

Taze Embriyo Transferi mi Yoksa Dondurulmuş Embriyo Transferi mi Tercih Edilmelidir? Fresh vs Frozen Embryo Transfer

Emre Göksan PABUÇCU^a, Recai PABUÇCU^{a,b}

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

^bCentrum Klinik Tüp Bebek Merkezi, Ankara

ÖZET

Yardımla üreme teknikleri (YÜT), son 30 yıl içerisinde teknolojik olarak oldukça ilerleme kaydetmiştir. Bu aşamalardan bir tanesi de, ovar-
yen stimülasyon sonucu elde edilen embriyoların transfer edilmeden dondurulması ve ilerleyen sikluslarda transferi işlemidir. Bu metodo-
loji ile, stimüle sikluslarda izlenen olumsuz hormonal mikroçevre ve bunun doğal bir sonucu olarak azalmış endometriyal reseptivitenin
bertaraf edildiği ve daha optimal siklus sonuçları elde edildiği ileri sürülmüştür. Bunun yanında, ovaryen hiperstimülasyon sendromu adı
verilen iatrojenik komplikasyondan korunma için de, donma-çözme siklusları oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu derlemede, taze
sikluslar ile donma-çözme sikluslarının avantajları-dezavantajları ana hatları ile, güncel literatür dahilinde tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Dondurulmuş embriyo transferi (DET), gebelik, OHSS, vitrifikasyon

ABSTRACT

There have been enormous developments in assisted reproductive technologies over the past 30 years, as one of those is the application of
vitrification technologies. By using frozen-thawed embryos instead of fresh ones, embryo transfers in the setting of an adverse endocrinolo-
gical profile or endometrial cavity could be avoided. Thus, it may be speculated that more physiologic hormonal environment lead to en-
hanced implantation dynamics resulting with improved pregnancy and obstetric outcomes. Moreover, it has been widely documented that
freeze-all policy significantly decreases OHSS prevalence. In the light of available evidence, we aimed to discuss the pros and cons of fresh
and frozen embryo transfer cycles.

Key Words: Frozen embryo transfer (FET), OHSS, pregnancy, vitrification

TJRMS 2017;1(1):54-8

Yardımla üreme teknikleri (YÜT), son 30 yıl içerisinde teknolojik olarak oldukça ilerleme kaydetmiştir ve gelişmiş ülkelerdeki canlı doğumların yaklaşık %1 kadarını oluşturmaktadır.¹ YÜT sürecinde, klasik olarak ovaryen stimülasyon-yumurta toplama-fertilizasyon işlemleri ve son aşamada ise taze embriyo transferi uygulanmakta, bu şekli ile oldukça tatminkar gebelik

oranları elde edilmektedir. Ancak son yıllarda, tedavi etkinliği kadar güvenliği de sorgulanmış ve hasta dostu yaklaşımlar kullanıma kazandırılmıştır. Bu yeni yaklaşımlardan bir tanesi de embriyoların transfer edilmeden dondurulması ve takip eden sikluslarda çözülüp transfer edilmesi işlemidir. Geçmiş yıllarda, gebelik başarısı anlamında eleştirilen ve önyargı ile bakılan bu politika, tek-

Geliş Tarihi/Received: 26.12.2016

Kabul Tarihi/Accepted: 15.01.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:

Emre Göksan PABUÇCU

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY
pabuccu@hotmail.com

Copyright © 2017 by Üreme Tıbbi Cerrahi Eğitim Araştırma ve Uygulama Vakfı

nolojik gelişmenin sunduğu imkanlar ile daha çok hekim tarafından benimsenmiş ve neredeyse taze sıkluslara alternatif hale gelmiştir. Bu derlemede, dondurulmuş embriyo transferi (DET) politikası, artıları ve eksileri ile ele alınacaktır.

KRİYOPREZERVASYON TEKNİKLERİ

Özellikle 1980'li yılların ortalarında kullanıma giren kriyoteknoloji ile, embriyoların transfer edilmeden dondurulmaları konsepti gündeme gelmiştir. İlk başlarda kullanılan yavaş dondurma tekniği ile klivaj dönemi embriyolar veya blastosistler başarı ile dondurulmuş ve takip eden süreçte gebelikler elde edilmiştir. Ancak, oosit dondurma çözme sıkluslarında alınan düşük fertilizasyon (yaklaşık %50) ve gebelik oranları, yeni teknolojik arayışları beraberinde getirmiştir.² Vitrifikasyon adı verilen, yüksek konsantrasyonlarda kriyoprotektan kullanılarak hızlıca dondurma işlemi ile, hücre içinde daha az kristal formasyonu sağlanmış, böylelikle daha az hücre hasarı ve daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Yaklaşık 30.000 olgunun ele alındığı toplum tabanlı kohort çalışmanın sonuçlarına göre, vitrifiye blastosist transferi işlemi ile, yavaş dondurmaya göre daha fazla canlı doğum oranları rapor edilmiştir (RR: 1,4 %95 CI: 1,34-1,49).³ Sonuç olarak, günümüz pratiğinde, vitrifikasyon, gerek embriyo gerekse oosit dondurulması işlemi için neredeyse standart uygulama haline gelmiştir.

SUPEROVULASYON VE TAZE EMBRİYO TRANSFERİNE YÖNELTİLEN ELEŞTİRİLERİN ANA HATLARI

Kontrollü ovaryen hiperstimulasyon sıkluslarında, gonadotropinlerin değişik dozlarda kullanılması ile fazla sayıda follikülün stimule edilmesi sonucunda, hormonal mikroçevrede birtakım değişiklikler izlenmektedir. Özellikle estradiol ve progesteron hormonlarının suprafizyolojik seviyelere çıkması, bunların tetiklediği birtakım sitokinlerin ve faktörlerin salgılanmaları sonucunda, stimule sıkluslar, doğal sıkluslardan tamamen farklı dinamikler göstermektedir. Bu sıkluslardaki hormonal değişimin sonucunda, *endometriyal reseptivitenin bozulmasına bağlı olarak implantasyon süreci bo-*

zulabilir, veya implante olmuş embriyonun endometriyum ile arasındaki iletişiminin bozulmasına bağlı olarak perinatal-obstetrik kötü sonuçlar karımıza çıkabilir. Superovulasyon sonucunda estradiol, progesteron ve Vasküler Endotelial Growth Factor (VEGF) düzeylerinin, fizyolojik sınırların üzerinde izlenmesi sonucunda, moleküler düzeyde aşağıdaki olayların varlığı ileri sürülmüştür:

- Subnükleer vakuoller ve pinopodların zamanından önce belirmeleri (implantasyon pence-resinde kayma).⁴
- Endometriyal gen ekspresyonlarında değişiklik.⁵
- İmplantasyon için önemi olan endometriyal NK hücrelerinin ekspresyonunda azalma.⁶
- Erken dönem trofoblast farklılaşmasında ve plasental gen ekspresyonunda değişikliklerin net sonucu olarak defektif plasantasyon ve anjiojenezis. Perinatal sonuçları olarak; SGA, düşük doğum ağırlığı, preeklampsi prevalansında artış.⁷

Yukarıdaki tartışmaların sonucunda, taze sıkluslarda meydana gelen birtakım değişikliklerin, endometriyumu olumsuz etkileyerek implantasyonu bozduğu, plasantasyonda defekt meydana getirerek embriyo-endometriyum diyalogunu bozduğu ileri sürülmektedir.

DONDURULMUŞ EMBRİYO TRANSFERİNİN BAŞLICA KULLANILDIĞI DURUMLAR

Taze sıklusların neredeyse 30 yılı aşkın ortaya konulmuş kabul edilebilir başarı oranları varlığında, DET sıkluslarının kendine yer bulması zaman almıştır. 1990'lı yıllardan itibaren gelişen rekombinant teknolojiler ve GnRH-antagonistlerinin kullanıma girmesi ile güvenli ve hasta dostu yaklaşımlar anlamında YÜT yeni bir boyut kazanmıştır. Özellikle, aynı zamanda, preimplantasyon genetik test kavramının gündeme gelmesi ve sıklıkla uygulanması sonucunda da, DET kavramı yeniden sorgulanır olmuştur. DET politikasının başlıca benimsendiği durumlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Prematür luteinizasyonu engellemek için kullanılan antagonistler ile daha hasta dostu yaklaşımlar gündeme gelmiş, özellikle ovaryen hi-

TABLO 1: DET politikasının başlıca benimsendiği durumlar.

OHSS riski varlığında segmentasyon amaçlı
Siklus esnasında, progesteron yüksekliği saptanan olgular
Pre-implantasyon genetik test (tarama) amacı ile
İleri yaş ve/veya zayıf over rezervi varlığında oosit veya embriyo havuzlama amaçlı
Sosyal nedenler ile oosit veya embriyo dondurma
Onko-fertilite nedeniyle oosit ve/veya embriyo dondurma

persitumlasyon sendromu (OHSS) adı verilen iatrojenik komplikasyon oranlarında, agonist siklulara göre neredeyse yarı yarıya (%50) azalma ortaya konmuştur.⁸ Özellikle segmentasyon adı verilen politika ile sıfır OHSS hedeflenmiş, bu yaklaşım dünyada oldukça ses getirmiştir. Her ne kadar segmentasyon politikası ile OHSS oranları sıfıra çekilememiş olsa da, riskli olgularda her klinisyenin güvenle başvurabileceği bir protokol olarak yerini almıştır (Şekil 1).

Siklus esnasında, hCG günü progesteron (P) yükselmesinin getirdiği olumsuzluklar, günümüzde sıkça tartışılan konulardan birtanesidir. Bu durum varlığında, implantasyon penceresinde kayma nedeniyle implantasyon ve gebelik oranlarında azalma öne sürülmüştür.⁹ Prematür P yüksekliği saptanan olgularda, taze transfer yapmadan embriyoları dondurmak ve transferi ileri bir tarihe ertelemek, gebelik ve canlı doğum oranlarını artırmaktadır.¹⁰

Pre-implantasyon genetik test, özellikle de tarama (PGT) amacıyla kullanımı son yılların oldukça popüler konusudur. İleri kadın yaşı, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı, tekrarlayan gebelik kayıpları ve şiddetli erkek infertilitesi amacıyla yaygın kullanımı olan PGT, teknolojinin gelişmesi ile türlü modifikasyonlara uğramıştır. Versiyon 1 olarak adlandırılan, blastomer biyopsisi+FISH teknolojisi ile ortaya konulan muhtemel embriyo hasarı ve mozaisizm konuları nedeniyle,

GnRH-antagonist protokol	GnRh-agonist ile tetikleme	Embriyoların vitrifikasyonu	Stimüle edilmemiş siklusta ET
--------------------------	----------------------------	-----------------------------	-------------------------------

ŞEKİL 1: Segmentasyon politikası.

günümüzde, trofektoderm hücrelerinden biyopsi alınması suretiyle 23 kromozom analizinin yapılması gündeme gelmiştir. Özellikle CGH, NGS gibi 23 kromozom analizinin yapılmasına imkan veren teknolojilerin kullanıma girmesi ile, DET kavramı daha da önem kazanmıştır. Bu teknolojilerin çok büyük bir kısmı, nadiren 24 saat içerisinde sonuç verebildiği için, biyopsi yapılmış embriyonun dondurulması işlemi, sıklıkla kullanılmaktadır. Elde edilen embriyolardan biyopsi yapılması, takiben dondurulması, sonucun alındıktan sonra öploid embriyoların çözülüp transfer edilmesi, günümüzün neredeyse rutin uygulaması haline gelmiştir.

DET sikluslarının bir diğer kullanım alanı, zayıf over rezervli olguların ardışık sikluslarda stimule edilmeleri yolu ile elde edilen embriyolarının her seferinde havuzlanmasıdır. Bu yöntem ile elde edilen embriyoların daha sonra çözülerek transfer edilmeleri ile, neredeyse normal yanıtı olgular kadar gebelik oranlarının olduğu bilinmektedir.¹¹

TAZE VE DONDURULMUŞ EMBRİYO TRANSFERİ SIKLUSLARININ GEBELİK ORANLARI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Dondurulmuş embriyo transferi sikluslarının, çeşitli nedenler ile daha optimal uterin mikroçevre ve reseptivite sağlamalarından yola çıkarak, taze siklulara göre daha yüksek gebelik oranları sunduğu ileri sürülmüştür. Bu konu hakkında güncel bir meta-analizin sonucuna göre de, DET siklusları ile klinik ve devam eden gebelikler, taze siklulara göre daha yüksek olarak bildirilmiştir (RR:1,3 %95 CI: 1,1-1,5).¹² Bu meta analiz, toplam 633 olgunun ele alındığı 3 randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır (Aflatoonian 2010, Shapiro 2010 ve 2011). Analize biraz daha yakından bakıldığında, 2 çalışmada yüksek yanıtı olguların ele alındığını, 2 çalışmada 2PN aşamasında yavaş-dondurma, 1 çalışmada ise 2PN aşamasında vitrifikasyon yapıldığı göze çarpmaktadır. Özetle, oldukça heterojen ve yeterli güce erişemeyen çalışmaların sonucuna dayanarak, DET ile daha iyi

TABLO 2: Literatürdeki güncel çalışmaların sonuçları.¹³⁻¹⁵

	Celada 2015 ¹³	Roque 2015 ¹⁴	Roque 2016 ¹⁵	
Olgu sayısı	882 (364 taze-518 DET)	530 (351 taze-179 DET)	938 (523 taze-415 DET)	
Metod	-	Klivaj embriyo vitrifikasyonu	Klivaj embriyo vitrifikasyonu	
Yaş	20-44	35	33-36	
Toplanan oosit sayısı	4-20	7-8	Grup I: 4-9 (6) Grup II: 10-15 (12)	
Devam eden gebelik %	%33,2 (DET)	%39,7 (DET)	Grup I:	Grup II:
	%32,9 (taze)	%31,1 (taze)	%33 (DET)	%47 (DET)
	p>0,05	p=0,04	%31 (taze)	%34 (taze)
			p=0,5	p=0,02

gebeliklerin elde edilebileceği varsayımı havada kalmaktadır. Yüksek yanıtı olgularda, bütün elde edilen embriyoların transfer edilmeden dondurulması yani segmentasyon, hasta güvenliği açısından tartışmalardan uzak neredeyse tek seçenek yaklaşımdır. Ancak, canlı doğum oranları ve maliyet göz önünde bulundurularak, normal yanıtı olgularda, taze siklusun yerine DET politikasını benimsemek için daha çok randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır. Literatürde, normal yanıtı olguların DET vs taze sikluslar açısından ele alındığı birkaç yeni çalışma mevcuttur. Tablo 2’de bu çalışmalar özetlenmiştir.

Özetle, normal over rezervi olan olgularda, ilk basamak yaklaşım olarak DET politikasını benimsemek için yeterli kanıt mevcut değildir. Ancak, yüksek yanıtı olgularda, gerek daha optimal gebelikler gerekse OHSS’yi önlemek için DET politikası tercih edilebilir.

TAZE VE DONDURULMUŞ EMBRİYO TRANSFERİ SIKLUSLARININ OBSTETRİK VE NEONATAL SONUÇLAR AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Günümüzde tartışılan konulardan birtanesi de, YÜT ile elde edilen gebeliklerin obstetrik ve neonatal sonuçlarıdır. Yapılan geniş gözlemsel çalışmalar ile, YÜT gebeliklerinin doğal gebeliklere oranla düşük doğum ağırlığı (LBW), SGA bebek, preterm doğum (PTD) ve perinatal mortalite anlamında daha riskli olduğu ortaya konmuştur.¹⁶ Obs-

tetrik ve neonatal sonuçlar, taze ve DET sikluslarında da tartışma konusu olmuştur. Yapılan retrospektif geniş bir İskandinav kohort çalışmasında, toplamda 6647 DET sonrası tekil canlı doğum, 42.242 taze siklus ve 288.542 doğal konsepsiyon bebekleri ile karşılaştırılmış, sonuç olarak DET grubunda, taze sikluslara göre daha az LBW (OR:0,8), PTD (OR:0,8) ve SGA (OR:0,7) prevalansı ortaya konulmuştur.¹⁷ Ancak, postterm gebelik (OR:1,49), LGA (OR:1,4) ve makrozomi (OR:1,5) daha fazla saptanmıştır. Doğal konsepsiyon bebeklere göre, LBW, SGA ve LGA için risk DET ile daha fazla saptanmıştır. Bir diğer geniş kohort çalışmada toplam 277.042 tekil canlı doğum değerlendirilmiş; DET ile daha az PTD, LBW ve SGA saptanmıştır.¹⁸ Ancak, DET sonucu doğan bebeklerde LGA prevalansı yüksek bulunmuş, bunun yanında plasenta akreata (OR:3,1) ve gebelik hipertansiyonunda (OR:1,5) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bir diğer gözlemsel çalışmanın sonucuna göre, tek-DET ile taze sikluslara göre hem *gebelik haftası* hem de *doğum ağırlığı* daha fazla saptanmıştır.¹⁹ Ancak hipertansif komplikasyonlar DET sonucu daha sık izlenmiş, majör konjenital malformasyonlar açısından taze siklus bebekleri ile belirgin farklılık izlenmemiştir (%2,6 vs %2,8-OR:0,9). Taze embriyo transferi ve DET sikluslarından elde edilen tekil gebeliklerin ele alındığı ve toplam 11 gözlemsel çalışmanın derlendiği meta analiz sonucuna göre PTD, SGA, LBW parametreleri, DET bebeklerinde daha az saptanmıştır.²⁰ Tablo 3’de DET sikluslarının klinik sonuçları özetlenmiştir.

TABLO 3: DET sikluslarının klinik sonuçları.

DET ile sıklığı azalanlar	DET ile sıklığı artanlar
Antepartum kanama (RR:0,6)	Post-term gebelik (OR:1,4)
Preterm doğum (RR:0,8)	LGA (OR:1,4)
SGA (RR:0,4)	Makrozomi (OR:1,5)
Düşük doğum ağırlığı (OR:0,69)	Plasenta yerleşim anomalileri

SONUÇ

Günümüz pratiğinde, teknolojik gelişmelerdeki ivmenin izlerini görmek mümkündür. Ancak, her yenilik iyi olmadığı gibi, bazen zararlar da verebilir. Özellikle YÜT alanında tedavi etkinliği ve güvenliği ayrılmaz bir bütün olarak ele alınmalıdır.

Bu nedenle, ortaya konulmuş yeterli sayıda etkin çalışma olmadan yeni bir uygulamayı koşulsuz kabul etmek ve uygulamak doğru olmayabilir. Özellikle DET siklusları, son yılların oldukça merak uyandıran konusudur. Yüksek yanıtlı olgularda OHSS'nin önlenmesi için neredeyse altın standart haline gelmiş olan DET uygulamaları, yukarıda belirtilen belirli endikasyonlar dahilinde hem hekime hem de bebek arzulayan çiftlere geniş hareket sahası sağlamaktadır. Günümüzde, taze transfer sikluslarına alternatif olduğu özel durumlar dışında, rutin kullanımı halen sorgulanmaktadır. Taze siklus sonuçlarına göre biraz daha optimal obstetrik-neonatal sonuçları beraberinde getirirse de, her olguya koşulsuz DET yapılması gibi bir görüş birliği mevcut değildir.

KAYNAKLAR

- Sutcliffe AG, Ludwig M. Outcome of assisted reproduction. *Lancet* 2007;370(9584):351-9.
- Gook DA, Edgar DH. Human oocyte cryopreservation. *Hum Reprod Update* 2007;13:591-605.
- Li Z, Wang YA, Ledger W, Edgar DH, Sullivan EA. Clinical outcomes following cryopreservation of blastocysts by vitrification or slow freezing: a population-based cohort study. *Hum Reprod* 2014;29:2794-801.
- Ubaldi F, Bourgain C, Tournaye H, Smits J, van Steirteghem A, Devroey P. Endometrial evaluation by aspiration biopsy on the day of oocyte retrieval in the embryo transfer cycles in patients with serum progesterone rise during the follicular phase. *Fertil Steril* 1997; 67:521-6.
- Haouzi D, Assou S, Mahmoud K, Tondeur S, Reme T, Hedon B, et al. Gene expression profile of human endometrial receptivity: comparison between natural and stimulated cycles for the same patients. *Hum Reprod* 2009; 24:1436-45.
- Junovich G, Mayer Y, Azpiroz A, Daher S, Iglesias A, Zylverstein C, et al. Ovarian stimulation affects the levels of regulatory endometrial NK cells and angiogenic cytokine VEGF. *Am J Reprod Immunol* 2011;65:146-53.
- Weinerman R, Mainigi M. Why we should transfer frozen instead of fresh embryos: the translational rationale. *Fertil Steril* 2014; 102(1):10-8.
- Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(5): CD001750.
- Al-Azemi M, Kyrrou D, Kolibianakis EM, Humaidan P, van Vaerenbergh I, Devroey P, et al. Elevated progesterone during ovarian stimulation for IVF. *Reprod Biomed Online* 2012; 24:381-8.
- Healy MW, Patounakis G, Connell MT, Devine K, DeCherney AH, Levy MJ, Hill MJ. Does a frozen embryo transfer ameliorate the effect of elevated progesterone seen in fresh transfer cycles? *Fertil Steril* 2016;105(1):93-9.e1.
- Cobo A, Garrido N, Crespo J, Jose R, Pellicer A. Accumulation of oocytes: a new strategy for managing low-responder patients. *Reprod Biomed Online* 2012;24:424-32.
- Roque M, Lattes K, Serra S, Sola I, Geber S, Carreras R, et al. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;99:156-62.
- Celada P, Bosch E, De Los Santos MJ, Giles J, Pellicer A. Elective frozen embryo transfer does not improve reproductive outcome in normo-responder patients. *Hum Reprod* 2015; 30 Suppl 1:i112.
- Roque M, Valle M, Guimaraes F, Sampaio M, Geber S. Freeze-all policy: fresh vs. frozen-thawed embryo transfer. *Fertil Steril* 2015;103: 1190-3.
- Roque M, Valle M, Guimaraes F, Sampaio M, Geber S. Freeze-all cycle for all normal responders? *S. Assist Reprod Genet* 2016.
- Henningsen AK, Pinborg A, Lidegaard O, Vestergaard C, Forman JL, Andersen AN. Perinatal outcome of singleton siblings born after assisted reproductive technology and spontaneous conception: Danish national sibling-cohort study. *Fertil Steril* 2011;95:959-63.
- Wennerholm UB, Henningsen AK, Romundstad LB, Bergh C, Pinborg A, Skjaerven R, Forman J, Gissler M, Nygren KG, Tiitinen A. Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod* 2013;28(9):2545-53.
- Ishihara O, Araki R, Kuwahara A, Itakura A, Saito H, Adamson GD. Impact of frozen-thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome: an analysis of 277,042 single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan. *Fertil Steril* 2014;101:128-33.
- Roy TK, Bradley CK, Bowman MC, McArthur SJ. Single-embryo transfer of vitrified-warmed blastocysts yields equivalent live-birth rates and improved neonatal outcomes compared with fresh transfers. *Fertil Steril* 2014;101: 1294-301.
- Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012;98:368,77.e1-9.