

TEKRARLAYAN TÜP BEBEK BAŞARISIZLIĞI:

Üç veya üzerinde (bazı tanımlara göre iki ve üzerinde) başarısız tüp bebek tedavisi geçirilmesidir. Çiftler için oldukça stresli bir durumdur ve birçok çift bu nedenle tedaviyi bırakır. Bilimsel ve deneyimli bir ekip tarafından değerlendirilerek öncelikle neden başarısız olunuyor neden eğer saptanabiliyorsa saptanması ve çiftlerin bu konuda rahatlatılması gerekir.

Tüp bebek tedavisinde başarılı olunabilmesi embriyo kalitesine ve rahmin gebeliği kabul edebilme potansiyeline bağlıdır. Bazı durumlarda kaliteli embriyo transferine rağmen de başarı elde edilemeyebilir.

Gelişen embriyo kalitesinin tüm tüp bebek denemelerinde kötü olması durumunda yapılabilecek şeyler son derece kısıtlıdır. Bu çiftlere herhangi bir kromozom anomalisinin varlığı açısından genetik inceleme yapılması önerilebilir. Bazen çiftlerden birinde dengeli translokasyon adı verilen kromozom bozukluklarına rastlanabilir. Dengeli translokasyon durumunda oluşan embriyoların birçoğu kromozomal bozukluk açısından anormal veya taşıyıcı olacaktır. Bu nedenle bu hastalarda eğer yumurtalık kapasitesi iyi ve fazla sayıda embriyo elde edilmiş ise Preimplantasyon Genetik Tanı (PGD) önerilmelidir.

Tekrarlayan kötü embriyo kalitesine rağmen kromozom anomalisi açısından araştırıldığında genetik herhangi bir problemi olmayan çiftlerde ise çeşitli yöntemler denenmiş ancak bunların etkinliği ve/veya güvenilirliği hakkında yeterli veri sağlanamamıştır. Kötü embriyo kalitesi genellikle yumurtalara, çok nadiren sperm kalitesizliğine bağlıdır. Ancak azospermi tespit edilen erkeklerde cerrahi tekniklerle testislerden alınan olgunlaşmamış (spermatid) spermiler ile yumurtalar döllendiğinde embriyo kalitesi düşük olabilir. Donör yumurta veya sperm ile tüp bebek tedavisi denediğinde bu çiftlerde gebelik oranları yüksek olacaktır, ancak ülkemizde donör yumurta veya sperm ile tüp bebek tedavi uygulaması yasal değildir. Bunun dışında sitoplazma transferi, ko-kültür, embriyo yapıştırıcı (embriyo glue) ve destekli yuvalama teknikleri de uygulanabilmektedir.

Tekrarlayan iyi kalitede embriyo transferlerine rağmen gebelik sağlanamayan

çiftlerde ise rahim açısından araştırmaların yapılması gerekecektir. Embriyoların tutunacağı rahim içi zarında (endometrium) ultrasonografi ve rahim filmi (HSG) ile tespit edilemeyen patolojilerin varlığının değerlendirilmesi amacı ile histeroskopi uygulanması önerilmelidir. Histeroskopi vajinadan rahim içine ilerletilen ışıklı özel kamera yardımı ile rahim iinin görüntülenmesini sağlayan bir cerrahidir. Histeroskopide daha önceki görüntüleme yöntemleri ile tespit edilememiş miyom, polip veya yapışıklıklar görülerek tedavi edilebilirler.

Tüp bebek tedavilerinde embriyo transferi sırasında zorluk yaşanan ve zor embriyo transferleri nedeniyle rahim içi zarının (endometrium) travmaya uğradığı durumlarda hamilelik oranlarını düşecektir. Embriyo transferlerinde her seferinde zorluk yaşanan hastalarda rahim ağzının genişletilmesi veya histeroskopi ile rahim ağrının tıraşlaması uygulanabilmektedir.

Daha önce yapılan değerlendirmelerinde tüplerinin içinde sıvı birikmiş (hidrosalpinks) hastaların tüp bebek tedavilerinin başarısız olması durumunda ikinci bir tüp bebek tedavisinden önce tüplerinin çıkarılması gerekmektedir. Hidrosalpinks tespit edilen tüpler laparoskopi tekniğiyle çıkarılmalıdır. Ancak cerrahi sırasında çok dikkatli davranılmalı, tüpler çıkarılırken yumurtalıkları besleyen damarlara zarar verilmemelidir. Eğer bu damarlar zarar göreceğ olursa yumurtalıkların beslenmesi bozulur ve hastanın yumurtlama kapasitesi azalır.

İyi kalitede embriyolar elde edilen ve tekrarlayan tüp bebek tedavi başarısızlığı yaşanan hastalarda eğer embriyo transferleri her denemede ikinci ya da üçüncü günlerde uygulanmış ise yeni denemede gecikmiş bir embriyo transferinin (blastokist transferi) denenmesi yararlı olabilir. Blastokist transferlerinde embriyoların rahimde tutunma oranları daha yüksektir, ancak embriyolar beşinci güne kadar laboratuvar şartlarında canlı kalamama riski de yüksektir. Bu nedenle blastokist transferi ya çok sayıda embriyo varlığında ya da tekrarlayan başarısızlık durumlarında tercih edilmektedir.

Tekrarlayan tüp bebek tedavisinde kullanılan bazı teknikler şunlardır:

Assisted Hatching (embriyo zarının tıraşlanması, inceltilmesi ya da delinmesi):

İyi kalitede embriyo transferlerine rağmen tekrarlayan denemelerde gebelik elde edilemeyen, rahim içi zarına (endometrium) tutunma bozukluğu (implantasyon başarısızlığı) olan hastalarda kullanılan diğer bir yöntem de assisted hatching'tir. Laboratuvar şartlarında hızla bölünen hücrelerden oluşan embriyolar "zona pellucida" adı verilen ince bir zar ile çevrilidirler. Embriyoların rahim içi zarına (endometrium) tutunabilmesi için bu zarın eriyerek kaybolması gerekir. Assisted hatching olarak adlandırılan bu işlemden mekanik, kimyasal yöntemlerle veya lazer kullanılarak zona pellucida tabakası eritilerek veya inceltilerek embriyoların rahim içi zarına tutunması sağlanmaya çalışılır. Bazı bilimsel çalışmalarda özellikle dondurulmuş embriyoların çözülmesinden sonra uygulanan tedavilerde, çözülen embriyolarda bu zarının kalınlaşması ile tutunmasını zorlaştırdığını vurgulanmaktadır. 35 yaş üzerinde, iyi kalitedeki embriyolara rağmen gebelik elde edilemeyen çiftlerde ve dondurulmuş embriyolarla yapılan transferler öncesinde bu tekniğin uygulanması önerilmektedir.

Blastosist transferi: İleri evre embriyo yumurta toplama gününe göre 5. Yada 6. Gün blastosist aşamasına gelir. Seçilmiş vakalarda rutin 2. Yada 3. Gün embriyo transferi yerine blastosist transferi yapılabilir. Uygulanabilmesi için belli kriterlerin tutturulması gereklidir ve her vaka için doğru seçim değildir. Endikasyonu olan vakalarda ileri evre transferi bir bakımdan embriyo seçimine olanak sağladığı için gebelik oranını artırırken çoğul gebelik oranını düşürür.

PGT (Preimplantasyon Genetik Tanı): Tüp bebek tedavisinde transfer edilecek embriyoların genetik olarak normal olup olmadığının incelenebilmektedir. Preimplantasyon genetik tanı (PGT) adı verilen bu teknikte embriyolar rahime transfer edilmeden önce kromozomlar yönünden incelenmektedir. Preimplantasyon genetik tanının amacı kromozomal anomallikler açısından en az riskli olan embriyoların seçiminin sağlanmasıdır. İleri yaşa sahip kadınlarda, daha önce tekrarlayan başarısız tüp bebek denemesi olanlarda ve geçmişinde Down Sendrom gibi genetik bozukluk tespit edilen hamilelik hikayesi olan kadınlarda PGT uygulanmaktadır. Ayrıca şiddetli sperm faktörü olan ve genetik hastalık riski taşıyan çiftlerde de sağlıklı gebelik elde edilmesi amacıyla preimplantasyon genetik tanı uygulanmaktadır.

Embriyolar ilk günün sonunda iki çekirdekli hal alırlar, hızlıca bölünerek hücre

sayısını (blastomer) arttırırlar. Beşinci gün sonunda hücre sayıları artan embriyoların içinde sıvı dolu boşluklar oluşmaktadır. Genetik hastalıkların tanımlanması ve genetik açıdan normal embriyonun seçimi amacıyla embriyo gelişiminin üçüncü veya beşinci günlerinde uygulanan biyopsi işlemi ile alınan embriyo hücreleri PCR yöntemi ile analiz edilirler. PCR yöntemi alınan her bir hücredeki DNA materyalinin başarılı bir şekilde çoğaltılmasını sağlar. Üçüncü günde embriyolar sadece 6–8 hücre (blastomer) içerirler ve bu erken dönem embriyolarından sadece bir hücre alınarak PCR işlemi uygulanabilir. Beşinci günde blastokist aşamasındaki embriyolardan daha fazla sayıda hücre alınacağı için PCR yöntemi ile daha güvenilir sonuçlar elde edilebilmektedir.

Embriyo Glue (embriyo yapıştırıcısı): Embriyo glue embriyoların transferi esnasında kullanılan içinde "hyaluronan" adı verilen madde içeren bir kültür ortamıdır. Hyaluronan içeren kültür sıvısının hücreler arası bağlantıyı güçlendirdiği ve yeni damar oluşumunu sağladığı düşünülerek transfer sonrası embriyonun rahimiçi zarına (endometrium) tutunma oranını artırdığı iddia edilmektedir. Ancak halen embriyo glue kullanımının, rutin tüp bebek uygulamalarında hamilelik şansını artırdığını gösteren yeterli sayıda bilimsel kanıt yoktur.

Ko-Kültür: Tüp bebek tedavisinde kullanılan en tartışmalı tekniklerden birisi de kültür ortamında embriyolarının gelişimini desteklemek üzere "besleyici hücreler" in kullanımınıdır. Kullanılan besleyici hücrelerin türleri laboratuvarlar arası farklılıklar göstermektedir. r. Ko-kültürlerin (besleyici hücrelerin) kullanımı ile embriyo kalitesinin arttırıldığı bazı bilimsel yayınlarda rapor edilmiştir. Ancak literatürde embriyo kalitesinde ve hamilelik oranlarında herhangi bir artış olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Genel olarak ko-kültür rutin kullanımının tüp bebek tedavisi başarı oranlarını yükselttiği şimdilik ispatlanmış değildir.

Ko-kültür yönteminde tüp bebek tedavisine başlamadan önceki ay rahim içi zarından alınan küçük bir parça (endometrial biopsi) yapay olarak çoğaltılır. Ardından geliştirilen embriyolar bu hücre tabakasının üzerine