

Embryo Transfer Tekniğinde Kanıta Dayalı Yaklaşım

Embryo Transfer Technique: Evidence Based Approach

Mehmet Sakıncı¹, Cihangir Mutlu Ercan²

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., Antalya

²Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ankara

Özet

Literatürdeki çalışmaları gözden geçirerek embryo transfer tekniğinde kanıta dayalı yaklaşım oluşturmak. Embryo transfer tekniği başarısının sağlanmasında önemli bir role sahip olmasına karşın, literatürde bu konu ile ilgili sınırlı sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. Literatürdeki çalışmaların sonuçlarına bakıldığında; Transferin ultrason eşliğinde ve mümkün olduğunca zorlanma olmadan, atravmatik bir teknikte yapılması, yumuşak kateterlerin kullanımı başarı ile ilişkili gözükmektedir. Embryo transferinde uygun tekniklerin kullanımı gebelik oranlarında artışa yol açacaktır.

Anahtar kelimeler: Embryo transfer tekniği, ultrason eşliğinde transfer, yumuşak kateter kullanımı

Abstract

To find an evidence based approach in embryo transfer technique by reviewing relevant studies in the literature. Although the embryo transfer technique has an important role for success, there are limited randomised controlled studies about this issue in the literature. When the results of the studies are reviewed; performing the transfer by ultrasound guidance, with ease and with an atraumatic technique and using soft catheters seem to be related with success. Using appropriate techniques in embryo transfer procedure will enable increased pregnancy rates

Key words: Embryo transfer technique, transfer by ultrasound guidance, using soft catheter

Tüp bebek tedavilerinde klinik gebelik oranlarını etkileyen temel faktörler embryo kalitesi, endometrial reseptivite, kadın yaşı ve embryo transfer tekniğidir. Embryo transferinin amacı embryo veya embryoların uterus kavitesinde en uygun lokalizasyona en atravmatik bir şekilde yerleştirilmesidir. Embryo transfer tekniği başarısının sağlanmasında önemli bir role sahip olmasına karşın, literatürde bu konu ile ilgili sınırlı sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır.

Transferin Kolaylığı

Genel olarak transfer işleminin kolay ve rahat yapılması daha iyi klinik gebelik oranları ile ilişkilidir (1-3). Kolay transferler ile karşılaştırıldığında zor transferler daha düşük gebelik ve implantasyon oranları ile ilişkili bulunmuştur (4,5). Zor transfer terimi normale göre daha fazla zaman alan, genellikle sert kateter kullanımı gerektiren, tenekulum ile serviks traksiyon uygulamasını gerektiren, kateter ucunda kan saptanan, hasta açısından daha rahatsızlık verici olan transferler için kullanılmaktadır. Zor transferler fundusa dokunulduğunda veya serviksin manipulasyonu sırasında uterin kontraksiyonlara yol açmaktadır. Tenekulum veya sert kateter ile serviksin travmatize edilmesi prostaglandin ve oksitosin salınımına yol açarak uterin kontraksiyonları indüklemektedir. Uterin kontraksiyonlar transfer edilen embryoların atılımına yol açabilmektedir (6,7). Transferin zor olmasına yol açan en sık sebepler servikal stenoz, endoservikal kanalın ileri derecede kavisler içermesi, uterus hiperanteversiyon, hiperretroversiyon, hiperantefleksiyon ve hiperretrofleksiyon gibi sebeplerdir. Embryo transferinin ultrason eşliğinde yapılması, yumuşak kateterlerin kullanımı, transfer öncesinde deneme transferi yapılması gibi teknikler kolay transfer ile ilişkilendirilmiştir (8,9). Literatürde embryo transfer tekniklerinin klinik gebelik oranlarına etkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Genel olarak

bu çalışmalarda deneme (trial-mock) transferinin yapılması, serviksin transfer öncesinde temizlenmesi, servikal mukusun aspirasyonu, embryo transfer kateterinin ucunda bakteri saptanması, embryo transfer kateter ucunun mukus, kan, endometrial hücreler ile kontaminasyonu, kateterde kalan veya transfer sonrası kaviteden servikal kanal veya vajene dolayısıyla spekulum üzerine atılan embryolar, transfer kateterinin tipi, transfer medyasının tipi ve miktarı, transfer derinliği, ultrason eşliğinde transfer yapılması, embryo transferini yapan kişi, transfer sonrası yatak istirahatinin etkinliği, embryo transferinin yapıldığı günlerde koitusun etkisi incelenmiştir.

Deneme Transferi

Deneme transferi gerçek transfer öncesinde herhangi bir zamanda yapılabilmekle beraber; sıklıkla stimülasyon öncesinde önceki siklusun luteal fazında, oosit toplanması (OPU) sırasında veya gerçek embryo transferi öncesinde yapılmaktadır. Bazı merkezler hem ovaryan stimülasyon öncesinde hem de gerçek embryo transferi öncesinde deneme transferi yapmaktadırlar (10). Stimülasyon öncesi deneme transferlerinde kateter fundusa kadar ilerletilerek uterin kavitenin tüm uzunluğu ve servikal kanal uzunluğu ölçülür. Deneme transferinin yapılması kateter seçiminin daha doğru yapılmasını, uterus aksının gerçek transfer öncesinde net bir şekilde bilinmesini sağlar. Bu işlem sırasında gerekli spekulum tipi, tenekulumuma ihtiyaç duyulup duyulmadığı, kateterin ilerletilme yönü ve katetere kavis verilme gerekip gerekmediği not edilebilir. Deneme transferi zor embryo transferi oranlarını azaltmaktadır. Stimülasyon öncesindeki deneme transferinde zorlukla karşılaşılması klinisyenin gerçek embryo transferi öncesinde bu durumlar için ekstra önlemler almasını sağlar. Örneğin ileri derecede antevort veya antefleks bir uterus varlığında transfer sırasında serviksin

traksiyonu için tenekulum kullanılması gerekecektir. Bu tür vakalarda OPU sırasında servikse uzun kesilmiş bir sütür konularak gerçek embryo transferi sırasında daha atravmatik serviks traksiyonu sağlanabilmektedir (10). Deneme transferi sırasında serviksin ileri derecede stenotik olduğu saptanırsa gerçek transfer öncesinde servikal dilatasyon planlanabilir. Servikal dilatasyon mekanik dilatasyon, osmotik dilatasyon, Malekot kateteri ile dilatasyon veya operatif histeroskopi ile endoserviksin taşlanması ile gerçekleştirilebilir (11-15). Mansour ve ark. tarafından 335 hastanın dahil edildiği bir radomize kontrollü çalışmada deneme transferi yapılan grup ile yapılmayan grup karşılaştırılmış, deneme transferi yapılan grupta gebelik ve implantasyon oranları daha yüksek bulunmuştur. Deneme transferi yapılmayanların %29.8'inde embryo transferinde güçlük görülürken, deneme transferi yapılan grupta hiçbir hastada güçlükle karşılaşılması (3). Henne ve ark ise deneme transferinin etkinliğini araştıran çalışmalarında; önceki siklusun luteal fazında deneme transferinde retrovert olan 213 uterusun, gerçek embryo transferinde büyümüş hiperstimüle overlerin de etkisi ile %55'inin antevort pozisyona döndüğünü göstermişlerdir. Deneme transferi yerine ultrason eşliğinde transferin önemi üzerinde durmuşlardır (16).

Embryo transferinin hemen öncesinde yapılan deneme transferinde endometriuma zarar vermemek için kateter internal osun hemen gerisine kadar ilerletilmelidir. Bu işlem kolaylıkla yapılırsa deneme kateteri çıkartılarak embryoların yüklendiği transfer kateteri ile transfer yapılabilir. Bu işlemin yapılması için katetere açı verilmesi gerektiği ise veya işlem görece olarak zor oldu ise veya bazı merkezlerde rutin olarak deneme kateterinin yalnızca iç kateter kısmı çekilip dış kısmı yerinde bırakılıp, embryolar ile yüklenmiş yumuşak iç kateter bu dış kılıftan geçirilerek kavite içerisinde doğru yere transfer işlemi gerçekleştirilebilmektedir (17).

Serviks ve vajenin temizlenmesi

Serviks ve vajenin işlem öncesinde serum fizyolojik ile temizlenmesi bakteriyel kontaminasyonu bir ölçüde azaltmaktadır. Embryolara toksik etkilerinden dolayı batikon ve benzeri vajinal antiseptikler transfer öncesinde önerilmemektedir. Bazı çalışmalarda transfer öncesinde antibiyotik kullanımı önerilmiş olsa da gebelik oranlarını arttırdığını gösteren bulgu mevcut değildir (18). Serviksin işlem öncesinde steril sponge kullanarak ya da steril bir eküvyon ile temizlenmesi, bu yıkamanın nazikçe veya şiddetli bir biçimde yapılması, servikal mukusun aspire edilmesi veya aspire edilmeden transferin yapılması çalışmalarda irdelenmiştir. McNamee ve ark'ın yaptığı retrospektif çalışmada serviksin şiddetli biçimde yıkanması ile daha yüksek gebelik ve implantasyon oranları bildirilmesine karşın bu daha sonra yapılan çok merkezli randomize çalışmada doğrulanmamıştır (19,20). Serviks travmatize edilmeden nazikçe temizlenmelidir. Servikal mukus uzaklaştırılmaz ise embryo transfer kateterinin ucuna yapışabilmektedir. Embryolar da kaviteye enjekte edilirken kateter ucundaki mukusa yapışıp kateterde kalabilmektedir veya embryolar kaviteye bırakıldıktan sonra kateterin etrafındaki mukusa yapışabilmekte ve kateterin geri çekilmesi sırasında kavitenin dışına atılabilmektedir. Endometrial kaviteye itilen servikal mukus bakteriyel kontaminasyona yol açabilmekte ve implantasyonu olumsuz etkileyebilmektedir (21,22). Servikal mukusun uzaklaştırılması bir prospektif kontrollü çalışmada artmış klinik gebelik oranları ile ilişkili bulunurken diğer bir çalışmada bu etki anlamlı bulunmamıştır (23,24). Oosit pickup ve embryo transfer işlemleri invazif girişimler olmasına rağmen bu işlemlere bağlı pelvik enfeksiyon oldukça nadir görülen bir komplikasyondur. Bununla beraber embryo transferi sonrasında endometriumun subklinik enfeksiyonu implantasyon üzerinde olumsuz etki yapmaktadır. Embryo transfer kateter ucunda veya servikal mukusta

kültür pozitifliğinin klinik gebelik ve devam eden gebelik oranlarını anlamlı olarak azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (22,25-26). Transfer sonrasında kateter mutlaka kontrol edilmeli ve laboratuarda mikroskopik olarak incelenmelidir. Embryo transfer kateter ucunun kan veya endometrial hücreler ile kontaminasyonu endoservikal mukoza ya da endometriumda fokal travma belirtisidir ve düşük gebelik oranları ile ilişkili bulunmuştur (27).

Transfer sonrası uterin kontraksiyonların aktive olması embryonun atılmasına yol açabilir, uterin kontraksiyonların etkisi veya kateterin geri çekilmesi sırasındaki negatif basınç nedeni ile embryolar tekrar katetere dönerek kateterle birlikte geri çekilebilir veya servikal mukusun etkisi ile mukusa yapışarak kateterde kalabilir veya kaviteye verildikten sonra kateterin etrafındaki mukusa yapışıp geri gelebilir (4,28). Bu nedenle transfer sonrasında kateter embryolog tarafından mikroskop altında dikkatlice incelenmelidir. Eğer kateterde embryo kalmışsa tekrar transfer yapılmalıdır. Ancak ikinci kez yapılan transferin gebelik oranlarını düşürüp düşürmediği konusunda farklı sonuçlar veren çalışmalar bulunmaktadır (2,27,29). Transfer sonrası spekulum ya da servikste atılan embryoların tespit edilmesine yönelik çalışmalar da vardır. Mansour ve ark. tarafından yapılan transfer mediyumu olarak metilen mavisinin kullanıldığı çalışmada, mukus aspirasyonu yapılan grupta servikste tespit edilen metilen mavisini yapılmayan grupta karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha az bulunmuştur (30). Yine Mansour ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada transfer sonrası spekulum kanatları hafif gevşetilerek spekulumun serviksin portio vaginalis kısmına hafif bası yapması sağlanmış ve 7 dakika bu pozisyonda beklenmiştir. Çalışma grubu ve kontrol grupları arasında implantasyon ve klinik gebelik oranları arasında anlamlı fark saptanmıştır (31).

Kateter tipi

Embryo transferi için üretilmiş çok sayıda kateter tipi bulunmaktadır. Sert (rijit) veya yumuşak (soft) kateterler, ucundan veya yandan açıklıklı kateterler, tek ya da çift lümenli kateterler, şekillendirilebilen kateterler bunlardan bir kısmıdır. Soft kateterler endoservikal ve uterin kavite konturunu takip ederler, daha az servikal ve endometrial laserasyon ile ilişkilidirler, uçları kan, mukus ve endometrial dokular ile daha az yapışıklık gösterir (32,33). Güncel iki metaanalizde yumuşak kateter kullanımı sert katetere oranla daha yüksek gebelik oranları ile ilişkili bulunmuştur (34,35). Ancak soft kateterlerin dezavantajı zaman zaman bu kateterlerle uterin kaviteye girmekte zorluk yaşanmasıdır. Zor transferlerde yumuşak kateter kullanımı transfer sırasında sorun yaratabilmektedir. Bu olgularda sert kateter kullanımı zaman zaman gerekli olsa da, yumuşak kateterin sert dış kılıfı uterin aksa uygun olacak şekilde bükülerek sert dış kılıfın internal osun hemen gerisine kadar ilerletilmesi sağlanabilir. Bundan sonra yumuşak kateter ilerletilerek atravmatik bir transfer yapılmış olur. Bu şekildeki transferlerde gebelik oranlarının azalmadığı saptanmıştır (36). Sert kateterler özellikle zor transferlerde kaviteye girişi kolaylaştırırsa da, daha fazla travma, kanama ve uterin kontraksiyonlara yol açabilmektedir. Zor embryo transferlerinde klinik gebelik oranının azaldığı Sallam HN tarafından yapılan metaanalizde gösterilmiştir (37). Zor ve travmatik embryo transferlerinde, oluşabilecek endometrial veya endoservikal hasara veya her ikisine de bağlı olarak gebelik ve implantasyon oranlarının azaldığı ileri sürülmektedir (38). Travmatik embryo transferleri ve embryo transferi sırasında tenakulum kullanımı ile subendometrial kontraksiyonlar direkt olarak ilişkili bulunmuştur. Embryo transferi öncesinde bu tip kontraksiyonların görülmesi gebelik oranlarını azaltmaktadır (7). Embryo transferi sırasında çoğu vakada anestezi veya analjezi gerekmemektedir. Ancak bazı çalışmalarda uterin kontraksiyonların azaltılması için transfer öncesinde progesteron

veya atosiban kullanılması savunulmuştur (39,40). Moraloglu ve ark. prospektif radomize kontrollü çalışmalarında transfer öncesinde iv atosiban verilen grupta klinik gebelik ve implantasyon oranlarını anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (40). Aynı embryo transfer tekniğini kullanan, benzer tecrübelerle sahip, benzer kalitede embryoların transfer edildiği çalışmalarda klinisyenler arasında da anlamlı olarak klinik gebelik oranları arasında fark olabileceği gösterilmiştir (41,42)

Ultrason Eşliğinde Transfer

Embryo transferinin ultrason eşliğinde yapılması kateterin uterin kavitede fundusa dokunulmaksızın uygun yere yerleştirilmesini sağladığı gibi kateterin atravmatik bir şekilde endoservikal kanalda ilerletilmesinde de rol almaktadır. Servikal elongasyonu olan vakalarda ultrason eşliğinde transfer kateterin internal osu geçtiğini göstermesi bakımından önem taşımaktadır. Hiperanteversiyonu veya hiperretroversiyonu olan vakalarda kateterin ultrason eşliğinde ilerletilmesi klinisyenin katetere gereken açı veya kavisi vermesini sağlar. Abdominal ultrason eşliğinde transfer yapılabilmesi için mesanenin dolu olması gerekmektedir. Mesanenin dolu olması servikouterin açının düzleşmesini sağlar, özellikle ileri derece anteversiyonu olan uteruslarda kateterin kaviteye girişini kolaylaştırır (43-45). Woolcott ve ark. tarafından yapılan çalışmada kör embryo transfer girişimi ile %24.8 olguda kateterin uygun kaviteye yerleşimli olmadığı, %33.1 olguda iç kateterin endometriuma gömüldüğü gösterilmiştir (46). Ultrason eşliğinde transfer yapılması soft kateterlerin kullanım oranlarını arttırmaktadır. Fundusa dokunmayı engellemekte, elonge serviks varlığında embryo transfer kateterinin kavitede varlığı net olarak görülebilmekte, utero servikal açı belirlenebilmekte, embryoların bırakıldığı yer tam olarak bilinebilmektedir. Ultrason eşliğinde embryo transferini klinik dokunma ile yapılan transferler ile karşılaştıran metaanalizlerde ve bazı randomize kontrollü çalışmalarda ultrason eşliğinde transfer yapılan grupta klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (47-50). Bazı çalışmalarda ultrason eşliğinde transfer daha düşük ektopik gebelik oranları ile ilişkili bulunmuştur (51,52). Güncel bir çalışmada transabdominal ve transvajinal ultrason eşliğinde embryo transferi karşılaştırılmış, iki grup arasında klinik gebelik, canlı doğum ve implantasyon oranları arasında fark bulunmamıştır (53).

Halen bir çok klinisyen klinik dokunma yöntemi ile transferi tercih etmektedir. Bu yöntemin en önemli dezavantajları, kaçınılmaz bir şekilde fundusa dokunulma gerekliliği ve kateter pozisyonunun net değerlendirilememesidir. Kateterin fundusa dokundurulması uterin kontraksiyonları indüklemekte ve embryo atılım oranlarını arttırmaktadır (7). Kateter bazen fundusa dayanmakta ve tubal ostiumlara doğru yönelmektedir (46). Böylece bu yöntem düşük gebelik oranları ile ilişkili bulunmuştur. Körleme embryo transferi yapan bazı klinisyenler fundusa dokunmak yerine eksternal ostan hep aynı mesafeye örneğin 6 cm, embryoları bırakmaktadırlar. Ancak bu yöntem de servikal uzunlukta ve uterus boyutlarında olabilecek değişkenlikleri göz ardı etmektedir ve düşük gebelik oranları ile ilişkilidir (6,7). Embryoların katetere yüklenmesi ile transfer arası geçen zaman uzadığında klinik gebelik oranlarında anlamlı düşüşler saptanmıştır. Embryolar katetere yüklendikten sonra en geç 120 saniye içerisinde embryo transferinin gerçekleştirilmesi önerilmektedir (54). Çünkü bu sürede embryolar sıcaklık, ışık, kateterdeki kimyasal maddeler gibi çevresel etkenlere maruz kalmaktadır. Yalnızca iyi kalitedeki embryoların dahil edildiği bir başka çalışmada işlem süresinin gebelik sonuçlarına etki etmediği gösterilmiştir (55). Embryoların uterin kavite içerisinde bırakıldığı lokalizasyon (fundustan transfer uzaklığı) da klinik gebelik oranlarını ve ektopik gebelik oranlarını etkileyebilmektedir. Ultrason eşliğinde transferin yapıldığı bir randomize kontrollü çalışmada,

fundustan transfer uzaklıkları 15-20 mm ile 10 mm karşılaştırılmış, 15-20 mm olan grupta daha yüksek gebelik oranları bulunmuştur (56). Embryoları fundusa çok yakın bırakmak (özellikle 5 mm.nin altında) klinik gebelik oranlarını azaltırken, ektopik gebelik oranlarını arttırmaktadır (57-59). Bazı araştırmacılar embryo transferinin fundustan belirli bir uzaklığa yapılması yerine, uterin kavitenin tüm uzunluğu göz önüne alınarak yapılmasının daha doğru olacağını savunmuşlardır. Bu çalışmalarda embryo transferinin uterusun orta kısmı ile alt segmenti arasına yapılmasının en yüksek gebelik oranları ile ilişkili olduğu savunulmuştur (60-63). Embryoların kaviteye enjeksiyonundan sonra, kateter uterustan tamamen geri çekilene kadar enjektörün pistonuna yapılan basınç sürdürülmelidir. İlaveten herhangi bir negatif basınç oluşturmamak için transfer kateterinin dış kılıfı iç kateter ile birlikte eş zamanlı olarak çekilmelidir. Kateterin yavaş yavaş çekilmesi negatif basınç oluşmasını engelleyecektir. Bazı araştırmacılar kateterin geri çekilmesi öncesinde uterusun stabilizasyonu için bir süre beklenmesini önermişlerdir. Embryo transferi sonrasında, transfer kateteri kaviteden geri çekilirken hemen yavaş yavaş çekilmesi ile bir süre beklenildikten sonra yavaş yavaş çekilmesi karşılaştırılmış, gebelik oranlarında anlamlı bir artış saptanmamıştır (64,65).

Transfer Medyumu

Embryo transfer kateterlerine genellikle 20 mikrolitre transfer medyumu çekilmektedir. Embryoların kaviteye bırakılma şansının artırılması için embryolar kateter ucuna yakın (ilk 10 mikrolitrede) yüklenmektedir. Katetere yüklenen toplam hacim 30 mikrolitreden daha az olmalıdır. 60 mikrolitrenin üzerindeki transfer hacimleri embryoların vajene atılımına sebep olabilmektedir (28). 10 mikrolitrenin altındaki transfer hacimleri ise implantasyonu olumsuz etkilemektedir (66). Embryo transfer kateterine hava kullanılarak veya hava kullanılmadan bir çok embryo yükleme metodu vardır. Kateterde hava kabarcığı kullanımı gebelik veya implantasyon oranlarını olumsuz etkilememektedir (67). Hava kabarcığı sayesinde kateter içinde embryoların pozisyonu net olarak bilinmektedir, kateterde embryoları içeren mediyumun iki ucunda da hava kabarcığı olması embryo içeren sıvının kazara akmasını engelleyecektir. Transfer sonrasında hava kabarcığı ile transfer mediyumunun kesişim bölgesi ultrasonda kolaylıkla görülmektedir. Böylece kavite içerisinde embryoların hangi noktaya bırakıldığı net olarak bilinebilmektedir (67).

Embryo transfer mediyumuna bazı maddeler eklenerek gebelik ve implantasyon oranları artırılmaya çalışılmıştır. İmplantasyon sırasında fare uteruslarında hyaluronan (bir glikozaminoglikan tipi) ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (68). Embryo transfer mediyumuna hyaluronan eklenmesi (0.5 mg/ml) fare modollerinde implantasyon oranlarını arttırmıştır. Hyaluronanın potansiyel etki mekanizmaları antiviral ve antiimmünojenik etkileri, implantasyon sırasında anjiogenezi artırıcı etkisi olması, transfer mediyasının uterin kaviteye daha hızlı transferini sağlıyor olması olarak öne sürülmüştür (69). Transfer mediyumunun viskozitesi ve protein konsantrasyonunun tedavi sonuçlarını etkilemediği gösterilmiştir. (70,71)Güncel bir metaanalizde embryo transfer mediyumuna adherans bileşiklerinin eklenmesinin etkileri incelenmiş, fibrin sealant eklenmesinin hiçbir etkisi olmadığı, hyaluronan eklenmesinin klinik gebelik ve çoğul gebelik oranlarını arttırdığı ancak canlı doğum oranlarını etkilemediği gösterilmiştir (72).

Transfer Sonrası Yapılanlar

Embryo transferi sonrası yatak istirahati yapılmalı mı, yapılmalı ise ne kadar süre ile yatak istirahati yapılmalı konusunu araştıran çalışmalar da olmuştur. Amarin ve ark'ın çalışmasında bir saat yatak istirahati ile 24 saat yatak istirahati karşılaştırılmış, klinik gebelik açısından iki grup arasında fark görülmemiştir. İmplantasyon oranları bir saat yatak

istirahati olan grupta daha yüksek bulunmuştur (73). Bir başka çalışmada transfer sonrası hemen ambulasyon ve yatak istirahati karşılaştırılmış, iki grup arasında gebelik oranları arasında bir fark bulunmamıştır (74). Bu konuda yapılan güncel bir metaanalizde yatak istirahatinin siklus başarısı üzerinde bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (75). Bir çalışmada embryo transferi sırasında koitusu olan grup ile olmayan grup karşılaştırılmış, gebelik oranları benzer bulunmuştur. Koitusun uterin kontraksiyon ve enfeksiyon riski oluşturabileceği belirtilmiştir. İlginç olarak koitus grubunda implantasyon oranları daha fazla bulunmuştur (76). İleri derecede servikal stenozu olan veya zor transfer nedeni ile tekrarlayan İVF başarısızlığı olan hastalarda transmyometrial embryo transferi ve zigot intrafallopian transfer (ZIFT) yapılabileceği önerilmiştir (77,78,10). Transmyometrial embryo transferi uterin kontraksiyonları uyardığı için düşük gebelik oranları ile ilişkili bulunmuştur (79,80).

Sonuç olarak başarılı bir embryo transfer işlemi için; kanıta dayalı tıp kapsamında, zor transferlerden kaçınmak için gereken bütün önlemler alınmalıdır. Transfer ultrason eşliğinde yapılmalıdır, böylece daha kolay bir transfer olacak ve gebelik sonuçları daha iyi olacaktır. Mümkün olduğunca yumuşak kateterler kullanılarak transfer yapılmalıdır. İlâveten, deneme transferi zor transferler için daha iyi hazırlanılmasını sağlar, servikal mukusun uzaklaştırılması bakteriyel kontaminasyonu ve kateterin mukus ile tıkanmasını önleyecektir, embryolar uterin kavitenin orta kısmına bırakılmalıdır, kateterin geri çekilmesi sırasında mümkün olduğunca negatif basınç oluşturmaktan kaçınılmalıdır, transfer işlemi mümkün olan en kısa zaman içerisinde bitirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Englert Y, Puissant F, Camus M, Van Hoec J, Leroy F. Clinical study on embryo transfer after human in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1986;3:243.
- Visser DS, Fourie FL, Kruger HF. Multiple attempts at embryo transfer: effect on pregnancy outcome in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J Assist Reprod Genet* 10:37, 1993.
- Mansour R, Aboulghar M, Serour G. Dummy embryo transfer: a technique that minimizes the problems of embryo transfer and improves the pregnancy rate in human in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990;54:678-81.
- Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK. Embryo transfer: techniques and variables affecting success. *Fertil Steril* 76:863, 2001.
- Tomas C, Tikkinen K, Tuomivaara L, Tapanainen JS, Martikainen H. The degree of difficulty of embryo transfer is an independent factor for predicting pregnancy. *Hum Reprod* 17:2632, 2002.
- Lesny P, Killick SR, Tetlow RL, Robinson J, Maguiness SD. Embryo transfer-can we learn anything new from the observation of junctional zone contractions. *Hum Reprod* 1998;13:1540-6.
- Fanchin R, Righini C, Olivennes F, Taylor S, de Ziegler D, Frydman R. Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998;13:1968-74.
- Lass A, Abusheikha N, Brinsden P, Kovacs GT. The effect of a difficult embryo transfer on the outcome of IVF. *Hum Reprod* 1999;14:2417.
- Garzo VG. Embryo transfer technique. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:117-22.
- Mains L, Van Voorhis BJ. Optimizing the technique of embryo transfer. *Fertil Steril* 2010;94(3):785-90. Epub 2010 21. Review
- Abusheikha N, Lass A, Akagbosu F, Brinsden P. How useful is cervical dilatation in patients with cervical stenosis who are participating in an in vitro fertilization embryo transfer program? The Bourn Hall experience *Fertil Steril* 1999;72:610-2.
- Groutz A, Yovel I, Lessing J, Azem F, Wolf Y, Amit A. Cervical dilatation during ovum pick-up in patients with cervical stenosis: effect on pregnancy outcome in an in vitro fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril* 1997;67:909-11.
- Serhal P, Ranieri D, Khadum I, Wakim R. Cervical dilatation with hygroscopic rods prior to ovarian stimulation facilitates embryo transfer. *Hum Reprod* 2003;18:2618-20.
- Yanushpolsky E, Ginsburg S, Fox J, Stewart E. Transcervical placement of a Malecot catheter after hysteroscopic evaluation provides for easier entry into the endometrial cavity for women with histories of difficult intrauterine inseminations and/or embryo transfers: a prospective case series. *Fertil Steril* 2000;73:402-5.
- Pabuccu R, Ceyhan S, Onalan G, Goktolga U, Ercan C, Selam B. Successful treatment of cervical stenosis with hysteroscopic canalization before embryo transfer in patients undergoing IVF: a case series. *J Min Inv Gyn* 2005;12:436-8.
- Henne MB, Milki AA. Uterine position at real embryo transfer compared with mock embryo transfer. *Hum Reprod* 2004;19:570.
- Neithardt AB, Segars JH, Hennessy S, James AN, McKeey JL. Embryo afterloading: a refinement in embryo transfer technique that may increase clinical pregnancy. *Fertil Steril* 2005;83:710-4.
- Brook N, Khalaf Y, Coomarasamy A, Edgeworth J, Braude P. A randomized controlled trial of prophylactic antibiotics (co-amoxiclav) prior to embryo transfer. *Hum Reprod* 2006;21:2911-5.
- McNamee P, Huang T, Carwile A. Significant increase in pregnancy rates achieved by vigorous irrigation of endocervical mucus prior to embryo transfer with a Wallace catheter in an IVF-ET program. *Fertil Steril* 1998;70:S228.
- Glass KB, Green CA, Fluker MR, Schoolcraft WB, McNamee PI, Meldrum DR. Multicenter randomized trial of cervical irrigation at the time of embryo transfer. *Fertil Steril* 2000;74:S31.
- Egbase PE, al-Sharhan M, al-Othman S, al-Mutawa M, Udo EE, Grudzinskas JG. Incidence of microbial growth from the tip of the embryo transfer catheter after embryo transfer in relation to clinical pregnancy rate following in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 11:1687, 1996.
- Fanchin R, Harmas A, Benaoudia F, Lundkvist U, Olivennes F, Frydman R. Microbial flora of the cervix assessed at the time of embryo transfer adversely affects in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 70:866, 1998.
- Eskandar MA, Abou-setta AM, El-Amin M, Almushait MA, Sobande AA. Removal of cervical mucus prior to embryo transfer improves pregnancy rates in women undergoing assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* 2007;14:308-13.
- Visschers BA, Bots RS, Peeters MF, Mol BW, van Dessel JH. Removal of cervical mucus: effect on pregnancy rates in IVF/ICSI. *Reprod Biomed Online* 2007;15:310-5.
- Egbase PE, al-Sharhan M, al-Othman S, al-Mutawa M, Udo EE, Grudzinskas J. Incidence of microbial growth from the tip of the embryo transfer catheter after embryo transfer in relation to clinical pregnancy rate following in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1996;11:1687-9.
- Moore DE, Soules MR, Klein NA, Fujimoto VY, Agnew KJ, Eschenbach DA. Bacteria in the transfer catheter tip influence the live-birth rate after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2000;74:1118-24.
- Goudas VT, Hammitt DG, Damario MA, Session DR, Singh AP, Dumesic DA. Blood on the embryo transfer catheter is associated with decreased rates of embryo implantation and clinical pregnancy with the use of in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 70:878, 1998.
- Poindexter AN, 3rd, Thompson DJ, et al. Residual embryos in failed embryo transfer. *Fertil Steril* 46:262, 1986.
- Nabi A, Awonuga A, Birch H, Barlow S, Stewart B. Multiple attempts at embryo transfer: does this affect in-vitro fertilization treatment outcome?. *Hum Reprod* 12:1188, 1997.
- Mansour RT, Aboulghar MA, Serour GI, Amin YM. Dummy embryo transfer using methylene blue dye. *Hum Reprod* 9:1257, 1994.
- Mansour R. Minimizing embryo expulsion after embryo transfer: a randomized controlled study. *Hum Reprod*. 2005;20(1):170-4. Epub 2004 Nov 26. Erratum in: *Hum Reprod*. 2005;20(4):1118
- Sallam HN, Agameya AF, Rahman AF, Ezzeldin F, Sallam AN. Impact of technical difficulties, choice of catheter, and the presence of blood on the success of embryo transfer: experience from a single provider. *J Assist*

- Reprod Genet 2003;20:135-42.
33. Marconi G, Vilela M, Bello J, Diradourian M, Quintana R, Sueldo C. Endometrial lesions caused by catheters used for embryo transfers: a preliminary report. *Fertil Steril* 2003;80:363-7.
 34. Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Mansour RT, Serour GI, Aboulghar MA. Soft versus firm embryo transfer catheters for assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2005;20:3114-21.
 35. Buckett W. A review and meta-analysis of prospective trials comparing different catheters used for embryo transfer. *Fertil Steril* 2006;85:728-34.
 36. Silberstein T, Weitzen S, Franfurter D, Trimarchi FR, Keefe DL, Plosker SM. Cannulation of a resistant internal os with the malleable outer sheath of a coaxial soft embryo transfer catheter does not affect in vitro fertilization-embryo transfer outcome. *Fertil Steril* 2004;82:1402-6.
 37. Sallam HN. Embryo transfer: factors involved in optimizing the success. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17(3):289-98. Review.
 38. Cevrioglu AS, Esinler I, Bozdog G, Yarali H. Assessment of endocervical and endometrial damage inflicted by embryo transfer trial: a hysteroscopic evaluation. *Reprod Biomed Online* 2006;13(4):523-7.
 39. Fanchin R, Righini C, de Ziegler D, Olivennes F, Ledee N, Frydman R. Effects of vaginal progesterone administration on uterine contractility at the time of embryo transfer. *Fertil Steril* 2001;75:1136-40.
 40. Moraloglu O, Tonguc E, Var T, Zeyrek T, Batioglu S. Treatment with oxytocin antagonists before embryo transfer may increase implantation rates after IVF. *Reprod Biomed Online*. 2010;21(3):338-43.
 41. Hearn-Stokes RM, Miller BT, Scott L, Creuss D, Chakraborty PK, Segars JH. Pregnancy rates after embryo transfer depend on the provider at embryo transfer. *Fertil Steril* 2000;74(1):80-6.
 42. Angelini A, Brusco GF, Barnocchi N, El-Danasouri I, Pacchiarotti A, Selman HA. Impact of physician performing embryo transfer on pregnancy rates in an assisted reproductive program. *Assist Reprod Genet* 2006;23(7-8):329-32.
 43. Sundstrom P, Wramby H, Person PH, Liedhom P. Filled bladder simplifies human embryo transfer. *Br J Obstet Gynecol* 1984;91:506-7.
 44. Lewin A, Schenker JG, Avrech O, Shapira S, Safran A, Friedler S. The role of uterine straightening by passive bladder distension before embryo transfer in IVF cycles. *J Assist Reprod Genet* 1997;14:32-4.
 45. Oorusso F, Depalo R, Bettocchi S, Vacca M, Vimercati A, Selvaggi L. Outcome of in vitro fertilization after transabdominal ultrasound-assisted embryo transfer with a full or empty bladder. *Fertil Steril* 2005;84:1046-8.
 46. Woolcott R, Stanger J. Potentially important variables identified by transvaginal ultrasound-guided embryo transfer. *Hum Reprod* 1997;12(5):963-6.
 47. Strickler RC, Christianson C, Crane JP, Curato A, Knight AB, Yang V. Ultrasound guidance for human embryo transfer. *Fertil Steril* 1985;43:54-61.
 48. Brown JA, Buckingham K, Abou-Setta A, Buckett W. Ultrasound versus "clinical touch" for catheter guidance during embryo transfer in women [review]. *The Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20(1):CD006107.
 49. Buckett WM. A meta-analysis of ultrasound-guided versus clinical touch embryo transfer. *Fertil Steril* 2003;80:1037-41.
 50. Abou-Setta AM, Mansour RT, Al-Inany HG, Aboulghar MM, Aboulghar MA, Serour GI. Among women undergoing embryo transfer, is the probability of pregnancy and live birth improved with ultrasound guidance over clinical touch alone? A systemic review and meta-analysis of prospective randomized trials. *Fertil Steril* 2007;88:333-41.
 51. Tang OS, Ng EH, So WW, Ho PC. Ultrasound-guided embryo transfer: a prospective randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2001;16:2310-5.
 52. Sallam HN, Sadek S. Ultrasound-guided embryo transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2003;80:1042-6.
 53. Porat N, Boehnlein LM, Schouweiler CM, Kang J, Lindheim SR. Interim analysis of a randomized clinical trial comparing abdominal versus transvaginal ultrasound-guided embryo transfer. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36:384-92.
 54. Matorras R, Mendosa R, Exposito A, Rodriguez-Escudero FJ. Influence of the time interval between embryo catheter loading and discharging on the success of IVF. *Hum Reprod* 2004;19:2027-30.
 55. Ciray HN, Tosum S, Hacifazlioglu O, Mesut A, Bahceci M. Prolonged duration of transfer does not affect outcome in cycles with good embryo quality. *Fertil Steril* 2007;87:1218-21.
 56. Coroleu B, Barri PN, Carreras O, et al. The influence of the depth of the embryo replacement into the uterine cavity on implantation rates after IVF: a controlled, ultrasound-guided study. *Hum Reprod* 2002;17:341-6.
 57. Pope CD, Cook EK, Amy M, Novak A, Grow DR. Influence of embryo transfer depth on in vitro fertilization and embryo transfer outcomes. *Fertil Steril* 2004;81:51-8.
 58. Yovich JL, Turner SR, Murphy AJ. Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancies in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1985;44:318-21.
 59. Nazari A, Askari HA, Check JH, O'Shaughnessy A. Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancy in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1993;60:919-21.
 60. Frankfurter D, Trimarchi JB, Silva CP, Keefe DL. Middle to lower uterine segment embryo transfer improves implantation and pregnancy rates compared with fundal embryo transfer. *Fertil Steril* 2004;81:1273-7.
 61. Franco JG, Bai G, Prosinecki V, Abrunhosa F, Ferreira GC, Bastos M. Best site for ET: the upper or lower half of endometrial cavity?. *Hum Reprod* 2004;19:1785-90.
 62. Waterstone J, Curson R, Parsons J. Embryo transfer to low uterine cavity. *Lancet* 1991;337:1413.
 63. Frankfurter D, Silva C, Mota F, Trimarchi JB, Keefe DC. The transfer point is a novel measure of embryo placement. *Fertil Steril* 2003;79:1416-21.
 64. Martinez F, Coroleu B, Parriego M, et al. Ultrasound-guided embryo transfer: immediate withdrawal of the catheter versus a 30 second wait. *Hum Reprod* 2001;16:871-4.
 65. Sroga JM, Montville CP, Aubuchon M, Williams DB, Thomas MA. Effect of delayed versus immediate embryo transfer catheter removal on pregnancy outcomes during fresh cycles. *Fertil Steril* 2010;93(6):2088-90.
 66. Ebner T, Yaman C, Moser M, Sommergruber M, Polz W, Tews G. The ineffective loading process of the embryo transfer catheter alters implantation and pregnancy rates. *Fertil Steril* 2001;76:630-2.
 67. Moreno V, Balasch J, Vidal E, Calafell JM, Civico S, Vanrell JA. Air in the transfer catheter does not affect the success of embryo transfer. *Fertil Steril* 2004;81: 1366-70.
 68. Zorn TM, Pinhal MA, Nader HB, Carvalho JJ, Abrahamsohn PA, Dietrich CP. Biosynthesis of glycosaminoglycans in the endometrium during the initial stages of pregnancy of the mouse. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 1995;41(1):97-106.
 69. Gardner DK, Rodriegez-Martinez H, Lane M. Fetal development after transfer is increased by replacing protein with the glycosaminoglycan hyaluronan for mouse embryo culture and transfer. *Hum Reprod* 1999;14(10):2575-80.
 70. Khan I, Staessen C, Devroey P, Van Steirteghem AC. Human serum albumin versus serum: a comparative study on embryo transfer medium. *Fertil Steril* 1991;56:98-101.
 71. Menezes Y, Arnal F, Humeau C, Ducret L, Nicolle B. Increased viscosity in transfer medium does not improve the pregnancy rates after embryo transfer. *Fertil Steril* 1989;52:680-2.
 72. Bontekoe S, Blake D, Heineman MJ, Williams EC, Johnson N. Adherence compounds in embryo transfer media for assisted reproductive technologies. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 7;(7):CD007421
 73. Amarín ZO, Obeidat BR. Bed rest versus free mobilization following ET: a prospective randomized study. *BJOG Int J Obstet Gynecol* 2004;111:1273-6.
 74. Bar-Hava I, Kerner R, Yoeli R, Ashkenazi J, Shalev Y, Orvieto R. Immediate ambulation after embryo transfer: a prospective study. *Fertil Steril* 2005;83(3):594-7.
 75. Li B, Zhou H, Li W. Bed rest after embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011 5. [Epub ahead of print]
 76. Tremellen KP, Valbuena D, Landeras J, et al., The effect of intercourse on pregnancy rates during assisted human reproduction. *Hum Reprod* 2000;15:2653-8.

77. Kato O, Takatsuka R, Asch RH. Transvaginal-transmyometrial embryo transfer: the Towako method; experiences of 104 cases. *Fertil Steril* 59:51, 1993.
78. Sharif K, Afnan M, Lenton W, Bilalis D, Hunjan M, Khalaf Y. Transmyometrial embryo transfer after difficult immediate mock transcervical transfer. *Fertil Steril* 65:1071, 1996.
79. Biervliet FP, Lesny P, Maguiness SD, Robinson J, Killick SR. Transmyometrial embryo transfer and junctional zone contractions. *Hum Reprod* 17:347, 2002.
80. Groutz A, Lessing JB, Wolf Y, Azem F, Yovel I, Amit A. Comparison of transmyometrial and transcervical embryo transfer in patients with previously failed in vitro fertilization-embryo transfer cycles and/or cervical stenosis. *Fertil Steril* 67:1073, 1997.