

GNRH AGONİSTİ KULLANILAN ICSI SIKLUSLARINDA SERİ SERUM ESTRADİOL DÜZEYİ VE ENDOMETRİAL KALINLIK ÖLÇÜMLERİNİN GEBELİK SONUÇLARINA ETKİSİ

Tuğba KINAY, Yasemin TAŞCI, Serdar DİLBAZ, Özgür ÇINAR, Berfu DEMİR, Burak KARADAĞ

Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi

ÖZET

Amaç: Uzun luteal GnRH agonist protokolu uygulanan hastalarda seri endometrial kalınlık ölçümleri ve hormon düzeylerinin ICSI sonuçları üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve yöntemler: Rekombinant FSH ve uzun luteal GnRH agonist protokolu ile ICSI uygulanan 40 ardışık infertil hasta çalışmaya dâhil edildi. Bütün hastaların yaş, adet 3. günü FSH düzeyleri, antral folikül sayısı (AFS), adet 3. günü, stimülasyon günü ve hCG uygulama günü E2 düzeyleri ölçüldü. Hastaların endometrial kalınlıkları siklus başlangıcında (EKbazal), siklusun 5. günü (EK5), hCG günü (EKhCG) ölçüldü ve siklus sonuçları kaydedildi. Gebe kalan ve gebe kalamayan hastaların sonuçları karşılaştırıldı.

Sonuçlar: Kadınların ortalama yaşı $27,4 \pm 4,8$; toplam gebelik oranı %45 ($n=18$) ve spontan abortus oranı %11,1 ($n=2$) di. Gebe kalan hastalarda EK5.gün, EKhCG, Δ EK5.gün-Bazal, Δ EKhCG-Bazal değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu. Siklusun değişik dönemlerinde ölçülen estradiol ve progesteron düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

Yorum: GnRH agonist uzun protokol uygulanan ICSI sikluslarında siklusun farklı günlerinde ölçülen endometrial kalınlık değerleri gebelik için belirleyici olabilir.

Anahtar kelimeler: E₂, endometrium, GnRH agonist uzun protokol, ICSI

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2010; Cilt: 7, Sayı: 4, Sayfa: 289- 93

SUMMARY

THE EFFECTS OF SERUM ESTRADIOL LEVELS AND ENDOMETRIAL THICKNESS MEASUREMENTS ON PREGNANCY OUTCOMES IN GNRH AGONIST DOWN-REGULATED ICSI CYCLES

Objective: To investigate the effects of endometrial thickness measurements and serum hormone levels on the outcomes of long protocol GnRH agonist ICSI cycles.

Material and methods: Forty consecutive infertile women undergoing controlled ovarian hyperstimulation with recombinant FSH and GnRH agonists for ICSI were enrolled in this study. Age of the patients, day 3 FSH, antral follicle count (AFS), serum E2 levels on day 3, E2 on stimulation day 5, E2 on day of hCG administration, endometrial thickness on the baseline (ETbasal), on day 5 of stimulation (ET5), on day of hCG administration (EThCG) and cycle outcomes were recorded. The outcomes of pregnant and non-pregnant women were compared.

Results: Women's age was $27,4 \pm 4,8$. Overall pregnancy rate was %45 ($n = 18$) and spontaneous abortion rate was %11,1 ($n = 2$). In pregnant women, ET5, EThCG, Δ EThCG-Basal values were significantly higher than non-pregnant women. There were no significant differences in estradiol and progesteron levels between pregnant and non-pregnant women.

Conclusion: For achieving pregnancy, endometrial thickness may be a determining factor in GnRH agonist down-regulated ICSI cycles.

Key words: E₂, endometrium, GnRH agonist long protocol, ICSI

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2010; Vol: 7, Issue: 4 Pages: 289- 93

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Yasemin Taşcı. Sağlık Bakanlığı, Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Yeni Etlik, Ankara
Tel.: (0312) 322 01 80

e-posta: yytasci@yahoo.com

Alındığı tarih: 24.03.2010, revizyon sonrası alınma: 26.06.2010, kabul tarihi: 09.08.2010

GİRİŞ

GnRH agonistleri günümüzde IVF/ICSI tedavisinin temel basamaklarından olan kontrollü ovarian hiperstimülasyon (KOH) esnasında siklusların yaklaşık %20'sinde meydana gelen erken luteinize edici hormon (LH) yükselmesini ve erken ovulasyonu önlemek için, hipofizer supresyonu sağlamak amacı ile yaygın olarak kullanılan ajanlardır⁽¹⁾. GnRH agonisti kullanılan sikluslarda toplanan oosit sayısı ve elde edilen gebelik oranı tek başına gonadotropinlerle KOH uygulanan sikluslara göre daha yüksektir⁽²⁾. Ancak avantajlarının yanında ovarian kist gelişimi, östrojen azalmasına bağlı semptomlara neden olabilmesi (vajinal kuruluk, sıcak basması, baş ağrısı), daha uzun KOH süresi ve yüksek doz gonadotropin kullanımına neden olabilmesi gibi dezavantajlarının olduğu bilinmektedir⁽¹⁾.

IVF/ICSI sikluslarında hipofizer supresyonu sağlamak amacı ile en sık uygulanan GnRH agonist şekli uzun protokoldür. Bu protokolda çoğunlukla bir önceki siklusun midluteal döneminde GnRH agonisti ile hipofizer supresyonu takiben idame agonist dozuna geçilir ve gonadotropinlerle ovarian stimülasyon başlatılır.

IVF/ICSI siklusları ile ilgili olarak endometrial kalınlığın (EK) ve endometriumun yapısının ultrasonografik olarak değerlendirilmesinin endometrial reseptivite ve siklus sonuçları açısından bir gösterge olabileceğini gösteren çalışmaların yanı sıra⁽³⁾, endometrial kalınlığın siklus sonuçları ve gebelik oranları üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır⁽⁴⁾.

Bu çalışmanın amacı GnRH agonistleri uygulanan ICSI sikluslarında endometrial reseptiviteyi değerlendiren parametrelerden endometrial kalınlık ve serum östradiol (E2) düzeylerinin siklus sonuçlarına etkisinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Rekombinant FSH ile KOH ve uzun luteal GnRH agonist protokolü ile hipofizer supresyon uygulanan, < 40 yaş, bazal FSH değeri <11 mIU/ml olan, daha önce IVF tedavisi uygulanmamış ardışık 40 infertil olgu çalışmaya dâhil edildi. Uzun luteal GnRH agonist protokolü uygulanan hastalara kombine oral

kontraseptifin 18. günü GnRH agonisti başlandı (Triptorelin; Decapeptyl 0,1 mg; subkutan). Menstruasyonun 3. günü hipofizer baskılanma gerçekleşen (serum E2 konsantrasyonu <40 pg/ml, overde > 10 mm folikül olmayan, menstruasyonu başlayan) hastalara agonist dozu yarıya düşürülerek rekombinant FSH (150-225 IU/gün) başlandı. Yarı doz GnRH agonisti verilmeye hCG gününe dek devam edildi. 17 mm ve üzerinde en az 3 folikül saptandığında rekombinant hCG (Ovitrelle) 250 µg uygulandı. Tüm olgulara ICSI ve üçüncü gün embriyo transferi yapıldı ve luteal faz desteği (%8'lik 90 mg Crinone vaginal jel 2x1) oosit toplama (OPU) gününden başlanarak uygulandı. Gebe kalan olgularda vaginal progesteron desteğine 12. gebelik haftasına kadar devam edildi. Yaş, vücut kitle indeksi (BMI), siklusun 3. günü (D3) FSH ve D3 E2 düzeyleri, total antral folikül sayısı (AFS) ve siklus sonuçları kaydedildi. Endometrial kalınlık ölçümleri siklusun 2.günü (EK_{bazal}), gonadotropin tedavisinin beşinci günü (EK₅) ve hCG uygulama günü (EK_{hCG}) transvajinal ultrasonografi ile mid-sagittal planda ölçülerek kaydedildi ve bazalden hCG gününe kadar olan endometrial kalınlık değişimi değeri (Δ EK_{hCG}-Bazal) hesaplandı. Gebe kalan hastalar ile gebe kalamayan hastalar arasında bazal, gonadotropin tedavisinin 5. günü, hCG günü, OPU günü, embriyo transfer günü ölçülen (EK_{ET}) endometrial kalınlıklar ve bu günler arasındaki endometrial kalınlık değişimleri karşılaştırıldı.

Çalışma, hastanemiz Etik Kurulunun onayının alınmasını takiben hazırlandı. Çalışma için tüm hastalardan yazılı onam formu alındı.

SONUÇLAR

Hastaların %27,5'i (n =11) açıklanamayan infertilite, %60'ı (n = 24) erkek faktörü, %5'i (n= 2) endometriozis ve ağır pelvik adezyon, %7,5'i (n = 3) tubal faktör endikasyonu ile tedaviye alındı. Olguların ortalama yaşı $27,4 \pm 4,8$ idi. Gebelik oranı %45 (n = 18), implantasyon oranı % 56,2 (n= 18), spontan abortus oranı %11,1 (n= 2) olarak bulundu. Hastaların demografik özellikleri, IVF stimülasyon parametreleri ve gebelik sonuçları Tablo I'de görülmektedir.

Tablo I: Hastaların demografik özellikleri, ICSI stimulyasyon parametreleri ve gebelik sonuçları.

	mean ± SD
Yaş	27,4 ± 4,8
BMI(kg/m ²)	24,5 ± 4,6
üçüncü gün FSH(mIU/ml)	5,7 ± 1,5
üçüncü gün LH(mIU/ml)	5,6 ± 3,1
üçüncü gün E ₂ (pg/ml)	44,1 ± 24,9
üçüncü gün P(ng/ml)	0,5 ± 0,2
Total antral folikül sayısı	11,7 ± 3,9
Toplanan oosit sayısı	14,3 ± 6,4
Elde edilen embriyo sayısı	7,5 ± 4,8
Total gonadotropin miktarı (IU)	2509,7 ± 1029,1
Siklus süresi (gün)	10,1 ± 1,6
İmplantasyon oranı(%)	56,2
Klinik gebelik oranı(%)	45

Gebe kalan hastalarda EK_{5.gün}, EK_{hCG}, EK_{OPU}, ΔEK_{5.gün-Bazal}, ΔEK_{hCG-Bazal} değerleri anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Klinik gebelik saptanan hastalarda bazal E₂ değeri gebe kalamayanlara göre daha yüksek bulundu (p = 0,034). Bazal E₂ düzeyi ile AFS arasında bir korelasyon saptanmadı (r = -0,138, p=0,221). Diğer günlerde ölçülen E₂ değerleri arasında gebe kalan ve kalmayan olgular arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Endometrial kalınlık ve serum E₂ değerlerinin gebe olan ve olmayan olgular için karşılaştırılması Tablo II'de görülmektedir.

Tablo II: Endometrial kalınlık ve serum E₂ değerlerinin gebe olan ve olmayan olgularda karşılaştırılması.

mean ± SD	Gebe (n=18)	Gebe olmayan (n=22)	p
Beşinci gün EK (mm)	6,7 ± 1,6	5,3 ± 1,2	0,006 ^a
hCG günü EK(mm)	11 ± 2,4	9 ± 2,2	0,011 ^a
Embriyo transfer günü			
EK (mm)	11 ± 1,7	9,9 ± 2,8	0,064
ΔEK _{hCG-Baseline} (mm)	7,6 ± 2,7	5,8 ± 2,2	0,041 ^a
Bazal E ₂ (pg/mL)	25,2 ± 17,7	15,8 ± 8,2	0,034 ^a
Beşinci gün E ₂ (pg/mL)	264,9 ± 118,6	292,3 ± 302,6	0,302
hCG günü E ₂ (pg/mL)	2143,7 ± 909,5	2065,5 ± 1012,7	0,577

^a p < 0,05

Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Gebe kalan hastalar ile gebe kalamayan hastaların bazal, 5. gün, hCG günü, OPU günü ve transfer günü ölçülen progesteron düzeyleri karşılaştırıldığında düzeyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

TARTIŞMA

Menstruel siklusun proliferatif fazında endometriumun kalınlaşması matür folliküllerden salgılanan östradiol ile ilişkilidir ve endometrial gelişimin mediatörü endometriumdaki östrojen reseptör aktivitesidir (5). Kalınlaşan endometrium implantasyon için uygun bir saha sağlamasının yanı sıra plasenta gelişene kadar ilk birkaç hafta implante olan embriyo için besin kaynağı olmaktadır. İnce bir endometriumun bozulmuş anjiogenez ve düşük uterin kan akımı ile ilişkili olması muhtemeldir. Literatürde pek çok çalışmada endometrial kalınlık ile reseptivite arasında korelasyon olduğu belirtilmektedir. Bu çalışmaların çoğunda gebe kalan ve kalmayan olgulardaki endometrial kalınlıklar araştırılmış ve kalın endometriumu olan olgularda gebelik oranları daha yüksek bulunmuştur(5-7).

GnRH agonistleri ile hipofizer supresyon uygulanmasının siklus sonuçları ve gebelik oranları üzerine etkilerini karşılaştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir(8-10). Weissman'ın 1999 yılında yayınlanan çalışmasında leuprolide asetat ile uzun protokol uygulanan olgulardan hCG günü endometrial kalınlığı >14 mm olanlarda 7-14 mm olanlara göre daha düşük implantasyon ve gebelik oranı ve daha yüksek abortus oranı saptanmıştır(8). Kovacs ve arkadaşlarının 2003'de yayınladıkları çalışmalarında gebelik sağlanan hastalarda transfer günü endometrial kalınlığının daha fazla olduğu gösterilmiştir(6). Richter ve arkadaşlarının 2007 yılında yayınlanan çalışmalarında, hastanın yaşı ve embriyo kalitesinden bağımsız olarak hCG günü ölçülen endometrial kalınlık değeri arttıkça klinik gebelik oranının arttığı, spontan abortus oranının azaldığı gösterilmiştir(9).

Bazı çalışmalarda ise uzun luteal protokol kullanılan GnRH agonist sikluslarında gebelik ile endometrial kalınlık arasında ilişki gösterilememiştir. Yuval ve arkadaşlarının 1999'da yayınlanan çalışmalarında endometrial kalınlık ile gebelik oranı arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir(11). Benzer şekilde, Rashidi ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınlanan çalışmalarında hCG günü ölçülen endometrial kalınlık değerleri gebe hastalar ile gebelik oluşmayan hastalar arasında benzer olarak bulunmuştur (4).

Sunduğumuz çalışmada uzun luteal GnRH agonist protokolü uygulanan ICSI sikluslarında gonadotropin tedavisinin 5.günü, hCG günü, OPU günü endometrial

kalınlık ölçümleri gebe kalan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Aynı şekilde bazalden 5. güne ($\Delta E_{K5.gün-Bazal}$) ve bazalden hCG gününe ($\Delta E_{hCG-Bazal}$) endometrial kalınlık değişimleri de gebe kalan hastalarda daha fazla bulundu. McWilliams ve Frattarelli'nin 2007'de yayınlanan çalışmalarında da, uzun luteal GnRH agonist protokolu uygulanan 137 IVF siklusunda bazal EK, gonadotropin tedavisinin 6. günü ve hCG uygulama günü endometrial kalınlık ölçümleri ve gonadotropin stimülasyonu süresince endometrial kalınlık değişimleri değerlendirildiğinde tedavinin 6. günü ve hCG günü endometrial kalınlık ölçümünün ve bazalden 6. güne kadar endometrial kalınlık değişiminin gebe kalan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirtilmektedir⁽³⁾. Ancak Bassil ve ark. 2001'de yayınlanan çalışmasında uzun luteal GnRH agonist protokolu uygulanan 145 hastada HMG başlanmadan 2 gün önce, siklusun 7, 9, 11 ve 13. günü, hCG günü, OPU günü ve embriyo transfer günü endometrium kalınlığı değerlendirilmiş; gebe olan hastalar ile olmayanlar arasında belirgin farklılık olmadığı belirtilmiştir⁽¹²⁾.

Sunduğumuz çalışmada bazal E2 düzeyi, gebe kalan hastalarda daha yüksek bulundu. Diğer günlerde ölçülen E2 düzeyleri açısından gebe kalan ve kalamayan hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Rashidi ve ark. çalışmasında hCG günü ölçülen E2 düzeyinin gebe kalan olgularda daha yüksek olduğu belirtilmektedir⁽⁴⁾. Ancak Richter ve ark. tarafından yapılan çalışmada yaş, embriyo kalitesi ve endometrial kalınlık dışındaki faktörlerin klinik gebelik oranı üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı belirtilmektedir⁽⁹⁾.

Khalaf ve arkadaşlarının 2000 yılında yayınlanan çalışmasında luteal fazda buselerin ile hipofizer down-regulasyon uygulanan 1440 IVF/ICSI siklusunda düşük 6. gün E2 seviyelerinin düşük gebelik oranı ve yüksek siklus iptal oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽¹³⁾. Phelps ve arkadaşlarının 1998 yılında yayınlanan çalışmalarında gonadotropin stimülasyonunun 4. günü ölçülen E2 seviyesi >75 pg/ml olduğunda toplanan oosit sayısı, elde edilen embriyo sayısı, klinik gebelik ve doğum oranının arttığı gösterilmiştir⁽¹⁴⁾. Sunduğumuz çalışmada ise bütün hastalarda ortalama beşinci gün E2 düzeyi >75 pg/ml olarak bulundu.

Sunduğumuz çalışmada gebe kalan hastalar ile gebe kalamayan hastalar arasında bazal, stimülasyonun 5. günü, hCG günü, OPU ve embriyo transfer günü

ölçülen progesteron düzeyleri açısından da anlamlı bir farklılık saptanmadı. Literatürde bazı çalışmalar IVF siklusunun erken döneminde progesteron düzeyi ile gebelik arasında ilişki olduğunu gösterirken^(15,16), bazıları bu ilişkiyi desteklememektedir^(17,14).

Sonuç olarak; siklus süresince endometrial kalınlık ölçümleri ve endometrial kalınlık değişimlerinin uzun luteal GnRH agonist protokolu uygulanan hastalarda ICSI sonuçları üzerine belirleyici etkisinin olduğu söylenebilir. Siklus süresince ölçülen seri estradiol ve progesteron düzeylerinin ise gebelik üzerine herhangi bir etkisi tespit edilememiştir.

KAYNAKLAR

1. Speroff L, ed. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
2. Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Fertil Steril 1992; 58 (5): 888- 96.
3. McWilliams GD, Frattarelli JL. Changes in measured endometrial thickness predict in vitro fertilization success. Fertil Steril 2007; 88 (1): 74- 81.
4. Rashidi BH, Sadeghi M, Jafarabadi M, Nejad ES. Relationships between pregnancy rates following in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection and endometrial thickness and pattern. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; (2): 179- 84.
5. Gonen Y, Casper RF, Jacobson W, Blankier J. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation in in vitro fertilization. Fertil Steril 1989; 52 (3): 446- 50.
6. Kovacs P, Matyas Sz, Boda K, Kaali SG. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. Hum Reprod 2003; 18(11): 2337- 41.
7. Zhang X, Chen CH, Confino E, Barnes R, Milad M, Kazer RR. Increased endometrial thickness is associated with improved treatment outcome for selected patients undergoing in vitro fertilization- embryo transfer. Fertil Steril 2005; 83 (2): 336- 40.
8. Weissman A, Gotlieb L, Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. Fertil Steril 1999; 71 (1): 147- 9.

9. Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, Levy MJ. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril* 2007; 87 (1): 53- 9.
10. Amir W, Micha B, Ariel H, Liat LG, Jehoshua D, Adrian S. Predicting factors for endometrial thickness during treatment with assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2007; 87 (4): 799- 804.
11. Yuval Y, Lipitz S, Dor J, Achiron R. The relationship between endometrial thickness and blood flow and pregnancy rates in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1999; 14 (4): 1067- 71.
12. Bassil S. Changes in endometrial thickness, width, length and pattern in predicting pregnancy outcome during ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18 (3): 258- 63.
13. Khalaf Y, Taylor A, Braude P. Low serum estradiol concentrations after five days of controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization are associated with poor outcome. *Fertil Steril* 2000; 74 (1): 63- 6.
14. Phelps JY, Levine AS, Hickman TN, Zacur HA, Wallach EE, Hinton EL. Day 4 estradiol levels predict pregnancy success in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF. *Fertil Steril* 1998; 69 (6): 1015- 9.
15. Fluker M, Grifo J, Leader A, Levy M, Meldrum D, Muasher RT, Rinehart J, Rosenwaks Z, Scott RT, Schoolcraft W, Shapiro DB. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 2001; 75 (1): 38- 45.
16. Orvieto R, Meltzer S, Rabinson J, Zohav E, Anteby EY, Nahum R. GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: the role of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2008; 90 (4): 1294- 6.
17. Papageorgiou T, Guibert J, Goffinet F, Patrat C, Fulla Y, Janssens Y, Zorn JR. Percentile curves of serum estradiol levels during controlled ovarian stimulation in 905 cycles stimulated with recombinant FSH show that high estradiol is not detrimental to IVF outcome. *Hum Reprod* 2002; 17 (11): 2846- 50.