

Makalenin Orjinal Adı: The effect of delayed initiation of gonadotropin-releasing hormone antagonist in a flexible protocol on in vitro fertilization outcome

Yazarlar/Enstitü: Samer Tannus, M.D.,^a Ariel Weissman, M.D.,^a Mona Boaz, Ph.D.,^b Eran Horowitz, M.D.,^a Amir Ravhon, M.D.,^a Abraham Golan, M.D.,^a and David Levran, M.D.^a

^a IVF Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, and ^b Epidemiology and Research Unit, Edith Wolfson Medical Center, Holon, and Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

Dergi: Fertility and Sterility, Vol. 99, No. 3, pp:725-730, 2013

Kısa Özet: Bu çalışmanın amacı flexible GnRH antagonist protokolü ile stimüle edilen olgularda GnRH antagonistin 6. gününden sonra başladığı olguların oranını tespit etmek ve bunların klinik özelliklerini ve siklus sonuçlarını stimulasyonun 6. gününden önce GnRH antagonist başlananlarla karşılaştırmaktır. Üçüncü basamak üniversite hastanesinde yapılmış retrospektif bir çalışmadır. Toplam 442 IVF hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Stimulasyon gonadotropinlerle ve GnRH antagonist ile gerçekleştirilmiştir. GnRH başlama kriterlerini (folikül çapı >12 mm, E2>300 pg/ml) stimulasyonun 6. Günü ya da adaha önce karşılayanlar (323 hasta) Grup A'yı, daha sonra karşılayanlar (119 hasta) Grup B'yi oluşturmuştur. Çalışmanın birincil çıktısı implantasyon oranıdır. Grup A ve B'de implantasyon (%30.4 vs %33.7), klinik gebelik (%47.4 vs %52.9) ve devam eden gebelik oranları (%41.2 vs %47.9) benzermiş. Grup B'deki olguların BMI'leri, stimulasyon süreleri, kullanılan gonadotropin dozu anlamlı olarak daha fazla; oosit, 2 pronukleus embryo sayısı, dondurulan embryo sayısı ve embryo dondurulan siklus sayısı anlamlı olarak daha az imiş. Polikistik over sendromu olgularının Grup B'de olma olasılıkları da daha fazla imiş. Sonuç olarak flexible protokol uygulanan olguların belirgin bir kısmında GnRH antagonist stimulasyonun 6. Gününden daha sonra başlanmaktadır. Farklı klinik ve laboratuvar özelliklerine sahip olmalarına rağmen GnRH antagonistinin erken başladığı olgularla karşılaştırıldığında reproduktif sonuçlar olumsuz etkilenmemektedir.

GİRİŞ

10 yıllık şüphe ve tereddütten sonra GnRH antagonist protokoleri son derece popüler olmuşlardır ve halihazırda IVF-ET öncesi kontrollü ovaryan stimulasyon esnasında prematür LH artışını önlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Yakın zamandaki bir meta-analiz uzun GnRH agonist protokollerle karşılaştırıldığında canlı doğum oranları açısından tedavi etkinliğinin benzer olduğunu ve ovaryan hiperstimulasyon sendromu riskini azaltarak güvenliği artırdığını göstermiştir.

İlk çalışmalarda GnRH antagonist kullanımının en sık metodu sabit günde kullanımdı, genellikle gonadotropinin 6. günü idi. Sabit metodun 2 adet rasyoneli mevcuttu: 6. günden önce LH artışının muhtemel olmadığı düşünüldüğünden, erken LH artışını önlemek ve tedavi protokolünü basitleştirmek ve standardize etmek. Daha sonra hasta yanıtlarında kişisel farklılıkların olması nedeni ile önde giden folikülün boyutuna göre antagonist kullanımının başlanmasının esnek olabileceği ileri

sürülmüştür. Dört randomize kontrollü çalışmanın meta analizinde sabit ve esnek GnRH antagonist rejimlerinin klinik gebelik oranları açısından benzer olduğu ancak esnek antagonist rejimi ile GnRH antagonist ve eksojen gonadotropin gereksiniminin azaldığı ileri sürülmüştür.

Sabit ve esnek GnRH antagonist rejimleri arasında karşılaştırma yapan randomize kontrollü çalışmaların bir durum için değerleri sınırlıdır. Esnek gruptaki hastaların çoğu antagonisti, sabit gruba benzer şekilde, siklusun erken döneminde (6. günde ya da daha erken bir günde) almıştır. Bu durum 2 protokol arasındaki potansiyel olarak mevcut farklılıkları tespit etme ihtimalini azaltmıştır. İki çalışmada esnek grupta olupta, siklusun 6. gününde antagonist başlama kriterlerinin olmaması nedeni ile gecikmiş olarak antagonist başlanan hastalar daha düşük gebelik oranları elde etmişlerdir, ancak bu çalışmalarda bir sonuca varmak için hasta sayısı az imiş. Literatürde gecikmiş antagonist kullanımı ile siklusun 6. günü ya da daha öncesinde başlanan antagonist kullanımını direkt olarak karşılaştıran bir çalışma yoktur. Dolayısı ile bugüne kadar antagonist kullanımının geciktiği olgulara özel bir ilgi gösterilmemiştir.

Bizim amacımız geniş retrospektif flexible GnRH antagonist protokolü ile tedavi edilen hasta kohortunda, siklusun 6. gününden sonra GnRH antagonisti başlama kriterlerine ulaşan hastaların oranını tespit etmek ve bu grubun klinik özelliklerini ve siklus sonuçlarını antagonist kullanımına siklusun 6. gününde ya da daha öncesinde başlayan hastalar ile karşılaştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya GnRH antagonist protokolü kullanılarak ilk IVF siklusu yapılan 40 yaş ve altı kadınlar dahil edilmiştir. Kırk yaş üstü kadınlar, daha önce 3'den fazla başarısız IVF siklusu olanlar veya siklus öncesi oral kontraseptif kullananlar çalışma dışı bırakılmışlardır. Tüm sikluslarda flexible GnRH antagonist protokol uygulanmıştır. Hastanın yaşı, over rezerv testleri ve gonadotropine daha önceki yanıtına göre ayarlanan rekombinant FSH mesntrual siklusun 2. ya da 3. Günü başlanmıştır. İlk değerlendirme stimülasyonun 5. Günü yapılmıştır. Doz ayarlaması serum E2, P düzeyleri, ultrasonografide folikül sayısı ve çaplarına göre yapılmıştır. Beş gün rec FSH kullanıldıktan sonra gonadotropin hMG ile değiştirilmiş ve doz değişikliği yapılmadığı sürece rec FSH ile aynı doz kullanılmıştır. Önde giden folikül çapı ≥ 13 mm iken ya da serum E2 seviyesi ≥ 300 pg/mL iken günlük 1.25 mg GnRH antagonist başlanmıştır. 18 mm çapında en az 2 folikül geliştiğinde HCG yapılmış ve oosit toplama işlemi 36 saat sonraya planlanmıştır. Endikasyona göre standart IVF ya da ICSI uygulanmıştır. İki ya da 3 adet 3. ya da 5. gün embryosu ultrason eşliğinde transfer edilmiştir. Lüteal faz desteği günde 3 kere 200 mg transvajinal mikronize progesteron ve günde 2 kere 2mg oral E2 ile sağlanmıştır.

Hastalar iki gruba ayrılmıştır: Grup A'da stimülasyonun 6. gününden önce GnRH antagonist başlanan hastalar; Grup B'de ise stimülasyonun 6. gününden sonra GnRH antagonist başlanan hastalar yer almıştır. Hastaların demografik ve laboratuvar sonuçları karşılaştırılmıştır. Birincil çıktı embryo implantasyon hızıdır.

BULGULAR:

Ocak 2006 ile Kasım 2011 tarihleri arasında toplam 1095 kadına flexible GnRH antagonist protokolü uygulanmış ve bunların 442 tanesi çalışma kriterlerini karşılamıştır. Ortalama yaş 31 ± 4.7 yıl, ortalama infertilite süresi 2.8 ± 2.1 yıl ve daha önceki ortalama IVF siklus sayısı 0.7 ± 0.9 imiş. Grup A'da 323 kadın (%73) ve Grup B'de 119 kadın (%27) mevcutmuş. Hiç bir hastada siklus iptaline neden olacak prematür LH surge olmamış.

Gruplar arasında infertilite nedenleri PCOS olguları dışında benzer oranlarda imiş ancak PCOS olguları Grup B'de (%21.7) Grup A'ya göre (%4.3) anlamlı olarak daha fazla imiş ($p<0.0001$). Grup B'deki kadınların BMI'ları anlamlı olarak daha yüksek imiş ve anlamlı olarak daha uzun süre ovaryan stimülasyon süresine gerek duyulmuş, anlamlı olarak daha fazla gonadotropin dozu kullanılmış ancak GnRH antagonist kullanım süreleri Grup A ile benzermiş. GnRH antagonist başlama günü grup A ve Grup B'de sırası ile 5.3 ± 0.6 ve 7.8 ± 1.7 imiş ($p<0.001$). GnRH antagonist başlama gününde ve HCG gününde E2 VE P seviyeleri gruplar arasında benzer imiş. Grup B'de toplanan oosit sayısı, 2PN embryo sayısı, dondurulan embryo sayısı ve dondurulmuş embryo sikluslarının sayısı anlamlı olarak daha az imiş ancak fertilizasyon hızı, transfer edilen embryo sayısı, implantasyon hızı ya da klinik, çoğul ve devam eden gebelik hızı gruplar arasında benzer imiş.

Alt analizde GnRH antagonisti 8. Günden sonra başlayan ve 6. Günden önce başlayan hastalar karşılaştırıldığında embryo implantasyon hızı benzermiş (%29 vs %30, $P=0.97$).

PCOS'lu kadınlar daha çok Grup B'de olma eğiliminde imiş ($OR=4.54$; %95 CI= 1.95-10.56; $P<0.001$). Lojistik regresyon analizinde her 1 kg/m² BMI artışı için Grup B'de olma olasılığı %7.3 artmakta imiş ($PR=1.073$; %95 CI=1.007-1.143; $P=0.029$). Grup B'de alt grup analizinde PCOS'lu olgular (26/119) Grup B'nin diğer olguları ile karşılaştırıldığında, anlamlı olarak daha fazla BMI'ya sahipmiş (27.6 ± 3.2 vs 25.4 ± 2.8 ; $P=0.047$), stimülasyon süreleri anlamlı olarak daha uzun imiş (13.61 ± 3.25 vs 11.70 ± 2.0 gün; $P=0.002$) ve toplam FSH dozu anlamlı olarak daha düşükmüş ($2,127\pm913$ vs $2,768\pm1,439$ IU; $P=0.025$). GnRH antagonist kullanım süresi (8.5 ± 3.1 vs 7.6 ± 0.96 gün; NS), peak E2 seviyesi ($2,480\pm1,394$ vs $2,203\pm1,200$ pg/ml), toplanan oosit sayısı (7.9 ± 5.7 VS 8.0 ± 4.9 ; NS) ve fertilizasyon (4.5 ± 3.7 vs 4.6 ± 2.8 ; NS) ve implantasyon (%38.5 vs %31.6; NS) hızları Grup B'deki PCOS ve Grup B'nin diğer olgularında benzer imiş.

TARTIşMA

Bu alışma flexible GnRH antagonist protokolü uygulanan olguların %27'sinde GnRH antagonistin stimulasyonun 6. gününden sonra başlandığını göstermektedir ancak implantasyon, klinik ve devam eden gebelik oranları GnRH antagonist uygulama zamanına göre değişmemektedir.

Hasta sayısı az olan 2 randomize kontrollü, antagonistin stimulasyonun 6. gününden sonraya gecikmesinin siklus sonuçlarını olumsuz etkilediğini ortaya koymuşlardır. Gecikmiş antagonist uygulamasının etkilerini araştıran çalışma, siklusun 6. gününde antagonist kullanma endikasyonuna ulaşmamış olguları içermelidir. Bu noktada olgular antagonistin başlanması ya da kriterler karşılanana kadar stimulasyonun devam edilmesi şeklinde randomize edilmelidirler. Ancak halihazırda böyle bir çalışma mevcut değildir. Bu nedenle gecikmiş GnRH antagonist uygulamasının siklus sonuçlarına etkisini daha iyi karakterize edebilmek için bu retrospektif çalışma planlanmış.

Bu alışmada Grup B'deki olgularda PCOS olguları daha sık, BMI daha yüksek, stimulasyon süresi daha uzun, gonadotropin dozu daha fazla ve oosit sayısı daha az olmasına rağmen, implantasyon hızı, klinik ve devam eden gebelik hızı gruplarda benzerdir ve GnRH antagonist kullanımı stimulasyonun 8. Günü ya da daha sonrasına gecikse bile implantasyon hızı benzerdir. Daha da fazlası Grup B olgularında 2PN oosit sayısı, dondurulan embryo sayısı ve donmuş embryo siklus sayısı daha azdır. Klinik ve laboratuvar özelliklerinde anlamlı farklılıklar olmasına rağmen benzer sayıda embryo transferi benzer implantasyon ve gebelik oranları ile sonuçlanmıştır. Bu nedenle ne embryo kalitesinin ne de endometrial reseptivitenin gecikmiş GnRH antagonist uygulamasından olumsuz etkilenmediği sonucuna varılabilir.

Klinik sonuçlar açısından gruplar arasında fark olmaması bu çalışmanın kısıtlılığı olarak kabul edilebilir. Grup A'da Grup B'ye göre implantasyon ve klinik gebelik hızı %10'dan daha fazla ve devam eden gebelik hızı %16'dan daha fazla yüksektir. Bu alışma bu farkı tespit edecek güçte değildir. Yaklaşık 5000 olgu sayısı ile bu fark istatistiksel olarak anlamlı farklı olacaktır. Ayrıca bu çalışmaya dahil edilen olgular tek bir IVF merkezinin hastalarıdır ve popölasyonu yansıtmamaktadır. Bu durum sonuçların tüm IVF olguları için genellenmesini güçleştirmektedir. Ancak bu çalışmaya randomize kontrollü çalışmalarda olduğu gibi iyi prognozlu benzer özellikteki hastalar değil, günlük pratiği yansıtan genel IVF popölasyonundan göreceli olarak geniş bir olgu kohortu dahil edilmiştir.

Grup B olgularının GnRH antagonist başlama kriterlerine Grup A'ya göre daha geç ulaşması şaşırtıcıdır, çünkü Grup B'de genellikle yüksek cevaplı olduğu bilinen PCOS olguları daha fazla idi. Alt grup analizinde PCOS olgularının BMI'inin Grup'nin geri kalanına göre daha fazla olduğu tespit edildi, ancak toplanan oosit sayısı benzer ve kullanılan total gonadotropin dozu PCOS olgularında daha

düşük idi. Muhtemelen bu durum PCOS olgularında ilk sikluslarında son derece dikkatli olunması ve bu olguların daha soft GnRH antagonist protokolü ile stimüle edilmelerinden kaynaklanabilir. Grup B PCOS olgularında %38.5'lik iyi bir implantasyon oranı tespit edilmiştir.

Bu çalışmada siklusun 6. gününden önce ve sonra GnRH antagonist başlama kriterine ulaşan hastalar karşılaştırılmış ve 6. günden sonra GnRH antagonist başlayanların siklus sonuçlarının önce başlayanlara benzer olduğu bulunmuştur. Bu bulgu daha önceki çalışmalar ile çelişmektedir.

Bu çalışmada genel IVF popülasyonundan olgular çalışmaya dahil edilmiştir ve tanıya göre dahil edilme ve dışlama kriterleri kullanılmamıştır. Bu nedenle rutin olarak IVF kliniklerinde değerlendirilen gerçekçi bir hasta spektrumunu temsil etmektedir. Yüksek BMI'ı olanlar, soft protokol ile tedavi edilen PCOS olguları, ve belki de düşük over rezervli olgular daha geç cevap verme eğilimindedirler ve GnRH antagonist başlama kriterlerine daha ileri evrelerde ulaşırlar. Transfer için iyi kalite embryo olduğu sürece gecikmiş GnRH antagonist başlamanın sonuçları iyidir ve GnRH antagonistin daha erken başlanması ile karşılaştırıldığında sonuçlar olumsuz değildir.

Daha önce yapılmış randomize kontrollü çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada r-hFSH başlama dozu kişiye göre ayarlanmıştır ve bu şekilde optimal over cevabı alınabilir. Bu çalışmada monitorizasyona stimülasyonun 6. günü yerine 5. günü başlanmıştır ve antagonist daha önceki RCT'da olduğu gibi folikül çapı 14-16 mm olunca değil ≥ 13 mm olunca ve serum E2 seviyesini de göz önünde bulundurarak başlanmıştır. Yazarlar rutin olarak geç foliküler faza hMG şeklinde LH aktivitesi eklemekte ve lüteal faz desteğinde eksojen E2'yi de rejimlerine klemektedir ve her iki grupta olumlu sonuç elde etmelerini bu yaklaşımlarına bağlamaktadırlar.

Bir metaanalizde fixed ve flexible protokoller karşılaştırıldığında flexible protokollerde gebelik oranlarının daha düşük olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tesbit edilmiştir. Düşük gebelik oranlarının >50 olguda GnRH antagonistin daha geç başlanmasına bağlı olabileceği sonucuna varılmıştır. Mochtar yaptığı çalışmada fixed protokol uyguladığı olgularda stimülasyonun 6. Günü ≥ 15 mm folikülü olanlar ve olmayanların gebelik oranlarını karşılaştırmış ve ≥ 15 mm folikülü olanların gebelik oranlarının (%47) olmayanlara göre (%15.7) daha fazla olduğunu bulmuş ve siklus sonuçlarının GnRH antagonist başlama gününden ziyade over cevabına bağlı olduğu sonucuna varmıştır.

Kolibianakis ve arkadaşları kendi randomize kontrollü çalışmalarında benzer bir alt analiz yapmışlardır ve çelişkili sonuçlar bulmuşlardır. Fixed protokolde stimülasyonun 6. Günü ≥ 15 mm folikülü olmayanlarda devam eden gebelik oranını %38.1 olanlarda %25 bulmuşlardır. Flexible grupta ≥ 15 mm folikülü olmayanlarda devam eden gebelik oranının %16.1 olduğu tespit edilmiştir. Benzer

şekilde implantasyon oranlarının da stimulasyonun 6. Günü $\geq 15\text{mm}$ folikülü olmayıp ta flexible protokol başlananlarda fixed protokol uygulananlara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (%8.8 vs %23.9). Bu çalışmanın sonuçlarına göre antagonistin stimulasyonun 6. günü başlanması büyük folikülün olmasından bağımsız olarak sonuçları iyileştirmektedir. Kolibianakis GnRH antagonistinin geç başlanmasının olumsuz etkilerini flexible protokolde genital kanalın daha uzun süre ile LH ve E2'ye maruz kalmasına ve bunun sonucunda endometrial reseptivitenin olumsuz etkilenmesine bağlamaktadır. Benzer çalışma dizaynına rağmen iki çalışmanın sonuçlarının neden farklı olduğu belli değildir.

Sonuç olarak flexible antagonist rejimi uygulanan olguların belirgin bir oranında GnRH antagonisti stimulasyonun 6. gününden sonra başlanmaktadır. Farklı stimulasyon ve laboratuvar özelliklerine rağmen reproduktif sonuçlar erken başlanan GnRH antagonist ile karşılaştırıldığında olumsuz etkilenmemektedir. Dünya hala flexible ve fixed protokolleri uygulamada ayrılmış olsa da GnRH antagonist uygulamasının optimize edilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.