

Hoitomenetelmän ja alkion iän vaikutus pakastealkiosiiirtojen tuloksiin

Liisa Kellokumpu
Syventävien opintojen
opinnäyte
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Toukokuu 2015

Tampereen yliopisto

Lääketieteen yksikkö

Tampereen hormoni- ja lapsettomuuslinikka

LIISA KELLOKUMPU: HOITOMENETELMÄN JA ALKION IÄN VAIKUTUS PAKASTEALKIONSIIRTOJEN TULOKSIIN

Kirjallinen työ, 16 s.

Ohjaaja: Helena Tinkanen

Toukokuu 2015

Avainsanat: hedelmöityshoito, hormonikorvattu kierto, luonnollinen kierto, blastokysti, alkio

Tiivistelmä

Johdanto

Hedelmöityshoidoista yli jääneet hyvälaatuiset alkiot voidaan pakastaa myöhempää käyttöä varten ja lisätä raskaaksi tulemisen kumulatiivista todennäköisyyttä. Pakastealkion siirto voidaan suorittaa joko luonnollisen kuukautiskierron aikana tai hormonikorvatussa kierrossa. Lisäksi alkioita voidaan siirtää eri kehitysvaiheissa, tyypillisimmin 2-6 päivän ikäisinä. Tutkimuksen tarkoituksena on vertailla pakastealkion siirtojen tuloksia luonnollista ja hormonikorvattua kiertoa käytettäessä ja siirrettäessä 2-6 päivän ikäisiä alkioita.

Aineisto ja menetelmät

Aineisto kerättiin Tampereen hormoni- ja lapsettomuuslinikan potilasarkistoista vuosilta 2011–2013 käyttäen Babe-potilastietojärjestelmää. Aineisto käsittää 1402 alkionsiirtoa hormoniprotokollan mukaan lajiteltuna ja 1504 alkionsiirtoa alkion iän mukaan lajiteltuna. Vastemuuttujia olivat raskauksien määrä, keskenmenojen ja biokemiallisten raskauksien määrä sekä jatkuvien raskauksien ja synnytysten määrä.

Tulokset

Raskaaksi tulleiden määrä oli merkitsevästi suurempi neljäntenä päivänä sulatettuja alkioita käytettäessä ($p=0,032$). Lisäksi viiden päivän ikäisinä siirretyt alkiot osoittautuivat merkitsevästi paremmiksi raskauksien määrän suhteen ($p=0,001$). Biokemiallisia raskauksia oli kuitenkin merkitsevästi enemmän viidentenä päivänä siirrettyjä alkioita käytettäessä. ($p=0,036$). Alkion iällä ei kuitenkaan ollut merkitsevää vaikutusta keskenmenojen ja biokemiallisten raskauksien tai synnytysten ja jatkuvien raskauksien määrään. Luonnollisen kierron tai hormonikorvatun kierron käytöllä ei ollut vaikutusta minkään tutkitun muuttujan suhteen.

Pohdinta

Alkion viljeleminen viidenteen päivään mahdollisesti karsii kromosomistoltaan poikkeavia alkioita, joiden kehitys pysähtyy jo aikaisemmassa vaiheessa. Voidaan ajatella, että viidennen päivän alkio omaa suurimman potentiaalin jatkaa kehitystään. Tutkimus ei voi antaa yksiselitteistä vastausta siihen, onko merkitystä siirretäänkö alkio hormonikorvatussa tai spontaanissa kierrossa. Prospektiivinen hormonikorvattua ja spontaania kiertoa vertaileva tutkimus viidennen päivän alkioilla voisi tuoda lisäselvyyttä raskauden onnistumiseen vaikuttavista tekijöistä

Sisällys

1 Johdanto	1
2 Aineisto ja menetelmät	3
3 Tulokset	4
3.1 Alkion iän vaikutus raskaustulokseen.....	4
3.2 Hormoniprotokollan vaikutus raskaustulokseen.....	5
4 Pohdinta	6
Kuvat ja taulukot	9
Lähteet	16

1 Johdanto

Pakastealkion siirroissa käytetään aiemmasta hedelmöityshoidosta ylijääneitä tai lahjoitettuja pakastealkioita. Tuorealkioiden siirron jälkeen ylijääneet alkiot voidaan pakastaa ja niitä voidaan käyttää myöhemmin, jos raskaus ei ala tuorealkion siirrosta tai jos nainen haluaa tulla uudestaan raskaaksi myöhemmin. Alkioita voidaan pakastaa myös ennen syöpähoitoja tai silloin, kun potilaalla epäillään olevan riski saada munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä, jolloin tuorealkion siirtoa ei tehdä ja kaikki alkiot pakastetaan. (1) Pakastealkion siirto on kuitenkin usein toissijainen menetelmä tuoreen alkion siirtoon verrattuna. Parhaat alkiot siirretään heti ja muut hyvälaatuiset alkiot pakastetaan. Pakastettujen alkioden avulla kumulatiivinen raskauden todennäköisyys yhtä munasarjojen stimulaatiosykliä kohden kasvaa. Roquen ym. kolme satunnaistettua tutkimusta sisältävässä meta-analysissä pakastealkion siirron tulokset todettiin jopa paremmiksi kuin tuoresiirroilla. (2)

Kaikista Suomessa tehdyistä hedelmöityshoidoista pakastealkion siirtoja on noin yksi kolmasosa. Esimerkiksi vuonna 2013 THL:n (Terveyden ja Hyvinvoinnin Laitos) tilaston mukaan Suomessa tehtiin 9 116 hedelmöityshoitoa, joista 3 274 oli pakastealkion siirtoja.(4) Näistä Tampereen hormoni- ja lapsettomuuslinikalla tehtiin 599 pakastealkion siirtoa (3). Siirrettävien alkioden lukumäärää on pyritty vähentämään monisikiöisten raskauksien määrän vähentämiseksi. Vuonna 2013 Suomessa siirrettiin tuorealkioita keskimäärin 1,23 yhtä hedelmöityshoitoa kohden ja pakastealkion siirroissa keskimäärin 1,21 alkioita yhtä hoitokertaa kohden, Tampereen hormoni- ja lapsettomuuslinikalla vastaavat luvut olivat 1,21 ja 1,11. Siirrettävien alkioden määrää on pystytty jatkuvasti vähentämään, esimerkiksi vuonna 2001 siirrettiin keskimäärin 1,7 alkioita. Pakastealkiosiertojen tuloksellisuuden parantuminen on ollut edellytys sille, että entistä useammin on voitu siirtää vain yksi alkio kerrallaan. (4)

Pakastealkion siirto on suoritettava silloin, kun alkion kiinnittyminen kohdun limakalvoon on otollista. Alkionsiirto voidaan tehdä joko luonnollisessa ovulatorisessa kierrossa, jos potilaan kuukautiskierto on säännöllinen tai kohdun limakalvo voidaan valmistella hormonihoidon avulla.

Aiemmissä retrospektiivisissä tutkimuksissa on saatu ristiriitaisia tuloksia hormoniprotokollan vaikutuksesta pakastealkion siirron tuloksiin. Veleva ym. (2013) vertailivat 2525 pakastealkion siirtoa käsittävässä tutkimuksessaan raskaustuloksia täysin spontaanilla kierrolla, spontaanilla kierrolla ja progesteronilisällä sekä hormonikorvatulla kierrolla (estrogeeni- ja progesteronilisä). Tutkimuksessa spontaani kierto ja progesteronilisä todettiin merkitsevästi paremmaksi verrattuna täysin spontaaniin kiertoon tai hormonikorvattuun kiertoon, kun vastemuuttujana käytettiin elävänä syntyneiden määrää. (5)

Zhuoni ym. (2012) päätyivät myös samankaltaiseen lopputulokseen spontaanin kierron ja progesteronilisän paremmuudesta verrattuna hormonikorvattuun kiertoon. Tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa potilaat

oli jaettu kolmeen alaryhmään siirrettyjen alkioiden perusteella: ryhmässä A siirrettiin kolme 8-soluista alkioita, ryhmässä B siirrettiin kolme hyvälaatuista alkioita, ryhmässä C siirrettiin 2-3 ehjää ja jakautuvaa alkioita. Alaryhmissä A ja B spontaani kierto oli merkitsevästi parempi implantaation ja jatkuvien raskauksien suhteen, kun taas ryhmässä C ei havaittu eroja tutkittujen vastemuuttujien suhteen. (6)

Joidenkin tutkimusten mukaan raskaustuloksissa ei ole merkitsevää eroa käytettäessä hormonikorvattua tai luonnollista kiertoa. Retrospektiivisessä, 1677 hoitokiertoa käsittävässä tutkimuksessa Givens ym. (2009) vertailivat hormonikorvattua kiertoa luonnolliseen kiertoon progesteronilisällä. Tutkimuksen mukaan elävänä syntyneiden määrässä ei ollut merkitsevää eroa eri hormoniprotokollien välillä. Hormonikorvatulla kierrolla kliinisten raskauksien määrä oli suurempi mutta myös keskenmenoja oli enemmän. (7) Myöskään Tomás ym. (2012) eivät löytäneet merkitsevää eroa kliinisten raskauksien tai elävänä syntyneiden määrässä vertailtaessa spontaania kiertoa progesteronilisällä, spontaania kiertoa hCG-injektiolla ja hormonikorvattua kiertoa. Tämä tutkimus oli myös retrospektiivinen ja käsitti 4 470 hoitokiertoa. (8) Niin ikään Konc ym. päätyivät samansuuntaisiin tuloksiin. Heidän tutkimuksessaan ei löytynyt merkitsevää eroa luonnollisen, stimuloitun tai hormonikorvatun syklin välillä, kun vastemuuttujana käytettiin raskaaksi tulleiden määrää. (9)

Alkion ikä voi myös vaikuttaa pakastealkion siirron tuloksiin. Tuorealkionsiirtoja käsittelevän Cochrane-katsauksen (2012) mukaan blastokystit (5-6 päivän ikäiset alkiot) ovat hieman parempia verrattuna 2-3 päivän ikäisiin alkioihin tarkasteltaessa elävänä syntyneiden määrää. (10) Pakastealkionsiirroissa Salumets ym. tutkimuksen mukaan varhaisemmassa kehitysvaiheessa pakastetut alkiot selviävät sulatusvaiheesta useammin kuin myöhemmin pakastetut, mutta tällä ei ole vaikutusta elävänä syntyneiden määrään. Vertailtavat alkiot olivat zygootteja tai toisen tai kolmannen päivän alkioita. (11) Noyes ym. (2009) tutkivat sekä tuoreina siirrettyjä ja pakastettuja alkioita. Tutkimuksessa ei havaittu merkitsevää eroa kolmannen ja viidennen päivän alkioiden välillä käytettäessä pakastealkiota. Tuorealkiota käytettäessä taas viidentenä päivänä siirretyillä alkioilla oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kliinisten raskauksien ja elävänä syntyneiden määrä. Tämän tutkimuksen aineisto sisälsi 6069 tuorealkion siirtoa ja 709 pakastealkion siirtoa (12). Alkion siirto myöhemmässä kehitysvaiheessa mahdollisesti karsii laadullisesti huonompia alkioita jo ennen siirtoa, mikä johtaisi parempiin raskaustuloksiin, kuin aiemmassa kehitysvaiheessa sulatetuilla ja siirretyillä alkioilla. Myös Cobo ym. (2012) havaitsivat viidennen tai kolmannen päivän alkioiden käytön johtavan parempiin tuloksiin verrattuna toisen tai kuudennen päivän alkioihin elävänä syntyneiden määrän suhteen (13).

Tämän retrospektiivisen tutkimuksen tavoitteena on selvittää pakastealkioiden siirron tuloksiin vaikuttavia tekijöitä hormoniprotokollan ja alkion iän suhteen. Luonnollista kiertoa progesteronilisällä verrataan

hormonikorvattuun kiertoon. Lisäksi tutkitaan raskaustuloksia eri-ikäisinä sulatetuilla ja siirretyillä alkioilla. Alkioiden iät vaihtelevat kahdesta kuuteen päivään.

Tutkimuksessa selvitetään yksittäisen klinikan raskaustuloksia pakastealkioraskauksissa, joten siitä on hyötyä PSHP:n hormoni- ja lapsettomuusklinikan laaduntarkkailussa. Lapsettomuushoitojen käytännöt eroavat maakohtaisesti, sillä esimerkiksi käytännöt siirrettävien alkioiden määrästä vaihtelevat kansainvälisesti. Tämän takia suomalainen tutkimus on paremmin sovellettavissa Suomessa, toisin kuin ulkomainen tutkimus.

2 Aineisto ja menetelmät

Aineisto kerättiin Tampereen hormoni- ja lapsettomuusklinikan potilasarkistoista käyttäen Babe-potilastietojärjestelmää. Haku rajattiin käsittämään välillä 2011–2013 tapahtuneet pakastettujen alkioiden siirrot, jolloin aineisto käsitti 1402 alkion siirtoa hormoniprotokollan mukaan lajiteltuna ja 1540 alkion siirtoa alkioiden iän mukaan lajiteltuna. Osassa tapauksista tieto käytetystä hormoniprotokollasta puuttui, joten tapauksia on vähemmän hormoniprotokollan mukaan lajiteltuna. Alkiot hedelmöitettiin joko IVF- tai ICSI -tekniikalla

Alkion siirto kohtuun tapahtui joko luonnollisen ovulatorisen kierron aikana tai vaihtoehtoisesti kohdun endometrium valmisteltiin hormonihoitoavulla, jotta alkion kiinnittyminen olisi mahdollista.

Hormonikorvatussa kierrossa potilas otti 2 milligrammaa kolmesti päivässä estradiolihemihydraattia (Zumenon) kierron ensimmäisestä päivästä lähtien 10–12 päivän ajan, kunnes endometrium oli säännöllinen, kolmikerrosrakenteinen ja yli 7 millimetriä paksu. Tämän jälkeen lääkitykseen lisättiin luonnollinen progesteroni (Lugesteron) emättimen kautta annosteltuna 200 milligrammaa kolmesti päivässä, jota käytettiin ennen alkion siirtoa alkion ikää vastaava aika. Zumenonin tilalla voidaan käyttää myös estrogeenilaastaria, jolloin annos on yleisimmin 150 mikrogrammaa/laastari kaksi kertaa viikossa. Mikäli raskaustesti oli positiivinen, lääkitystä jatkettiin raskausviikolle 11 asti. Luonnollisella kierrolla käytettiin pelkkiä Lugesteron-kapseleita alkion siirrosta raskaustestipäivään. Aineistossa 196 alkion siirtoa suoritettiin luonnollisen kierron aikana ja 1206 hormonikorvatulla kierrolla.

Aineiston keräys suoritettiin maaliskuun-toukokuun aikana 2014. Haut suoritettiin yksitellen rajattuna eri-ikäisiin alkioihin tai hormonihoitoprotokollaan. Esimerkiksi haun rajaaminen vain spontaaniin kiertoon antoi tulokseksi kaikki spontaanilla kierrolla suoritettut pakastealkionsiirrot mainitulta aikaväliltä. Alkioiden iät luokiteltiin sulatuspäivän ja siirtopäivän mukaan alkaen kahden päivän ikäisinä sulatetuista ja siirretyistä jatkuen kuuden päivän ikäisinä sulatettuihin ja siirrettyihin.

Babe-ohjelman hakujen perusteella alkion siirrot jaettiin luokkiin raskaustuloksen perusteella. Nämä luokat olivat raskaaksi tulemattomat, biokemialliset raskaudet, ektooppiset raskaudet, kliiniset raskaudet, jatkuvat raskaudet, synnytykset, abortit ja kuolleena syntyneet. Lisäksi aineistossa oli jonkin verran alkion siirtoja joiden lopputulosta ei ollut tiedossa, tai tiedossa oli pelkästään positiivinen raskaustulos ilman lisätietoja.

Raskaus määriteltiin positiivisen raskaustestin perusteella. Biokemiallinen raskaus ilmeni positiivisena raskaustestinä, mutta nämä raskaudet keskeytyivät ennen ensimmäistä ultraääntä. Keskenmenoksi luokiteltiin ultraäänellä todennettu kliininen raskaus, joka keskeytyi ennen 22 raskausviikkoa. Synnytyksiksi laskettiin kaikki elävänä syntyneeseen lapseen päättyneet raskaudet.

Lopullisia vastemuuttujia olivat raskaaksi tulleiden osuus, sisältäen biokemialliset raskaudet, ektooppiset raskaudet, kliiniset raskaudet, jatkuvat raskaudet, abortit, kuolleena syntyneet, positiivisiksi ilmoitetut raskaudet ilman muita tietoja sekä synnytykset. Lisäksi muodostettiin yhteismuuttujat synnytyksistä ja jatkuvista raskauksista sekä keskenmenoista ja biokemiallisista raskauksista.

Tutkimuksen retrospektiivisyydestä johtuen eettisen toimikunnan arviointia ei vaadittu. Aineiston keräysvaiheessa potilaiden tunnistetiedot poistettiin.

Tulokset analysoitiin SPSS 21 -ohjelmistolla. Aineisto ristiintaulukoitiin selittävän muuttujan (alkion sulatuspäivä ja/tai siirtopäivä tai hormoniprotokolla) ja vastemuuttujan suhteen (raskaaksi tulleiden määrä, keskenmenojen ja biokemiallisten raskauksien määrä tai synnytysten ja jatkuvien raskauksien määrä) ja tuloksia vertailtiin käyttäen χ^2 -testiä. Merkitsevänä tuloksena pidettiin χ^2 -testin arvoa 0,05.

3 Tulokset

3.1 Alkion iän vaikutus raskaustulokseen

Alkion iän mukaan lajiteltuna aineisto sisälsi 1540 alkionsiirtoa. Seitsemän alkionsiirron lopputuloksesta ei ollut tietoja hormoni- ja lapsettomuusklinikan potilastiedoissa, joten nämä jouduttiin jättämään analyysistä pois. Lisäksi 39 alkionsiirrossa tieto löytyi vain positiivisesta raskaustuloksesta, joten nämä raskaudet voitiin ottaa huomioon vain vertailtaessa raskaaksi tulleiden määriä. Yhteenveto alkioiden sulatuspäivästä ja raskauksien tuloksista on esitetty taulukossa 1. Vastaavasti taulukko 2 esittää raskaustulosten jakautumista alkion siirtopäivän mukaisesti.

Alkion sulatusikä vaikutti merkitsevästi raskaaksi tulleiden määrään (p-arvo 0,032). Raskaaksi tulleiden määrä oli suurin neljäntenä päivänä sulatettuja alkioita siirrettäessä, jolloin raskaaksi tuli 45,6 % naisista.

Alkion sulatuspäivällä ei kuitenkaan ollut merkitsevää vaikutusta keskenmenojen (sisältäen sekä biokemialliset että kliinisesti todetut raskaudet) tai synnytysten ja jatkuvien raskauksien määrään. Pelkästään biokemiallisia raskauksia tarkasteltaessa sulatuspäivällä ei myöskään ollut merkitsevää vaikutusta. Taulukossa 3 esitetään sulatuspäivän vaikutus tutkittuihin vastemuuttujiin. Kuvat 1-3 kuvaavat alkion sulatuspäivän vaikutusta raskaaksi tulleiden määrään, keskenmenoihin ja biokemiallisiin raskauksiin sekä synnytyksiin ja jatkuviin raskauksiin.

Vastaavasti alkion siirtopäivä vaikutti myös raskaaksi tulleiden määrään (p-arvo 0,001). Paras tulos saatiin viiden päivän ikäisiä alkioita käytettäessä, jolloin raskaaksi tuli 43,4 % naisista. Merkitsevää eroa ei kuitenkaan ollut tarkasteltaessa keskenmenoja ja synnytysten sekä jatkuvien raskauksien määrää siirtopäivän suhteen, vaikka synnytysten ja jatkuvien raskauksien kohdalla p-arvo oli 0,073 eli melko lähellä merkitsevyyden rajaa. Kuitenkin viidentenä päivänä siirretyillä alkioilla oli eniten biokemiallisia raskauksia eli hyvin varhaisia keskenmenoja. Viidentenä päivänä siirretyillä alkioilla 14,6 % raskauksista oli biokemiallisia ja ero muihin ryhmiin oli merkitsevä (p=0,036). Alkion siirtopäivän vaikutus vastemuuttujiin on koottu taulukkoon 4. Kuvissa 4-6 kuvataan alkion siirtopäivän vaikutusta raskauksien määrään, keskenmenoihin ja biokemiallisiin raskauksiin sekä synnytyksiin ja jatkuviin raskauksiin.

3.2 Hormoniprotokollan vaikutus raskaustulokseen

Tässä aineistossa alkionsiirto tehtiin luonnollisen kierron aikana 196 naiselle ja hormonikorvatun kierron aikana puolestaan 1204 naiselle. Seitsemästä alkionsiirrosta puuttuivat tiedot lopputuloksesta ja 33 tapauksessa oli tieto pelkästä positiivisesta raskaustuloksesta. Taulukossa 5 esitetään hormoniprotokollan vaikutus tutkittuihin vastemuuttujiin.

Alkionsiirto hormonikorvatun tai luonnollisen kierron aikana ei vaikuttanut merkitsevästi mihinkään tutkituista muuttujista. Hormonikorvatun kierron aikana raskaaksi tuli 34,0 % ja luonnollisen kierron aikana 32,1 % (p-arvo 0,611). Keskenmenoja ja biokemiallisia raskauksia oli hormonikorvaushoitoa saaneilla hieman enemmän, 33,7 % raskaaksi tulleista verrattuna 25,4 %:iin luonnollisella kierrolla. Tämäkään ero ei ollut merkitsevä (p-arvo 0,173). Pelkkiä biokemiallisia raskauksia tarkasteltaessa spontaanilla kierrolla biokemiallisia oli 14,3 % raskauksista ja hormonikorvatulla kierrolla 11,2 % (p-arvo 0,603). Synnyttäneitä ja jatkuvia raskauksia oli enemmän spontaanin kierron ryhmässä kuin hormonikorvatun kierron ryhmässä (21,4 % alkion siirtoa kohden spontaanilla kierrolla ja 18,9 % hormonikorvatulla kierrolla, p-arvo 0,406). Kuvassa 7 on kuvattu hormoniprotokollan vaikutusta tutkittuihin vastemuuttujiin.

4 Pohdinta

Hoitokierron läpikäyminen on potilaalle vaivalloista ja epäonnistumisen sattuessa henkisesti raskasta. Lisäksi monisikiöisten raskauksien välttämiseksi pyritään vain yhden alkion siirtoon. Näiden tekijöiden takia parhaan mahdollisen hoitoprotokollan merkitys korostuu, jotta pakastealkion siirron ennuste olisi mahdollisimman hyvä.

Tämän tutkimuksen mukaan mahdollisuus positiiviseen raskaustulokseen on merkitsevästi parempi käytettäessä neljäntenä päivänä sulatettuja ja viidentenä päivänä siirrettyjä pakastealkioita. Aineistossa oli neljäntenä päivänä sulatettuja ja viidentenä päivänä siirrettyjä alkioita 45 kappaletta. Viidentenä päivänä sulatetuissa alkioissa (45,9 % vs. 43,6 %). Kuitenkin viidentenä päivänä siirretyillä alkioilla biokemiallisia raskauksia oli merkitsevästi enemmän muihin ryhmiin verrattuna, eli raskaus päättyi ennen kuin sikiö oli todettavissa ultraäänellä. Biokemiallisten raskauksien ja keskenmenojen suhteen ei ollut merkittävää eroa sillä, oliko alkio sulatettu päivänä neljä vai viisi. Alkion sulatuspäivällä tai siirtopäivällä ei kaiken kaikkiaan ollut merkitsevää vaikutusta keskenmenojen tai synnytysten ja jatkuvien raskauksien määrään.

Samankaltaisia tuloksia pakastealkioilla retrospektiivisessä tutkimuksessaan saivat myös Cobo ym. Heidän tutkimuksessaan kolmannen ja viidennen päivän alkiot olivat merkitsevästi parempia kuin toisena tai kuudentena päivänä siirretyt tarkasteltaessa elävänä syntyneiden määrää (13). Noyes ym. saivat tuorealkioita käytettäessä myöskin parempia tuloksia viidennen päivän alkioilla kuin kolmannen päivän alkioilla, mutta pakastealkioita käytettäessä viidennen päivän ja kolmannen päivän alkioiden välillä ei ollut merkitsevää eroa minkään tutkitun muuttujan suhteen. (12)

Viidennen päivän alkiot olivat tässäkin tutkimuksessa parempia synnytysten ja jatkuvien raskauksien suhteen, mutta p-arvo oli 0,073, eli ero ei ollut merkitsevä. Suuremmalla aineistolla tehty tutkimus olisi saattanut tuottaa merkitsevän tuloksen tässä suhteessa, sillä esimerkiksi Cobon ym. tutkimus kattoi 3150 alkion siirtoa, jolloin viidennen päivän alkiot osoittautuivat paremmiksi myös elävänä syntyneiden määrän mukaan tarkasteltuina. (13)

Alkiokehityksen aikana kromosomistoltaan poikkeavien alkioiden kehitys pysähtyy usein kolmannen kehityspäivän jälkeen. Sen jälkeen alkio alkaa käyttää omaa kromosomistoaan ohjaamaan alkion jakautumista; sitä ennen ohjaus on ollut munasolun määrittämää. Kun alkio sulatetaan neljän päivän ikäisenä ja viljellään seuraavaan päivään, menetelmä karsii vielä pois osan poikkeavista alkioista, joiden kehitys ei jatku sulatuksen jälkeen. Voidaan ajatella, että viiden päivän ikäinen alkio omaa suurimman potentiaalin jatkaa kehitystään, koska poikkeavat alkiot ovat karsiutuneet pois jo aikaisemmassa alkiokehityksen vaiheessa. (14) Mikäli alkio on siirretty kuudentena päivänä, se kertoo alkion hitaasta

kehityksestä, jonka on todettu vaikuttavan negatiivisesti raskausennusteeseen. In vivo, alkio siirtyi munanjohtimista kohtuun aikaisintaan neljän päivän ikäisenä. Kohdun olosuhteet eroavat munanjohtimen olosuhteista, joten alkion siirtäminen kohtuun aikaisessa kehitysvaiheessa 2–3 päivän ikäisenä voi vähentää implantaatiopotentiaalia. (10) Tämä huomioiden on helppo ymmärtää se, että raskausluvut ovat korkeimmat siirrettäessä viiden päivän ikäisiä alkioita. Merkittävää on se, että biokemiallisten raskauksien, eli hyvin varhaisvaiheisten keskenmenojen määrä oli suurin näissä raskauksissa. Keskenmenoja on enemmän pakastealkioraskauksissa kuin tuorealkiosiirotoraskauksissa, mikä heijastaa joko alkiooperäistä ongelmaa tai endometriumperäistä ongelmaa.

Tässä materiaalissa oli melko vähän spontaanilla kuukautiskierrolla tehtyjä pakastealkiosiiroja. Prospektiivinen tutkimus liittyen spontaanin kuukautiskierron ja hormonikorvatun kierron käyttöön viidennen päivän alkioiden siirrossa, voisi selvittää kysymystä siitä, onko endometrium vääriä vaihe siirtohetkellä syynä suurempaan biokemiallisten raskauksien määrään. Kuitenkin viidennen päivän alkioiden siirroista syntyi lapsia enemmän kuin siirrettäessä muun ikäisiä alkioita ja tulos oli lähes merkitsevä.

Tässä tutkimuksessa hormonikorvatulla kierrolla ja spontaanilla kierrolla ei ollut merkitsevää eroa, minkään tutkitun muuttujan suhteen. Aikaisemmissa tutkimuksissa on saatu ristiriitaisia tuloksia hormoniprotokollan merkityksestä. Jos merkityksellinen tulos on saatu, niin spontaani kierto progesteronilisällä on osoittautunut paremmaksi hormonikorvattuun kiertoon verrattuna. Hormonikorvatulla kierrolla raskauksia alkoi hieman enemmän kuin spontaanilla kierrolla, mutta hormonikorvatulla kierrolla keskenmenoja oli enemmän, jolloin myös tässä tutkimuksessa spontaani kierto progesteronilisällä osoittautui paremmaksi kuin hormonikorvattu kierto synnyttäneiden ja jatkuvien raskauksien määrää tarkasteltaessa (21,4 % siirrettyä alkioita kohden spontaanilla kierrolla ja 18,9 % hormonikorvatulla kierrolla). Mahdollisesti tämäkin tulos voisi osoittautua merkitseväksi, jos aineisto olisi ollut suurempi. Toisaalta, koska hormonikorvaus on käytännössä ainoa mahdollisuus naisille, joiden kuukautiskierto on epäsäännöllinen, joten voidaan pitää edullisena, että hormonikorvatussa kierrossa tulokset eivät suuresti eroa spontaanista kierrosta.

Tämän tutkimuksen puitteissa ei ollut mielekästä selvittää sekoittavia tekijöitä. Naisen iällä, BMI:llä, siirretyn alkion laadulla ja hedelmättömyyden syyllä voi olla vaikutusta hedelmöityshoidon onnistumiseen. Spontaanin kierron ryhmässä on ollut vain säännöllisen kuukautiskierron omaavia naisia, toisin kuin hormonikorvatun kierron ryhmässä. Tämä on mahdollisesti parantanut raskaustuloksia spontaanin kierron ryhmässä. Toisaalta hormonikorvatun kierron ryhmässä tehtiin paljon enemmän alkion siirtoja, esimerkiksi sen vuoksi, ettei ovulaatio olisi sijoittunut viikonlopulle. Tämä tasoittaa ryhmien välisiä eroja.

Tutkimuksen heikkoutena voidaan myös pitää ryhmien kokoeroja tutkimuksen retrospektiivisyydestä johtuen. Luonnollisen kierron ryhmässä on 196 henkilöä verrattuna hormonikorvatun kierron 1204

henkilön ryhmään. Tämä todennäköisesti juontuu siitä, että luonnollista kiertoa käytettäessä sovelletaan tiukempia kriteerejä kuin hormonikorvattua kiertoa käytettäessä. Hormonikorvatun ja spontaanin kierron ryhmissä hedelmättömyyden syyt voivat poiketa toisistaan.

Tämän tutkimuksen aineistossa siirrettyjen alkioiden määrä oli kaikkina tutkittuina vuosina melko pieni (2011: 1,3; 2012: 1,18; 2013: 1,11) (3). Tämä parantaa yleistettävyyttä silloin, kun siirretään vain yksi alkio kerrallaan, sillä ulkomaisissa tutkimuksissa on usein siirretty useampia alkioita, usein 2-3.

Tutkimuksen perusteella voi suositella alkioiden siirtämistä viiden päivän ikäisenä. Sen sijaan kysymykseen siitä, pitäisikö alkio siirtää spontaanilla vai hormonikorvatulla kierrolla tutkimus ei voi antaa yksiselitteistä vastausta johtuen suuresta erosta tutkimusryhmien koossa.

Taulukko 1: Raskaustulosten jakautuminen sulatuspäivän mukaisesti

raskaustulos n, (%)	sulatuspäivä					
	2	3	4	5	6	kaikki
raskaana	103 (31,0)	193 (33,7)	47 (45,6)	169 (38,7)	37 (38,5)	549 (35,6)
ei raskaana	229 (69,0)	378 (66,1)	55 (53,4)	264 (60,4)	58 (60,4)	984 (61,9)
biokemiallinen raskaus (raskauksista %)	8 (7,8)	20 (10,4)	7 (14,8)	22 (13,0)	4 (10,8)	61 (10,9)
<i>keskenmeno*</i> (raskauksista %)	22 (21,4)	36 (18,7)	8 (17,0)	29 (17,2)	12 (32,4)	107 (19,5)
kohdun ulkopuolinen raskaus	2 (0,6)	4 (0,7)	2 (1,9)	2 (0,5)	0 (0,0)	10 (0,7)
jatkuvat raskaudet, jotka eivät ole vielä päätyneet synnytykseen	9 (2,7)	23 (4,0)	4 (3,9)	23 (5,3)	8 (8,3)	67 (4,8)
synnytykset	53 (16,0)	86 (15,0)	20 (19,4)	78 (17,8)	11 (11,5)	248 (16,0)
kuolleena syntyneet	0 (0,0)	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,1)
keskeytykset	3 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,4)
positiivinen raskaustulos, ei muita tietoja	6 (1,8)	22 (3,8)	5 (4,9)	15 (3,4)	2 (2,1)	50 (3,2)
ei tietoa	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (1,0)	4 (0,9)	1 (1,0)	7 (0,5)
yhteensä	332	572	103	437	96	1540

*sisältäen ennen viikkoa 22. päätyneet raskaudet, jotka kuitenkin todettavissa ultraäänellä.

Taulukko 2: Raskaustulosten jakautuminen siirtopäivän mukaisesti

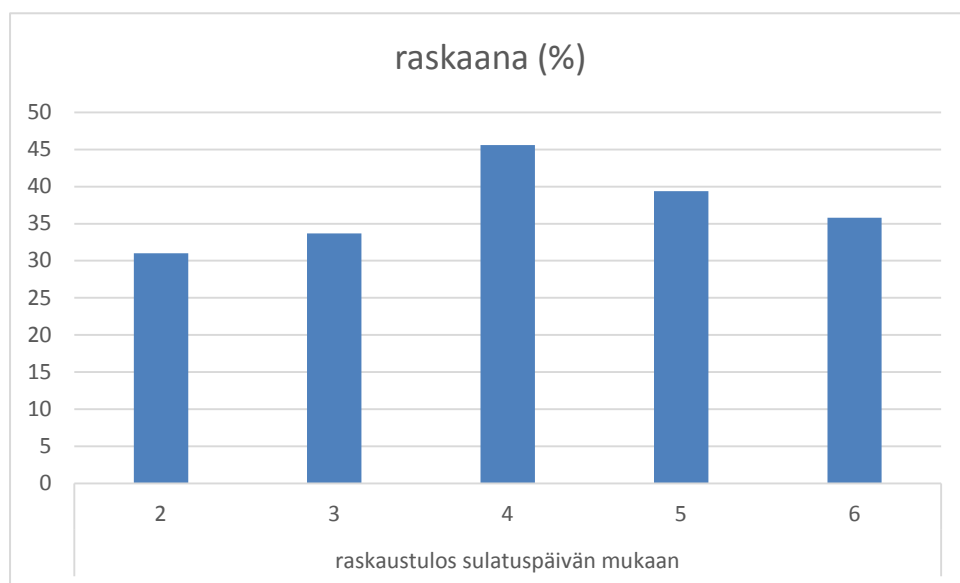
raskaustulos n, (%)	siirtopäivä					
	2	3	4	5	6	kaikki
raskaana	4 (30,8)	104 (30,2)	190 (34,4)	199 (43,4)	52 (30,1)	549 (35,6)
ei raskaana	9 (69,2)	240 (69,8)	361 (65,4)	255 (55,7)	119 (68,8)	984 (63,9)
biokemiallinen raskaus (raskauksista %)	0(0,0)	10 (9,6)	18 (9,5)	29 (14,6)	4 (7,7)	61 (11,1)
keskenmeno* (raskauksista %)	1(25,0)	22 (21,2)	36 (18,9)	34 (17,1)	14 (26,9)	107(19,5)
kohdun ulkopuolinen raskaus	1 (7,7)	1 (0,3)	4 (0,7)	3 (0,7)	1 (0,6)	10 (0,6)
jatkuvat raskaudet jotka eivät ole vielä päätyneet synnytykseen	0 (0,0)	9 (2,6)	23 (4,2)	23 (5,0)	12 (6,9)	67 (4,4)
synnytykset	1 (7,7)	54 (15,7)	85 (15,4)	90 (19,7)	18 (10,4)	248 (16,1)
kuolleena syntyneet	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,1)
raskauden keskeytykset	0 (0,0)	3 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	4 (0,3)
positiivinen raskaustulos, ei muita tietoja	1 (7,7)	5 (1,5)	22 (4,0)	19 (4,1)	3 (1,7)	50 (3,2)
ei tietoa	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	4 (0,9)	2 (1,2)	7 (0,5)
yhteensä	13	344	552	458	173	1540

*sisältäen ennen viikkoa 22. päätyneet raskaudet, jotka kuitenkin todettavissa ultraäänellä.

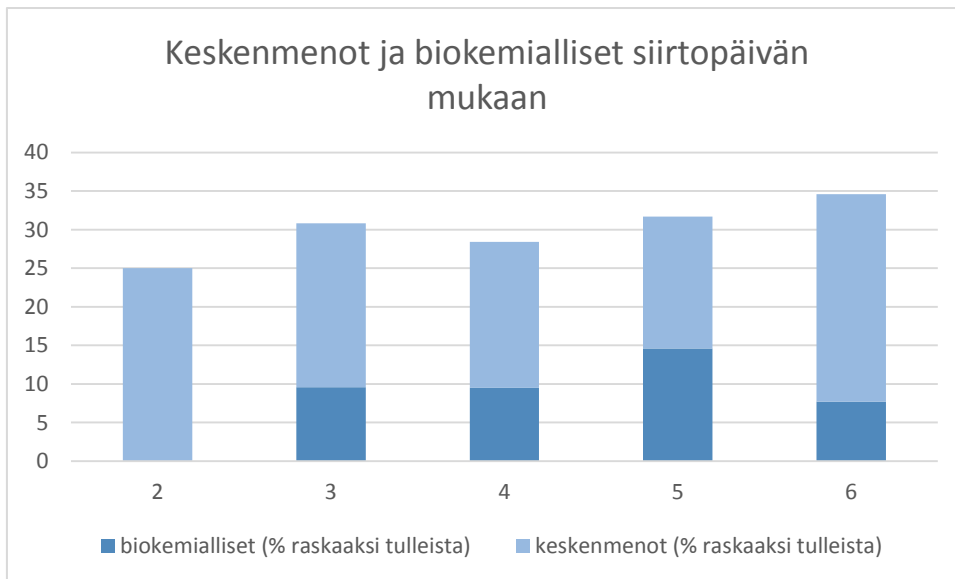
Taulukko 3: Alkionsiirron tulokset sulatuspäivän mukaan

	2	3	4	5	6	p-arvo
kaikki alkionsiirrot, n	332	572	103	437	96	
raskaana*, n (%)	103 (31,0)	193 (33,7)	47 (45,6)	172 (39,4)	37 (35,8)	0,032
biokemialliset, n (% raskauksista)	8 (7,8)	20 (10,4)	7 (14,9)	22 (12,8)	4 (10,8)	0,204
keskenmenot ja biokemialliset, n (% raskauksista)	30 (29,1)	56 (29,0)	15 (31,9)	51 (29,7)	16 (43,2)	0,142
synnytykset ja jatkuvat raskaudet, n (% siirroista)	62 (18,7)	109 (19,1)	24 (23,3)	101 (23,1)	19 (19,8)	0,438

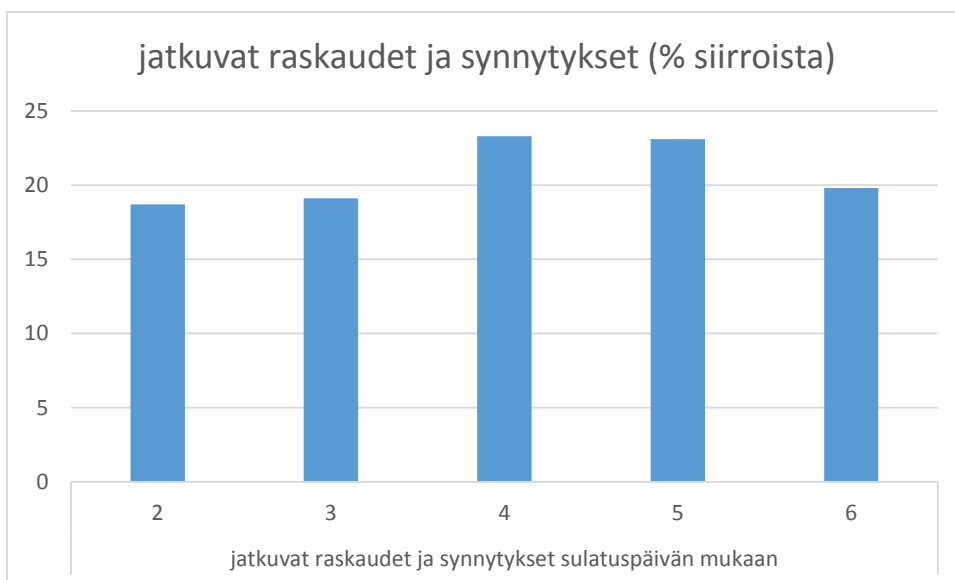
*raskaudet, joiden tulos on tiedossa



Kuva 1: Raskaaksi tulleet sulatuspäivän mukaan



Kuva 2: Keskenmenot ja biokemialliset raskaudet alkion sulatuspäivän mukaan

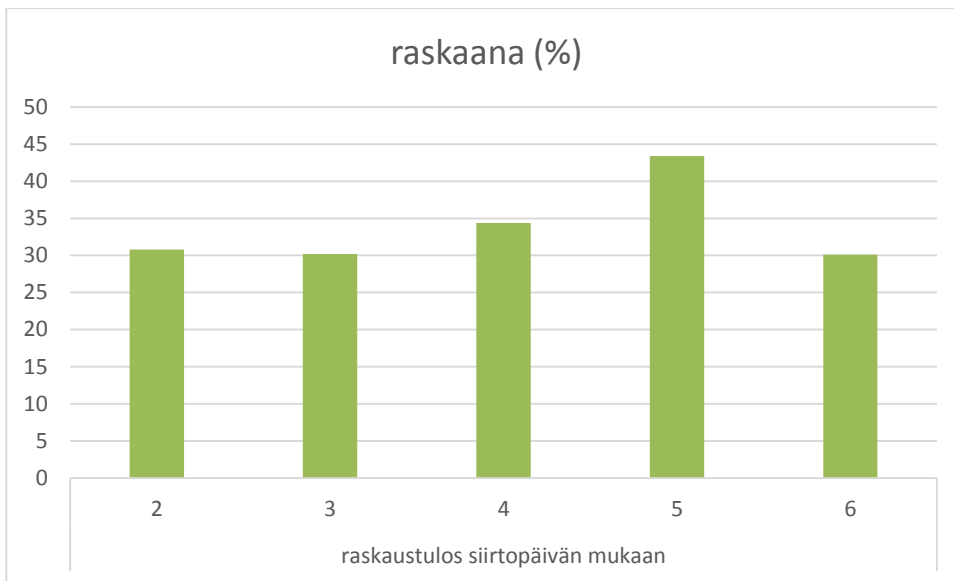


Kuva 3: Synnytykset ja jatkuvat raskaudet sulatuspäivän mukaan

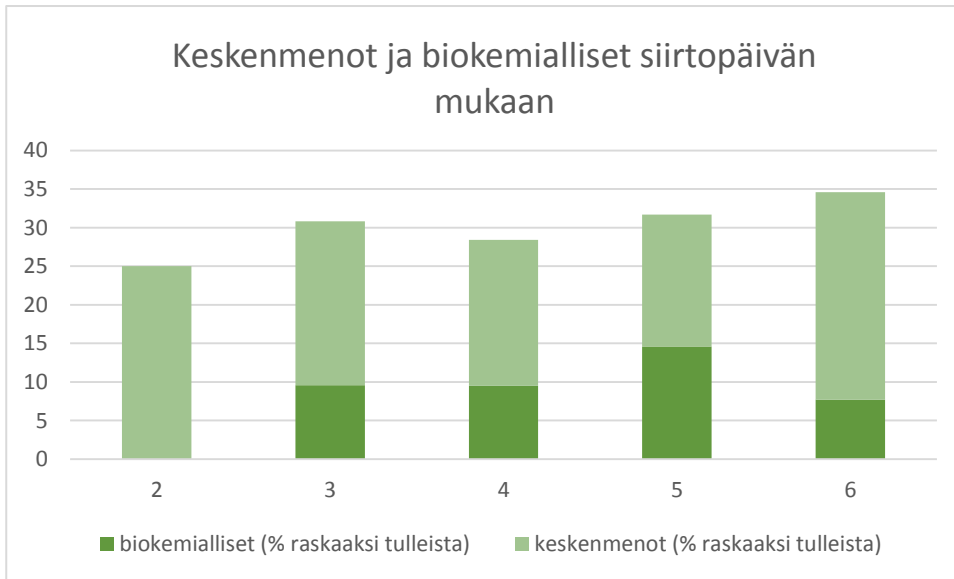
Taulukko 4: Raskaustulokset alkion siirtopäivän mukaan

	2	3	4	5	6	p-arvo
kaikki alkionsiirrot, n	13	344	552	458	173	
raskaana*, n (%)	4 (30,8)	104 (30,2)	190 (34,4)	199 (43,4)	52 (30,1)	0,001
biokemialliset, n (% raskauksista)	0 (0,0)	10 (9,6)	18 (9,5)	29 (14,6)	4 (7,7)	0,036
keskenmenot ja biokemialliset, n (% raskauksista)	1 (25,0)	32 (30,8)	54 (28,4)	63 (31,7)	18 (34,6)	0,228
synnytykset ja jatkuvat raskaudet, n (% siirroista)	1 (7,7)	63 (18,3)	108 (19,6)	113 (24,7)	30 (17,3)	0,073

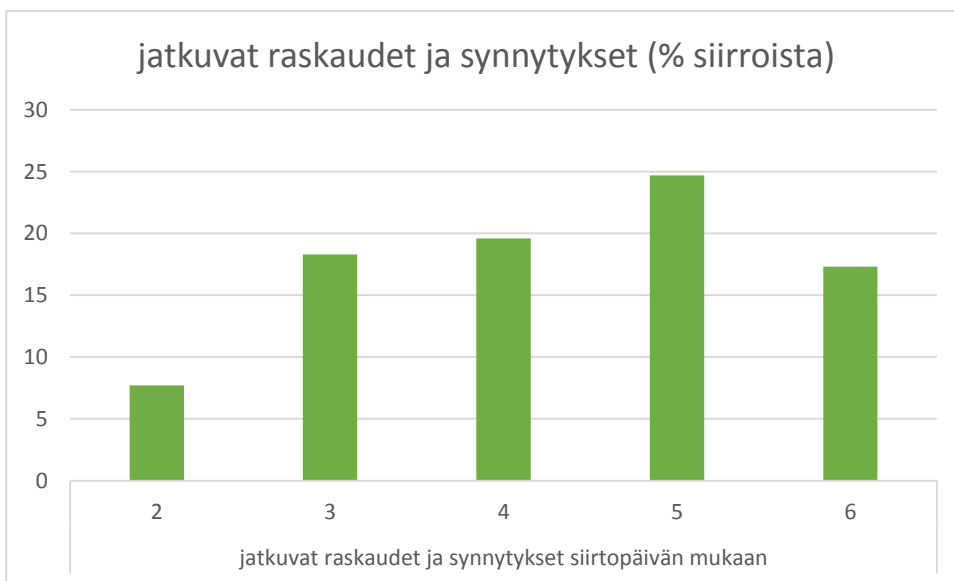
*raskaudet, joiden tulos on tiedossa



Kuva 4: Raskaustulokset siirtopäivän mukaan



Kuva 5: Keskenmenot ja biokemialliset raskaudet siirtopäivän mukaan

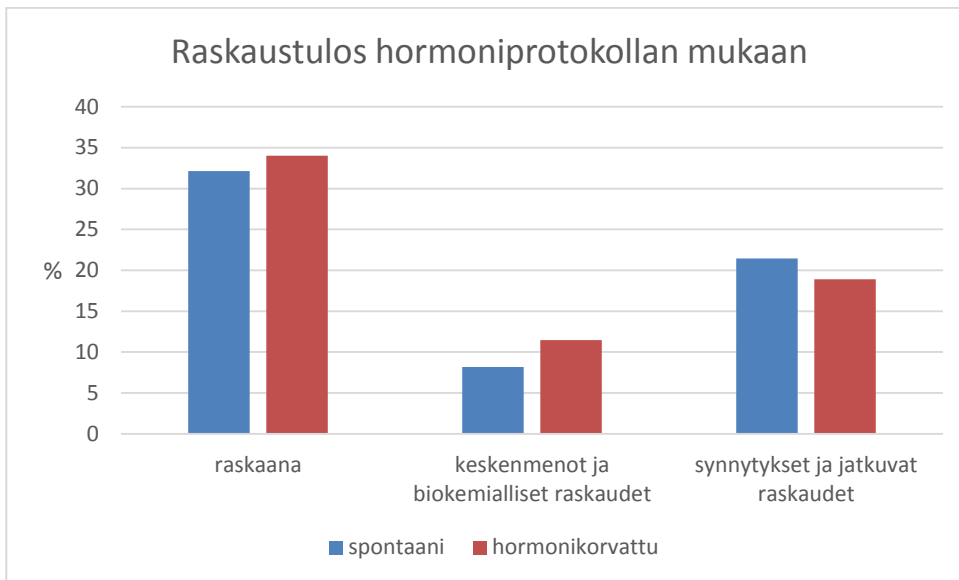


Kuva 6: Synnytykset ja jatkuvat raskaudet siirtopäivän mukaan

Taulukko 5: Raskaustulokset hormoniprotokollan mukaan

	spontaani	hormonikorvattu	p-arvo
kaikki alkionsiirrot, n	196	1206	
raskaana, n (%)	63 (32,1)	410 (34,0)	0,611
keskenmenot ja biokemialliset, n (% raskauksista)	16 (25,4)	139 (33,9)	0,173
biokemialliset raskaudet n, (% raskauksista)	9 (14,3)	46 (11,2)	0,603
synnyttäneet ja jatkuvat raskaudet, n (% siirroista)	42 (21,4)	228 (18,9)	0,406

*raskauksista, joiden tulos on tiedossa



Kuva 7: Raskaustulokset hormoniprotokollan mukaan*

*Keskenmenot ja biokemialliset raskaudet ilmoitettu prosentteina kaikista siirretyistä alkioista

Lähteet

- (1) Brinsden P.R. 1999. A textbook of In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction, 2nd edition. CRC press.
- (2) Roque M., Lattes K., Serra S., Solà I., Geber S., Carreras R. and Checa M. A. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis *Fertility and Sterility* 2013;99:0015-0282
- (3) PSHP:n klinikan oma tilasto, 2011–2013
- (4) <http://www.thl.fi/fi/tilastot/tilastot-aiheittain/seksuaali-ja-lisaantymisterveys/hedelmotyshoidot>, 26.11.2014
- (5) Veleva Z., Orava M., Nuojua-Huttunen S., Tapanainen J.S., Martikainen M. Factors affecting the outcome of frozen–thawed embryo transfer *Human reproduction* 2013;vol.28,no.9:2425–2431
- (6) Zhuoni X., Xin Z., Wangming X., Jing Y., and Qingzhen X. Natural cycle is superior to hormone replacement therapy cycle for vitrified-preserved frozen-thawed embryo transfer *Systems Biology in Reproductive Medicine* 2012;vol.58: 107–112
- (7) Givens C., Markun L., Ryan I., Chenette P., Herbert C., Schriock E. Outcomes of natural versus programmed cycles for 1677 frozen-thawed embryo transfers *Reproductive BioMedicine Online* 2009;vol.19.no.3:380-384
- (8) Tomás C., Alsbjerg B., Martikainen H., Humaidan P. Pregnancy loss after frozen embryo transfer – a comparison of three protocols *Fertility and Sterility* 2012;vol.98,no.5:0015-0282
- (9) Konc J., Kanyo K., Vargaa E., Kristona R., Cseh S. The effect of cycle regimen used for endometrium preparation on the outcome of day 3 frozen embryo transfer cycle *Fertil Steril* 2010;94:767–8
- (10) Glujovsky D., Blake D., Bardach A., Farquhar C. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology (Review) *Cochrane Database Syst Rev* 2012
- (11) Salumets A., Tuuri T., Mäkinen S., Vilska S., Husu L., Tainio R., Suikkari A-M. Effect of developmental stage of embryo at freezing on pregnancy outcome of frozen-thawed embryo transfer *Human Reproduction* 2003;vol.18,no.9:1890-1895
- (12) Noyes N., Reh A., McCaffrey C., Tan O., Krey L. Impact of developmental stage at cryopreservation and transfer on clinical outcome of frozen embryo cycles *Reproductive BioMedicine Online* 2009;vol.19,suppl.3:9-15
- (13) Cobo A., Jose de los Santos M., Castello D., Gamiz P., Campos P., Remohí J. Outcomes of vitrified early cleavage-stage and blastocyst-stage embryos in a cryopreservation program: evaluation of 3,150 warming cycles *Fertility and Sterility* 2012;vol.98,no.5:0015-0282
- (14) Gardner D.K., Vella P., Lane M., Wagley L., Schlenker T., Schoolcraft W., Culture and transfer of human blastocysts increases implantation rates and reduces the need for multiple embryo transfers *Fertility and Sterility* 1998;vol.69,No.1:84-88