

## **Intrauterine administration of hCG immediately after oocyte retrieval and the outcome of ICSI: a randomized controlled trial**

### **Oosit Retrivalden hemen sonra intrauterin hCG uygulamasının ICSI sonuçları üzerine etkisi: randomize kontrollü çalışma**

#### **ÖZET**

**HİPOTEZ SORUSU:** Antagonist ICSI+taze embryo transferi (ET) sikluslarında oosit retriivalin hemen sonrasında intrauterin hCG uygulanmasının implantasyon oranları, kimyasal veya klinik gebelik oranları üzerinde etkisi var mı?

**ÖZET CEVAP:** Oosit retriivalin hemen ardından intrauterin hCG uygulaması implantasyon oranlarını, kimyasal ve klinik gebelik oranlarını artırmaktadır.

**ARKAPLAN:** IVF/ICSI sikluslarının yarıdan fazlası implantasyon başarısızlığı nedeniyle başarısızlık ile sonuçlanmaktadır. İmplantasyon birçok otokrin ve parakrin faktörün rol oynadığı kompleks bir olaydır. hCG bu faktörlerin en önemlilerinden biridir. Embryolar implantasyondan önce hCG salgılamaya başlar. HCG transkripsiyonu 2 hücre döneminde gerçekleşmeye başlar. Endometriyal epitel hücrelerinden de luteal faz boyunca salgılanır. Intrauterin mikrodializ yöntemiyle bakıldığında luteal faz boyunca kavitede düşük konsantrasyonda hCG olduğu izlenmiştir. Yapılan çalışmaların çoğunda ET'nin hemen öncesinde intrauterin hCG uygulaması implantasyon ve gebelik oranlarını artırmaktadır. Oosit retriivalin sonrasında intrauterin hCG uygulamasının etkileri henüz bilinmemektedir.

**ÇALIŞMA DİZAYNI, BÜYÜKLÜĞÜ, SÜRESİ:** Çalışma 2015 Eylül ve 2016 Şubat ayları arasında bir üniversite hastanesinde yürütülen paralel, üç kör, randomize bir çalışma olarak planlanmıştır. Antagonist stimülasyon, ICSI ve ET planlanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. 0,2'lik bir etkinlik büyüklüğü, anlamlılık 0,05 olarak kabul edildiğinde %80'lik bir güç oluşturmak için 150 hastanın çalışmaya dahil edilmesi gerektiği hesaplanmıştır. %7'lik bir drop out varsayılarak toplamda 160 hasta çalışmaya dahil edilmesi gerektiğine karar verilmiştir. Bilgisayar sistemiyle randomizasyon sağlanmıştır. Hemen oosit retriivalin ardından çalışma ve kontrol gruplarına intrauterin hCG veya salin uygulaması yapılmıştır. ET üçüncü gün yapılmış 2 hafta sonra beta-HCG testi yapılmıştır. Pozitif gelen hastalara ET'inin 3., 4. ve 10. haftalarında transvajinal sonografi yapılmıştır. Klinik gebelik transvajinal sonografide fetal kalp atımı görüldüğünde konulmuştur. Hastalar sonrasında gebeliğin devam edip etmediği konusunda takip edilmişlerdir. 14. hafta civarında devam eden gebelikleri olan hastalara devam etmekte olan gebelik tanısı konulmuştur. Düşük tanısı 20. haftadan önce kaybedilen gebelikler için kullanılmıştır.

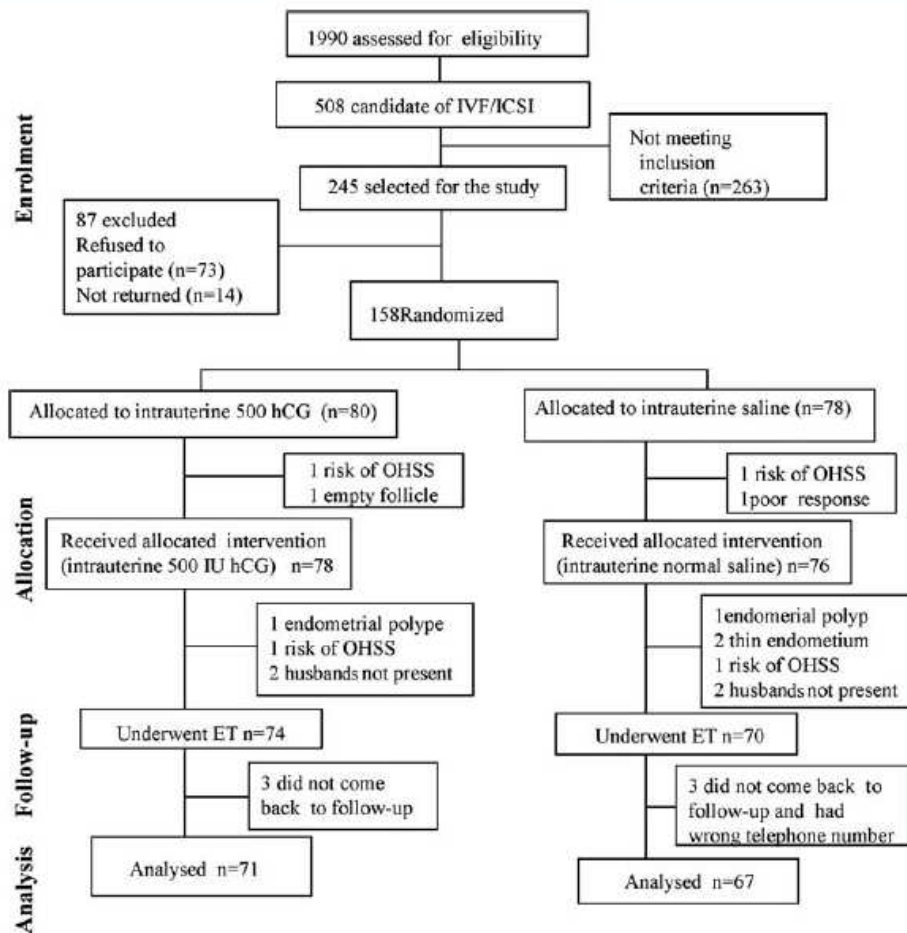
**ÖRNEKLEM, MATERYAL, METOD:** Çalışma süresince üniversite hastanesine infertilite nedeniyle başvuran 1990 hastanın 508'i IVF/ICSI adayları olarak tespit edilmiştir. Bunlardan 245 tanesi çalışma kriterlerine uyduğu için çalışmaya davet edilmiştir. Çalışmaya alınma kriterleri normal over rezervi (AMH $\geq$ 0.7 ng/ml), yaşın  $\leq$ 41 olması, ICSI ve taze ET planlanması, TSH ve prolaktin seviyelerinin normal olması olarak belirlenmiştir. Dışlanma kriterleri olarak kontrolsüz kronik hastalık, ciddi hidrosalpinks, embriyodaki morfolojik bozukluklar, non-obstrüktif azospermi ve ovaryan hiperstimülasyon sendromu için yüksek risk (10 mm'nin üzerinde 20'den fazla follikül gelişmesi ve 16'dan fazla yumurta toplanması) belirlenmiştir. Onam veren 158 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (Figür 1). Tüm hastalara fleksibl antagonist protokol uygulanmıştır. Sonografide en az üç follikül  $\geq$ 17 mm olduğunda intramusküler 10 000 IU hCG ile final oosit maturasyonu sağlanarak 36-40 saat sonra oosit retriival planlanmıştır. 80'i intrauterin 0,5 ml salin içine 500 IU hCG koluna ve 78'i 0,5 ml salin koluna randomize olmuştur. İnauterin hCG solusyonu hazırlanırken 5000 IU hCG 1 ml salinin içinde çözündürülmüştür. Bu solusyondan 0,1 ml ve salinden 0,4 ml alınarak 0,5 ml insülin enjektörüne hazırlanmış solusyon elde edilmiştir. Hemen oosit retriivalin ardından hasta

genel anestezi altındayken uygulamalar yapılmıştır. Solusyonlar intrauterin inseminasyon kanülüyle internal servikal osun 1-2 cm üstüne enjekte edilmiştir. Kateterler 2 saat sonra yerinden çıkarılmıştır. ICSI rutin uygulamada yapıldığı gibi yapıldıktan sonra oosit retrievalin 3. günü 4-8 hücreli embryo transferi gerçekleştirilmiştir. Luteal faz desteği 100 mg/gün intramusküler progesteron enjeksiyonu ile sağlanmıştır. İmplantasyon hızı, kimyasal ve klinik gebelik hızı hesaplanmış ve gruplar karşılaştırılmıştır.

**SONUÇLAR:** Gruplardaki hastaların demografik ve bazal özellikleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktur (Tablo 1). Klinik sonuçlar açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Kimyasal gebelik hızı (%59,2 vs %31,3;  $P = 0,001$ ; odds ratio (OR) = 1,88; %95 CI, 1,26–2,82; risk farkı (RD) = 27,8; %95 CI, 11,2–42,3), implantasyon hızı (%37 vs %17;  $P = 0,012$ ; OR = 2,29; %95 CI, 1,02–5,14; RD = 20,2; %95 CI, 5,4–33,8), klinik gebelik hızı (50,7 vs %16,4;  $P < 0,001$ ; OR = 3,08; %95 CI, 1,71–5,55; RD = 34,3; %95 CI, 18,7–47,6) ve devam eden gebelik hızı (%40,1 vs %13,4;  $P = 0,001$ ; OR = 3,04; %95 CI, 1,55–5,93; RD = 27,4; %95 CI, 12,7–40,6) olarak tespit edilmiştir (Tablo 2). Gebelik oranları Tablo 3'te özetlenmiştir. Abortus ve ektopik gebelik hızları arasında gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Sadece kontrol grubunda bir tane ektopik gebelik izlenmiştir.

**LİMİTASYONLAR:** Intrauterin inseminasyon kateterinin yerleştirilmesinin ve uterin kaviteye hCG'siz de olsa bir miktar salın uygulanmasının da implantasyon üzerinde bir miktar etkisi olabilir. Bu etkinin var olup olmadığı bir başka çalışmayla bir gruba salın verilerek bir gruba birşey vermeden değerlendirme yapılarak değerlendirilmelidir. İntrauterin hCG uygulamasının bilinen bir yan etkisi yoktur. Bu çalışmada da böyle bir yan etki izlenmemiştir. Ama potansiyel yan etkiler açısından dikkatli olmakta fayda vardır. Çünkü böyle uygulamalar nispeten yeni ve deneysel uygulamalardır. Rutin klinik kullanıma geçmeden başka çalışmalarla desteklenmelidir.

**BULGULARIN DAHA GENİŞ ÇAPLI ETKİLERİ:** Hemen oosit toplanmasının ardından intrauterin hCG uygulamasının faydaları mevcuttur, klinik kullanıma geçmeden önce başka çalışmalarla desteklenmelidir.



**Figure 1** CONSORT flow diagram of patient selection for randomized clinical trial (RCT) of intrauterine administration of 500 IU hCG immediately after oocyte retrieval on the outcome of ICSI and fresh embryo transfer (ET).

**Table 1** Baseline characteristics of participants in the intrauterine 500 IU hCG group, compared with the control group.<sup>a</sup>

|   | hCG group<br>(n = 71) | Control group<br>(n = 67) |
|---|-----------------------|---------------------------|
| Age (y)                                       | 30.6 (7.1)            | 32 (5.9)                  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                      | 27.6 (5.1)            | 27.3 (5.6)                |
| Infertility duration (y)                      | 8 (1.6)               | 7.5 (0.9)                 |
| Oestradiol level (pg/ml) <sup>b</sup>         | 1771.8 (203.5)        | 2096.6 (161.1)            |
| Progesterone level (ng/ml) <sup>b</sup>       | 0.9 (0.1)             | 1.1 (0.2)                 |
| AMH (ng/ml)                                   | 1.6 (0.2)             | 2.1 (0.3)                 |
| Endometrial thickness (mm) <sup>c</sup>       | 8.7 (1.2)             | 8.6 (1.2)                 |
| Retrieved oocytes (n)                         | 11 (0.6)              | 12.4 (0.6)                |
| M2 oocytes (n)                                | 9.3 (0.6)             | 10.1 (0.6)                |
| 2pn oocytes (n)                               | 6.9 (1.2)             | 6.1 (0.3)                 |
| High-quality embryos (n) <sup>d</sup>         | 3.1 (0.3)             | 3.7 (0.5)                 |
| Fertilization rate (%)                        | 0.6 (0.1)             | 0.6 (0.1)                 |
| Transferred embryos (n)                       | 2.5 (0.8)             | 2.7 (0.8)                 |
| Transferred high-quality embryos <sup>d</sup> | 0.8 (0.1)             | 0.8 (0.1)                 |
| Number of prior IVF cycles, n (%)             |                       |                           |
| 0   | 36 (51)               | 35 (52)                   |
| ≥ 1   | 35 (49)               | 32 (48)                   |
| Cause of infertility, n (%)                   |                       |                           |
| Mixed female and male factors                 | 30 (42)               | 28 (42)                   |
| Male factor                                   | 15 (21)               | 16 (24)                   |
| Tubal factor                                  | 8 (11)                | 7 (10)                    |
| Ovulatory dysfunction                         | 4 (6)                 | 3 (5)                     |
| Endometriosis                                 | 6 (9)                 | 3 (5)                     |
| Unexplained                                   | 8 (11)                | 10 (15)                   |

<sup>a</sup>Y, years; n, number. Data are mean (SD) unless stated otherwise.

<sup>b</sup>Peak level at trigger day.

<sup>c</sup>Measured at the day of oocyte pick up.

<sup>d</sup>High-quality embryos were defined based on the Istanbul consensus as Grade 1 or 2 and rated Good or Fair (<25% fragmentation, stage-specific cell size for the majority of cells, no evidence of multinucleation) (Executive, 2011)

**Table II Primary and secondary outcomes in the intrauterine 500 IU hCG group compared with the control group.<sup>a</sup>**

|                                     | hCG group<br>(n = 71), n (%) | Control group<br>(n = 67), n (%) | OR (95% CI)      | RD% (95% CI)     | P-value <sup>b</sup> |
|-------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------|------------------|----------------------|
| Primary outcomes                    |                              |                                  |                  |                  |                      |
| Chemical pregnancy rate             | 42 (59)                      | 21 (31)                          | 1.88 (1.26–2.82) | 28 (11.2–42.3)   | 0.001                |
| Fetal cardiac activity              | 36 (51)                      | 11 (16)                          | 3.08 (1.71–5.55) | 34 (18.7–47.6)   | <0.001               |
| Implantation rate                   | 37%                          | 17%                              | 2.29 (1.02–5.14) | 20 (5.4–33.8)    | 0.012                |
| Secondary outcomes                  |                              |                                  |                  |                  |                      |
| Ongoing pregnancy rate <sup>c</sup> | 29 (40)                      | 9 (13)                           | 3.04 (1.55–5.93) | 27 (12.7–40.6)   | 0.001                |
| Ectopic pregnancy                   | 1 (1)                        | 0                                | 0.98 (0.95–1.01) | 1 (–4.1 to 7.6)  | 0.514                |
| Abortion rate                       | 6 (9)                        | 7 (10)                           | 0.81 (0.28–2.28) | 2 (–12.6 to 8.3) | 0.562                |

<sup>a</sup>OR = odds ratio; RD = risk difference.

<sup>b</sup>P-value based on Fisher's exact test.

<sup>c</sup>Overall ongoing pregnancy rate during the study period in the centre where the study was run for the same age group was 14%.

**Table III Study outcomes in the first cycles of IVF/ICSI in the intrauterine 500 IU hCG group compared with the control group.**

|                         | hCG group (n = 36), n (%) | Control group (n = 35), n (%) | OR (95% CI)      | RD% (95% CI)   | P-value <sup>a</sup> |
|-------------------------|---------------------------|-------------------------------|------------------|----------------|----------------------|
| Chemical pregnancy rate | 24 (67)                   | 12 (34)                       | 3.8 (1.3–11.5)   | 32 (10.4–54.4) | 0.006                |
| Fetal cardiac activity  | 20 (56)                   | 6 (17)                        | 6.0 (1.8–21.8)   | 41 (19.9–69.8) | 0.001                |
| Implantation rate       | 45%                       | 29%                           | 2.0 (1.06–3.95)  | 18 (2.8–32.4)  | 0.022                |
| Ongoing pregnancy rate  | 19 (53)                   | 6 (17)                        | 5.0 (1.63–19.45) | 39 (17.3–60.8) | 0.002                |

<sup>a</sup>P-value based on Fisher's exact test.