

Tek ve Şartlı İki Embriyo Transfer (Yönetmeliği) Sonrası Gebelik Oranları Pregnancy Rates After One and Conditional Two Embryo Transfer Policy in an IVF Unit

Şule Ayla *, Gülden Tunalı *, Naciye Körkoca *, Beyhan Sağlam *, Mehmet Ural **,
Kenan Sofuoğlu ***, Bahar Uslu *, Tayfun Kutlu *, Belgin Devranoğlu *,
Esra Esim Büyükbayrak *****, Sadık Şahin *

(*) Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

(**) Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

(***) Özel Medistate Hastanesi

(****) Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

ÖZET

Bu çalışmada tek ve şartlı iki embriyo transferi (ET) yönetmeliği sonrası Zeynep Kamil Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim Araştırma Hastanesi Tüp Bebek ünitesinde in vitro fertilizasyon (IVF) yapılan hastalarda gebelik oranlarının belirlenmesi amaçlandı. Merkezimizde Mart 2010 ve Mart 2012 tarihleri arasında bir veya iki ET yapılan 1187 IVF siklus sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Gebelik oranlarının tek embriyo transferi yapılan siklularda (n=891) %19,9, iki embriyo transferi yapılan siklularda (n=250) ise % 30,4 olduğu gözlemlendi. Gebelik oranları iki embriyo transferi yapılan hastalarda tek embriyo transferine göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$).

Anahtar kelimeler: tek embriyo transferi, iki embriyo transferi, gebelik oranı

ABSTRACT

This study was conducted to determine the pregnancy rates of women who underwent IVF treatment at Zeynep Kamil Maternity and Children's Hospital IVF Unit between March 2010 and 2012 after the regulations about Assisted Reproduction Technics and IVF(In Vitro Fertilization) Units. A total of embryo transfer (ET) of 1187 IVF cycle undergoing one or two embryos transfer were retrospectively analysed. The pregnancy rates following one or two embryos transfers were found to be (n=891) 19,9% and (n=250) 30,4%, respectively. The pregnancy rate was significantly higher than those under went one embryo transfer ($p < 0,001$).

Key words: single embryo transfer, double embryo transfer, pregnancy rate

İletişim Bilgileri:

Sorumlu Yazar: Uzm. Dr. Şule AYLA

Yazışma Adresi: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları EAH, İstanbul, Türkiye

E-mail: suleayla@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 01.09.2014

Makalenin Kabul Tarihi: 30.09.2014

GİRİŞ

Günümüzde IVF uygulamaları giderek artan sıklıkta uygulanmaktadır. Küresel olarak IVF uygulamalarında gebelik oranları %30-35 seviyelerinde seyretmekte ve gebelik oranlarının artması amacıyla birden çok embriyo transferi yaygın olarak kullanılmaktadır (1). Çoklu embriyo transfer edilmesi çoğul gebelik riskini beraberinde getirmekte, çoğul gebelikler ise artan anne ölümü, konjenital malformasyon, premature doğum gibi komplikasyonlara neden olmaktadır (2). European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)'nin 2002 yılında yaptığı toplantı sonrası ikiz gebelikler IVF'in komplikasyonu olarak değerlendirilmiştir (3). Çoğul gebelik oranlarının azaltılması için ülkemizde 06 Mart 2010 tarihinde yayınlanan Resmi Gazete'de 'Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik' esasına göre merkezlerde üremeye yardımcı tedavi uygulamasında birden fazla embriyo transfer edilmemesi esastır(4). Yeni yönetmelik ile 35 yasa kadar birinci ve ikinci uygulamalarda tek embriyo, üçüncü ve sonraki uygulamalarda iki embriyo, 35 yaş ve üzerinde tüm uygulamalarda en fazla iki embriyo transfer edilebilir (4). Bununla beraber yeni yönetmelik sonrası tek embriyo transferinin 35 yaş altı ve üstü hasta gruplarında IVF merkezlerinin gebelik elde etme başarısı oranlarına etkisi açık değildir. Bu çalışmanın amacı çoğul gebeliğin azaltılmasına yönelik çıkartılan yönetmelik sonrası Zeynep Kamil Eğitim Araştırma Hastanesi'nin Tüp Bebek ünitesinde tek veya iki embriyo transferi yapılan hastalarda gebelik oranlarını karşılaştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Zeynep Kamil Eğitim Araştırma Hastanesi Tüp Bebek ünitesi 06.03.2010 ve 05.03.2012 tarihleri arasındaki iki yıllık gebelik oranlarını içermektedir. Bu tarihler arasında tek ya da iki embriyo transferi yapılan toplam 1233 siklus değerlendirildi. Embriyo transferi

yapılamayan 46 hastanın verileri çalışmadan çıkartıldıktan sonra sonuçlar değerlendirildi. Olguların değerlendirme kriteri yaş ve transfer edilen embriyo sayısı olarak alınmıştır. Gebelik oranı olarak pozitif Beta hCG sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 16.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, oran ve frekans) kullanılmıştır. Hasta grupları arasında oranların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması ve standart sapması $31,96 \pm 4,54$ yıl idi (22-46). Çalışmaya dahil edilen hastaların 253'ünde (%22.2) transfer gebelikle sonuçlandı. Tek embriyo transferinde gebelik oranı %19,9, iki embriyo transferinde %30,4'dü. İki embriyo transferi yapılan hastalarda gebelik oranı tek embriyo transferi yapılanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) düzeyde daha yüksek bulundu (Tablo 1). Transfer günleri arasında gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.13$) (Tablo 2). Transfer günü ile hasta yaş grubu arasındaki ilişki 35 yaş altı ($p=0.58$) ve üstü ($p=0.18$) olmak üzere ayrı ayrı hesaplandığında da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte, çalışmamızda iki embriyo transferinin 35 yaş üstü hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık yapıldığı görülmektedir ($p < 0.001$). Bu yüzden tek ya da iki embriyo transferin gebelikle sonuçlanmama riskinin hesaplanmasında yaşın potansiyel olarak şaşırtıcı (confounder) bir faktör olduğunu düşünülmüştür (Tablo 3).

35 yaş altı ve üstü hastalarda transfer edilen embriyo sayısına göre gebelik oranlarına bakıldığında; 35 yaş altı tek embriyo transferi sonrası gebelik oranı %22,2 iken iki embriyo transferi sonrası bu oran %26,2 olarak bulunmuştur. 35 yaş üstünde ise gebelik oranları sırasıyla %8,6 ve %31,7 olarak saptanmıştır. (Tablo 4). Tek embriyo transferinin iki embriyo transferine göre gebelikle sonuçlanmamasının rölatif riski 35 yaş altı için $RR = \%77.8 / \%73.8 = 1.05$ (0.90 – 1.23, %95 güven aralığı)

olarak, 35 yaş üstü için ise $RR = \%91.4 / \%68.3 = 1.33$ (1.20 – 1.14, %95 güven aralığı) olarak hesaplanmıştır. Aradaki fark yaşın düzeltilmesi gereken şaşırtıcı bir faktör olduğunu göstermektedir. Tek embriyo transferinin iki embriyo transferine göre yaşa göre düzeltilmiş rölatif riski Mantel-Haenszel denkleminde göre hesaplandığında $RR_{MH} = [(567*61/801) + (138*189/340)] / [(45*740/801) + (129*151/340)] = 1.21$ bulunmuştur (RR_{MH} adjusted for age). Sonuç olarak, çift embriyo transferine kıyasla tek embriyo transferinin gebelikle sonuçlanmama riski hem yaştan hem de transfer gününden bağımsız olarak görece daha yüksektir.

TARTIŞMA

Tek embriyo transferi (TET) çoğul gebelik oranlarını azaltmada önemli bir yöntem olmakla birlikte bu prosedür genellikle farklı yaş gruplarında, farklı transfer sayıları ve embriyo kalitesine göre seçilmiş hasta gruplarında uygulanmaktadır (5). Ülkemizdekine benzer bir yönetmelik uygulayan Belçika'da embriyo transferi yapılacak hastalar üç grupta değerlendirilmektedir. Bu gruplar 36 yaş altı, 36-39 yaş arası, 39 yaş üstü hasta gruplarıdır. İlk IVF denemesinde 36 yaş altı hasta grubunda tek embriyo transferi şartı uygulanmaktadır, fakat embriyo kalitesine göre iki embriyo da transfer edilebilir. Yaşı 36-39 arasındaki hastalarda ilk iki siklus için maksimum iki embriyo transfer edilebilir, üçüncü siklus sonrası üç embriyo verilebilmektedir. Yaşı 39'un üstündeki hastalarda transfer edilen embriyo sayısı ile ilgili bir kısıtlama yoktur (5). De Sutter ve ark.'nın çalışmasında zorunlu TET'lerinde başarı oranı %20 olarak bildirilmiştir (6).

Bizim çalışma sonuçlarımıza göre 35 yaş altında TET ve IET (İki Embriyo Transferi) sonrası gebelik oranlarında anlamlı bir fark görülmesi de, 35 yaş üstü TET'nin IET'ne oranla anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir. Geris ve ark.zorunlu TET yapılan 1454 siklusda embriyo implantasyon oranı %13,3 olarak ifade edilmiştir (7). Çalışmamızda da benzer şekilde yaştan bağımsız olarak elde ettiğimiz gebelik oranlarımız tek embriyo transferinde %19,9'dur. Kresovik ve ark. 2012 yılında yaptığı bir çalışmada, IET ile TET yapılan siklusları karşılaştırdığında TET yapılan sikluslarda ikiz gebelik oranlarını anlamlı azaldığını bildirdiler (8).

Tablo 1: Tek veya çift embriyo transferi yapılan hastalarda gebelik oranlarının karşılaştırılması.

	Tek embriyo transferi N=891 (%78.1)	İki embriyo transferi N=250 (%21.9)	P değeri
Gebelik oranı	177 (%19.9)	76 (%30.4)	< 0.001

Ki-Kare Testi.

Tablo 2. Transfer gününe göre gebelik oranları.

Transfer günü	Hasta sayısı n (%)	Gebelik oranı n (%)
2. gün	383 (%32.3)	72 (%18.8)
3. gün	568 (%47.9)	134(% 23.6)
4. gün	18 (%1.5)	2(%11.1)
5.gün	164 (%13.8)	44(%26.8)
6.gün	8 (%0.7)	1(%12.5)

Tablo 3. Yaşa göre embriyo transferi oranları.

	Tek embriyo transferi n (%)	İki embriyo transferi n (%)	
35 yaş altı	740 hasta (%92.4)	61 hasta (%7.6)	801 hasta (%70.2)
35 yaş üstü	151 hasta (%44.4)	189 hasta (%55.6)	340 hasta (%29.8)
Toplam	891 hasta	250 hasta	1141 hasta

Tablo 4. Yaşa göre embriyo transferi oranları.

35 yaş altı			35 yaş üstü		
	Gebelik -	Gebelik +		Gebelik -	Gebelik +
Tek embriyo	576hasta %77.8)	164hasta(%22.2)	Tek embriyo	138 hasta (%91.4)	13hasta(%8.6)
İki embriyo	45 hasta (%73.8)	16hasta(%26.2)	İki embriyo	129 hasta (%68.3)	60hasta(%31.7)
Toplam	621 hasta	180 hasta	Toplam	267 hasta	73 hasta

Çoğul gebelik oranlarını azaltmak için TET'ne yönelen çeşitli merkezlerde, TET'den en çok fayda görecekt hastaları belirlemek için prognoz kriterleri belirlenmiştir. Seçim kriterleri sıklıkla kadın yaşına (üstünsür 35-38), transfer için uygun olan yüksek kaliteli embriyo sayısına ve geçmiş siklus öyküsüne bağlıdır. Seçilmemiş hastalarda IET ile karşılaştırıldığında TET yapılan olgularda ikiz gebelik oranı azaltmakla beraber gebelik oranları da anlamlı olarak daha düşük bulunmaktadır (8). Çalışmamızda da yaşa bağlı olmaksızın tek ve çift embriyo transferinin gebelik oranlarında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır. Yine Gardner ve ark. 2004 yılında 48 hastada gerçekleştirdiği randomize kontrollü çalışmada devam eden gebelik oranı tek embriyo transferi ile %60,9 ve iki embriyo transferi ile gebelik oranları %76 olarak bildirilmiştir (9, 10).

Diğer bir çalışmada ise gebelik ve canlı doğum oranları iki embriyo transferinde tek embriyo transferine oranla daha yüksek bulunmuştur (OR=2.08, 95%CI=1.24-3.50) (11). Bununla beraber tek ve iki embriyo transferlerinin gebelik oranlarını değiştirmedini iddia eden yayınlar da mevcuttur. Veleva ve ark. 2009 yıla

ında yayınlanan çalışmalarında TET ile İET arasında benzer gebelik oranları izlenmiştir (12). Toplanan oosit başına TET ve İET için sırasıyla %38,2 ve %33,1 gebelik oranları verilmiştir. Bizim yönetmeliğimize benzer yönetsel kararlarla embriyo transferi yapılan Clermont-Ferrand Üniversitesi Hastanesinin (Fransa) sonuçları 2012 yılında yayınlanmıştır. Bir embriyo transferi ile %40,7 gebelik oranı ve iki embriyo transferi ile %42,5 gebelik oranları açıklanmıştır (13). İstatistik olarak fark olmayan bu gebelik sonuçları, 35 yaş altı gebelik oranlarımızı belirlediğimiz sonuçlarımızla hasta sayısına bakılmaksızın paralellik göstermektedir.

Ülkemizde hasta gruplarını bizim kliniğimize benzer şekilde 35 yaş altı ve üstü olarak ayıran Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ünite 2013 yılında yayınlanan çalışmada yaştan bağımsız olarak gebelik oranlarını TET için %30, İET için %32 olarak bildirdiler. Yaş grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise 35 yaş altı TET için %31, İET için %26 ve 35 yaş üstü TET için %25, İET için %36 olarak anlamlı farklılık olmadığı rapor edilmişti (10). Ancak çalışmamızda 35 yaş altı hasta gruplarında bu sonuçları ile benzer şekilde anlamlı bir fark bulunmamak-

la birlikte, 35 yaş üstü hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulduk. Bunun ötesinde transfer günleri arasında da gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı için, söz konusu farkın yaş gruplarından kaynaklandığını ve transfer gününün tek veya çift embriyo transferinin gebelikle sonuçlanmama riskinin hesaplanmasında şaşırtıcı faktör (confounder) olmadığını ortaya koyduk.

Sonuç olarak, çift embriyo transferine kıyasla tek embriyo transferinin gebelikle sonuçlanmama riski hem yaştan hem de transfer gününden bağımsız olarak görece daha yüksektir. Bu nedenle 35 yaş üstü hasta gruplarında iki embriyo transferinde kısıtlamaya gidilmemesi gerektiğini, bu yaş grubunda gebelik oranlarında artış elde etmek için iki embriyo transferinin uygun olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Andersen, A.N, Gianaroli, L.,Nygren, K.G. Assisted reproductive technology in Europe. Results generated from European registers by ESHRE. Hum. Reprod. 2004;19:490-503.
2. Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V et al. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). Human Reprod 2002;17:671-94.
3. Land JA, Evers JL. Risks and complications in assisted reproduction techniques. Report of an ESHRE consensus meeting. Human Rep. 2003;18:455-7.
4. T.C.Sağlık Bakanlığı'nca 06 Mart 2010-27513 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan 'Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik.
5. Van Landuyt, L.,Verheyen, G., Tournaye, H., Camus, M., Devroey,P, Van Steirteghem, A. New Belgian embryo transfer policy leads to sharp decrease in multiplepregnancy rate. RBM Online.2006;13(6):765-71.
6. De Sutter, P.,Gerris, J., Dhont, M. A health-economic-decision-analytic model comparing double with single-embryo transfer in IVF/ICSI. HumanReprod. 2002;17: 2891-6.
7. Gerris J. Single embryo transfer and IVF/ICSI outcome: a balanced appraisal. Human Reprod. 2004;11:105-21.
8. Kresowik JD, SparksAE, Van Voorhis BJ. Clinical factors associated with live birth after single embryo transfer. Fertil Steril. 2012;98(5):1152-6.
9. Gardner DK, Surrey E, Minjarez D, Leitz A, Stevens J. Single blastocyst transfer: a prospective randomized trial. Fertil Steril. 2004;81:551-5.
10. Gümüşlü S, Karabacak R.O, Bozkurt N, Öktem M, Karabay E, Karakaya C, et al. Zorunlu Tek/Şartlı İki Embriyo Transfer Yönetmeliği Sonrası Gebelik Oranlarımız. Journal Of Turkish Society of Obstetricsand Gynecology.2013;10(2):97-102.
11. Pandian Z, Bhattacharya S, Ozturk O, Serour GI, Templeton A. Number of embryosfor transfer following in-vitrofertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection. Cochrane Database SystRev. 2004;18(4):CD003416.
12. Veleva Z, Karinen P, Thomas C, Juha S, Tapanainen J, Martikainen H. Elective single Embryo transfer with cryop reservation improves the outcome and diminishes the cost of IVF/ICSI. Human Reprod.2009;24(7):1632-9.
13. Gremeau AS, Brugnion F, Bouraoui Z, Pekrishvili R, Janny L, Pouly JL. Outcome and feasibility of elective single embriyo transfer (TET) policy for first and second IVF ICSI attemp. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012;160(1):45-50.