Başlık :Donmuş Embriyo Transferi Belirgin Düşük Ektopik Gebelik İle İnsidansı İle İlişkili Midir? 30000 Den Fazla Siklusun Analizi.

Orijinal başlık : Is Frozen Embryo Transfer Cycle Associated With A Significant Lower İncidence Of Ectopic Pregnancy ? An Analysis Of More Than 30.000 Cycles

Yazarlar: Bo Huang, Ph.D., Dan Hu, M.D., Kun Qian, Ph.D., Jihui Ai, Ph.D., Yufeng Li, Ph.D., Lei Jin, Ph.D., Guijin Zhu, M.D., and Hanwang Zhang, Ph.D.

Merkez: Reproductive Medicine Center, Tongji Hospital, Tongji Medicine College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, People's Republic of China

Özet: Bu çalışmada donmuş-çözülmüş siklus ile taze embriyo transferi yapılan hastalarda ektopik gebelik insidansının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Taze IVF siklusları için 19.173 hastadan oosit elde edilmiş ve 15.042 embriyo transferi yapılmış olup %42.7 oranında klinik gebelik elde edilmiştir. 297 (%1.97) hastada ektopik gebelik gelişmiştir. Donmuş çözülmüş embriyo transferi grubunda 12752 hastada 5564 gebelik (% 45.4) elde edilmiş ve bunlardan 124’ü (% 1.01) ektopik gebelik olarak saptanmıştır. Donmuş-çözülmüş embriyo transferi siklusları belirgin olarak düşük ektopik gebelik insidansı ile ilişkilendirilmiştir.

Giriş: Ektopik gebelik uterin kavite dışında implante olan gebelik olarak tanımlanır ve bunların %98’i fallop tüplerinde gelişir. In vitro fertilizasyon- embriyo tranferi (IVF-ET) ektopik gebelik için önemli bir risk faktörüdür. Yardımcı üreme teknikleri ile doğrudan uterin kaviteye trnsfer edilen embriyoların ektopik gebelik oranını azaltması beklenirken risk artmış olarak karşımıza çıkmaktadır. IVF uygulanan hastalarda ektopik gebelik oranı %2-5 iken spontan gebeliklerde oran %1-2 dir. Bu artmış risk tubal hastalıklar, over stimülasyonuna bağlı artmış uterin kontraksiyonlar ve yüksek progesteron seviyelerine bağlı uterin kas disfonksiyonu ile açıklanmıştır. Daha önce yapılan iki farklı çalışmada donmuş-çözülmüş embriyo trnasferinin riski azalttığı ve değiştirmediği yönünde sonuçlar bildirildiğinden bu çalışmada Çin Halk Cumhuriyeti’de bir IVF merkezinde 2006-2013 arası elde edilen sonuçlar analiz edilmiştir.

Materyal-Metod : Retrospektif tek merkezli bir çalışma olup 2006-2013 arasında uzun dönem GnRH agonisti alan 31.925 IVF-ET hastası dahil edilmiştir. Taze siklus hastalarına rutin uzun GnRH agonisti protokolü ile kontrollü over stimulusü uygulanmıştır. Pitüiter supresyon midluteal fazda başlayan günlük cilt altı triptorelin asetat (Decapeptyl) enjeksiyonları ile sağlanmıştır. Estradiol (E2) düzeyi 30pg/ml, Luteinizan hormon (LH) düzeyi 2 mIU/ml iken FSH hormonu (Puregon, Gonal F) ile over stimülasyonuna başlanmıştır. İki folikül 18 mm’ye ulaştığında rekombinan hCG ile ovulasyon tetiklenmiş ve hCG verilmesini takiben 34-36 saat sonra transvajinal oositler toplanmıştır.

Oositlerin fertilizasyonu sperm kalitesine göre IVF yada ICSI ile yapılmıştır. Oosit toplanmasını takip eden 3. günde en iyi kalitede 2 embriyo transfer edilmiş ve iyi kalitede diğer embriyolar veya blastokistler sonraki donmuş embriyo transferleri için kriyo prezerve edilmiştir.

Donmuş embriyo transferi siklusları hem spontan ovulasyonu takip eden doğal sikluslardan hem de hormon replesman tedavisi sikluslarından oluşmaktaydı. Doğal sikluslar için siklusun 10-12. Gününden itibaren endometium kalınlığı, follikül büyümesi ve ovulasyonu takip etmek için transvajinal ultrason ve serum progesteron düzeyleri kullanılmıştır. Donmuş-çözünmüş embriyo transferi ovulasyonu takiben 3. Günde planlanmıştır. Ovulasyondan 1 gün sonra luteal destek için progesteron başlanmıştır. Hormon replasman tedavisi siklusları için oral estradiol siklusun 1-4 günlerinde 2mg 5-8 günlerinde 4 mg, 9-12. günlerinde 6 mg verilmiştir. Endometriyum kalınlığı 8 mm ve üzerinde olduğunda 40 mg progesteron intramüsküler verilmiş takip eden 3 gün 80 mg progesteron uygulanmıştır. Embriyo transferi 4 . günde yani ilk progesteron uygulanmasından 3 gün sonra yapılmıştır.

Sonuçlar: 2006-2013 arasında çalışmaya 19.173 taze siklus dahil edildi ve 258.625 oosit toplandı. 8 yıllık dönemde oosit başına gebelik oranı %33,5 idi ve transfer başına gebelik oranı %42.7 olarak hesaplandı (Tablo 1). İnfertilite etyolojisi tubal faktörler (%61.5), overyen faktörler (%4.2), endometriozis (%2.4) ve erkek faktörü (%23.8) idi. Transfer siklusları sonrası 297 ektopik gebelik gelişti (%1.97). Aynı dönemde 12.752 donmuş çözünmüş embriyo transferi uygulandı. Transfer başına gebelik oranı %45.4 olup taze sikluslara oranla anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.001). infertilite etyolojisi ; tubal faktörler (%60.4), overyen faktörler (%45.6), endometriozis (%2.1) ve erkek faktörü (%21.9) idi. 124 hastada ektopik gebelik gelişti dönmuş çözünmüş embriyo tranferi siklusları için ektopik gebelik oranı %1.01 olarak hesaplandı. Bu oran taze sikluslar ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük idi (p<0.001).

12.752 donmuş çözünmüş embriyo transferi 3-gün embriyo ve blastosist transferi olarak değerlendirildiğinde blastosist grubunda gebelik oranı anlamlı olarak yüksek bulundu ve iki grup arasında ektopik gebelik riski de anlamlı olarak farklı idi. Taze embriyo transferi gün-3 donmuş çözünmüş embriyo transferi ve blastosist donmuş çözünmüş embriyo transferi grupları karşılaştırıldığında ektopik gebelik oranı en yüksek taze grupta en düşük ise blastosist grubunda saptandı.

Donmuş çözünüş embriyo transferi sikluslarında iki farklı metod kullanılmış olup (yavaş dondurma ve vitrifikasyon ) ikisi arasında ektopik gebelik gelişimi açısından fark saptanmadı.

Tartışma: Bu retrospektif çalışmada donmuş çözünmüş embriyo transferi sikluslarının ektopik gebelik açısından anlamlı olarak düşük insidans ile ilişkili olduğu görülmüştür. IVF sonrası ektopik gebelik oranının yüksek olması hala kesin bir nedene bağlanamamış olmakla birlikte bu çalışma over stimulasyonu yapılan taze sikluslarda ektopik gebelik riskinin arttığını göstermiştir. Bu durumun değişen endokrinolojik ortamın embriyo tubal transportunu, uterin motiliteyi ve kontraksiyonları etkilemesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Yapılan bir çalışmada Revel ve ark. İVF sonrası gelişen ektopik gebeliklerde E-Cadherin’in spontan gebelik ile gelişen ektopik gebeliklere oranla implantasyon yerinde daha güçlü eksprese edildiğini göstermiştir. Tuba kaynaklı infertilitenin yüksek ektopik gebelik riski doğurduğu belirtilmiş olup bu çalışma da bunu desteklemiştir. Gün-3 embriyo transferi taze sikluslar ile yapıldığında donmuş çözünmüş sikluslara göre daha yüksek ektopik gebelik insidansı gösterilmiştir. Bu sonuçlar endometriyal reseptivitenin ektopik gebelikten koruyucu olduğunu ve over stimülasyonunun endometriyal reseptiviteyi azalttığını düşündürmektedir.

Sonuç: Ektopik gebelik riskinde azalma yapay üreme teknikleri açısından önemli bir gelişmedir. Taze siklusta embriyoları dondurarak doğal siklus veya hormon replasmanı ile sağlanan siklusları takiben embriyoların transferi ektopik gebelik riskini azalttığından embriyoların dondurulması tercih edilebilecek bir seçenek olabilir.