşlı kadınlardan oosit eldesi sonucu geleneksel inseminasyonda azalmış fertilizasyon oranlarına sebep olabilecek zona pellucida ya da sitoplazmada yapısal defektlerin olabileceği düşünülmektedir. Pratikte ise, 35 yaş üstü kadınlarda geleneksel inseminasyon sonrası oosit fertilizasyon oranları daha genç olan kadınlarla benzerlik göstermektedir (16). Bu dokümanda ICSI'nin bu özellikli grup hastaların embriyo kalitesi yada implantasyon oranları gibi sonuçları bakımından yararlı olduğuna dair hiçbir çalışma değerlendirilmemiştir.

Daha önce geleneksel inseminasyonda fertilizasyon başarısızlığı olmuş durumlarda ICSI

Tüp bebekte ICSI, daha önceki bir IVF siklusunda normal semen analizine rağmen total fertilizasyon başarısızlığı olan olgularda fertilizasyon başarısızlığı riskini azaltmak için kullanılır. Retrospektif çalışmalarda, IVF/geleneksel inseminasyon ile total fertilizasyon başarısızlığı olmuş siklulardan sonra IVF/geleneksel inseminasyon yapılan bir sonraki siklusta fertilizasyon oranlarının yine 30-97% arasında olduğu gösterilmiştir (21, 22 ve 23). Bir sonraki total fertilizasyon başarısızlığı follikül sayısı, toplanan oosit sayısı ve matur oosit sayısı ile korelasyon gösterir. Prospektif bir çalışmada, daha önceki IVF siklusunda IVF/geleneksel inseminasyon uygulanıp total fertilizasyon başarısızlığı gözlenen bir hastada kardeş oostiler IVF ve ICSI için ayrılmıştır (24). Bu çalışmada, daha önceki geleneksel inseminasyon sonuçları 12/109 (11%) oosit IVF/geleneksel inseminasyon sonucu fertilize olmuş ve 78/162 (48%) oosit IVF/ICSI ile fertilize olmuştur. Ancak daha önceki total fertilizasyon başarısızlığı IVF sitümlasyonunun kalitesine bağlı olabilirken, IVF/ICSI kullanımı daha sonraki kötü fertilizasyon başarısızlığı riskini azaltabilir.

Rutin kullanımda ICSI

İnfertilite etiyojisi ne olursa olsun, bütün oositlerde rutin ICSI kullanımı da önerilmiştir (25 ve 26). Burada amaç fertilizasyon başarısızlığı olasılığını azaltmak ve potansiyel embriyo sayısını arttırmaktır. Güç analizi iyi yapılmış, çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışmada geleneksel inseminasyon yada ICSI uygulanan erkek faktör infertilitesi olmayan 415 çiftin sonuçları karşılaştırılmıştır (27). Oosit toplama işlemi başına fertilizasyon oranları geleneksel inseminasyonda ICSI grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (58% vs. 47%, $P<.0001$). Geleneksel inseminasyon ve ICSI gruplarının fertilizasyon başarısızlıkları sırasıyla 5% (11/206) ve 2% (4/209) olarak bulunmuştur. Bu veriye göre geleneksel inseminasyonda görülecek bir fertilizasyon başarısızlığını önlemek için ICSI yapılması gereken hasta sayısı (number needed to treat – NNT) 33'dür.

Ek olarak, bu çalışma geleneksel inseminasyon ve ICSI arasında benzer klinik gebelik oranları vermektedir (33% vs. 26%, RR 1.27 [95% CI 0.95–1.72]). Bu çalışmada ICSI kullanımının yalnızca ciddi erkek faktör infertilitesinde kullanılması gerektiği söylenmiştir. Geleneksel inseminasyon ile rutin ICSI'nin karşılaştırıldığı randomize olmayan diğer çalışmalarda fertilizasyon oranlarında, fertilizasyon başarısızlıklarında, klinik gebelik oranlarında yada canlı doğum oranlarında anlamlı fark bulunamamıştır (28, 29, 30 ve 31). Ayrıca fertilizasyon başarısızlığı riski düşüktür. Ancak fertilizasyon başarısızlığının duygusal ve finansal maliyetleri de göz önüne alınmalıdır.

Erkek faktör infertilitesi yada daha önceki denemelerinde fertilizasyon başarısızlığı olan olgular haricinde bütün oositlerde rutin ICSI uygulaması anlamlı görünmemektedir.

PGD için ICSI

PGD embriyolarında ICSI kullanımı bir gerekliliktir. Tek spermle fertilizasyon için ve başka spermilerin zona pellucidaya bağlanması ile oluşabilecek potansiyel paternal kontaminasyondan korunmak için ICSI en mantıklı yoldur (32 ve 33). Ancak başka sperm kontaminasyonu sonucu hatalı sonuçlar olabileceği endişesiyle PGD uygulamalarında ICSI kullanımıyla ilgili randomize ve kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

IVM sonrası ICSI

IVM'in araştırılan sürecinde geleneksel inseminasyon kullanılıp oositlerin fertilizasyon potansiyelini arttırmaya yönelik zona pellucidadaki birçok değişiklik incelenmektedir (34 ve 35). Kumulus hücrelerinin denudasyonla ayrılmasından sonra rastgele seçilmiş matur oositlerde geleneksel inseminasyon yada ICSI uygulanan bir çalışma mevcuttur. Oositlerin in vitro matu-

rasyonunun kumulus kompleksinin varlığında yada yokluğunda gerçekleştirildiğinde ICSI ile karşılaştırıldığında geleneksel inseminasyonda anlamlı olarak daha düşük fertilizasyon oranları elde edilmiştir (56.3% vs. 84.1%, $P<.01$ and 39.5% vs. 84.5%, $P<.01$, sırasıyla kumulus kompleksinin varlığı yada yokluğu ve geleneksel inseminasyon ve ICSI) (34). Bir diğer çalışmada benzer şekilde matür oositlerde (her ne kadar oosit matürasyonu inseminasyondan 18 saat sonar yapılan fertilizasyon kontrolüne kadar değerlendirilmemiş) geleneksel inseminasyonda fertilizasyon oranları %37.7 iken ICSI ile metafaz II oositlerde %69.3 olarak saptanmıştır. Her iki gruptaki gebelik oranları da benzerlik göstermektedir (23.8% and 17.1%, sırasıyla geleneksel inseminasyon ve ICSI, $P=$ anlamlı değil). Standart inseminasyon teknikleri kullanılarak fertilize olmuş oositlerin implantasyon oranları ICSI uygulananlardan daha yüksektir ((24.2% vs. 14.8%, $P<.05$) (25)). Belkide ICSI in vitro mature edilen oositlerin fertilizasyon oranları iyileştirebilir. Ancak bu hipotezin doğruluğu için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Donmuş oositlerde ICSI

Genel olarak, oosit kriyoprezervasyonunda kumulus hücrelerinin dondurma işleminden önce ayrılması gerekir. Bu da geleneksel inseminasyonda fertilizasyon oranlarının düşmesine neden olabilecek zona pellucida değişikliklerini tetikleyebilir. Bu sebeplerden dolayı, kriyoprezerve oositlerde ICSI tercih edilen yöntemdir. Kriyoprezerve oositler için ICSI ve geleneksel inseminasyonun karşılaştırıldığı kısıtlı sayıda çalışma vardır (36).

Erkek infertilitesi olmayan olgularda ICSI hakkındaki diğer görüşler

Erkek infertilitesi olmayan olgularda ICSI uygulamasının güvenilirliği henüz değerlendirilmemiştir. Ancak, erkek faktör infertilitesi araştırmalarında, ICSI sonrası oluşan gebeliklerin çocuklarında olumsuz sonuçlarda az miktarda artış olduğu bildirilmiştir. Bu riskler genel olarak altta yatan erkek infertilitesi ile ilişkilendirilmektedir. Erkek faktör infertilitesi olmayan hastalarda hangi riskleri ortaya çıkaracağı ise bilinmemektedir (37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45 ve 46).

6100 siklustan fazla ART uygulamasında 308,000 doğumun incelendiği geniş popülasyonlu bir cohort çalışmasında, ICSI uygulansın yada uygulanmasın IVF sonrası major defektli doğum riskinin odds oranı 1.2 (95% CI, 1.09 - 1.41) olarak hesaplanmıştır (47). Sadece IVF yapılan kadınlar ICSI yapılanlardan ayrıldığında, sadece ICSI yapılanlarda hala artmış doğum defektleri bulunmaktaydı. (1.57; 95% CI, 1.30 - 1.90). Ancak bu çalışmaya hem sperm sayısı normal olan hem de olmayan erkekler dahil edilmiştir. Ne var ki, bu çalışma bütün IVF sikluslarında ayırt edilmeksizin ICSI kullanımında dikkat edilmesi gerektiği notu düşülmelidir.

ICSI ekstra laboratuvar tecrübesi, kaynak, efor ve zaman gerektirmektedir. Bu sebeple, ICSI'nin fazlaca kullanımı zorluk yaratır ve IVF masraflarını arttırır.

Özet

- ICSI erkek faktör infertilitesinde güvenli ve etkin bir tedavidir.
- Daha önceki klasik inseminasyon denemelerinde beklenenden az fertilizasyon olması yada hiç fertilizasyon olmaması durumlarında ICSI fertilizasyon oranlarını arttırır.
- ICSI açıklanamayan infertilite olgularının klinik sonuçlarında (iyileştirmez) etkili değildir.
- ICSI düşük kaliteli oosit elde edildiğinde ve ileri maternal yaş olgularının klinik sonuçlarında etkili değildir.
- ICSI önceki IVF/ klasik inseminasyon siklusunda total fertilizasyon başarısızlığı gözlenen durumlarda fertilizasyon oranlarını iyileştirebilir, ancak fertilizasyon başarısızlığı kötü over yanıtı ile korelasyon gösterir.
- ICSI nin rutin kullanımı beklenmeyen fertilizasyon başarısızlığını azaltabilir. Bununla birlikte, bir fertilizasyon başarısızlığını önlemek için 30 dan fazla çiftte gereksiz yere ICSI yapılması gerekir.
- ICSI IVF ile birlikte uygulanan PGD olgularında, in vitro maturasyon olgularında ve daha önceden donmuş oositi bulunan hastalar için fayda sağlayabilir.

Sonuç

- Erkek faktör olmayan infertilite olgularında rutin ICSI uygulamasını destekleyen herhangi bir veri bulunmamaktadır.
- ICSI, PGD, IVM yada dondurulmuş oosit olgularında yarar sağlayabilir.
- Erkek faktör olmayan olgularda ICSI'nin güvenliği ve fiyat uygunluğu mutlaka düşünülmelidir.