

Günümüzde Doğal Siklusun İn-Vitro Fertilizasyondaki Yeri

Koray ELTER (*), Engin ORAL (**)

Over stimülasyonu içermeyen ve folikül gelişiminin eksojen ovulasyon indüksiyonu ajanlarıyla uyarılmadığı IVF (In-Vitro Fertilizasyon) sikluslarına doğal IVF siklusu denir. Dünyada insan IVF ile bildirilen ilk gebelik, 1975 yılında, hMG ve hCG kullanılarak elde edilen oositin in-vitro fertilizasyonu ve oluşan embriyonun transferi sonucu gelişen tubal gebeliktir (1). Canlı doğum (Louis Brown) ile sonuçlanan ilk başarılı gebelik ise doğal bir siklusta elde edilmiştir (2). Sonraki yıllarda ovulasyon indükleyici gonadotropinlerin kullanımı, monitörizasyon tekniklerinin gelişmesi, stimülasyon protokolüne GnRH agonistlerinin eklenmesi sonucu elde edilen oosit ve embriyo sayısının artması ve bunun sonucunda da siklus başına elde edilen gebelik oranlarındaki artış dolayısıyla doğal sikluslar gittikçe az kullanılmıştır. Günümüzde IVF protokollerinin % 85-90'ında eksojen gonadotropinler ve GnRH agonistleri kullanılmaktadır. Ancak, tüm bu olumlu gelişmelerin yanında maliyet, çoğul gebelik ve overin hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gelişme riskleri de artmıştır. Maliyetin artmasında ilaçların yanında fazla embriyoların dondurulmasının ve artan çoğul gebeliklerin sonuçlarının (fetal redüksiyon, preterm doğumda artış vs) getirdiği maliyet önemli rol oynamaktadır. Son yıllarda fazla embriyoların dondurulmasıyla ilgili etik ve kanuni problemlerin gündemde olması ve rekombinant teknolojisi ile maliyetin daha da artması sonucu doğal IVF siklusları tekrar tartışılmaya başlanmıştır. İdeal bir infertilite tedavi protokolü (1) tekiz gebelikleri maksimize etmeli, (2) ucuz ve (3) monitörizasyonu kolay olmalı, (4) dolayısıyla hasta-ya daha az fiziksel, ruhsal ve mali yük getirmelidir (3).

HASTA SEÇİMİ

Fertilizasyon oranını düşüreceğinden erkek faktörü olan çiftler ve çok folikül gelişme şansı az olan 40 yaşın üzerindeki kadınlar ovulasyon indüksiyonundan fayda görebilirler. Erkek faktörü olan çiftlerde doğal IVF-ET denemeleri pek başarılı sonuçlar vermemiştir (4). Dolayısıyla, doğal siklusun, eşinin spermogramı normal olan, düzenli adet gören, ovulatar, 40 yaşın altındaki kadınlara uygulanması en iyi sonuçları vermektedir (4). Bu grup hastalar içine açıklanamayan infertilitesi ve tubal faktörü olan kadınlar girmektedir. Bu çiftlere, özellikle de ektopik gebelik veya tüp ligasyonu nedeniyle tubal faktörü olan ve konvansiyonel IVF'e maddi durumu müsade etmeyen çiftlere bu tedavi primer olarak uygulanabilir.

Bunun dışında ovulasyon indüksiyonuna zayıf cevap veren olgularda doğal siklusun başarısı da araştırılmıştır. Bassil ve ark. önceki IVF sikluslarında yetersiz cevap alınan 11 kadındaki 16 doğal siklusun 13'ünde (% 81) aspirasyon yapabildiklerini, bunların da 11'inde (% 85) oosit elde edebildiklerini bildirmişlerdir (5). Yüzde 54'lük bir fertilizasyon oranını takiben 3 (siklus başına % 18) gebelik elde ettiklerini bildirmişlerdir. Bu hastaların önceki sikluslarında yetersiz cevap alındığı ve hiç gebelik elde edilemediği düşünüldüğünde bu oran oldukça kabul edilebilir bir oran olarak değerlendirilebilir.

AVANTAJ ve DEZAVANTAJLARI

Maliyet-yarar ilişkisi:

Konvansiyonel IVF ile karşılaştırıldığında doğal sikluslarda, ovulasyon indüksiyonu ilaçları kullanılmadığından, siklus başına düşen maliyet belirgin olarak azalmaktadır. Bu azalma İngiltere'de yaklaşık % 75 olarak bildirilmiştir (siklus başına doğal

(*) M. Ü. Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı, Uz. Dr.

(**) İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı, Reprodüktif Endokrinoloji Bilim Dalı, Doç. Dr.

siklustaki 400£'e karşılık uyarılmış siklusta 1.700£) (6). Ancak, siklus başına düşen canlı doğum oranları da azalmaktadır ve % 3.8 ile % 18.1 arasında değerler bildirilmiştir (7). Nargund ve ark. eşinde erkek faktörü olmayan ve adetleri düzenli olan 52 kadına uygulanan 181 doğal IVF siklus sonuçlarını bildirmişlerdir (6). Bu sikluslar sonucundaki siklus başına gebelik oranları % 13 tür (6). Ardışık 4 siklus sonunda kümülatif gebelik ve canlı doğum oranlarını sırasıyla % 46 ve % 32 olarak bildirmişlerdir (6). Uyarılmış sikluslarda ise yalnız tubal faktörü olanlarda, 4 siklus sonundaki kümülatif gebelik oranları % 44 ile % 65 arasında, canlı doğum oranları da % 34 olarak bildirilmektedir (6). Bu oranlar doğal sikluslardaki oranlara benzemektedir. Bu 4 siklusun maliyeti ise yukarıda da belirtildiği gibi doğal sikluslarda daha düşüktür. Dört siklus sonundaki gebelik başına maliyetin uyarılmış sikluslarda doğal sikluslara göre 2-4 kat daha fazla olduğu hesaplanmıştır (6).

Siklus başına gebelik oranının düşük olmasının bir sebebi siklus iptal oranının doğal sikluslarda daha fazla olmasıdır. Bunun esas sebebi prematür LH artışını önlemek için GnRH agonistlerinin kullanılmamasıdır. Yüzde 47'ye kadar iptal oranları bildirilmiştir (5). Bu olumsuzluğu ortadan kaldırmak için GnRH antagonistlerinin kullanılması önerilmiştir. Rongieres-Bertrand ve ark. tek doz setoreliks ile takip ettikleri 44 siklusun % 91'inde foliküler aspirasyonu, % 53'ünde ise transferi gerçekleştirebilmişlerdir (8). Ancak, GnRH antagonistleri FSH'da düşmeye yol açtığından Rongieres-Bertrand ve ark. setoreliksin uygulandığı gün eksojen gonadotropinleri de tedaviye eklemişlerdir (8). Bazı araştırmacılar gelişen folikül ve elde edilen oosit sayılarını ve sonucunda gebelik oranlarını arttırmak ve anovulasyonu olan hastalarda da oosit elde edebilmek için doğal sikluslara klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu eklemişlerdir (5). GnRH agonistlerinin kullanılmadığı, düşük doz gonadotropinlerin veya klomifen sitratın kullanıldığı bu tip sikluslar, ovulasyon indüksiyonu içerdiklerinden doğal siklus yerine minimal-stimulasyon protokolleri adı altında ayrıca incelenmelidir.

Over stimülasyonunun olmamasının getirdiği yararlar:

İn-vitro fertilizasyonda over stimülasyonunun uygu-

lanması ve bunun beraberinde embriyo transferine uygun embriyo sayısının artması ile çoğul gebelik ve OHSS riskleri artmaktadır. Normal toplumdaki ortalama % 1'lik çoğul doğum oranına karşılık IVF merkezlerindeki ortalama % 27'lik oran çok yüksektir (6). Çoğul gebeliklerin 3'te birinin ikizin üzeri olduğu ve bunların tıbbi, ekonomik ve sosyal sonuçları düşünüldüğünde problem daha da anlaşılmalıdır. Bu oranı azaltmak için transfer edilen embriyoların azaltılmasının sonuçlarını araştıran çalışmalar yapılmış ve yapılmaktadır. Templeton ve ark. 44.236 IVF siklusunu incelediklerinde transfer edilen embriyo sayısının artmasıyla çoğul gebelik oranının arttığını, ancak gebelik oranının artmadığını bildirmişlerdir (9). Fertilize olan oosit sayısı 4'ten fazla olan olgularda 2 veya 3 embriyo transfer etmek arasında gebelik oranı açısından fark olmadığını, ancak çoğul gebelik oranının farklı olduğunu bildirmişlerdir (9). Diğer bazı çalışmalarda da 2 embriyo transfer etmenin gebelik oranlarında az bir farka sebep olduğu bildirilmiştir (10,11). Tüm bu bulgular endometriyum reseptivitesinin hep-veya-hiç ilkesine uygun olarak çalıştığı görüşünü desteklemektedir. Bu görüşe göre reseptivite ve embriyoların implantasyon potansiyeli iyi olduğunda fazla sayıda embriyo vermek sadece çoğul gebelik oranını arttırmaktadır, bunlar yetersiz olduğunda ise fazla embriyo vermek gebelik oranını arttırmamaktadır (9). Az embriyo transfer edilen uyarılmış IVF sikluslarında gebelik oranları azaltılmadan çoğul gebelik oranları azaltılsa da gonadotropinlerle yapılan ovulasyon indüksiyonunun maliyet ve OHSS gibi diğer dezavantajları azalmamaktadır. Doğal sikluslarda ise bu gibi dezavantajların görülmemesi yanında, çoğunlukla tek embriyo transfer edilebildiğinden çoğul gebelik oranı da azaltılabilmektedir. Yukarıda da belirtildiği gibi siklus başına gebelik oranları bu sikluslarda düşük olsa da kümülatif gebelik oranlarının benzer olması transfer edilen embriyo sayısının bir olmasının gebelik oranları üzerine muhtemel negatif etkisinin çok önemli olmadığını düşündürmektedir (6). Uyarılmış sikluslar ile karşılaştırıldığında doğal sikluslarda fertilizasyon oranlarının arttığı gösterilmiş ve % 50 ile % 90 arasında değerler bildirilmiştir (5,12-14). Bu da elde edilen oosit sayısı azlığının gebelik oranına etkisini azaltmaktadır (5). Fertilizasyon oranının artması doğal siklustaki doğal folikül gelişimine bağlanmaktadır (5).

Bazen hayatı tehdit edecek sonuçları olabilen OHSS ise diğer önemli bir risktir. Over stimülasyonu kadınların % 5'inde OHSS'na yol açmaktadır (15). Bazı yayınlarda ovulasyon indüksiyonunun over ve meme kanser risklerini arttırdığı şeklinde görüş bildirilmesi de doğal siklusun önemini daha da arttırmaktadır (16,17). Bütün bunlara ek olarak, over stimülasyonunun endometriyum reseptivitesini ve implantasyonu bozduğunun ve ovulasyon indüksiyonu uygulanan sikluslarda embriyolardaki kromozom bozukluklarının arttığı bildirilmesi gelecekte doğal siklusun daha çok tercih edilmesine sebep olabilecektir (18-21).

Monitörizasyondaki ve folikül aspirasyonundaki farklılıklar:

Doğal sikluslarda ovulasyonu indüklemek için endojen LH artışından yararlanabileceği gibi eksojen hCG de kullanılabilir (5,6,22). HCG uygulaması ile doğal sikluslarda karşılaştırılan iki önemli belirsizlik ortadan kaldırılmış olur; folikül yeterli ve gerekli oranda LH-benzeri etki ile karşılaştır ve folikül aspirasyon zamanı ayarlanabilir. LH artışının başlangıcını doğru belirlemek yerine, hCG zamanına karar vermek yeterli olur. Siklus takibinde iki önemli unsur vardır; folikül olgunlaşmasının doğru belirlenmesi ve LH artışının tespiti. LH artışını belirlemek için serum veya idrar örnekleri kullanılabilir. Serum ölçümleri daha kesin olmasına rağmen LH pulsatilesinden dolayı önemi azalmaktadır. Bunun için seri ölçümler LH artışının daha doğru olarak tanınmasına yardım eder. Doğal sikluslardaki hCG uygulaması, uyarılmış sikluslardaki gibi, uygulamadan 12-16 saat önceki ultrasonografi bulgularına ve serum öst-radiol ölçümlerine göre yapılmalıdır.

Genellikle tek folikül gelişeceğinden folikül aspirasyonu kısa ve nispeten ağrısız olarak yapılabilir. Doğal siklusuyla hastanın alacağı anestezi dozu azalır. Hasta tercih ederse intravenöz analjezi yerine oral analjezi veya lokal anesteziyle de işlem yapılabilir (23).

Doğal siklusun bir dezavantajı analog kullanılan sikluslardaki gibi folikül aspirasyon gününün ayarlanamamasıdır. Hastanın çekeceği sıkıntı, stres ve endişenin ise daha az olması unutulmaması gereken faktörlerdendir.

Sonuç olarak, basit ve ucuz olan bu doğal IVF protokolleri seçilmiş hastalarda kabul edilebilir gebelik oranlarına ulaşabilmektedir. Hastanın maddi ve manevi yükünü azaltan bu yöntem, günümüzde, özellikle Avrupa ülkelerinde daha sık uygulanmaktadır. Gelecekte de ovulatuar kadınlarda doğal siklusların, anovulatuarlar da ise minimal stimülasyon protokollerinin daha sık kullanılacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Steptoe PC, Edwards RG: Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet* 1:880-2, 1976.
2. Steptoe PC, Edwards RG: Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 2:366, 1978.
3. Branigan EF, Estes MA: Minimal stimulation IVF using clomiphene citrate and oral contraceptive pill pretreatment for LH suppression. *Fertil Steril* 73:587-90, 2000.
4. Paulson RJ, Sauer MV, Francis MM, Macaso TM, Lobo RA: Factors affecting pregnancy success of human in-vitro fertilization in unstimulated cycles. *Hum Reprod* 9:1571-5, 1994.
5. Bassil S, Godin PA, Donnez J: Outcome of in-vitro fertilization through natural cycles in poor responders. *Hum Reprod* 14:1262-5, 1999.
6. Nargund G, Waterstone J, Bland J, Philips Z, Parsons J, Campbell S: Cumulative conception and live birth rates in natural (unstimulated) IVF cycles. *Hum Reprod* 16:259-62, 2001.
7. Daya S, Gunby J, Hughes EG, Collins JA, Sagie MA, YoungLai EV: Natural cycles for in-vitro fertilization: cost-effectiveness analysis and factors influencing outcome. *Hum Reprod* 10:1719-24, 1995.
8. Rongieres-Bertrand C, Olivennes F, Righini C, Fanchin R, Taieb J, Hamamah S, Bouchard P, Frydman R: Revival of the natural cycles in in-vitro fertilization with the use of a new gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix): a pilot study with minimal stimulation. *Hum Reprod* 14:683-8, 1999.
9. Templeton A, Morris JK: Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization. *N Engl J Med* 339:573-7, 1998.
10. Stassen C, Janssenswillen C, Van den Abbeel E, Devroey P, Van Steirteghem AC: Avoidance of triplet pregnancies by elective transfer of two good quality embryos. *Hum Reprod* 8:1650-3, 1993.
11. Tasdemir M, Tasdemir I, Kodama H, Fukuda J, Tanaka T: Two instead of three embryo transfer in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 10:2155-8, 1995.
12. Zayed F, Lenton EA, Cooke ID: Natural cycle in-vitro fertilization in couples with unexplained infertility: impact of various factors on outcome. *Hum Reprod* 12:2402-7, 1997.
13. Foulot H, Ranoux C, Dubuisson JB, Rambaud D, Aubriot FX, Poirot C: In vitro fertilization without ovarian stimulation: a simplified protocol applied in 80 cycles. *Fertil Steril* 52:617-21, 1989.
14. Ramsewak SS, Cooke ID, Li TC, Kumar A, Monks NJ, Lenton EA: Are factors that influence oocyte fertilization also predictive? An assessment of 148 cycles of in vitro fertilization without gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 54:470-4, 1990.
15. Beerendonk CC, van Dop PA, Braat DD, Merkus JM: Ovarian hyperstimulation syndrome: facts and fallacies. *Obstet Gynecol Surv* 53:439-49, 1998.
16. Bristow RE, Karlan BY: Ovulation induction, infertility, and ovarian cancer risk. *Fertil Steril* 66:499-507, 1996.
17. Venn A, Watson L, Lumley J, Giles G, King C, Heal D: Breast and ovarian cancer incidence after infertility and in vitro fertilisation. *Lancet* 346:995-1000, 1995.
18. Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA: Embryo implantation after human in vitro fertilization: importance of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 53:870-4, 1990.
19. Ertzeid G, Storeng R: The impact of ovarian stimulation on implantation and fetal development in mice. *Hum Reprod* 16:221-5, 2001.
20. Eibling L, Colot M: Abnormal development and transport and increased sister-chromatid exchange in preimplantation

embryos following superovulation in mice. *Mutat Res* 147:189-95, 1985.

21. Lockett DC, Mukherjee AB: Embryonic characteristics in superovulated mouse strains. Comparative analyses of the incidence of chromosomal aberrations, morphological malformations, and mortality of embryos from two strains of superovulated mice. *J Hered* 77:39-42, 1986.

22. Kumar A, Benny P, Lenton EA, Cooke ID: Retrograde tubal embryo transfer in natural cycle in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 12:484-6, 1997.

23. Ingerslev HJ, Hojgaard A, Hindkjaer J, Kesmodel U: A randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate. *Hum Reprod* 16:696-702, 2001.

MATERNAL-FETAL TIP PERİNATOLOJİ 2002

*17-20 Nisan 2002
İstanbul*

<http://www.mfm-p.org>