

IVF Sikluslarında Oosit Sayısının Gebelik Oranlarına Etkisi

The Influence of the Number of Retrived Oocytes on Pregnancy Rates in IVF Cycles

Ayşin AKDOĞAN,^a Gülnaz ŞAHİN,^a Nilüfer ÇALIMLIOĞLU,^a
Erol TAVMERGEN,^{a,b} Ege Nazan TAVMERGEN GÖKER^{a,b}

^aEge Üniversitesi Aile Planlaması ve İnfertilite Araştırma ve Uygulama Merkezi, İzmir
^bKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

ÖZET

Amaç: Bu yazıda tüp bebek uygulamalarında gebelik elde etmek için elde edilmesi gereken optimum oosit sayısı ve elde edilen oosit sayısının farklı yaş gruplarında başarıya etkisi araştırıldı. **Gereç ve Yöntemler:** Ege Üniversitesi Aile Planlaması ve Kısırlık Araştırma ve Uygulama Merkezinde 2008-2013 yılları arasındaki 6405 IVF siklusu retrospektif olarak tarandı. Tüm sikluslar yaş gruplarına göre 30 yaş altı (n:1870), 30-34 (n:2074), 35-39 (n:1920) ve 40 (n:541) yaş üstü olarak 4 gruba ayrıldı. Temel özellikleri, tedaviye cevap ve sonuçlar kaydedildi. **Bulgular:** Yaşla birlikte kullanılan ilaç dozu artmakta, indüksiyon süresi uzamakta ve oosit sayısı azalmaktadır. Yaş grupları elde edilen oositler açısından karşılaştırıldığında <5 oosit elde edilenlerde yaştan bağımsız gebelik başarısı düşüktür. ≥20 oositte ovarian hipersstimülasyon riski nedeniyle transfer iptalleri artmaktadır. **Sonuç:** Elde edilen 10-15 oosit aralığı başarı ve yan etki açısından en avantajlı görünen sayı olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite; oosit; gebelik; yardımcı üreme teknikleri

ABSTRACT

Objective: We investigated the optimal number of oocytes to be obtained to achieve pregnancy in vitro fertilization cycles in different age groups. **Material and Methods:** 6405 IVF cycles were retrospectively screened between 2008-2013 at Ege University Family Planning and Infertility Research and Treatment Center. All cycles were divided into 4 groups according to age groups: below 30 years old (n: 1870), 30-34 (n: 2074), 35-39 (n: 1920) and over 40 (n: 541) years. Basic characteristics, treatment response and results were recorded. **Results:** Dosage of gonadotropins and duration of treatment were increasing with age, as the number of the obtained oocytes were decreasing. When the number of oocytes were <5; pregnancy rates were low in all groups. Cycle cancellation rates were increasing in ≥20 oocyte group due to the risk of OHSS. **Conclusion:** The 10-15 oocyte range was the most advantageous number in terms of success and side effects.

Key Words: Infertility; oocyte; pregnancy; assisted reproductive techniques

TJRMS 2017;1(1):19-22

Geliş Tarihi/Received: 11.01.2017

Kabul Tarihi/Accepted: 06.02.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:

Ayşin AKDOĞAN

Ege Üniversitesi Aile Planlaması ve İnfertilite Araştırma ve Uygulama Merkezi, İzmir, TÜRKİYE/TURKEY
aysinbek@gmail.com

Bu çalışmadaki bulgular IV. Üreme Tıbbi Derneği Kongresi (26-29 Eylül 2013, Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur.

Copyright © 2017 by Üreme Tıbbi Cerrahi Eğitim Araştırma ve Uygulama Vakfı

Yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmelerle yıllık siklus sayısı ve doğum oranları her geçen yıl artmaktadır. Kontrollü over stimulasyonu için kullanılan ekzojen gonadotropinler ve diğer ilaçlardaki gelişmelerle tedavi modaliteleri de değişmektedir. Hasta dostu tedavi protokolleri ile daha az ilaç ve en yüksek gebelik oranlarının eldesi hedeflenmektedir. Birden fazla oosit gelişimi hedeflenirken elde edilen matur oosit sayısının artması ile gebelik oranlarının arttığı gösterilmiştir.^{1,2} Oosit sayısı az olduğunda gebelik oranları düşmekte ve fazlalığında OHSS komplikasyon riski artmaktadır.³ Bu çalışmada yaş gruplarına göre oosit sayısı ve gebelik oranları arasındaki ilişkiyi araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ege Üniversitesi Aile Planlaması ve Kısırlık Araştırma ve Uygulama Merkezinde 2008-2013 yılları arasındaki 6405 IVF siklusu retrospektif olarak tarandı. Tüm sikluslar yaş gruplarına göre 30 yaş altı (n:1870), 30-34 (n:2074), 35-39 (n:1920) ve 40 (n:541) yaş üstü olarak 4 gruba ayrıldı. Kadınların yaş ve basal FSH seviyeleri kaydedildi. Kontrollü ovarian hiperstimülasyonu için long agonist ve antagonist protokol uygulandı. İki protokolün dağılımı yaş grupları arası benzerdi. Kullanılan gonadotropin dozu, verilmiş süresi ve HCG günü östradiol seviyeleri kaydedildi. Tedavi sırasında cevapsızlık nedeniyle tedavisi kesilen hastaların verileri değerlendirildi. Vaginal ultrason ile yapılan follikül takiplerinde 18 mm ve üstü en az 2 follikül görülmesini takiben 10000 IU HCG'den

34-36 saat sonra oositler toplandı. KOH sonrası her bir grup için elde edilen oosit sayıları 5 altı, 5-9, 10-14, 15-19, 20 üstü olarak gruplanarak gebelik oranları karşılaştırıldı. Matur oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve kriyoprezervasyona giden sikluslar not edildi. Transferler taze embriyo transferi olarak 2. veya 3. gün yapıldı. Transfer sonrası 14. günde HCG \geq 50 IU/l gebelik olarak kabul edildi ve bu gruptan transfer sonrası 28-35. günlerde gebelik kesesi ve fetal kalp atımının görülmesi klinik gebelik olarak kayıtlara geçirildi. Gebelik olarak klinik gebelikler karşılaştırıldı.

Bu çalışma Helsinki deklarasyonuna (2008) uygundur. İstatiksel analizler için SPSS16.0 programı ile yapıldı. Değişken dataların ortalama ve \pm SD değerleri analiz edildi. Tüm testlerde p değeri $<0,05$ anlamlı kabul edildi. Analizler yazarlar tarafından yapıldı.

BULGULAR

Ovülasyon indüksiyonu başlanan 6405 vakanın 6377'sinden oosit toplandı ve 5668'ine embriyo transferi uygulandı. Uygulanan protokol açısından %19,1 long protokol, %80,9'u antagonist protokolü olarak dağılım gösterdi. İnfertilite nedenlerinin dağılımı tüm grup için %31,5 idiopatik, %42,5 erkek kaynaklı, %8,9 ovulatuvar, %13,1 tubauterin ve %3,2 diğer nedenlerdi. Yaş gruplarının genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Yaş arttıkça kullanılan FSH dozu, ovülasyon indüksiyon süresi artmaktadır.

TABLO 1: Yaş gruplarına göre genel özellikler.

	<30 yaş grubu N:1870	30-34 yaş grubu N:2074	35-39 yaş grubu N:1920	\geq 40 yaş grubu N:541
Ortalamalar				
Yaş	26,5 \pm 2,1	31,9 \pm 1,4	36,9 \pm 1,4	41,9 \pm 2,2
Bazal FSH (IU/ml)	6,5 \pm 3,3	7,4 \pm 3,8	9,2 \pm 5,0	11,5 \pm 7,0
Total Gn dozu (IU)	1784 \pm 574	2000 \pm 663	2317 \pm 793	2611 \pm 838
İndüksiyon süresi	11,6 \pm 2,1	11,5 \pm 2,1	12,5 \pm 2,6	11,5 \pm 2,3
Elde edilen MII oosit sayısı	12,5 \pm 6,2	9,6 \pm 5,2	6,6 \pm 4,4	4,2 \pm 3,6
HCG günü E2 (pg/ml)	1696 \pm 1105	1396 \pm 985	1075 \pm 827	823 \pm 720
Transfer edilen embriyo sayısı	1,7 \pm 1,0	1,7 \pm 1,0	1,7 \pm 1,0	1,3 \pm 1,0

FSH: Follikül stimüle edici hormon, Gn: Gonadotropin, MII: Metafaz II, HCG: Human korionik gonadotropin, E2: Östradiol.

TABLO 2: Yaş gruplarına göre siklus iptal nedenlerinin dağılımı.

İptal nedenleri	<30 yaş grubu	30-34 yaş grubu	35-39 yaş grubu	≥ 40 yaş grubu
	N:1870 (%)	N:2074 (%)	N:1920 (%)	N:541 (%)
Siklus veya opü iptali	3 (%0,1)	6 (%0,2)	15 (%0,7)	6 (%1,1)
Oosit çıkmadı veya MII oosit yok	33 (%1,7)	54 (%2,6)	102 (%5,3)	69 (%12,7)
Fertilizasyon veya cleavage olmadı	70 (%3,7)	100 (4,8)	166 (%8,6)	62 (%11,4)
OHSS riski nedeniyle transfer iptal	18 (%0,9)	20 (%0,9)	5 (%0,2)	7 (%1,2)
Toplam siklus iptali	124 (%6,7)	180 (%8,7)	288 (%15)	144 (%26,7)

TABLO 3: Embryo transferine giden vakalarda oosit sayılarının yaş gruplarına göre dağılımının karşılaştırılması.

	<30 yaş grubu	30-34 yaş grubu	35-39 yaş grubu	≥ 40 yaş grubu
	N:1745	N:1894	N:1632	N:397
<5 oosit	173	390	636	229
5-9 oosit	539	672	581	119
10-14 oosit	428	460	257	29
15-19 oosit	315	207	82	14
≥ 20 oosit	290	165	76	6

TABLO 4: Embryo transferi başına gebelik oranlarının yaş grupları ve elde edilen oosit açısından karşılaştırılması.

	<30 yaş grubu	30-34 yaş grubu	35-39 yaş grubu	≥ 40 yaş grubu
	N:1745	N:1894	N:1632	N:397
<5 oosit	%25,4*	%33,8*	%29,1	%13,5*
5-9 oosit	%42,8	%39,5*	%35,3	%23,5
10-14 oosit	%44,3	%48,7	%43,6	%24,5**
15-19 oosit	%42,9	%45,6	%43,9	
≥ 20 oosit	%43,1	%50,6	%37,7	

*p<0,05 olarak her yaş grubu kendi içinde karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunmuştur.

**Sayılar düşük olduğundan gruplar birleştirilmiştir.

Yaş gruplarına göre embriyo transferine gitme oranları 30 yaş altında %6,7, 30-34 yaş grubunda %8,7, 35-39 yaş grubunda %15, 40 ve üstü yaş grubunda %26,7 idi (Tablo 2). <5 oosit elde edilen sikluslarda transfere gidememe nedeni olarak matur oosit eldesinde düşüklük, fertilizasyon kusuru ve iyi kalitede embriyo elde edilememesi iken, 20 ve üzeri oosit elde edilen sikluslarda OHSS den korunmak amaçlı embriyo kriyoprezervasyonu olarak izlenmiştir.

Embriyo transferine giden hastalarda yaş gruplarına göre oosit sayılarının dağılımı Tablo 3'te ve-

rilmiştir. Yaş gruplarına göre elde edilen oosit sayıları ve gebelik oranlarının karşılaştırılması Tablo 4'de verilmiştir. Tüm yaş gruplarında <5 oosit elde edilen sikluslarda gebelik oranları anlamlı olarak düşük ve embriyo transferine gidememe oranları yüksek saptandı. Gebelik oranlarının 30-34 ve 35-39 yaş gruplarında özellikle <5 oosit eldesi olduğunda düşük olmakla birlikte, 5-9 oosit elde edilen sikluslarda da daha fazla oosit elde edilen gruplara göre gebelik başarısı anlamlı olarak düşük izlendi bu anlamlılık 30 yaş altı ve 40 yaş üstü grupta gözlenmedi.

TARTIŞMA

IVF'de gebelik başarısı için iyi kalitede embriyo eldesi gerekmektedir. İyi kalitede embriyo için oosit sayısının birden fazla olması ve spontan siklularda yaşanan siklus iptallerinin olmaması için gonadotropinler ve GnRH analog ve antagonistleri kullanılmaktadır. Kullanılan protokoller ile oosit sayısı artmakla birlikte OHSS'de ciddi bir risk olarak karşımıza çıkmaktadır. Kadının yaşı IVF başarısı açısından önemli bir prediktif faktördür. Çalışmamızda retrospektif olarak toplanan dataalarda tüm yaş gruplarında oosit sayısı beşin altına düşmüş ise gebelik oranlarının düşük olduğu izlenmiştir. Önceki çalışmalarda Sunkara ve ark. 400135 siklusu karşılaştırdıkları zaman 15 oosite kadar canlı doğum oranlarının arttığı 15-20 arası plato olduğunu ve 20 üzerinde gebelik başarısının azalmaya başladığını söylemişlerdir.⁴ Yine optimum oosit sayısı için karşılaştırma yapan Ji ve ark. 6-15 oosit arası gebelik başarısının arttığını 15 üstünde ise gebelik oranlarının düştüğü ve komplikasyonların arttığını söylemişlerdir.⁵ Elde edilen oosit sayısının gebelik başarısına etkisi olmadığını söyleyen

çalışmalarda vardır.⁶ Bizim gruplarımızda 30 yaş altında 5 oosit altına düştüğünde gebelik başarısı düşükken 15 ve üstü özellikle 20 oosit üstüne çıktığında gebelik başarısı yüksek çıkmakta fakat özellikle 20 oosit üstünde OHSS nedeniyle siklus iptali ihtimal artmaktadır. Yaş grubu 30-34 ve 35-39'da gebelik başarısı özellikle 10 oositte sonra daha yüksektir. <30 grubunda 5-9 oositte de yüksek gebelik eldesi genç yaşta implantasyon ile ilgili parametrelerin daha iyi olduğu yönünde yorumlanabilir. 40 yaş üstünde yine 5 oositin altında ki sikluslar en kötü gebelik oranını vermekte 5 oosit üzerine gebelik artmaktadır. Oosit sayısı 20 üzerine çıkınca gebelik oranlarında düşüş gösteren çalışmalar olmakla birlikte bizim vaka grubumuzda böyle bir veri elde etmedik.

Sonuç olarak yaş gruplarına göre elde edilen oosit sayıları ve gebelik oranları karşılaştırıldığında tüm yaş gruplarında 5 ve altında oosit elde edilmesi durumunda gebelik oranları düşmektedir. Optimum başarı için 10-20 arası oosit en iyi sonuçları vermektedir. 20 üzerine çıkan oosit sayılarında gebelik başarısı benzer olmakla birlikte OHSS riski nedeniyle siklus iptalleri artmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Fauser BC, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet* 2005;365:1807-16.
2. Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BC. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev* 2006;27:170-207.
3. Nastri CO, Ferriani RA, Rocha IA, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *J Assist Reprod Genet* 2010;27:121-8.
4. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, et al. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod* 2011;26(7):1768-74.
5. Ji J, Liu Y, Tong XH, Luo L, et al. The optimum number of oocytes in IVF treatment: an analysis of 2455 cycles in China. *Human Reproduction*, 2013;1-7.
6. Yoldemir T, Fraser IS. The effect of retrieved oocyte count on pregnancy outcomes in an assisted reproduction program. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:551-6.