

Najczęstsze powikłania transferu zarodków

Most common complications during embryo transfer

Centrum Położniczo-Ginekologiczne „Bocian” w Białymstoku
Kierownik Centrum: dr n. med. Grzegorz Mrugacz

Summary

Embryo transfer (ET) has been recognized as a vital step which influences pregnancy rates in patients undergoing the *in vitro* fertilization process (IVF). The safe placement of embryos inside the uterine cavity is essential to obtain an optimal pregnancy rate. However, there is no guarantee that the embryos will remain in the uterine cavity after the procedure. Embryos have been found in catheters, on the cervix, and on the vaginal speculum. The performance of an atraumatic ET is essential to IVF success. The other factor influencing ET are contamination of the catheter with blood, mucus or endometrial tissue, as well as the occurrence of retained embryos. Embryo retention in the catheter is a common phenomenon, encountered by even the most experienced operators. Embryo retained in the transfer catheter or its sleeve require repeat transfer. Pregnancy rates after IVF-ET decrease in a stepwise fashion with the increasing frequency of uterine contractions. To achieve state of maximal uterus relaxation during embryo transfer it is advised to perform ET gently without excessive stimulation of the cervix. Despite revolutionary changes in the embryological laboratory, little has changed with process of ET over past 20 years. Even though, ET seems to be relatively easy procedure it should be performed by the most experienced operators.

Keywords

catheter, embryo transfer, infertility, retained embryo

Transfer zarodków (ang. *embryo transfer* – ET) stanowi integralny i kulminacyjny element leczenia metodami zapłodnienia pozaustrojowego. Jego głównym celem jest bezpieczne umieszczenie zarodków o jak najwyższym potencjale rozwojowym w jamie macicy. Pomimo pozornej prostoty poprawne wykonanie ET jest dość trudne i wymaga sporego doświadczenia. Spośród wielu czynników mogących mieć wpływ na powodzenie transferu najczęściej zwraca się uwagę na czynniki związane z anatomią i fizjologią układu rozrodczego oraz na aspekty techniczne ET.

Łatwość wykonania transferu ma zasadniczy wpływ na ostateczny wynik leczenia. Z obserwacji klinicznych wynika, że prawdopodobieństwo uzyskania ciąży jest znacząco większe w przypadku transferu łatwego niż trudnego, tzn. przebiegającego z komplikacjami (1). W trakcie przechodzenia kateterem przez kanał szyjki macicy może dojść do uszkodzenia naczyń krwionośnych. Obecność krwi na kateterze po wykonaniu ET jest uznawana za oznakę trudnego transferu i czynnik zmniejszający szansę na powodzenie leczenia (2). Z drugiej strony istnieją badania wskazujące na to, że obecność krwi na kateterze nie ma wpływu na wskaźnik implantacji i uzyskanych ciąż klinicznych (3).

Dość częstą przyczyną trudnych transferów są warunki anatomiczne związane ze zbyt silnym przodo-, tyłopochyleniem lub przodo-, tyłozgięciem macicy, jak również ze zwężeniem kanału szyjki macicy (4). Zwiększa się wtedy ryzyko uszkodzenia naczyń krwionośnych kanału szyjki macicy. W takich przypadkach korzystne wydaje się być wykonanie transferu próbnego lub przeprowadzenie badania ultrasonograficznego (USG) w trakcie ET.

Oblepienie kateteru śluzem z gruczołów szyjki macicy podczas przechodzenia nim przez kanał szyjki może spowodować przytkanie wylotu katetera i utrudnić wstrzyknięcie zarodka do jamy macicy (5). Ponadto zarodek w czasie wstrzykiwania może przykleić się do śluzu oblepiającego kateter i zostać wyciągnięty wraz z kateterem po zakończeniu ET.

W badaniu przeprowadzonym na ponad tysiącu cyklów wykazano jednak, że szanse na uzyskanie ciąży były obniżone jedynie w przypadkach, w których obecności śluzu na kateterze towarzyszyła obecność krwi (6). Istnieją także badania wskazujące, że usuwanie śluzu z kanału szyjki macicy przed ET nie ma istotnego wpływu na wyniki transferu (7).

Gdy weźmie się pod uwagę fakt, że aż 80% zarodków implantuje się w miejscu ich wstrzyknięcia, można przypuszczać,

iż umiejscowienie końcówki kateteru we wnętrzu jamy macicy ma istotny wpływ na powodzenie ET. Według dostępnych badań najlepsze wyniki uzyskuje się, gdy końcówka kateteru zostaje umieszczona w odległości od 1,5 do 3 cm od dna macicy (8-10). W przypadku umieszczenia końcówki kateteru zbyt blisko dna macicy (< 5 mm) uzyskiwano gorsze rezultaty; większy był również odsetek ciąży pozamacicznych (11).

Stosując standardowy zestaw do ET złożony z sondy i strzykawkę insulinowej, można stosunkowo łatwo osiągnąć znaczną prędkość wstrzykiwania zarodków. Wraz ze zwiększeniem szybkości wstrzykiwania obserwowane są zwiększenie sił ścinających, wzrost ciśnienia dynamicznego oraz gradientu prędkości oddziałujących na zarodek wewnątrz sondy, co może prowadzić do zmian morfologicznych oraz apoptycznych w transferowanych zarodkach. Z tego też powodu zaleca się, aby zabieg ET był wykonywany delikatnie, z jak najmniejszą prędkością wstrzyknięcia (12-16).

Zatrzymanie zarodków w kateterze po ET dotyczy od 1 do 7% transferów, a powikłanie to napotykają nawet najbardziej doświadczeni operatorzy (17-23). Zarodki zatrzymane w kateterze wymagają powtórnego transferu. Szansa na uzyskanie ciąży po ponownym transferze tego samego zarodka jest według niektórych badań obniżona (19, 23). Obserwacje własne (dane niepublikowane) wskazują, że najczęstszymi miejscami zatrzymania zarodków w kateterze są: przestrzeń między osłonką kateteru a kateterem (80% przypadków), powierzchnia zewnętrzna osłonki kateteru (12%) i powierzchnia zewnętrzna kateteru (8%). Niedawno przeprowadzone badania pozwoliły wyjaśnić mechanizm, w wyniku którego dochodzi do zatrzymania zarodków w kateterze (24). Okazuje się, że dużą rolę w tym procesie odgrywa czynność skurczowa macicy. Mięśnie gładkie macicy podlegają spontanicznym i rytmicznym skurczom i rozkurczom, dlatego ciśnienie wewnątrz jamy macicy podlega ciągłym zmianom uzależnionym od fazy cyklu płciowego (25). Różnice ciśnienia pomiędzy poszczególnymi obszarami macicy wywołują powstanie gradientu ciśnienia, który powoduje przemieszczanie się płynu z obszaru wyższego ciśnienia do obszaru niższego

ciśnienia. Gradient ciśnienia odpowiedzialny jest za przemieszczanie się krwi podczas menstruacji, a także ma wpływ na przemieszczanie się zarodka w jamie macicy podczas ET. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych badań gradient ciśnienia skierowany w stronę końcówki kateteru stanowi największe ryzyko zatrzymania zarodków, ponieważ powoduje przemieszczenie się zarodka wraz z płynem wzdłuż kateteru w kierunku osłonki zewnętrznej katetera (24). Ponadto oblepienie kateteru śluzem z gruczołów szyjki macicy oraz krwią z uszkodzonych naczyń krwionośnych kanału szyjki macicy sprzyja przyklejeniu się zarodka do kateteru. Aby zminimalizować ryzyko zatrzymania zarodka w kateterze wskazane jest oczyszczenie kanału szyjki macicy ze śluzu oraz przeprowadzenie kateteru przez kanał szyjki macicy jak najdelikatniej, bez uszkodzenia naczyń krwionośnych. Ponadto ET powinien być wykonany, gdy mięśnie macicy nie wykazują czynności skurczowej, dzięki czemu ciśnienie wewnątrz jamy macicy będzie jednorodne i nie dojdzie do powstania gradientu ciśnienia. Udowodniono, że wskaźniki ciąży po IVF zmniejszają się stopniowo wraz ze wzrostem częstotliwości skurczów macicy (26). Aby uzyskać stan maksymalnej relaksacji mięśniówki gładkiej macicy podczas transferu zarodków, zaleca się wykonanie ET delikatnie bez nadmiernej stymulacji szyjki macicy. Inne metody zmniejszania czynności skurczowej macicy polegają na redukcji stresu pacjentki, wykorzystaniu akupunktury oraz zastosowaniu leków miorelaksacyjnych, w tym antagonistów oksytocyny (27, 28). Ponadto rutynowym postępowaniem powinno być sprawdzenie kateteru po ET na wypadek zatrzymania zarodka.

Pomimo istotnych zmian, które dokonały się w laboratoriach embriologicznych w ciągu ostatnich 20 lat, niewiele zmieniło się w samej technice transferu zarodków. ET może być postrzegany jako dość łatwa procedura, jednak biorąc pod uwagę złożoność czynników wpływających na powodzenie zabiegu, zasadne wydaje się, aby był on wykonywany przez najbardziej doświadczonych operatorów w celu zapewnienia jak najwyższej skuteczności całego procesu leczniczego przy wykorzystaniu technik zapłodnienia pozaustrojowego.

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres do korespondencji

*Małgorzata Kozikowska
Centrum Ginekologiczno-Położnicze
„Bocian”
ul. Akademicka 23, 15-267 Białystok
tel.: +48 (85) 744-77-00
malgorzata.kozikowska2@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Tomás C, Tikkinen K, Tuomivaara L et al.: The degree of difficulty of embryo transfer is an independent factor for predicting pregnancy. *Human Reproduction* 2002; 17: 2632-2635.
2. Goudas VT, Hammitt DG, Damario MA et al.: 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* 1998; 70: 878-882.
3. Silberstein T, Weitzen S, Frankfurter D et al.: 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: 1402-1406.
4. Garzo VG: Embryo transfer technique. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 117.
5. Eskandar MA, Abou-Setta AM, El-Amin M et al.: Removal of cervical mucus prior to embryo transfer improves pregnancy rates in women undergoing assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 308-313.

6. Awonuga A, Nabi A, Govindbhai J et al.: Contamination of embryo transfer catheter and treatment outcome in *in vitro* fertilization. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15: 198-201.
7. Visschers B, Bots R, Peeters M et al.: Removal of cervical mucus: effect on pregnancy rates in IVF/ICSI. *Reprod Biomed Online* 2007; 15: 310-315.
8. Coroleu B, Barri PN, Carreras O et al.: The influence of the depth of embryo replacement into the uterine cavity on implantation rates after IVF: a controlled, ultrasound-guided study. *Human Reproduction* 2002; 17: 341.
9. Frankfurter D, Trimarchi JB, Silva CP, Keeffe DL: Middle to lower uterine segment embryo transfer improves implantation and pregnancy rates compared with fundal embryo transfer. *Fertil Steril* 2004; 81: 1273-1277.
10. Oliveira JB, Martins AM, Baruffi RL et al.: Increased implantation and pregnancy rates obtained by placing the tip of the transfer catheter in the central area of the endometrial cavity. *Reprod Biomed Online* 2004; 9: 435-441.
11. Nazari A, Askari H, Check J, O'Shaughnessy A: Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancy in *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 1993; 60: 919.
12. Grygoruk C, Pietrewicz P, Modlinski JA et al.: Influence of embryo transfer on embryo preimplantation development. *Fertil Steril* 2012; 97: 1417-1421.
13. Grygoruk C, Ratomski K, Kolodziejczyk M et al.: Fluid dynamics during embryo transfer. *Fertil Steril* 2011; 96: 324-327.
14. Grygoruk C, Sieczynski P, Modlinski JA et al.: Influence of embryo transfer on blastocyst viability. *Fertil Steril* 2011; 95: 1458-1461.
15. Grygoruk C, Sieczynski P, Modlinski JA et al.: Pressure induced nucleus DNA fragmentation. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28: 363-368.
16. Grygoruk C, Sieczynski P, Pietrewicz P et al.: Pressure changes during embryo transfer. *Fertil Steril* 2011; 95: 538-541.
17. Lee H-C, Seifer DB, Shelden RM: Impact of retained embryos on the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2004; 82: 334-337.
18. Nabi A, Awonuga A, Birch H et al.: Multiple attempts at embryo transfer: does this affect *in vitro* fertilization treatment outcome? *Human reproduction* 1997; 12: 1188-1190.
19. Poindexter AN, Thompson DJ, Gibbons WE et al.: Residual embryos in failed embryo transfer. *Fertil Steril* 1986; 46: 262-267.
20. Silberstein T, Trimarchi JR, Shackelton R et al.: Ultrasound-guided miduterine cavity embryo transfer is associated with a decreased incidence of retained embryos in the transfer catheter. *Fertil Steril* 2005; 84: 1510-1512.
21. Tur-Kaspa I, Yuval Y, Bider D et al.: Difficult or repeated sequential embryo transfers do not adversely affect *in vitro* fertilization pregnancy rates or outcome. *Human reproduction* 1998; 13: 2452-2455.
22. Vicdan K, Işık AZ, Akarsu C et al.: The effect of retained embryos on pregnancy outcome in an *in vitro* fertilization and embryo transfer program. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 134: 79-82.
23. 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* 1993; 10: 37-43.
24. Kozikowska M, Grusza M, Mrugacz G et al.: Embryos retained during embryo transfer. *Scientific Reports* 2019 [in press].
25. Kelly JV: Myometrial participation in human sperm transport: a dilemma. *Fertil Steril* 1962; 13: 84-92.
26. Fanchin R, Righini C, Olivennes F et al.: Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after *in vitro* fertilization. *Human reproduction (Oxford, England)* 1998; 13: 1968-1974.
27. Dieterle S, Ying G, Hatzmann W, Neuer A: Effect of acupuncture on the outcome of *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a randomized, prospective, controlled clinical study. *Fertil Steril* 2006; 85: 1347-1351.
28. Pierzynski P, Reinheimer TM, Kuczynski W: Oxytocin antagonists may improve infertility treatment. *Fertil Steril* 2007; 88: 213.e19-e22.

nadesłano: 15.04.2019

zaakceptowano do druku: 10.06.2019