

GÜNDEMDEKİ TARTIŞMA KONUSU: PREİMLANTASYON ANÖPLOİDİ TARAMASI

Kayhan YAKIN, Bülent URMAN

Vehbi Koç Vakfı Amerikan Hastanesi

ÖZET

Preimplantasyon anöploidi taraması, implantasyonu attırmak ve gebelik kaybı riskini azaltmak beklentisi ile infertil çiftlere sunulan bir tekniktir. Uzun yıllardır yaygın olarak kullanılmasına rağmen, dayandığı bilimsel verinin zayıflığı her zaman bir endişe kaynağı olmuştur. Yeni gelişmeler ve yayınlanan birinci düzey kanıt niteliğini taşıyan çalışmalar, bugüne kadar sahip olduğumuz bilgiler ile çelişir niteliktedir. Bu yeni bilgiler ışığında konuya yaklaşımımızı tekrar değerlendirmek ve klinik pratiğimizde değişikliğe gidip gitmemek konusunda bir ortak duruş belirlemek fayda olacaktır.

Anahtar kelimeler: anöploidi taraması, embriyo biopsisi, preimplantasyon genetik tarama, preimplantasyon genetik tanı

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2008; Cilt: 6 Sayı: 1 Sayfa: 19- 26

SUMMARY

HOT TOPIC: PREIMPLANTATION ANEUPLOIDY SCREENING

Preimplantation genetic screening (PGS) is a technique that has been introduced into clinical practice to screen and eliminate aneuploid embryos form transfer with the intention to improve implantation rates and decrease pregnancy wastage. Although practiced widely throughout the world the PGS unfortunately has been adopted without being subjected to rigorous scientific validation. Data from recent prospective randomized trials have shed doubt on the efficacy of the procedure when used in women with advanced age, one of the target populations for PGS. Other purported indications for the application of this complicated technique such as recurrent implantation failure and recurrent spontaneous abortion have not been subjected to randomized controlled trials. For the best interest of patients, we feel it is timely for a debate regarding the efficacy and safety of PGS.

Key words: aneuploidy screening, embryo biopsy, preimplantation genetic screening, preimplantation genetic diagnosis

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2008; Vol: 6 Issue: 1 Pages: 19- 26

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Kayhan Yakın. Güzelbahçe sok. no. 20, Nişantaşı, 34365 İstanbul

Tel.: (0212) 311 20 00

e-posta: kayhan@amerikanhastanesi.org

Alındığı tarih: 21.08.2008, revizyon sonrası alınma: 22.12.2008, kabul tarihi: 27.12.2008

PREİMLANTASYON ANÖPLOİDİ TARAMASI

Preimplantasyon anöploidi taraması konusunda ilgi çekici gelişmelerle karşı karşıyayız. Üreme sağlığı dalında yayınlanan dergilerde gündemin ilk sırasına oturan, yoğun bilgi akışı ve tartışmaların sürdüğü bu konuda genel bir değerlendirme yapma ve sonuçlar çıkarma zamanının geldiği görünmektedir. Tartışmaları tetikleyen olayın 2007 sonunda Mastenbroek ve arkadaşlarının New England Journal of Medicine dergisinde yayınladıkları çalışma olduğunu görmekteyiz⁽¹⁾. Çalışma, uzun yıllardır preimplantasyon anöploidi taramasının (Preimplantation genetic screening, PGS) etkinliği ve güvenilirliği konusunda yaşadığımız belirsizliği, tereddütlerimizi tekrar alevlendiren bir tartışmayı başlatmıştır. Aslında on yılı aşkın süredir yaygın şekilde uyguladığımız PGS'nin altında yeterli tıbbi kanıt bulunmaması, 2005 yılına kadar sadece ikinci veya üçüncü düzey kanıt niteliğindeki verilere dayalı bir uygulamaya tüm dünya gibi bizim de dahil olmamız ilgi uyandırıcıdır. Yeni yayınlanan ve birinci düzey kanıt niteliğinde sonuçlar sunan çalışmalar, teoride çok mantıklı görünen ancak uygulamadaki başarısı tartışmalı olan bu uygulama ile ilgili çok farklı sonuçlar ortaya koymakta ve beklentilerimizin ümit ettiğimiz oranda karşılanmadığını göstermektedir⁽²⁻⁶⁾.

Tartışmaları başlatan bu çalışmada Mastenbroek ve arkadaşları randomize kontrollü bir karşılaştırma yaptıklarında, ileri maternal yaş olguları için PGS uygulamasının klinik sonuçları olumlu yönde attırmadığını, aksine olumsuz yönde etkilediğini göstermişlerdir. Ardından, PGS uygulamasına öncülük eden ve bu konuda geniş tecrübeye sahip merkezlerden gelen eleştiriler bu raporu takip etmiştir^(1,7-9). Aslında bu çalışma, PGS'nin beklendiği şekilde başarılı olmadığını iddia eden ilk çalışma değildir. Bu konuda yayınlanan ilk randomize kontrollü çalışmada (Randomized controlled trial: RCT) Staessen ve arkadaşları ileri maternal yaş olgularında PGS uygulamasının başarıyı arttırmadığını göstermişlerdir⁽¹⁰⁾. Belçika ekibinin bu çalışması da aynı gruplar tarafından benzer şekilde eleştirilmiştir⁽¹¹⁾. Her iki çalışmaya yöneltilen eleştiriler özellikle kötü embriyo biopsi tekniği, çift blastomer biopsisi sonucu oluşan embriyo hasarı, suboptimal FISH tekniği ve yetersiz embriyo kültürü / laboratuvar şartları gibi faktörlerde odaklanmaktadır.

2008 yılı içerisinde farklı gruplar tarafından yeni çalışmalar yayınlanmıştır. Bu yayınların hepsi PGS uygulamasının klinik sonuçlar üzerine olumlu bir etkisi olmadığını iddia etmektedir. Son on yıl içerisinde PGS ile ilgili sadece olumlu yönde sonuç veren yayınlar görmüş olmamız ne kadar ilginçse, son dönemde ardi ardına olumsuz yönde sonuç bildiren yayınlar görüyor olmamız o derece ilginçtir.

PREİMLANTASYON GENETİK TANI (PGD)- PREİMLANTASYON ANÖPLOİDİ TARAMASI (PGS) FARKI

Embriyonun preimplantasyon döneminde incelenmesi üreme sağlığı ve üreme genetiği dalında büyük bir gelişme olarak kabul edilmektedir. Annede veya babada tanımlanmış tek gen hastalıkları, cinsiyete bağlı geçiş gösteren genetik hastalıklar, yapısal veya sayısal kromozom anomalileri, preimplantasyon döneminde embriyoda tanımlanabilmektedir. Günümüzde yüzden fazla farklı tek gen hastalığında PGD uygulaması yapılabildiğini görmekteyiz. Bu uygulamalar preimplantasyon genetik tanı (preimplantation genetic diagnosis: PGD) olarak adlandırılmaktadır. ESHRE PGD konsorsiyumu 1999 - 2004 yılları arasında bu endikasyonlara bağlı 4000'den fazla PGD siklusu yapıldığını bildirmektedir⁽¹²⁾.

PGD olarak başlayan bu uygulamalar zaman içerisinde yardımcı üreme tekniklerinde (YÜT) başarıyı artırma ümidi ile preimplantasyon anöploidi taraması şekline dönüştürülmüştür. Bu adaptasyon aslında mantıklı bir teoriye dayanmaktadır. YÜT'de başarıyı kısıtlayan en önemli faktör implantasyon oranlarının kısıtlı olmasıdır. İmplantasyonda en önemli faktörlerden birisinin YÜT'de elde edilen embriyolarda anöploidi oranının yüksekliği olduğuna inanılmaktadır. Keza ileri maternal yaş olgularında implantasyon ve klinik gebelik oranlarının düşük olmasındaki en önemli faktör oosit kaynaklı anöploidilerdir. Dolayısıyla embriyoların anöploidi açısından taranması ve öploid embriyoların seçilerek transfer edilmesi klinik sonuçlarda olumlu bir etkiye yol açabilir. Bu teori üzerine uygulamaya geçen PGS tüm dünyada çok yaygın bir kullanım alanı bulmuş, implantasyonu artırıcı veya implantasyon başarısızlığının önüne geçecek bir yöntem olarak kabul edilmiştir.

Anöploidi açısından risk taşıyan çiftlerde gerçekleştirilen YÜT uygulamalarında PGS'dan beklentimiz şu şekilde sıralanabilir⁽¹³⁾.

1. implantasyon ve canlı doğum oranlarını arttırması
2. spontan gebelik kaybını azaltması
3. trizomik gebelik oranını azaltması
4. çoğul gebelik oranlarını azaltması

Anöploidi açısından risk taşıdığı ve PGS endikasyonu taşıdığına inanılan hasta grupları şu şekilde sıralanmaktadır:

1. ileri maternal yaş
2. tekrarlayan erken gebelik kayıpları
3. tekrarlayan implantasyon başarısızlıkları
4. şiddetli erkek infertilitesi

Bunlara ek olarak bazı raporlarda anomalili gebelik hikayesi, kötü embriyo kalitesi ve anormal gamet morfolojisi de PGS endikasyonu olarak belirtilmektedir⁽³⁾.

PGS HAKKINDAKİ MEVCUT VERİLER

A) 2. ve 3. düzey kanıt niteliğindeki sonuçlar

Literatürde mevcut PGS konulu datanın ağırlığını retrospektif kohort analizleri (2. düzey kanıt) veya olgu serileri (3. düzey kanıt) oluşturmaktadır. Raporların çoğu yazarların seçilmiş hasta grupları ile ilgili kendi tecrübelerini aktardıkları gözlemsel çalışmalardır. Bu raporlarda vurgulanan noktalar şu şekilde sıralanabilir:

1. ileri maternal yaş, tekrarlayan erken gebelik kayıpları ve tekrarlayan implantasyon başarısızlıkları gibi risk faktörlerine sahip olgularda elde edilen embriyolarda anöploidi oranı daha yüksektir^(14,30).
2. anöploidi oranı, tarama için kullanılan FISH problemlerinin sayısı ile paralel olarak artmaktadır^(31,32).
3. embriyo morfolojisi ve gelişimi, embriyonun genetik yapısı ile anlamlı ilişki göstermektedir^(33,34).
4. embriyo morfolojisi veya blastokist kültürü anöploid embriyoları tamamen elimine edememektedir^(33,35,36).

Karşılaştırmalı çalışmaların çoğu retrospektif, randomize olmayan veya uygun olmayan kontrol grupları (matched hasta grupları, teorik modeller, matematiksel risk hesaplamaları, daha önceki gebelikler, cinsiyet seçimi olguları gibi) ile karşılaştırılan çalışmalardır. Bu çalışmaların çoğu PGS'nın başarılı

olduğunu vurgulayan belirli gruplar tarafından yayınlanmakta, buna karşın karşı görüş bildiren çok az sayıda çalışma görülmektedir. Keza negatif sonuçlu yazıların yayınlanmasını güçleştiren bir "publication bias" olasılığı da her zaman akılda tutulması bir faktör olmalıdır.

B) 1. düzey kanıt niteliğindeki sonuçlar

İlk yayınlanan RCT'da 400 olguya ait 289 follikül aspirasyonu değerlendirilmiştir⁽¹⁰⁾. PGS grubunda çift blastomer biopsisini takiben 7 FISH probu ile (13, 16, 18, 21, 22, X ve Y) anöploidi taraması yapılmıştır. Implantasyon (PGS grubunda %17,1'e karşın kontrol grubunda %11,5) veya klinik gebelik oranlarında (PGS grubunda %16,5'e karşın kontrol grubunda %10,4) kontrol grubuna göre anlamlı bir artış saptanmamıştır. Bu çalışmanın ardından yayınlanan eleştirilerde PGS grubunda beklenen başarı elde edilmiyor gibi görünmüş olması, kontrol grubunda daha fazla sayıda embriyo transfer edilmesine ve çift blastomer biopsisine bağlı olası embriyo hasarına bağlanmıştır⁽¹¹⁾.

İkinci çalışmada 35 yaş üzeri, embriyo kültürünün üçüncü gününde en az beş adet iyi kalitede embriyoya sahip olan 39 hasta değerlendirilmiş, 21 hasta PGS grubuna, 18'i ise kontrol grubuna randomize edilmiştir⁽³⁷⁾. Kısıtlı sayıda bir hasta grubu ile yapılmış olan bu çalışma sonucunda, nispeten iyi prognozlu hasta grubunda PGS ile implantasyon veya klinik gebelik oranlarında bir artış elde edilemediği gösterilmiştir. Ancak bu çalışma sadece bir sunum düzeyinde kalmış, hakemli bir dergide yayınlanmamıştır.

Üçüncü çalışmada, daha önce bir tedavi başarısızlığı öyküsü olmayan 408 ileri maternal yaş olgusu PGS ve kontrol gruplarına randomize edilmiş, her iki grupta da embriyo kültürünün 4. gününde en fazla iki adet embriyo transferi yapılmıştır⁽¹⁾. PGS grubunda tek blastomer biopsisi sonrasında 8 FISH probu ile (1, 13, 16, 17, 18, 21, X ve Y) anöploidi taraması gerçekleştirilmiştir. Hiç öploid embriyo saptanmayan olgularda, teşhis konulamayan embriyolar transfer edilmiştir. Toplamda 434 PGS ve 402 kontrol grubu olgusunun sonuçları karşılaştırılmıştır. PGS grubunda kümülatif devam eden gebelik ve canlı doğum oranlarının, kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (kümülatif devam eden gebelik oranları %25'e karşın %37, canlı doğum oranları %24'e karşı %35). Bu çalışma, yetersiz FISH probu

seçimi, muhtemel biopsiye bağlı embriyo hasarı, biopsi yapılan embriyo sayısının azlığı ve teşhis konulamayan embriyo sayısının fazlalığı nedeni ile eleştirilmektedir⁽⁷⁻⁹⁾. Çalışmayı yapan grup, ellerindeki mevcut veri üzerinde yaptıkları yeni bir analizde PGS etkisinin ilerleyen kadın yaşı, geçirilmiş gebelik kaybı hikayesi, semen kalitesi, FSH dozu ve iyi kalitede embriyo sayısı gibi faktörlere göre bir değişiklik sergilemediğini, hiçbir grupta klinik sonuçları olumlu yönde etkilemediğini göstermişlerdir⁽³⁸⁾.

Dördüncü RCT, PGS ve kontrol gruplarına randomize edilen 53 blastokist transferini değerlendiren bir interim analizdir. Çalışmada genç ve iyi prognozlu hastalarda PGS grubunda gebelik (%50 - %32), implantasyon (%25,4 - %20) ve canlı doğum (%39,3 - %29,2) oranlarında, istatistiksel olarak anlamlı dereceye ulaşmayan bir artış olduğu gözlenmiştir⁽³⁹⁾.

Beşinci çalışmada, 38 yaşından genç hasta grubunda PGS uygulaması yapılan ve yapılmayan tek blastokist transferleri karşılaştırılmıştır⁽⁴⁰⁾. PGS grubunda (55 olgu) trofektoderm biopsisini takiben 5 FISH probu çalışılmıştır (13,18,21, X ve Y). Kontrol grubunda ise (46 olgu) sadece hatching uygulanmıştır. Teorik beklentinin aksine PGS uygulaması tek embriyo transferi başarısını arttırmamıştır. Gebelik oranları açısından PGS ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemektedir (sırasıyla %45,5 ve %60,9 p=0,16). Ayrıca PGS gebelik kaybı riskini de azaltmamıştır, keza canlı doğum oranları PGS grubunda kontrol grubundan daha düşük olarak gözlenmiştir (sırasıyla %35,7 ve %58,7 p=0,03). İlginç olan bir diğer nokta, uygun şartları taşımalarına rağmen çalışmaya onay vermeyen ve hiç bir zona manipülasyonu yapılmadan tek blastokist transferi yapılan 554 olguda canlı doğum oranlarının PGS grubundan daha yüksek olmasıdır (sırasıyla %48,9 ve %35,7), ancak bu fark istatistiksel olarak anlam taşımamaktadır.

En son yayınlanan RCT'da ileri maternal yaş grubunda yer alan 56 PGS ve 53 kontrol grubu olgusunun sonuçları karşılaştırılmıştır⁽⁴¹⁾. PGS grubunda tek blastomer biopsisi sonrasında 7 FISH probu ile (13, 16, 18, 21, 22, X ve Y) anöploidi taraması gerçekleştirilmiş ve 4. günde embriyo transferi yapılmıştır. Kontrol grubunda ise 3. gün transferi gerçekleştirilmiştir. Klinik gebelik oranının PGS grubunda anlamlı olarak düşük (PGS grubunda %8,9 kontrol grubunda %24,5) olduğunun gözlenmesi üzerine 320 olgu üzerine planlanan çalışma erken olarak

sonlandırılmıştır.

Hasta seçim kriterleri, çalışma dizaynı, FISH tekniği ve embriyo transfer politikasındaki farklılıklar nedeni ile çalışmaların birarada değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. Bu durum çalışmaları, PGS taraftarı grupların olumsuz sonuçları açıklamak için öne sürdükleri kötü embriyo biopsi tekniği, suboptimal kültür şartları, suboptimal FISH tekniği ve biopsi yapılan embriyolar için uygun olmayacak şekilde yapılan transfer tekniği gibi eleştirilere açık hale getirmektedir. Suboptimal teknikler nedeni ile uygulamanın etkinliği olduğundan düşük görünüyebilir⁽⁴²⁾. Ne var ki teknik noktalar ile ilgili karşılaştırmalı randomize çalışmalar bulunmamaktadır. Oysa tekniğin tüm dünya laboratuvarlarında standardize ve optimize edilmesi gerekmektedir. Teknik standardizasyon gerçekleştirilmediği sürece çok iyi dizayn edilmiş RCT sonuçlarının bile yorumlanması tartışılabilir⁽⁴³⁾.

PGS uygulamasında teşhis konulamayan embriyo oranı da oldukça büyük önem taşımaktadır. Mastenbroeck grubunun çalışmasında teşhis konulamayan embriyoların oranı tüm diğer serilerden daha yüksektir (%20'ye karşın ESHRE raporunda %14)⁽¹⁾. Teşhis eksikliği ve hataları PGS etkinliğini kaçınılmaz olarak etkileyecektir. Colls ve ark'nın önerdikleri teşhis konulamayan embriyoların tekrar değerlendirilmesine imkan tanıyan teknik bu konuda çözüme yardımcı olabileceği görülmektedir⁽⁴⁴⁾.

Diğer önemli bir konu, embriyonun biopsinin olası zararlarıdır. Birden fazla blastomerin uzaklaştırılmasının embriyoya ciddi bir hasar verdiği düşünülmektedir^(11,45). Ancak bu konudaki görüşler çelişkilidir⁽⁴⁶⁾. Goossens ve ark'nın çalışmasında çift blastomer biopsisi sonrasında blastokist gelişim oranlarının azaldığı, ancak implantasyon ve canlı doğum oranlarının ise etkilenmediği gösterilmiştir⁽⁴⁷⁾.

PGS KİMDE FAYDALI OLABİLİR

İlerleyen maternal yaş ile birlikte embriyolarda kromozomal anomali oranı artmaktadır^(13,29,31,33). Oosit ve embriyo morfolojisi, klivaj patterni veya blastokist gelişimi bu olgularda kromozomal anomaliye sahip embriyoları tamamen elimine edemediğine göre, elimizdeki en etkin yöntemin PGS olduğunu kabul etmeliyiz^(22,36,48). Bu özellikleri dolayısıyla ileri

maternal yaş hasta grubunun PGS için en ideal aday olduğu düşünülebilir. Retrospektif olgu serileri ve deskriptif raporlar PGS ile gebelik ve implantasyon oranlarında artış, trizomik gebelik oranlarında ise azalma bildirmektedir⁽²³⁾. Ancak RCT'lar bu sonuçları desteklememektedir. Munne ve ark'nın çalışmasında bu grupta PGS klinik sonuçlarda bir iyileşme elde edilebilmesi için çiftin en az 8 fertilize oosite sahip olması ve daha önce başarısız bir tedavi hikayesi olmaması gerektiği gözlenmiştir⁽²¹⁾. Muhtemelen ileri yaşa rağmen over rezervi çok iyi korunmuş olgularda PGS embriyo seçiminde bir avantaj sağlayarak klinik sonuçlarda bir iyileşme yaratabilmektedir. Ancak ileri yaş grubundaki hastaların kaçında bu derece iyi over yanıtı alabildiğimizi tartışmak gerekir.

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (TİB) multifaktörial bir etyolojiye sahip komplike bir tabloyu tanımlamaktadır^(49,50). TİB etyolojisinde embriyo gelişim kusurları (genetik anomaliler, zona kalınlaşması ve suboptimal kültür şartları) endometrial reseptivitede azalma (uterin kavite anomalileri, ince endometrium, adheziv moleküllerin ekspresyonundaki anomaliler) immünolojik faktörler, trombofililer ve multifaktörial etkenler (endometriozis, hidrosalpenks ve suboptimal ovarian hiperstimülasyon) gibi çok sayıda faktör tek başına veya birarada rol oynayabilir⁽⁵¹⁾. Embriyonik anöploidi, patofizyolojiyi tek başına açıklamakta yeterli kalmamaktadır. Keza PGS uygulamaları ile elde edilen sonuçlar da oldukça değişkendir^(17,18,21,24,52,53). Bugüne kadar TİB olgularında PGS uygulaması üzerine yapılmış olan tek randomize çalışmada 19 hasta değerlendirilmiş ve klinik sonuçlarda bir iyileşme gözlenmediği rapor edilmiştir⁽⁵⁴⁾. Platteau ve ark. multivariant lojistik regresyon analizi şeklinde gerçekleştirdikleri bir çalışmada bir TİB olgusunda PGS sonrasında embriyo transferi uygulaması şansına sahip olmak için hastanın en az 10 metafaz-II ve 8 normal fertilize oosite sahip olması ve en az 6 adet embriyoya biopsi yapılmış olması gerektiğini ortaya koymuşlardır⁽²⁶⁾. Kendi gözlemimiz de benzer sonuçlar ortaya koymaktadır. Kliniğimizde tekrarlayan implantasyonbaşarısızlığı yaşayan 140 olgu üzerinde gerçekleştirdiğimiz randomize olmayan paralel grup çalışmasında PGS uygulamasının implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını arttırmadığı, hatta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte düşürdüğü gözlenmiştir⁽⁴⁸⁾.

Tekrarlayan spontan abort (RSA) olguları da

oldukça heterojen bir grup oluşturmaktadır. Abort materyalinin karyotip incelemesinde kromozomal anomali saptanmış ise, YÜT sırasında PGS uygulaması mantıklı görünmektedir. Ancak olguların çoğunda RSA etyolojisi tanımlanamamaktadır⁽⁵⁵⁾. Retrospektif olgu serileri ve matematiksel risk hesapları, daha önceki gebelik hikayesi veya uygun olmayan kontrol grupları ile yapılan karşılaştırmalar PGS lehinde sonuç bildirmektedir^(22,27). Ancak henüz elimizde RSA olgularında PGS uygulaması ile devam eden gebelik veya canlı doğum oranlarını arttırdığını gösteren hiçbir bilimsel kanıt bulunmamaktadır.

Benzer şekilde şiddetli erkek infertilitesi olgularında da PGS uygulamasının faydasını gösteren herhangi bir bilimsel kanıt yoktur. Literatürde bazı özellikleri doğrultusunda seçilmiş özel hasta grupları üzerindeki PGS deneyimlerini yansıtan olgu serileri mevcuttur^(18,56-58). Bu çalışmalarda seçilmiş hasta gruplarında embriyolarda anöploidi oranının daha yüksek olduğu vurgulanmaktadır. Aynı şekilde testiküler sperm kullanımı da embriyolarda anöploidi oranını arttırmaktadır^(25,59). Ancak PGS sonrasında klinik sonuçlarda iyileşme olduğunu gösteren bir karşılaştırmalı randomize çalışma bulunmamaktadır.

Sorular

Yeni veriler ışığında cevaplanması gereken bazı sorular olduğunu görmekteyiz. Elimizdeki veriler tatminkar ve bilimsel açıdan yeterli midir? Hangi veriler bizi yönlendirmelidir, RCT sonuçları mı, hali hazırda PGS uygulayan merkezlerin yayınladıkları tanımlayıcı veriler mi? Sahip olduğu bazı özel sorulara karşın hala RCT en güvenilir veri kaynağı, en güvenilir bilimsel kanıt olma özelliğini korumaktadır. Bu durumda şu soruyu kendimize sormalıyız; infertil çiftlerin beklentilerini karşılamaya çalışırken PGS'yı klinik sonuçları arttırdığına inanarak gönül rahatlığı ile hastalarımıza sunabiliyor muyuz? PGS endikasyonu taşıdığına inandığımız hastalarda nasıl bir yaklaşım sergileyeceğiz? Üreme sağlığı ile ilgilenen hekimler olarak bu sorulara birarada ortak bir yanıt bulmamızda ve ortak bir tavır sergilememizde fayda olacaktır. Ülkemizde de anöploidi taraması uygulayan merkezlerde bilimsel ve teknik standardizasyon için gerekli adımların kısa sürede atılması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Mastenbroek S, Twisk M, van Echten-Arends J, et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic screening. *N Engl J Med* 2007; 357: 9- 17.
2. Ankum WM, Reitsma JB, Offringa M. IVF with preimplantation genetic screening, a promising new treatment with unexpectedly negative health outcomes: the Hippocratic role of Data Monitoring Committees. *Hum Reprod* 2008; 23: 1- 3.
3. Harper J, Sermon K, Geraedts J, et al. What next for preimplantation genetic screening? *Hum Reprod* 2008; 23: 478- 80
4. Yakın K, Urman B. What next for preimplantation genetic screening? A clinician's perspective. *Hum Reprod* 2008; 23: 1686- 90.
5. Verpoest W, Fauser BC, Papanikolaou E, et al. What next for preimplantation genetic screening? Chromosomal aneuploidy in embryos conceived with unstimulated cycle IVF. *Hum Reprod* 2008; 23: 2369- 71.
6. Gleicher N, Veghofer A, Barad D. Preimplantation genetic screening: "established" and ready for prime time? *Fertil Steril* 2008; 89: 780- 8.
7. Munne S, Cohen J, Simpson JL. In vitro fertilization with preimplantation genetic screening. *N Engl J Med* 2007; 25: 1769- 70.
8. Cohen J and Grifo JA. Multicentre trial of preimplantation genetic screening reported in the *New England Journal of Medicine*: an in-depth look at the findings. *Reprod Biomed Online* 2007; 15: 365- 6.
9. Kuliev A and Verlinsky Y. Impact of preimplantation genetic diagnosis for chromosomal disorders on reproductive outcome. *Reprod Biomed Online* 2008; 16: 9- 10.
10. Staessen C, Platteau P, Van Assche E, et al. Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age: a prospective randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2004; 19: 2849- 58.
11. Cohen J and Munne S. Comment 2 on Staessen et al. Two cell biopsy and PGD pregnancy outcome. *Hum Reprod* 2004; 20: 2363- 4.
12. Sermon KD, Michiels A, Harton G, et al. ESHRE PGD Consortium data collection VI: cycles from January to December 2003 with pregnancy follow-up to October 2004. *Hum Reprod* 2007; 22: 323- 36.
13. Munne S, Cohen J, Sable D. Preimplantation genetic diagnosis for advanced maternal age and other indications. *Fertil Steril* 2002; 78: 234- 6.
14. Ferraretti AP, Magli MC, Kopcow L, Gianaroli L. Prognostic role of preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy in assisted reproductive technology outcome. *Hum Reprod* 2004; 19: 694- 9.
15. Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, Fiorentino A, Garrisi J, Munne S. Preimplantation genetic diagnosis increases the implantation rate in human in vitro fertilization by avoiding the transfer of chromosomally abnormal embryos. *Fertil Steril* 1997; 68: 1128- 31.
16. Gianaroli L, Magli MC, Munne S, Fiorentino A, Montanaro N, Ferraretti AP. Will preimplantation genetic diagnosis assist patients with a poor prognosis to achieve pregnancy? *Hum Reprod* 1997; 12: 1762- 7.
17. Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, Munne S. Preimplantation diagnosis for aneuploidies in patients undergoing in vitro fertilization with a poor prognosis: identification of the categories for which it should be proposed. *Fertil Steril* 1999; 72: 837- 44.
18. Kahraman S, Bahce M, Samli H, Imirzalioglu N, Yakın K, Donmez E. Healthy births and ongoing pregnancies obtained by preimplantation genetic diagnosis in patients with advanced maternal age and recurrent implantation failure. *Hum Reprod* 2000; 15: 2003- 7.
19. Kuliev A, Cieslak J, Illkevitch Y, Verlinsky Y. Chromosomal abnormalities in a series of 66733 human oocytes in preimplantation diagnosis for age related aneuploidies. *Reprod Biomed Online* 2002; 6: 54- 9.
20. Munne S, Magli C, Cohen J, et al. Positive outcome after preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy in human embryos. *Hum Reprod* 1999; 14: 2191- 9.
21. Munne S, Sandalinas M, Escudero T, et al. Improved implantation after preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. *Reprod Biomed Online* 2003; 7: 91- 7.
22. Munne S, Chen S, Fischer J, et al. Preimplantation genetic diagnosis reduces pregnancy loss in women aged 35 years and older with a history of recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2005; 84: 331- 5.
23. Munne S, Fischer J, Warner A, Chen S, Zouves C, Cohen J, Referring Centers PGD Group. Preimplantation genetic diagnosis significantly reduces pregnancy loss in infertile couples: a multicenter study. *Fertil Steril* 2006; 85: 326- 32.
24. Pehlivan T, Rubio C, Rodrigo L, et al. Impact of preimplantation genetic diagnosis on IVF outcome in implantation failure patients. *Reprod Biomed Online* 2003; 6: 232- 7.
25. Platteau P, Staessen C, Michiels A, Van Steirteghem A, Liebars I, Devroey P. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in women older than 37 years. *Fertil Steril* 2005; 84: 319- 24.
26. Platteau P, Staessen C, Michiels A, Van Steirteghem A, Liebars I, Devroey P. Which patients with recurrent implantation failure after IVF benefit from PGD for aneuploidy screening? *Reprod*

- Biomed Online 2006; 12: 334- 9.
27. Rubio C, Rodrigo L, Perez-Cano I, et al. FISH screening of aneuploidies in preimplantation embryos to improve IVF outcome. *Reprod Biomed Online* 2005; 11: 497- 506.
 28. Rubio C, Simon C, Vidal F, et al. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples. *Hum Reprod* 2003; 18: 182- 8.
 29. Verlinsky Y, Cohen J, Munne S, et al. Over a decade of experience with preimplantation genetic diagnosis: a multicenter report. *Fertil Steril* 2004; 76: 538- 42.
 30. Verlinsky Y, Tur-Kaspa I, Cieslak J, et al. Preimplantation testing for chromosomal disorders improves reproductive outcome of poor prognosis patients. *Reprod Biomed Online* 2005; 11: 219- 25.
 31. Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, et al. The beneficial effects of preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy support extensive clinical application. *Reprod Biomed Online* 2005; 10: 633- 40.
 32. Baart EB, Martini E, van den Berg I, et al. Preimplantation genetic screening reveals a high incidence of aneuploidy and mosaicism in embryos from young women undergoing IVF. *Hum Reprod* 2006; 21: 223- 33.
 33. Munne S, Chen S, Coll P, et al. Maternal age, morphology, development and chromosome abnormalities in over 6000 cleavage-stage embryos. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 628- 34.
 34. Magli C, Gianaroli L, Ferraretti AP, Lappi M, Ruberti A, Farfalli V. Embryo morphology and development are dependent on the chromosomal complement. *Fertil Steril* 2007; 87: 534- 41.
 35. Sandalinas M, Sadowy S, Alikani M, Calderon G, Cohen J, Munne S. Developmental ability of chromosomally abnormal human embryos to develop to the blastocyst stage. *Hum Reprod* 2001; 16: 1954- 8.
 36. Munne S, Tomkin G, Cohen J. Selection of embryos by morphology is less effective than by a combination of aneuploidy testing and morphology observations. *Fertil Steril* 2008, in press.
 37. Stevens J, Wale P, Surrey ES, Schoolcraft WB. Is aneuploidy screening for patients aged 35 or over beneficial? A prospective randomized study. *Fertil Steril* 2004; 82(Suppl): 249.
 38. Twisk M, Mastenbroek S, Hoek A, et al. No beneficial effect of preimplantation genetic screening in women of advanced maternal age with a high risk for embryonic aneuploidy. *Hum Reprod* 2008; 23: 2813- 7.
 39. Mersereau JE, Pergament E, Zhang X, Milad MP. Preimplantation genetic screening to improve in vitro fertilization pregnancy rates: a prospective randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2007; 90: 1287- 9.
 40. Jansen RPS, Bowman MC, de Boer KA, Leigh DA, Lieberman DB, McArthur SJ. What next for preimplantation genetic screening (PGS)? Experience with blastocyst biopsy and testing for aneuploidy. *Hum Reprod* 2008; 23: 1476- 8.
 41. Hardarson T, Hanson C, Lundin C, et al. Preimplantation genetic screening in women of advanced maternal age caused a decrease in clinical pregnancy rate: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2008; 23: 2806- 12.
 42. Munne S, Gianaroli L, Tur-Kaspa I, et al. Substandard application of preimplantation genetic screening may interfere with its clinical success. *Fertil Steril* 2007; 88: 781- 4.
 43. Simpson JL. What next for preimplantation genetic screening? Randomized clinical trial in assessing PGS: necessary but not sufficient. *Hum Reprod* 2008; 23: 2179- 81.
 44. Colls P, Escudero T, Cekleniak N, Sadowy S, Cohen J, Munne S. Increased efficiency of preimplantation genetic diagnosis for infertility using "no result rescue". *Fertil Steril* 2007; 88: 53- 61.
 45. Cohen J, Wells D, Munne S. Removal of 2 cells from cleavage stage embryos is likely to reduce the efficacy of chromosomal tests that are used to enhance implantation rates. *Fertil Steril* 2007; 87: 496- 503.
 46. Combelles CMH. What are the trade-offs between one cell and two cell biopsies of preimplantation embryos? *Hum Reprod* 2008; 23: 493- 8.
 47. Goossens V, De Rycke M, De Vos A, et al. Diagnostic efficiency, embryonic development and clinical outcome after the biopsy of one or two blastomeres for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 2008; 23: 481- 92.
 48. Yakin K, Ata B, Ercelen N, Balaban B, Urman B. The effect of preimplantation genetic screening on the probability of live birth in young women with recurrent implantation failure; a nonrandomized parallel group trial. *Eur J Obstet Gynecol* 2008; 140: 224- 9.
 49. Urman B, Yakin K, Balaban B. Recurrent implantation failure in assisted reproduction: how to counsel and manage. A. General considerations and treatment options that may benefit the couple. *Reprod Biomed Online* 2005; 11: 371- 81.
 50. Urman B, Yakin K, Balaban B. Recurrent implantation failure in assisted reproduction: how to counsel and manage. B. Treatment options that have not been proven to benefit the couple. *Reprod Biomed Online* 2005; 11: 382- 391.
 51. Margalioth EJ, Ben-Chetrit A, Gal M, Eldar-Geva T. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. *Hum Reprod* 2006; 21: 3036- 43.
 52. Caglar GS, Asimakopoulos B, Nikolettos N, Diedrich K, Al-Hasani S. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in repeated implantation failure. *Reprod Biomed Online* 2005; 10: 381- 8.

53. Harper JC, Boelaert K, Geraedts J, Harton G, Kearns WG, Moutou C, Muntjewerff N, Repping S, SenGupta S, Scriven PN et al. ESHRE PGD Consortium data collection V: cycles from January to December 2002 with pregnancy follow-up to October 2003. *Hum Reprod* 2006; 21; 3- 21.
54. Werlin L, Rodi I, DeCherney A, Mareello E, Hill D, Munne S Preimplantation genetic diagnosis as both a threupetic and diagnostic tool in assisted reproductive technology *Fertil Steril* 2003; 80: 467- 8.
55. Stephenson M and Kutteh W. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 132- 5.
56. Yakın K, Kahraman S. Certain forms of morphological anomalies of spermatozoa may reflect chromosomal aneuploidies. *Hum Reprod* 2001; 16: 1779- 80.
57. Donoso P, Platteau P, Papanikolaou EG, Staessen C, Van Steirteghem A, Devroey P. Does PGD for aneuploidy screening change the selection of embryos derived from testicular sperm extraction in obstructive and nonobstructive azoospermic men? *Hum Reprod* 2006; 21: 2390- 5.
58. Dubey A, Dayal MB, Frankfurter D, Balazy P, Peak D, Gindoff RR. The influence of sperm morphology on preimplantation genetic diagnosis cycles outcome. *Fertil Steril* 2007; 89: 1665- 9.
59. Silber S, Escudero T, Lenahan K, Abdelhadi I, Kilani Z, Munne S. Chromosomal abnormalities in embryos derived from testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2003; 79: 30- 8.