

İleri Anne Yaşı Olan Vakalarda Anöploidi için Preimplantasyon Genetik Tanı (Pgt-A) Yapılması Canlı Doğum Oranını Arttırır Mı?

Does Pgt-A Increase the Live Birth Rate in Cases with Advanced Maternal Age?

Sevinç ÖZMEN^a, Esra Nur TOLA^b

^aMedipol Mega Hospital, In Vitro Fertilization Unit, İstanbul, Türkiye

^bİstanbul Medipol University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Medipol Pendik Hospital, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Anöploidi nedeniyle embriyolara preimplantasyon genetik tarama (PGT-A) yapılmasının in vitro fertilizasyon (IVF) başarısını artırabileceği öne sürülmüştür. Ancak PGT-A'nın invazif bir işlem olması ve embriyoya zarar verilebileceği kaygısı bazı klinisyenlerde bu işlemi yapma konusunda çekingen davranmaya yol açar. Buradan yola çıkarak ileri yaş olup IVF başarısının iyi beklendiği normal overyan rezervli ve iyi kalite blastokist transferi yapılan kadınlarda PGT-A'nın canlı doğum üzerine etkisini araştırdık. **Gereç ve Yöntemler:** ≥ 37 yaş ve dondurulmuş iyi kalite blastokist transferine giden 85 vaka retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Vakalar blastların dondurulma nedenine göre iki gruba ayrıldı: PGT-A nedeniyle embriyosu dondurulmuş grup **PGT-A grubu** (n=27) ve PGT-A dışı herhangi bir nedenle embriyosu dondurulmuş grup **non-PGT-A grubu** (n=58) olarak adlandırıldı. Gruplar arası implantasyon (embriyo transferinden 9 gün sonra kanda pozitif gebelik testi), klinik gebelik (embriyo transferinden 6 hafta sonra ultrasonda fetal kalp atımı), biyokimyasal gebelik (kanda gebelik testi pozitif çıkıp sonrasında gerileyen vakalar), klinik abort (20. gebelik haftadan önce gebelik terminasyonu) ve canlı doğum oranları (20. gebelik haftasından sonra canlı bebek doğumu) karşılaştırıldı. **Bulgular:** Her iki grup demografik özellikler açısından benzerdi. Non-PGT-A grubunda transfer edilen embriyo sayısı önemli ölçüde daha fazla olmasına rağmen çoğul gebelik oranı her iki grupta benzerdi. Gruplar arası implantasyon, klinik gebelik, biyokimyasal gebelik ve canlı doğum oranları benzerdi ($p>0,05$). Klinik abort non-PGT-A grubunda (24,2%) PGT-A grubuna (0) göre ($p=0,04$) daha yüksekti. **Sonuç:** İleri yaş, iyi over rezervli olan ve iyi kalite blastokiste sahip kadınlarda anöploidi taraması için PGT-A yapmak klinik abort oranlarını azaltmasına rağmen canlı doğum oranlarını etkilememektedir.

Anahtar Kelimeler: İleri anne yaşı; preimplantasyon genetik tanı; anöploidi; embriyo transferi

ABSTRACT

Objective: It has been suggested that preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) of embryos may increase the success of in vitro fertilization (IVF). However, since PGT is an invasive procedure, there is a concern that it may harm the embryo. Therefore, some clinicians are hesitant to perform this procedure. Based on this thought, we compared the pregnancy outcomes of women with advanced age, normal ovarian reserve, and good quality blastocyst who underwent PGD with those who did not. **Materials and Methods:** 85 cases aged ≥ 37 years and undergoing frozen good quality blastocyst transfer were retrospectively included in the study. Cases were divided into 2 groups according to the reason for freezing the blasts. The group whose embryos were frozen due to PGT was called the **PGT group** (n=27) and the group whose embryos were frozen for any reason other than PGT was named the **non-PGT group** (n=58). Demographic data and cycle characteristics of the cases were recorded. Intergroup implantation (positive blood pregnancy test 9 days after embryo transfer), clinical pregnancy (fetal heartbeat on ultrasound 6 weeks after embryo transfer), biochemical abortion (cases with a positive blood pregnancy test and a regression in bHcg), clinical miscarriage (termination of pregnancy before 20th gestational week) and live birth rates (live baby births after 20 weeks of gestation) were compared. **Results:** Both groups were similar in terms of demographic characteristics. Although the number of embryos transferred was significantly higher in the non-PGT group, the multiple pregnancy rate was similar in both groups. Implantation, clinical pregnancy, biochemical pregnancy, and live birth rates were similar between groups. Clinical abortion in the non-PGT group (24,2%-%) was higher than in the PGT group ($p=0,04$). **Conclusion:** We found that performing PGT for aneuploidy screening in women 37 years of age or older does not affect live birth rates, although it reduces clinical abortion rates.

Keywords: Advanced maternal age; preimplantation genetic testing for aneuploidy; embryo transfer

Correspondence: Sevinç ÖZMEN

Medipol Mega Hospital, In Vitro Fertilization Unit, İstanbul, Türkiye

E-mail: drsevincunal@gmail.com



Peer review under responsibility of Turkish Journal of Reproductive Medicine and Surgery.

Received: 27 Sep 2022

Received in revised form: 15 Jan 2023

Accepted: 17 Jan 2023

Available online: 18 Jan 2023

2587-0084 / Copyright © 2022 by Reproductive Medicine, Surgical Education, Research and Practice Foundation.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Anne yaşı, doğurganlık potansiyelini etkileyen en önemli faktörlerdendir.¹ Son yıllarda 35 yaşından sonra gebelik isteyen kadınların sayısında belirgin artış olmuştur.² Fakat anne yaşının ilerlemesiyle birlikte embriyoda kromozom anormalliği artar ve bunun sonucunda in vitro fertilizasyon (İVF) sikluslarında implantasyon başarısızlığı ve abort oranında artış izlenir.³ Oositlerde anöploidi oranının yaşa bağlı arttığı ve 40 yaş üzeri kadınlarda embriyoların %80' den fazlasının anormal olduğu belirtilmiştir.⁴

Başarısız İVF sikluslarının anöploidik embriyolar kaynaklı olduğu, embriyo transferinden önce bunların eliminasyonunun implantasyon ve canlı doğum oranlarını artıracığı ve abort oranlarını azaltacağı öne sürülmüştür. 1996 yılında Verlinsky ve Kuliev kromozom yapısı normal olan embriyoyu bulma ve bunu transfer etme düşüncesiyle preimplantasyon genetik tanıyı (PGT-A) önermiştir.⁵ 37 yaş ve üzerindeki vakalarda yürütülen birçok klinik çalışma PGT ile anöploidi taramasının (PGT-A) abort oranını azalttığı ve canlı doğuma ulaşma oranını artırdığı göstermiştir.^{6,7} İlginç olarak son yıllarda yayınlanan bazı çalışmalarda ise öploid embriyo transferi sonrası oluşan gebeliklerde de spontan düşüklükler izlenmiş ve bu vakalarda abort materyaline yeniden kromozom analizi yapıldığında PGT-A sonuçlarının hatalı olduğu görülmüştür.⁸ Buradan yola çıkarak normal embriyo bulunmadığı için embriyo transferi yapılmayan ve defalarca İVF siklusuna giren hastaların da PGT-A sonuçlarının hatalı değerlendirilebileceği düşünülmüştür.^{9,10} Ayrıca PGT-A biyopsisi invaziv bir incelemedir ve bazı çalışmalar embriyolara yapılan bu ek işlemin onlara zarar verebileceğini belirtmiştir. Biyopsi sürecinde embriyonun inkübatörden çıkarılması, zona pellusidada delik açılması ve hücre aspire edilmesi gibi ek işlemlerin embriyoyu etkileyebileceği konusunda görüşler vardır.¹¹ Trofoektoderm biyopsisi preimplantasyon penceresinin sonunda yapıldığından, birkaç hücrenin çıkarılmasının uygun plasenta gelişimini ve işlevini etkileyebileceği ve embriyoyu preimplantasyonel gelişimi boyunca potansiyel bir strese maruz bırakacağı öne sürülmüştür.¹² PGT-A'nın gebelik oranlarını artırdığını öne süren yazarlar, normal ovarian rezerve sahip iyi prognozlu hastalarda gebelik oranını iyileştirdiği sonucuna varmıştır.⁷ Gebelik için iyi prognozlu kadınlar ise kriyoprezervasyon için bir veya daha fazla iyi kalitede embriyosu olan vakalardır.¹³

Buradan yola çıkarak çalışmada amacımız; normal overyan rezervli ve iyi kalite blastokist elde edilmiş ileri yaş vakalar ile aynı yaş grubunda PGT-A yapılarak öploid embriyosu olan vakaların gebelik sonuçlarını karşılaştırarak PGT-A'nın İVF başarısı üzerine etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Medipol Üniversitesi İVF Merkezi'ne başvuran 37 yaş ve üzeri dondurulmuş-çözdürülmüş blastokist transferi (DÇBT) yapılan 85 vaka retrospektif olarak çalışmaya alındı. Vakaların bilgilendirilmiş onamları alındı. Çalışma Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından E- 0840098-772,02-66609 protokol numarası ile onaylandı. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapıldı.

Çalışmaya 37 yaş ve üzerinde, normal ovarian rezervli ve bir veya daha fazla iyi kalitede dondurulmuş blastokisti olan vakalar alındı. Normal overian rezerv random günde bakılan anti müllerian hormon (AMH) değerinin 1,2 ng/ml' den yüksek olması veya siklusun 3. günü yapılan ultrasonda antral folikül sayısının 8 ve üzerinde olması olarak kabul edildi. Gardner ve Schoolcraft' a göre yapılan blastokist derecelendirmesinde 3AA ve üzeri derecesi olan ve çözdürülme sonrası vitalite ve reekspansiyon oranı %90 ve üzeri blastokisti transfer edilen vakalar çalışmaya dahil edildi.^{14,15}

Vakalar blastokistlerin dondurulma nedenine göre iki gruba ayrıldı: PGT-A dışı nedenlerle (overyan hiperstimulasyon sendromu, fazla embriyo (surpluss) olması, endometrial polip gelişimi vb) blastokisti dondurulan ve DÇBT siklusuna giden vakalar **non-PGT-A grubu**; PGT-A nedeniyle blastokisti dondurulup DÇBT siklusuna giden vakalar ise **PGT-A grubu** olarak belirlendi.

Eşlik eden majör veya endokrin hastalığı olan (konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu vb), histerosalpingografi veya histeroskopi ile doğrulanmış uterus anomalisi olan vakalar ve hidrosalpinksi olan vakalar çalışma dışı bırakıldı.

Grupların embriyolojik dataları (reekspansiyon, vitalite, transfer edilen embriyo sayısı (TEES), embriyo kaliteleri ve embriyo transfer günü) kaydedildi. Gruplar arası implantasyon (embriyo transferinden 9 gün sonra kanda pozitif gebelik testi), biyokimyasal

gebelik (kanda gebelik testi pozitif çıkıp gerileyen vakalar), klinik gebelik (embriyo transferinden 6 hafta sonra ultrasonda fetal kalp atımı), klinik abort (20. gestasyonel haftadan önce gebelik terminasyonu) ve canlı doğum (20. gebelik haftasından sonra canlı bebek doğumu) oranları karşılaştırıldı.

EMBRİYO DONDURMA-ÇÖZME PROTOKOLÜ

Blastokistler Gardner ve Schoolcraft blastosist skalamasına (blastosel genişleme derecesi (ekspansiyon), iç hücre kitlesi, trofoektoderm hücreler ve zona pellusida özelliğine bakılarak) vitrifikasyondan önce (ICSI sonrası 114-120 saat) derecelendirildi.¹⁴ Gardner ve Schoolcraft' a göre yapılan blastokist derecelendirmesinde 3AA ve üzeri derecesi olan blastokistler iyi kalite blastokist olarak kabul edildi.¹⁴ Blastokistler taşıyıcı olarak Cryotops® kullanılarak Kitazato vitrifikasyon ortamı ile 5. ve 6. gün vitrifiye edildi. Blastokistler, üreticinin talimatlarına göre Kitazato çözme solüsyonu ile eritildi. Embriyolar ilk olarak çözüldükten 30 dakika sonra canlılık açısından kontrol edildi. Reekspansiyon, hatching, sitoplazmik granülasyon ve nekrotik odakların varlığı için çözmeden 2 saat sonra tekrar kontrol edildi.^{15,16} En az %90 reekspansiyon ve %90 vitalite olan uygun blastokistler aynı gün öğlen transfer edildi.

LUTEAL FAZ DESTEĞİ

Hastalara adet döngüsünün 2. gününden başlayarak günde 6 mg (2 mg, günde üç kez estrofem® Novo nordisk) estradiol verildi. Endometrial kalınlık transvajinal ultrasonografi ile ölçüldü. Endometrial kalınlığı 8 mm' den fazla olan hastalara luteal faz desteği için günde iki kez intravajinal olarak uygulanan progesteron jel verildi (Crinone® %8; Merck Serono, İsviçre). Embriyo transferi progesteron uygulamasının 6. gününde, yumuşak bir kateter kullanılarak pelvik ultrason kılavuzluğunda gerçekleştirildi. Transferden 9 gün sonra serum insan koryonik gonadotropin (hCG) düzeyi ölçüldü. Gebelik testi pozitif olan vakalarda progesteron gebeliğin 12. haftasına kadar devam edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS "SPSS for Windows 22" kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sürekli verilerin dağılımı Kolmogorov-Smir-

now testi ile kontrol edildi. Sürekli verilerin dağılımlarına bağlı olarak Student's t testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sonuçlar ortalamaya±standart deviasyon değerleri verilerek ifade edilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Sürekli verilerin arasındaki ilişkileri belirlemek için Sperman veya Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

GRUPLAR ARASI DEMOGRAFİK VERİLER

PGT grubunda ortalama kadın yaşı $39,4 \pm 1,44$ yaş iken non-PGT grubunda $38,17 \pm 1,57$ yaş idi ($p = 0,06$). Gruplar arası demografik veriler (kadın yaşı, erkek yaşı ve vücut kitle indeksi) benzerdi ($p > 0,05$). Ortalama önceki siklus sayısı PGT-A grubunda $2,33 \pm 1,39$ iken, non-PGT-A grubunda $2,15 \pm 1,82$ olarak saptandı ve siklus sayıları her iki grupta homojen olarak dağılmıştı ($p = 0,6$). Grupların infertilite etyolojilerine bakıldığında ağırlıklı olarak kadın faktörün olduğu görüldü. PGT-A grubunun %81,5' inde ve non-PGT-A grubunun %56,9' unda kadın faktör etkiliydi. PGT-A grubunun %18,5' da erkek faktör izlenirken non-PGT-A grubunda erkek faktör oranı %39,7 idi. PGT-A grubunda her iki partnere bağlı infertilite etyolojisi aynı anda izlenmezken non-PGT-A grubunun %3,4' de her iki partner kaynaklı infertilite izlendi. İnfertilite etyolojileri açısından gruplar arası anlamlı fark izlenmedi ($p = 0,07$) (Tablo 1).

GRUPLAR ARASI SİKLUZ ÖZELLİKLERİ

Siklus özellikleri incelendiğinde endometrial kalınlık açısından PGT-A ($10,01 \pm 1,47$ mm) ve non-PGT-A grubu ($9,61 \pm 1,53$ mm) arasında fark yoktu ($p = 0,2$). Embriyo transfer günü, dondurulan embriyoların reekspansiyon ve vitalite yüzdeleri her iki grupta benzerdi ($p = 0,9$; $p = 0,1$ ve $p = 0,1$; sırayla). PGT-A grubunda vakaların %85,2' ine tek embriyo transferi yapılırken; %14,8' ine çift embriyo transferi yapıldı. Non-PGT-A grubunda ise vakaların %10,3' üne tek embriyo transferi yapılırken %86,2' ine çift embriyo transferi yapılmıştı. Non-PGT-A grubunda transfer edilen embriyo sayısı PGT-A grubuna göre anlamlı olarak daha fazla idi ($p < 0,0001$) (Tablo 2).

TABLO 1: PGT-A ve non-PGT-A gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

| | PGT-A (n=27) | Non-PGT-A (n=58) | p |
|--|-----------------|---------------------|------|
| Kadın yaşı (yıl) | 39,4±1,44 | 38,17±1,57 | 0,06 |
| Erkek yaşı (yıl) | 41,51±3,91 | 40,67±4,91 | 0,4 |
| Vücut kitle indeksi (kg/m ²) | 26,31±5,94 | 27,49±5,36 | 0,3 |
| Siklus sayısı (n, yapıldıysa) | 2,33±1,39 | 2,15±1,82 | 0,6 |
| İnfertilite etyolojileri (n, %) | | | 0,07 |
| Kadın faktör | 22/27 (%81,5) | 33/58 (%56,9) | |
| Erkek faktör | 5/27 (%18,5) | 23/58 (%39,7) | |
| İki taraflı | 0 | 2/58 (%3,4) | |

PGT-A: Anöplöidi için preimplantasyonel genetik tanı.

TABLO 2: PGT-A ve non-PGT-A gruplarının siklus karakteristikleri.

| | PGT-A (n=27) | Non-PGT-A (n=58) | p |
|------------------------------|-----------------|---------------------|---------|
| Endometrial kalınlık (mm) | 10,01±1,47 | 9,61±1,53 | 0,2 |
| Embriyo transfer günü (n, %) | | | 0,9 |
| 5. gün transferi | 26/27 (%96,3) | 56/58 (%96,6) | |
| 6. gün transferi | 1/27 (%3,7) | 2/58 (%3,4) | |
| Reekspansiyon (%) | 100 | 98,79 ± 4,52 | 0,1 |
| Vitalite (%) | 100 | 98,1 ± 5,98 | 0,1 |
| TEES (n, %) | | | |
| Tek embriyo transferi (n, %) | 23/27 (%85,2) | 6/58 (%10,3) | <0,0001 |
| İki embriyo transferi (n, %) | 4/27 (14,8%) | 50/58 (86,2%) | |

PGT-A: Anöplöidi için preimplantasyonel genetik tanı; TEES: Transfer edilen embriyo sayısı.

GRUPLAR ARASI EMBRİYO TRANSFER SONUÇLARI

İVF başarısı açısından gruplar analiz edildiğinde implantasyon PGT-A grubunda %55,6 iken, non-PGT-A grubunda %56,9 olarak izlendi (p=0,9). PGT-A grubundaki gebe kalan bir vakada ektopik gebelik gelişti. Non-PGT-A grubunda ektopik gebelik izlenmedi. Klinik gebelik PGT-A grubunda %46,2 oranında iken non-PGT-A grubunda %55,2 olarak izlendi (p=0,4). PGT-A grubunda vakaların %14,3'ünde biyokimyasal abort, non-PGT-A grubunda ise vakaların %6,1' de biyokimyasal abort izlendi (p=0,5). İmplantasyon, klinik gebelik ve biyokimyasal abort oranları açısından her iki grup arasında fark izlenmedi. PGT-A grubunda klinik abort izlenmezken, non-PGT-A grubunda ise 8 vakada (%24,2) klinik abort izlendi. Klinik abort oranı non-PGT-A

grubunda PGT-A grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,04). Non-PGT-A grubundaki klinik abort yapan 8 vaka detaylı incelendiğinde 2 vakanın 12. gebelik haftasından sonra (15 hafta ve 20 hafta) 6 vakanın ise 12. gebelik haftasından önce abort ettiği izlendi. 12. haftadan önce abort eden vakaların abort materyaline genetik inceleme yapıp yapılmadığı veya genetik inceleme yapıldıysa genetik sonucuna ulaşılamadı.

PGT-A grubunda vakaların %37' sinde canlı doğum izlenirken non-PGT-A grubunda vakaların %41,4 'ünde canlı doğum izlendi. Canlı doğum oranı her iki grup arasında benzerdi (p=0,8). Çoğul gebelik oranı PGT-A grubunda (%16,7) non-PGT-A grubuna ise %12,5 olarak izlendi (p=0,9). Canlı doğum ve çoğul gebelik açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Gruplar arası embriyo transfer sonuçları **Tablo 3'** de verilmiştir. Toplamda 6 tane olan çoğul gebelikler incelendiğinde PGT-A grubundaki 1 vakada tek embriyo transferi yapıldığı diğer 5 vakada ise çift embriyo transferi yapıldığı izlendi. Vakaların klinik gebelik gelişiminden sonrası kliniğimizde takip edilmediğinden koryonisiteleri hakkında bilgi sahibi değiliz.

Regresyon analiziyle incelediğimizde transfer edilen embriyo sayısının ne canlı doğuma (p=0,1; OR (%95 CI)=0,5 (0,2-1,2) ne de klinik abort üzerine (p=0,4, OR (%95 CI)=1,9 (0,3-10) anlamlı bir etkisini izlemedik.

TARTIŞMA

Çalışmamızda ileri yaş, normal overyan rezervli ve dondurulmuş iyi kalite blastokist transferi yapılan vakalarda PGT-A grubunda non-PGT-A grubuna göre klinik abort oranı daha fazla görülsede, klinik gebelik ve canlı doğum oranı açısından iki grup arasında

TABLO 3: PGT-A ve non-PGT-A gruplarının embriyo transfer sonuçları.

| | PGT-A (n=27) | Non-PGT-A (n=58) | p |
|---------------------------|---------------|------------------|------|
| İmplantasyon (n, %) | 15/27 (%55,6) | 33/58 (%56,9) | 0,9 |
| Klinik gebelik (n, %) | 12/26 (%46,2) | 32/58 (%55,2) | 0,4 |
| Biyokimyasal abort (n, %) | 2/14 (%14,3) | 2/33 (6,1%) | 0,5 |
| Klinik abort (n, %) | 0 | 8/33 (24,2%) | 0,04 |
| Canlı doğum (n, %) | 10/27 (37%) | 24/58 (41,4%) | 0,8 |
| Çoğul gebelik (n, %) | 2/27 (%16,7) | 4/32 (%12,5) | 0,9 |

PGT-A: Anöplöidi için preimplantasyonel genetik tanı.

anamlı bir fark izlemedik. Çalışmamızın aksine Rubio ve ark., 38 ila 41 yaş arası kadınlarda yaptıkları prospektif randomize kontrollü ve çok merkezli klinik çalışmasında, PGT-A' nın ilk İVF siklusunda hem transfer hem de siklus başına canlı doğuma ulaşmada üstün olduğunu göstermiştir.⁶ Orvieto ve ark. yayınladığı derlemede, PGT-A' nın İVF sonuçlarını olumsuz etkileyebileceğini, trofektoderimde mozaiklik oranının yüksek olmasının yanlış tanı oranlarını arttırdığını ve PGT-A' nın gebelik potansiyeli olan ve PGT-A sonucuyla transfer edilmeyen normal embriyonun atılmasına yol açabileceğini bildirilmiştir. Aynı derlemede PGT-A yapılmasının abort oranlarını etkilemediği belirtilmesine karşılık bizim çalışmamızda PGT-A yapılan grupta klinik abort saptanmamıştır.¹⁷ Literatürde çalışmamızdaki sonuca benzer şekilde olan yayınlar da mevcuttur. PGT-A yapılmadan oluşan İVF gebeliklerinde, gebelik kaybının <35 yaş hastalarda %11, 41-42 yaşları arasındaki hastalarda > %35' e yükseldiği gözlenmiştir.¹⁸ Çalışmamızda non-PGT-A grubunda klinik abortların (çoğunluğu 12. haftadan önce) olması her ne kadar abort yapan hastaların abort materyalinin genetik sonuçlarına ulaşamamasak da muhtemelen anöploid kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü anöploid embriyolarda abort olasılığının daha fazla olduğu pek çok kez yayınlarda gösterilmiştir.^{19,20} PGT-A grubunda öploid embriyoların seçilip transfer edilmesinin bu gruptaki klinik abort olasılığını non-PGT-A grubuna göre azalttığı ve hasta dostu bir yaklaşım olduğunu düşünmekteyiz. Abortun gebe hastalar üzerinde fiziksel ve duygusal bir yük oluşturduğu bilinmektedir ancak anöploid düşüklerin tek nedeni değildir ve bu seçim yöntemi düşükleri tamamen ortadan kaldırmamaktadır.

Çoğul gebelik İVF' in başlıca komplikasyonudur ve tekil gebeliklere kıyasla artan anne ve yenidoğan morbiditesine neden olur. PGT-A ile embriyo seçiminin verilen embriyo sayısını azaltarak çoğul gebelik oranını azaltacağı düşünülmüştür. Forman ve ark. yaptığı çalışmada, 42 yaş ve daha genç kadınlarda, tek bir öploid blastokist transferinin ikiz gebelik riskini önemli ölçüde azalttığını ve test edilmemiş iki blastokistin transfer edilmesine benzer gebelik oranlarıyla sonuçlandığını bulmuştur.²¹ Amerikan üreme tıbbi ve yardımcı üreme teknolojisi derneği

(ASRM) PGT-A yapılarak tek embriyo transferi ile daha yüksek canlı doğum oranları gösteren çalışmaların önemli sınırlamaları olduğunu belirtmiştir.²² Tannus ve ark. 3 veya daha fazla dondurulmuş embriyosu olan ileri yaş kadınlarda yaptığı çalışmada, çoğul gebelik riskinde küçük bir artışın olabileceği, uygun danışmanlık ile iki blastokistin transfer edilebileceğini belirtmiştir.²³ Çalışmamızda non-PGT-A grubunda transfer edilen embriyo sayısı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Buna rağmen çoğul gebelik açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark izlemedik. Fakat tüm dünyada İVF' in amacı sağlıklı tek bebektir. İleri yaş, PGT yapılan veya yapılmayan vakalarda tek embriyo transferi ile siklus başına canlı doğum oranlarının benzer olması nedeniyle ileri yaş vakalarda tek embriyo transferi düşünülmelidir.

Retrospektif dizayn ve kısmen sınırlı vaka sayısı çalışmamızın ana limitasyonlarıdır. Ayrıca gebelik elde edildikten sonraki sürecin hastalara telefon açılarak öğrenilmiş olması çoğul gebeliklerin koryonite ve zigositesi ile abort yapan vakaların genetik sonuçlarına ulaşamaması gibi dezavantajları vardır. Belirtilen limitasyonlara rağmen çalışmamızın yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

SONUÇ

Embriyo kültürünün geliştirilmesi ve embriyoların blastokist aşamasına kadar takip edilmesi ileri yaş kadınlarda potansiyel olarak embriyo seçimini kolaylaştırıp iyileştirmektedir. Anöploid embriyoların blastokist aşamasına kadar devam etme olasılığı daha düşüktür. Öploid embriyoların anöploid embriyolara göre blastokiste ilerleme olasılığı iki kat ve tam açılmış veya yarıklanmış blastokiste ilerleme olasılığı üç kat daha fazladır. Anöploid embriyonun her ek kromozom anomalisi için blastokist aşamasına ilerleme olasılığı %22, tam açılmış veya yarıklanmış blastokiste ilerleme olasılığı ise %33 azalmaktadır.²⁴ Çalışmamızda iyi kalite blastokist transferi yapılan ileri yaş ve normal rezervli vakalarda -PGT-A maliyeti göz önüne alındığında- PGT-A yapılmadan blastokist transferi yapmanın klinik abort oranlarında hafif artışa neden olsa da canlı doğum oranlarını etkilemediğini gösterdik.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite

üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Sevinç Özmen; **Tasarım:** Sevinç Özmen; **Denetleme/Danışmanlık:** Esra Nur Tola; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Sevinç Özmen; **Analiz ve/veya Yorum:** Esra Nur Tola; **Kaynak Taraması:** Sevinç Özmen; **Makalenin Yazımı:** Sevinç Özmen; **Eleştirel İnceleme:** Esra Nur Tola; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Esra Nur Tola; **Matzemeler:** Sevinç Özmen.

KAYNAKLAR

- DeCherney AH, Berkowitz GS. Female fecundity and age. *N Engl J Med.* 1982;18;306(7):424-6. [Crossref] [PubMed]
- Mills M, Rindfuss RR, McDonald P, te Velde E. Why do people postpone parenthood? Reasons and social policy incentives. *Hum Reprod Update.* 2011;17(6):848-60. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- ACOG Committee on Gynecologic Practice; Practice Committee of the ASRM Female age-related fertility decline, Committee Opinion No.589,Obstet Gynecol. 2014;123(3):719-21. [Crossref] [PubMed]
- Gutiérrez-Mateo C, Wells D, Benet J, Sánchez-García JF, Bermúdez MG, Bellil I, et al. Reliability of comparative genomic hybridization to detect chromosome abnormalities in first polar bodies and metaphase II oocytes. *Hum Reprod.* 2004;19(9):2118-25. [Crossref] [PubMed]
- Verlinsky Y, Kuliev A. Preimplantation diagnosis of common aneuploidies in infertile couples of advanced maternal age, *Hum Reprod.* 1996;11:2076-7. [Crossref] [PubMed]
- Rubio C, Bellver J, Rodrigo L, et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study *Fertil Steril.* 2017;107(5):1122-9. [Crossref] [PubMed]
- Dahdouh EM, Balayla J, Garcia-Velasco JA, Comprehensive chromosome screening improves embryo selection: a meta-analysis, *Fertile Steril.* 2015;104:1503-12. [Crossref] [PubMed]
- Maxwell SM, Colls P, Hodes-Wertz B, et al. Why do euploid embryos miscarry? A case-control study comparing the rate of aneuploidy within presumed euploid embryos that resulted in miscarriage or live birth using next-generation sequencing, *Fertil Steril.* 2016;106(6):1414-9. [Crossref] [PubMed]
- Gleicher N, Vidali A, Braverman J, et al, Accuracy of preimplantation genetic screening (PGS) is compromised by degree of mosaicism of human embryos, *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;5;14(1):54. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Greco E, Minasi MG, Fiorentino F. Healthy Babies after Intrauterine Transfer of Mosaic Aneuploid Blastocysts. *N Engl J Med.* 2015;373(21): 2089-90. [Crossref] [PubMed]
- De Vos A, Van Steirteghem A, Aspects of biopsy procedures prior to preimplantation genetic diagnosis, *Prenat Diagn.* 2001;21(9):767-80. [Crossref] [PubMed]
- Kirkegaard K, Hindkjaer JJ, Ingerslev HJ Human embryonic development after blastomere removal: a time-lapse analysis, *Hum Reprod.* 2012; 27(1):97-105. [Crossref] [PubMed]
- Richter KS, Ginsburg DK, Shipley SK, Lim J, Tucker MJ, Graham JR, et al. Factors associated with birth outcomes from cryopreserved blastocysts: experience from 4,597 autologous transfers of 7,597 cryopreserved blastocysts. *Fertil Steril.* 2016;106(2):354-62.e2. [Crossref] [PubMed]
- Gardner DK, Lane M, Stevens J, Schlenker T, Schoolcraft WB. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertil Steril.* 2000;73(6):1155-8. [Crossref] [PubMed]
- Bartels CB, Ditrio L, Grow DR, O'Sullivan DM, Benadiva CA, Engmann L, et al. The window is wide: flexible timing for vitrified-warmed embryo transfer in natural cycles. *Reprod Biomed Online.* 2019;39(2):241-8. [Crossref] [PubMed]
- Ebner T, Vanderzwalmen P, Shebl O, Urdl W, Moser M, Zech NH, et al. Morphology of vitrified/warmed day-5 embryos predicts rates of implantation, pregnancy and live birth. *Reprod Biomed Online.* 2009;19(1):72-8. [Crossref] [PubMed]
- Gleicher N, Orvieto RJ. Is the hypothesis of preimplantation genetic screening (PGS) still supportable? A review. 2017;10(1):21. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Harton GL, Munné S, Surrey M, Grifo J, Kaplan B, McCulloh DH, et al. PGD Practitioners Group. Diminished effect of maternal age on implantation after preimplantation genetic diagnosis with array comparative genomic hybridization. *Fertil Steril.* 2013;100(6):1695-703. [Crossref] [PubMed]
- Hassold T, Chen N, Funkhouser J, Jooss T, Manuel B, Matsuura J, et al. A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. *Ann Hum Genet.* 1980;44(2):151-78. [Crossref] [PubMed]
- Bettio D, Venci A, Levi Setti PE. Chromosomal abnormalities in miscarriages after different assisted reproduction procedures. *Placenta.* 2008;29 Suppl B:126-8. [Crossref] [PubMed]
- Forman EJ, Hong KH, Ferry KM, Tao X, Taylor D, Levy B, et al. In vitro fertilization with single euploid blastocyst transfer: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2013;100(1):100-7.e1. [Crossref] [PubMed]
- Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): a committee opinion. *Fertil Steril.* 2018;109(3):429-36.
- Tannus S, Cohen Y, Son WY, Shavit T, Dahan MH. Cumulative live birth rate following elective single blastocyst transfer compared with double blastocyst transfer in women aged 40 years and over. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(6):733-8. [Crossref] [PubMed]
- Vega M, Breborowicz A, Moshier EL, McGovern PG, Keltz MD. Blastulation rates decline in a linear fashion from euploid to aneuploid embryos with single versus multiple chromosomal errors. *Fertil Steril.* 2014;102(2):394-8. [Crossref] [PubMed]