

Gonadotropin ile oluşturulan kontrollü ovaryan stimülasyon-intrauterin inseminasyon sikluslarında kullanılan progesteron formunun ve tedavi etkinliğinin karşılaştırılması

Comparison of the progesterone form used in gonadotropin induced controlled ovarian stimulation-intrauterine insemination cycles and treatment efficacy

Meryem Kuru Pekcan^{İD} Gülnur Özakşit^{İD}

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Gonadotropin ile ovulasyon induksiyonu yapılmış olan olgularda lüteal faz desteği için kullanılan progesteron formlarının gebelik başarısı açısından farklılık olup olmadığını karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Zekai Tahir Burak SUAM infertilite polikliniğine Mart 2017-Şubat 2018 tarihleri arasında başvuran Gonadotropin (GND) tedavisi başlanarak kontrollü ovaryan stimülasyon (KOS) ve intrauterin inseminasyon (IUI) uygulanan 315 olgu dahil edildi. Bazal hormon değerleri, infertilite tipi, süresi, GND başlangıç dozu, total kullanılan GND dozu, HCG günü estradiol (E2) düzeyi, HCG günü endometrium kalınlığı, indüksiyon süresi ve gebelik oluşumu gibi demografik ve klinik değişkenleri hastane kayıtları ile hasta dosyalarından kaydedildi. Ultrasonografide en az 1 adet ≥ 18 mm çaplı dominant folikül elde edilince ovulasyon 250 μ g rekombinant hCG ya da 10000 IU üriner hCG ile gerçekleştirildi ve 36 saat sonra IUI işlemi uygulandı. Lüteal faz desteği olarak günlük tek doz %8 vaginal jel verilen hastalarla, natürel mikronize progesteron oral kapsül verilen hastalar olarak 2 gruba ayrıldı. Gruplar belirtilen değişkenler açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı her iki grupta sırasıyla $28,7 \pm 5,0$ ve $28,8 \pm 5,4$ idi ($p=0,839$). Gruplar arasında yaş, BMI, hormonal parametreler, infertilite süresi, HCG günü bakılan endometrium kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Klinik gebelik oranlarına bakıldığında; naturel mikronize progesteron kullanılan grupta %14,2 ($n=22$), %8 vaginal progesteron kullanılan grupta ise %12,5 ($n=19$) idi ($p=0,7$).

Sonuç: Oral progesteron formu kolay uygulanabilirliği, tedavi maliyetinin daha düşük olması nedeniyle vaginal progesteron formu yerine uygun endikasyonlu hastalarda tercih edilebilir.

Anahtar Sözcükler: Gonadotropin, intrauterin inseminasyon, lüteal faz desteği, progesteron, gebelik.

Abstract

Aim: To compare the progesterone forms used for luteal phase support during gonadotropin-induced ovulation induction in terms of pregnancy success.

Materials and Methods: This study included 315 cases of controlled ovulation stimulation and IUI, using from gonadotropin therapy applied to Zekai Tahir Burak SUAM infertility polyclinic between March 2017 and February 2018. Demographic, clinical variables and pregnancy rates were recorded from hospital records and patient files. When at least 1 dominant follicle with ≥ 18 mm diameter was obtained on ultrasonography, ovulation was performed with 250 μ g recombinant hCG or 10000 IU urinary hCG and IUI treatment was performed after 36 hours. Patients were divided into two groups; given 8% vaginal gel or natural oral micronized progesterone capsule as luteal phase support. The groups were statistically compared in terms of the variables mentioned.

Results: The mean age of the patients included in the study was 28.7 ± 5.0 and 28.8 ± 5.4 in both groups, respectively ($p=0.839$). There was no statistically significant difference between groups in terms of age, BMI, hormonal parameters, duration of infertility, endometrium thickness on HCG day ($p>0.05$). When the clinical pregnancy rates are examined; 14.2% ($n=22$) in the group with natural micronized progesterone and 12.5% ($n=19$) in the group using vaginal progesterone ($p=0.7$).

Conclusion: Oral progesterone form may be preferred in patients with appropriate indication instead of vaginal progesterone form because of its easy applicability and lower cost of treatment.

Keywords: Gonadotropin, intrauterine insemination, luteal phase support, progesterone, pregnancy.

Yazışma Adresi: Meryem Kuru Pekcan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: meryemkuru@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 07.08.2018 Kabul Tarihi: 16.10.2018

Giriş

Embriyonik implantasyon lüteal fazda meydana gelmekte olup, lüteal fazın sağlıklı işleyişine bağlı olarak; optimal foliküler gelişim, granüloza hücrelerinden progesteron salınımı, korpus lüteumun vaskülarizasyonu, endometriumda östrojenin progesteron reseptörlerini indüklemesi sağlanabilmektedir (1).

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) esnasında Gonadotropin serbestleştirici hormon (GNRH) agonistlerinin kullanımına bağlı olarak lüteinize edici hormon (LH) baskılanması, lüteal faz yetmezliğine neden olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda in vitro fertilizasyon (IVF) sonrası progesteron kullanımının implantasyon ve gebelik başarı şansını artırdığı gösterilmiştir (2-4). Gonadotropin (GND) ile ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda lüteal destek olarak progesteron uygulanmaktadır. Progesteron; oral, intramüskuler, nazal, transdermal ve intravaginal olarak kullanılabilir. Yetersiz emilim ve biyoyararlanım farklılığından dolayı tüm formlar aynı etkinlikte kullanılamamaktadır. En çok tercih edilen kullanım şekli oral yada intravaginal formdur.

Çalışmamızda, gonadotropin ile yapılan ovulasyon indüksiyonu sonrası lüteal faz desteği için kullanılan progesteron formlarının gebelik sonuçlarına etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İnfertilite kliniğine Mart 2017-Şubat 2018 tarihleri arasında başvuran; GND tedavisi başlanarak, kontrollü ovulasyon stimülasyonu (KOS) ve devamında intrauterin inseminasyon (IUI) uygulanan 23-44 yaş arası 315 infertil hasta dahil edildi. Hastanenin eğitim planlama kurulundan gerekli onay alınarak (4/5/2018 tarih, karar No: 4), Helsinki Deklerasyonuna uygun olarak çalışma dizayn edildi.

Hastalara bazal ultrasonografik muayene yapılarak, menstrüel siklusun 3.-5. günü arasında serum folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH), estradiol (E2), tiroid stimüle edici hormon (TSH), prolaktin (PRL) değerleri, adet 21. günü progesteron düzeyi bakıldı. Histerosalpingografi (HSG) sonuçları ve eşlerinin spermogram sonuçları incelendi. İlaç kullanım öyküsü olan, hormonal bozukluğu olan, tedavi sırasında hiperstimüle olan, bilateral tubal patoloji saptanan hastalar çalışma dışı tutuldu. Hastaların yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), bazal hormon değerleri (FSH, LH, E2), infertilite tipi, süresi, indüksiyon için kullanılan gonadotropin (GND) başlangıç dozu, total kullanılan

GND dozu, HCG (insan koriyonik gonadotropin) günü estradiol (E2) düzeyi, HCG günü endometrium kalınlığı, indüksiyon süresi ve gebelik oluşumu gibi demografik ve klinik değişkenleri hastane kayıtları ile hasta dosyalarından kaydedildi. GND tedavisi olarak siklusun 3-5.günü bazal ultrasonografide(USG) kist olmadığı teyit edilerek; 37,5-75 IU / gün FSH / HMG (Gonal-F®, Merck Sereno/Menogon®, Ferring Pharmaceuticals, İstanbul, Turkey) başlandı. Ovaryan stimülasyon esnasında seri USG takipleri yapıldı. Ultrasonografide en az 1 adet ≥ 18 mm çaplı dominant folikül elde edilince ovulasyon 250 mikrogram rekombinant hCG (Ovitrelle®, Merck, İstanbul, Turkey) ya da 10000 IU üriner hCG (Pregnyl®, Organon, İstanbul, Turkey) ile gerçekleştirildi ve 36 saat sonra IUI işlemi uygulandı. Lüteal faz desteği olarak günlük tek doz %8 vaginal jel (Crinone 8% vaginal gel; Serono, İstanbul, Turkey) verilen hastalarla, natürel mikronize progesteron oral kapsül (2x200 mg/gün) (Progestan kapsül; Koçak, İstanbul, Turkey) verilen hastalar olarak 2 gruba ayrıldı. Gruplar belirtilen değişkenler açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ultrasonografik olarak fetal kardiyak aktiviteye sahip intrauterin gebelik varlığı klinik gebelik olarak tanımlandı.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi *Statistical Package for the Social Sciences version 22.0* (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı veriler ve sıklıklar bilgisayar yardımı ile hesaplanırken verilerin normal dağılımı *Shapiro Wilk* testi ile sınıandı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ile nominal değişkenler sayı (yüzde) ile gösterildi. Normal dağılıma uyan veriler iki grup arasında *student's t-test* kullanılarak karşılaştırılırken, normal dağılıma uymayanlar *Mann Whitney-U* ile test edildi. Kategorik değişkenler için *Pearson ki-kare* veya *Fisher's exact test* duruma uygun şekilde kullanıldı. P değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir. Çalışmaya toplam 315 hasta dahil edilmiş olup hastaların ortalama yaşı her iki grupta sırasıyla $28,7\pm 5,0$ ve $28,8\pm 5,4$ idi ($p=0,839$). Gruplar arasında yaş, VKİ, hormonal parametreler, infertilite süresi, HCG günü bakılan endometrium kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Klinik gebelik oranlarına bakıldığında; naturel oral mikronize progesteron kullanılan grupta %14,2 ($n=22$), %8 vaginal progesteron kullanılan grupta ise %12,5 ($n=19$) olup 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,7$).

Tablo-1: Olguların Demografik, Klinik Özellikleri ve Gebelik Sonuçları.

	Naturel Mikronize Progesteron Grup (n= 157)	%8 Vaginal Progesteron Grup (n=158)	p*
Yaş (yıl)	28,7±5,0	28,8±5,4	0,839
VKİ (kg/m ²)	24,7±3,3	24,9±3,2	0,822
FSH	6,5±1,4	6,7±1,6	0,543
LH	5,1±2,9	7±5,1	0,1
Estradiol	23,1±13,1	25,2±15,6	0,351
TSH	2,0±0,8	2,1±1,0	0,581
Prolaktin	14,5±8,2	14,5±11,6	0,96
İnfertilite etiyolojisi			
Açıklanamayan	132 (%84,4)	98 (62,2)	0,017
PCOS	25 (%15,6)	60 (37,8)	
İnfertilite tipi			
Primer infertilite	137 (%87,5)	118 (%74,7)	0,063
Sekonder infertilite	20 (%12,5)	40 (%25,3)	
İnfertilite süresi (yıl)	4,3±2,8	4±3,1	0,93
Stimulasyon süresi (gün)	12,8±0,95	12,5±0,72	0,01
HCG günü E2 düzeyi (pg/mL)	471,8±317,1	419,60±369,0	0,046
HCG günü endometrial kalınlık (mm)	9,3±2,3	9,6±2,9	0,238
GND Başlangıç dozu (IU)	37,5 (25-100)	37,5 (25-100)	0,11
GND Total dozu (IU)	632±226	920±509	0,002
Gebelik n, %	22 (%14,2)	19 (%12,5)	0,7

Veriler ortalama±standart sapma, sayı % olarak gösterilmiştir. FSH: Folikül stimulan hormon, LH: Lüteinizan hormon, E2: Estradiol, TSH: Tiroid stimüle edici hormon , PRL: Prolaktin, VKİ: Vücut kitle indexi.

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tartışma

IUI'daki başarı şansı çiftlerin yaşı, subfertilite tipi, uygulanan ovaryen stimülasyon protokolü ve lüteal faz desteğine bağlıdır (5). Lüteal destek GND ile ovulasyon induksiyonu sonrası uygulanmakta olup, yapılan çalışmalarda bu desteğin gebelik başarı şansını anlamlı oranda artırdığı gösterilmiştir. Luteal destek olarak doğal progesteron ve HCG en çok kullanılan terapötik ajanlar olup; HCG'nin ovaryen hiperstimülasyon yapması nedeniyle progesteron daha çok tercih edilmektedir (6). Bizim çalışmamızda 157 hastada naturel mikronize progesteron, 158 hastada ise vaginal progesteron kullanılmış olup; 1.grupta 22 hastada 2.grupta 19 hastada gebelik elde edilmiştir. Oral progesteron kullanımı ile vaginal kullanım arasında gebelik başarı şansı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. GND ile ovaryen stimülasyon ve IUI sonrası HCG kullanımı ile ilgili yapılmış randomize kontrollü bir çalışmada (RKÇ); kullanım formları arasında gebelik başarısı açısından üstünlük görülmezken (7), başka bir gözlemsel çalışmada IUI sonrası progesteron uygulanmasının gebelik başarı şansını artırdığı görülmüştür (8).

2016 yılında yapılan çok merkezli RKÇ'de vaginal progesteron ile lüteal faz desteği verilen grupta, herhangi bir medikal tedavi verilmeyen gruba göre klinik gebelik

oranlarının istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Düşük ve canlı doğum oranları açısından ise farklılık olmadığı görülmüştür (9). Çalışmamızın kısıtlayıcı özelliği hastaların canlı doğum ve düşük oranlarının bilinmemesidir.

Başka bir sistematik derlemede de GND ile ovulasyon induksiyonu sonrası lüteal desteğin reproduktif sonuçları iyileştirdiği, klinik gebelik oranlarını artırdığı tespit edilmiştir. IUI sikluslarında kullanılacak olan lüteal desteğin tipi ve dozu ile ilgili de bir fikir birliği yoktur (10). Diğer bir RKÇ'de vaginal progesteron kullanılan hastalarda, kullanılmayan hastalara göre klinik gebelik başarı şansının arttığı görülmüştür (11). Çalışmamızda oral ve vaginal kullanım açısından fark izlemedik. Levine ve ark. (4), vaginal form kullanımında, oral forma göre gebelik başarı şansının daha yüksek olduğunu saptamışlardır.

Ganesh ve ark. (12), 1373 hastada IUI sonrası lüteal destek olarak kullanılan oral didrogesteron, mikronize progesteron jel ve mikronize progesteronu karşılaştırdıkları çalışmalarında üç grup arasında düşük ve gebelik oranları açısından fark izlememişlerdir. Yine başka bir çalışmada Patki ve ark. (13), didrogesteron kullanılan grupta, mikronize vaginal progesteron yada plasebo kullanımına göre gebelik oranının daha yüksek olduğunu saptamıştır. Chakravarty ve ark. (14) prospektif randomize çalışmalarında ise, IVF sonrası

luteal destekte vaginal progesteron ile oral formun etkinlik, güvenilirlik ve tolerabiliteyi kıyaslanmış; didrogesteron verilen grupta tolerabilite ve güvenirligin daha yüksek olduğu görülmüştür. Green ve ark. (15) çalışmalarında, 11 RKÇ'yi içeren sistematik derleme ve metaanalizinde ovulasyon indüksiyonu ve IUI sonrası luteal faz desteğinin etkilerini değerlendirmiş; CC-IUI yada CC-GND sikluslarında progesteron desteğinin bir faydası olmadığını, ancak GND-IUI sikluslarında klinik gebelik ve canlı doğum oranlarının daha yüksek olduğunu gözlemlenmiştir (15).

Sonuç

Luteal faz desteği GND ile IUI yapılan hastalarda önem arz etmekte olup klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını artırmaktadır. Çalışmamızda IUI yapılan infertil hastalarda luteal destek için kullanılan oral progesteron formunun vaginal form kadar etkin olduğunu göstermiş olduk. Hasta sayısı sınırlı olmasına rağmen çalışmamız daha kapsamlı diğer çalışmalara temel oluşturması bakımından önemlidir. Ancak bu sonucumuzun doğrulanması için geniş çaplı randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E, Donoso P, Devroey P. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod Update* 2007;13(6):581-90.
2. Penzias AS, Alper MM. Luteal support with vaginal micronized progesterone gel in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* 2003;6(3):287-95.
3. De Ziegler D, Fanchin R. Progesterone and progestins: Applications in gynecology. *Steroids* 2000;65(10-11):671-9.
4. Levine H. Luteal support in IVF using novel vaginal progesterone gel Crinone 8%: Results of an open-label trial in 1,184 women from 16 U.S. centers. *Fertil Steril* 2000;74(4):836-7.
5. Freour T, Jean M, Mirallie S, Langlois ML, Dubourdieu S, Barriere P. Predictive value of CASA parameters in IUI with frozen donor sperm. *Int J Androl* 2009;32(5):498-504.
6. Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, Devroey P. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Hum Reprod Update* 2000;6(2):139-48.
7. Keenan JA, Moghissi KS. Luteal phase support with hCG does not improve fecundity rate in human menopausal gonadotropin-stimulated cycles. *Obstet Gynecol* 1992;79(6):983-7.
8. Hamilton CJ, Jaroudi KA, Sieck UV. The value of luteal support with progesterone in gonadotropin-induced cycles. *Fertil Steril* 1993;60(5):786-90.
9. Karen Peeraer, Thomas D'Hooghe, Pascale Laurent, et al. Impact of luteal phase support with vaginal progesterone on the clinical pregnancy rate in intrauterine insemination cycles stimulated with gonadotropins: A randomized multicenter study. *Fertil Steril* 2016;106(6):1490-5.
10. Hill MJ, Whitcomb BW, Lewis TD, et al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;100(5):1373-80.
11. Romero Nieto MI, Gonzalez JL, Arjona-Berral JE, Del Munoz-Villanueva M, Castelo-Branco C. Luteal phase support with progesterone in intrauterine insemination: A prospective randomized study. *Gynecol Endocrinol* 2014;30(3):197-201.
12. Ganesh A, Chakravorty N, Mukherjee R, Goswami S, Chaudhury K, Chakravarty B. Comparison of oral dydrogestrone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: A randomized clinical study. *Fertil Steril* 2011;95(6):1961-5.
13. Patki A, Pawar VC. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogestrone. *Gynecol Endocrinol* 2007;23(Suppl 1):68-72.
14. Chakravarty BN, Shirazee HH, Dam P, Goswami SK, Chatterjee R, Ghosh S. Oral dydrogestrone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: Results of a randomized study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97(5):416-20.
15. Green KA, Zolton JR, Schermerhorn SMV, et al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: An updated systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;107(4):924-33.