

ART Uygulanan Hastalarda Savunulması Gereken Gonadotropin Dozunun Üst Limiti

Özet:

Amaç: Yardımcı üreme tekniği (ART) uygulanan hastalarda kontrollü over hiperstimülasyonu (COH) için kullanılan gonadotropinlerin (DD GN) günlük dozunun herhangi bir üst sınırı bulunmadığından, farklı DD GN kullanımının term canlı doğum açısından etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık

Yöntem: Tek bir üniversite hastanesinde tedavi edilen hastaların bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi. Dört grup DD GN açısından değerlendirildi; grup I ("yüksek doz"): >225- 375 IU; Grup II ("Çok yüksek doz"): 376-450 IU; Grup III ("son derece yüksek doz"): 451-600 IU. DD GN < 250 IU ile tedavi edilen normal cevaplı grup ise kontrol grubu olarak alındı. Değişkenler olarak DD GN, total GN dozu / siklus, yaş, FSH, BMI, gravide, parite, siklus sayısı, IVF / ICSI, infertilite tanı tedavi protokolü ve sonuçlar değerlendirildi.

Bulgular: 944 hastanın 1394 siklusunun analizi DD ve toplam GN dozu, oosit sayısı, implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranı ile negatif korelasyon gösterdi (% 25.9,% 14.6,% 11.4 ve% 4.7, sırasıyla grup C, I, II ve III). Lojistik regresyon analizi, can doğum oranları için düzeltilmiş odds oranlarının, yaş, başlangıç FSH, VKİ ve önceki başarısız siklulardan bağımsız olarak DD ile ters orantılı olduğunu göstermiştir.

Sonuç: Günlük dozları 450 IU'dan yüksek tutmak veya toplam 3000 IU / döngüye yükseltmek, zararlı olmasa bile, en azından sorgulanabilir.

Giriş:

Yardımcı üreme tekniği (ART) uygulanan her bir olguda optimal günlük GN dozu (DD GN) için karar vermek hekimler açısından zor bir görevdir [1].

Normal cevap alınması beklenen hastalarda, DD GN'nin 200-250 IU'dan daha fazla arttırılması, gebelik oranlarının iyileştirilmesinde başarısız olmuştur [2-4].

Yetersiz over rezervine sahip olduklarından şüphelenilen hastalarda, DD GN'nin 450IU'dan (600IU'ya kadar) yükselmesi IVF sonuçlarını iyileştirmemiştir [4-6]. Bununla birlikte, yayınların birçoğu küçük boyutlu çalışma grupların oluşmaktadır ve kontrol grubu ya da canlı doğum oranlarını (LBR) sonuç parametresi olarak kullanmamışlardır [7,8]. Düşük yanıtı hastalar için kontrollü over hiperstimülasyonda kullanılan GN dozu hakkında herhangi bir üst sınır belirten çalışma yoktur ve önerilen DD GN'nin maksimal değeri ampirik olarak belirlenmiştir.

"Maksimum stimülasyon" dan sonra iki kötü over yanıtının hastaları düşük yanıtı olarak tanımlanması için yeterli olduğunu belirten Bologna kriterlerinde dahi; " maksimal uyarılma " kesin tanımı dahil belirtilmemiştir [9].

Yüksek DD GN kullanımı, hastaya önemli derecede ekonomik ve fizyolojik zorluk getirir ve şu an maliyet etkinliği tartışmalıdır.

Çalışmamız, IVF için COH'na tabi tutulan hastalarda sonuç parametresi olarak LBR'yi alarak farklı yüksek DD GN kullanmanın etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Metod:

Bu çalışma Ocak 2006 ile Aralık 2012 arasındaki dönemde IVF ünitesinde tedavi edilen hastalarda IVF-ET sonuçlarının parametrelerini karşılaştıran prospektif bir kohorttur. Veriler hastaların dosyalarından geriye dönük olarak elde edilmiştir. Normal yanıt alınması beklenen (<35 yaş, FSH<10IU, BMI <30, şiddetli endometriozis olmayan) hastalar, maksimum 150-225 IU'luk DD GN ile tedavi edilmiştir. Bu hasta grubu kontrol grubu, grup C, olarak alındı.

Düşük yanıt beklenen (≥ 35 yaş ve / veya FSH ≥ 10 ve / veya BMI ≥ 30 ve / veya şiddetli endometriyoz olması ve / veya AFC<6) hastalar, "Yüksek Doz" grubu olarak tanımlanan 225 - 375 IU DD GN dozu ile tedavi edildi (grup I).

Düşük yanıtı olduğu kanıtlanan (beş ve daha az oosit elde edilen) hastalara, bir sonraki döngüde 375-450 IU'luk bir DD GN verildi. Bu grup ise "Çok yüksek doz grubu" (grup II) olarak tanımlandı.

Over yanıtı zayıf kalan hastaların (üç ve daha az oosit elde edildiğinde) DD GN 450-600IU'ya yükseltildi ve bu hastalar "Son Derece Yüksek Doz Grubu" (grup III) olarak tanımlanan gruba dahil edildi.

Kullanılan COH protokolleri uzun agonist veya günlük doz antagonisti olmuştur. Uygulanan gonadotropinler saf rec-FSH veya kombine rec-FSH / LH / hCG'dir. Ovulasyon indüksiyonu için rec-hCG 250 mcg (Ovitrelle, Merck-Serono, Cenevre, İsviçre) kullanıldı. Ortalama yaş, başlangıç (3. gün) FSH düzeyleri, VKİ, gravide, parite ve tedavi döngüsü sayısı (önceki başarısız döngüler) her grup için hesaplandı. Ayrıca her grup için IVF endikasyonu çizelge haline getirilmiştir. Birçok transfer en az bir kaliteli embriyo mevcutsa 3. günde yapıldı, yoksa embriyolar 5. güne kadar kültürde bekletildi. Eğer kaliteli blastosist yoksa, embriyo transferi iptal edildi. Over yanıtı parametreleri ve klinik sonuç değişkenleri tablollaştırıldı ve çeşitli çalışma gruplarına göre analiz edildi. Klinik gebelik, pozitif fetal kardiyak aktivite içeren bir intrauterin gebelik kesesi varlığında teşhis edildi. Bu çalışma için onay, Barzilai Üniversitesi Tıp Merkezi Araştırma ve Etik Kurulu tarafından verilmiştir.

İstatistiksel Analiz:

İki kategorik değişken arasındaki ilişkiyi test etmek için Ki-kare ve Fisher'in exact testleri kullanılmıştır. İki örneklemlili t-testi, iki bağımsız grup arasındaki nicel bir değişkeni karşılaştırmak için uygulanmıştır. Üç veya daha fazla bağımsız grup arasında niceliksel bir değişkenin karşılaştırılması, çoklu eşleştirilmiş karşılaştırmalar için Dunnett Post-Hoc prosedürü ile tek yönlü ANOVA testi kullanılarak yapıldı. Eşleştirilmiş t-testi niceliksel bir değişkende bir değişimi değerlendirmek için kullanıldı ve ikili bir değişkende bir değişikliği değerlendirmek için McNemar testi kullanıldı.

Kademeli lojistik regresyon modeli, çeşitli değişkenlerin ikili bir sonuç değişkeni üzerindeki eşzamanlı etkisini değerlendirmek için kullanılmıştır. Analiz, farklı çalışma grupları arasındaki LBR'yi karşılaştırmak için yapıldı. Değişkenlere DD GN, yaş, başlangıç FSH, VKİ, gravide, parite, siklus sayısı, IVF / ICSI, infertilite tanısı ve tedavi protokolü dahil edildi. Tüm testler iki kuyruklu ve % 5 veya daha düşük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular:

Çalışmaya 943 hastanın toplam 1394 siklusu dahil edildi. Grup I, "Yüksek doz grubu" 301 hasta içeren 410 döngüyü; Grup II, "Çok yüksek doz grubu", 228 hastanın 343 döngüsünü; Grup III, "Son derece yüksek doz grubu" 167 hasta 297 döngü; Grup C, "kontrol", 244 hastada 344 siklüs içeriyordu. COH için antagonist protokol kullanmanın prevalansı sırasıyla C, I, II ve III gruplarında %82,4, %54,7, %54,1 ve %59,3'dür; diğer olgular agonist protokolü kullanılarak tedavi edilmiştir.

Çalışma ve kontrol gruplarındaki hastaların özellikleri Tablo 1'de sunulmaktadır. Hastaların yaş ortalaması ve bazal FSH düzeyleri, C, I, II ve III arasında karşılaştırıldığında, giderek anlamlı bir şekilde artmaktadır ($p = .05$). Çalışma grupları (I, II, III) arasında karşılaştırılırsa BMI, gravide ve parite kontrol grubuna (C) kıyasla anlamlı derecede yüksekti. Tedavi döngüsü sayısı grup II ve III arasında karşılaştırılabilir, ancak grup I ve C'ye göre anlamlı derecede yüksektir. ART için en yaygın endikasyon tüm gruplarda erkek faktördür. (Tablo 1).

DD GN gruplarına göre ortalama DD GN (IU), GN uygulamasının uzunluğu (gün) ve her siklusta kullanılan toplam GN dozu (IU) ve yumurtalık yanıtının çeşitli parametreleri Tablo 2'de sunulmuştur. GN ile tedavi süresi ve siklus başına kullanılan toplam GN birimleri, gruplar arasında ortalama DD GN'nin artışı ile pozitif korelasyon göstermiştir ($p = 0.001$) ve siklus başına uygulanan toplam GN dozunda anlamlı bir artışa neden olmuştur ($p < 0.001$) (Tablo 2).

DD GN dozu arttıkça hCG uygulamasının yapıldığı gündeki E2 seviyeleri ve >15mm folikül sayısı ve elde edilen toplam oosit sayısı önemli ölçüde azalmıştır ($p = 0.001$) (Tablo 2). Kontrol grubundaki progesteron düzeyleri her bir çalışma grubuyla karşılaştırıldığında hCG uygulamasının yapıldığı gün anlamlı düşük bulunmuştur ($p = 0.001$). Endometriyal kalınlık, I. ve II. Gruplarla kıyasla grup II, III'de anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Tablo 2).

Tedavi döngüsünün laboratuvar parametreleri ve DD GN gruplarına göre klinik sonuç Tablo 3'te sunulmaktadır. Çeşitli DD GN grupları arasındaki fertilité oranı (FR) karşılaştırılabilir düzeydedir. Kontrol (C) ile grup III arasında karşılaştırılabilir sayıda embriyo transfer edilmiştir. Transfer edilen embriyo sayısı grup I ve II'de kontrol grubuna (C) göre anlamlı derecede yüksektir ancak grup III'e göre anlamlı değildir. İmplantasyon hızı (İR) C, I ve II ($p = 0.001$) ile karşılaştırıldığında grup III'te anlamlı olarak düşük iken, C, I ve II arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 3).

Klinik gebelik oranı (CPR) ve canlı doğum oranı (LBR) DD GN arttıkça azalmıştır ($p < 0.001$) (Tablo 3). Bir canlı doğum gerçekleştirmek için hesaplanan toplam GN dozu, kontrol (C) ile çalışma grupları (sırasıyla I, II ve III) arasında 2.85, 5.11-, 17,55 kat artmıştır.

DD GN grubuna göre (grup I, II, III için sırasıyla %10,6, %15,3, %35,5), embriyo transferi ile bitmeyen siklus prevalansı artmıştır. Bu sonucun sebepleri esas olarak grup III'te oositlerin OPU'da elde edilememesi, fertilité yetersizliği ($p = 0.001$) aynı zamanda OPU iptali, oositler elde edilememesi, olgunlaşmamış oositler ve zayıf morfolojiye sahip embriyolardan dolayı değişkendir. DD GN arttıkça tüm bunlar daha sık meydana gelmektedir ($p < 0.001$).

Şekil 1, DD GN gruplarına göre döngü başına kullanılan ortalama toplam GN dozu ve LBR arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Çok yüksek dozda GN kullanımının LBR'yi arttıramadığını göstermektedir. Nitekim, döngü başına 3000 IU'dan yüksek bir toplam GN dozu kullanmak, LBR'nin azalması ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızın ana bulgusu, DD GN'nin artmasıyla LBR'deki azalmanın, LBR'yi etkileyebilecek diğer parametrelerden bağımsız olarak oluştuğu yönündedir. Spesifik olarak, lojistik regresyon analizi, kontrol grubuna kıyasla, her çalışma grubunda DD GN'nin yaş,

başlangıç FSH, BMI, önceki başarısız siklus sayılarına bağlı olarak artmasıyla LBR için düzeltilmiş odds oranlarının azaldığını göstermiştir: 0.61(CI95%, 0.38– 0.98, p 1/4 0.04), 0.57 (CI95%, 0.33–0.99, p 1/4 0.05), 0.23 (CI95%, 0.1–0.52, p50.001).

Tartışma:

DD GN'de artış, over cevabını artırmak için etkili bir araç olarak savunulmuşsa da [10,11], bu stratejinin etkinliği tartışmalıdır ve herhangi bir üst sınır mevcut değildir. Sistemik incelemeler [7, 12, 8], düşük over rezervi (POR) olan hastalar için yüksek doz GN kullanımı ile ilgili birkaç prospektif randomize çalışmanın, hiç fayda sağlamadığını veya çok az bir yararının olduğunu göstermiştir. Retrospektif bir çalışma (806 ART siklusu) [19], yüksek gonadotropin kullanımının siklus iptallerini azalttığını, ancak önemli ölçüde aalmış CPR ve LBR ve IVF sonrasında spontan düşük olasılığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Prospektif çok merkezli bir çalışma (AMH'ye göre değişen over rezervi olan 265 hasta) [20], artan FSH dozları, AMH'ye bağımlı olarak toplana oosit sayısının doğrusal bir artışla sonuçlanmasına rağmen, FR ve blastosist / oosit oranının, her iki AMH durumunda da artan FSH dozlarında anlamlı olarak azaldığını göstermiştir.

Bu nedenle, laboratuvarı ve klinik düşük over yanıtı hasta popülasyonumuzdaki ART sikluslarının sonucu, DD GN'ye göre incelendi.

Çalışmamızda, II ve III. Grupta, önceki dönemlerinde düşük yanıt veren hastalara DD GN dozu çok yüksek ve aşırı yüksek uygulandı. Over yanıtları, kontrol grubu veya yüksek doz grubuna kıyasla düşük kaldı.

FR ve transfer edilen embriyo sayısı gruplar arasında karşılaştırılabilir olmasına rağmen; IR, CPR ve LBR dahil olmak üzere klinik sonuç parametreleri verilen DD GN'deki artışla ters orantılıydı. Grup III'de verilen artmış GN dozuna rağmen, embriyo transferi başarısızlığı en yüksek seviyedeydi. Aslında, son derece yüksek DD GN uygulaması, LBR de dahil olmak üzere klinik sonuçlarda önemli bir bozulma ile ilişkilendirilmiştir. Daha kötü sonuçlar negatif seçime bağlı gibi gözükse de, aynı zamanda aşırı GN dozunun potansiyel bir zararlı etkisini gösterebilir. Aşamalı lojistik regresyon analizimiz, annenin yaşı, başlangıç FSH, BMI, gravide, parite, siklus sayısı, infertilite tanısı ve tedavi protokolü dahil olmak üzere, yüksek dozda GN'nin LBR ile ters orantılı olarak arka plan parametrelerinden bağımsız olarak ortaya çıktığını ortaya koymuştur.

Oositlerin daha yüksek FSH konsantrasyonuna in vitro maruz kalması anöploidi prevalansının daha yüksek olmasına yol açmaktadır ve çok yüksek doz GN'ye maruz kalmanın zararlı olduğu akla yatkındır [21]. Düşük doz FSH kullanımı, anöploidi insidansının düşüklüğü ile korelasyon göstermiştir [22-24]. Son zamanlarda, 650 000 döngüyü analiz eden geniş bir retrospektif çalışma (SART), >35 yaşındaki 1-5 oosit toplana kadınlar hariç, elde edilen oosit sayısına ve hasta yaşına bakılmaksızın toplam FSH dozunda artış ile birlikte LBR'nin azaldığını göstermiştir. Çalışmamız 39 ± 4.4 yaşları arasında olan ve 3.3 ± 3.3 oosit alan kadınları içermekte olup, son derece yüksek DD GN ve düşük LBR kullanımı arasında korelasyon bulmuştur.

Çalışmamızın ana sınırlaması, potansiyel hastaların seçimleri ve geriye dönük

tasarımıdır. Günümüzde sık olarak kullanılan antral folikül sayısı (AHF) veya anti-Mullerian hormon (AMH) gibi over rezervi ölçümleri ünitemizin veri tabanında tutarlı bir şekilde kaydedilmediğinden analizimize dahil edilmedi. Her siklusta verilen GN dozunu analiz ettik ve kullanılan spesifik ilaçlar ve ek hCG / LH aktivitesini varsa bu hastaları çalışmaya dahil etmedik. Uygulanan GN dozu ile sonuç parametreleri arasındaki korelasyonları inceledik.

Çalışmamızın gücü, çok yüksek ve son derece yüksek DD GN kullanılan sikluslar içermesi, prospektif kohort dizaynı, nispeten büyük çalışma grupları ve ana sonuç parametresi olarak LBR'yi içermesi ve tek bir merkezde gerçekleştirilen tüm tedavilere dayanan analizlerdendir.

Sonuçlarımız, yüksek GN gruplarındaki düşük etkinliğe karşı yüksek maliyeti vurgulamaktadır. Son derece yüksek DD GN grubunda, bir canlı doğum gerçekleştirmek için kontrole göre 4 siklus ile karşılaştırıldığında 17 kat fazla gonadotropin kullanarak 20'den fazla COH döngüsü gerekmektedir. Son derece yüksek DD GN'nin zararlı etkileri olmasa bile, bu politika, over rezervinin azalmasını telafi etmez, artan maliyetleri haklı çıkarmaz ve LBR konusunda etkisizdir. Bu nedenle, beklenen kötü over yanıtı olan hastalarda, toplam 3000 IU GN / siklus veya DD GN 450IU'luk bir üst limitin belirlenmesi düşünülmelidir.

References

1. Ji J, Liu Y, Tong XH, et al. The optimum number of oocytes in IVF treatment: an analysis of 2455 cycles in China. *Hum Reprod* 2013; 28:2728–34.
2. Sterrenburg MD, Veltman-Verhulst SM, Eijkemans MJ, et al. Clinical outcomes in relation to the daily dose of recombinant follicle-stimulating hormone for ovarian stimulation in in vitro fertilization in presumed normal responders younger than 39 years: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17:184–96.
3. Out HJ, Braat DDM, Lintsen BME, et al. Increasing the daily dose of recombinant follicle stimulating hormone (Puregon1) does not compensate for the age-related decline in retrievable oocytes after ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2000;15:29–35.
4. Martin JR, Mahutte NG, Arici A, Sakkas D. Impact of duration and dose of gonadotrophins on IVF outcomes. *Reprod Biomed Online* 2006;13:645–50.
5. Land JA, Yarmolinskaya MI, Dumoulin JC, Evers JL. High-dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1996;65: 961–5.
6. Haas J, Zilberberg E, Kedem A, et al. Do poor-responder patients benefit from increasing the daily gonadotropin dose from 300 to 450 IU during controlled ovarian hyperstimulation for IVF? *Harefuah* 2015;154:114–17.
7. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2003;9:61–76.

8. Siristatidis CS1, Hamilton MP. What should be the maximum FSH dose in IVF/ICSI in poor responders? *J Obstet Gynaecol* 2007;27:401–5.
9. Ferraretti AP1, La Marca A, ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011;26:1616–24.
10. Ben Rafael Z, Benadiva C, Ausmanas M, et al. Dose of human menopausal gonadotropin influences the outcome of an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1987;48:964–8.
11. Hofmann G, Toner J, Muasher S, Jones G. High-dose follicle stimulating hormone (FSH) ovarian stimulation in low responder patients for in vitro fertilization. *J In Vitro Fert EmbryoTransf* 1993;6:285–9.
12. Dorn C. FSH: what is the highest dose for ovarian stimulation that makes sense on an evidence-based level? *Reprod Biomed Online* 2005;11:555–61.
13. Klinkert ER, Broekmans FJ, Looman CW, et al. Expected poor responders on the basis of an antral follicle count do not benefit from a higher starting dose of gonadotrophins in IVF treatment: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2005;20:611–15.
14. Lekamge DN, Lane M, Gilchrist RB, Tremellen KP. Increased gonadotrophin stimulation does not improve IVF outcomes in patients with predicted poor ovarian reserve. *J Assist Reprod Genet* 2008;25:515–21.
15. Cedrin-Durnerin I, Bstandig B, Herve F, et al. A comparative study of high fixed-dose and decremental-dose regimens of gonadotropins

in a minidose gonadotropin releasing hormone agonist flare protocol for poor responders. *Fertil Steril* 2000;73:1055–6.

16. Berkkanoglu M, Ozgur K. What is the optimum maximal gonadotropin dosage used in microdose flare-up cycles in poor responders? *Fertil Steril* 2010;94:662–5.

17. Lefebvre J, Antaki R, Kadoch IJ, et al. 450 IU versus 600 IU gonadotropin for controlled ovarian stimulation in poor responders: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2015;104:1419–25.

18. Stadtmauer L, Ditkoff EC, Session D, Kelly A. High dosages of gonadotropins are associated with poor pregnancy outcomes after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1994;61:1058–64.

19. Pal I, Jindal S, Witt BR, Santoro N. Less is more: increased gonadotropin use for ovarian stimulation adversely influences clinical pregnancy and live birth after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008;89:1694–701.

20. Arce J-C, Andersen AN, Fernandez-Sanchez M, et al. Ovarian response to recombinant human folliclestimulating hormone: a randomized, antimullerian hormone-stratified, dose-response trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2014;102:1633–40.

21. Xu YW, Peng YT, Wang B, et al. High follicle-stimulating hormone increases aneuploidy in human oocytes matured in vitro. *Fertil Steril* 2011;95:99–104.

22. Baart EB, Martini E, Eijkemans JM, et al. Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2007;22:980–8.

23. Verberg MF, Macklon NS, Nargund G, et al. Mild ovarian

stimulation for IVF. *Hum Reprod Update* 2009;15:13–29.

24. Kovacs P, Sajgo A, Kaali SG, Pal L. Detrimental effects of high-dose gonadotropin on outcome of IVF: making a case for gentle ovarian stimulation strategies. *Reprod Sci* 2012;19:718–24.

25. Baker VL, Brown MB, Luke B, et al. Gonadotropin dose is negatively correlated with live birth rate: analysis of more than 650,000 assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2015;104:1145–52.

Table 1. Patients characteristics according to the DD GN groups.

	Control (group C)	High dose (group I)	Very high dose (group II)	Extremely high dose (group III)	<i>p</i>
Age (years) (mean ± S.D)	31.1 ± 4.8	33.9 ± 5.5	36 ± 5.2	39 ± 4.4	<i>p</i> < 0.05*
FSH (IU) (mean ± S.D)	6.3 ± 2.1	6.9 ± 4	7.8 ± 3.3	8.8 ± 4.8	<i>p</i> < 0.05*
BMI (mean ± S.D)	24.4 ± 4.7	26.6 ± 5.7	25.9 ± 6	26.3 ± 5.1	<i>p</i> < 0.05†
Gravidity (mean ± S.D)	1.1 ± 1.2	1.4 ± 1.6	1.5 ± 1.6	1.6 ± 1.7	<i>p</i> < 0.05†
Parity (mean ± S.D)	0.5 ± 0.7	0.7 ± 0.9	0.8 ± 1.0	0.8 ± 1.0	<i>p</i> < 0.05†
Treatment cycle number (mean ± S.D)	2.2 ± 1.4	2.6 ± 1.6	3.2 ± 1.7	3.4 ± 1.7	<i>p</i> < 0.05‡
Infertility diagnosis					
Male factor	52.7%	53.1%	52.9%	50.0%	
PCO/dysovulation	19.0%	11.2%	7.2%	2.2%	
Unexplained	9.5%	10.7%	13.1%	8.8%	
Mechanical	9.8%	13.8%	15.4%	20.8%	
Endometriosis	0.6%	1.5%	1.3%	5.3%	
Combined	8.3%	9.7%	10.1%	12.8%	

* = C versus I versus II versus III, *p* < 0.05.; † = C versus I, II, III, *p* < 0.05; ‡ = C versus II, III; I versus II, III, *p* < 0.05.

Table 2. Parameters of ovarian response according to the DD GN groups (mean ± SD).

	Control (group C)	High dose (group I)	Very high dose (group II)	Extremely high dose (group III)	<i>p</i>
Maximal daily dose GT (IU)	186 ± 36	301 ± 7	420 ± 37	594 ± 20	<i>p</i> < 0.001*
Length of treatment from GT till triggering (days)	10.2 ± 2.6	10.6 ± 2.7	10.8 ± 2.6	11.9 ± 3.7	<i>p</i> < 0.001*
Total GT unit in cycle (IU)	1687 ± 562	2827 ± 780	4042 ± 1087	6705 ± 2160	<i>p</i> < 0.001*
E2 on day of hCG administration (pg/ml)	1536 ± 886	1509 ± 887	1273 ± 782	961 ± 681	<i>p</i> < 0.001*
P on day of hCG administration (ng/ml)	0.5 ± 0.4	0.7 ± 0.5	0.7 ± 0.4	0.7 ± 0.5	<i>p</i> < 0.001†
Follicles number (> = 15) at triggering	7.2 ± 3.9	6.7 ± 3.9	5.4 ± 3.4	3.7 ± 2.4	<i>p</i> < 0.01*
Number of oocytes retrieved	9.3 ± 5.8	7.6 ± 5.4	6.0 ± 4.9	3.3 ± 3.3	<i>p</i> < 0.001*
Endometrial thickness at triggering	10.9 ± 2.4	11.0 ± 2.5	10.4 ± 2.3	10.1 ± 2.12.4	<i>p</i> < 0.001‡

* = C versus I versus II versus III, *p* < 0.05; † = C versus I, II, III, *p* < 0.05; ‡ = C versus II, III; I versus II, III, *p* < 0.05.

Table 3. Parameters of the treatment cycle's laboratory and clinical outcome according to the DD GN groups.

	Control (group C)	High dose (group I)	Very high dose (group II)	Extremely high dose (group III)	<i>p</i>
FR (mean ± S.D)	78 ± 21	74 ± 23	76 ± 25	76 ± 27	<i>p</i> = 0.54
Number of embryos transferred (mean ± S.D)	1.9 ± 0.7	2.1 ± 0.7	2.1 ± 0.8	1.9 ± 0.9	<i>p</i> < 0.001*
Implantation rate (%)	23 ± 36	17 ± 33	16 ± 33	7 ± 21	<i>p</i> < 0.001†
Clinical pregnancy rate (%)	30.5	23.2	17.5	7.7	<i>p</i> < 0.001‡
Live birth rate (%)	25.9	14.6	11.4	4.7	<i>p</i> < 0.001‡
Total GN dose to achieve one live-birth	719	2051	3678	12619	

* = I, II versus C *p* < 0.05; C versus III *p* > 0.05; † = III versus C, I, II *p* < 0.05; C versus I, II *p* > 0.05.

‡ = C versus I, II, III, *p* < 0.05. I versus II, *p* > 0.05.

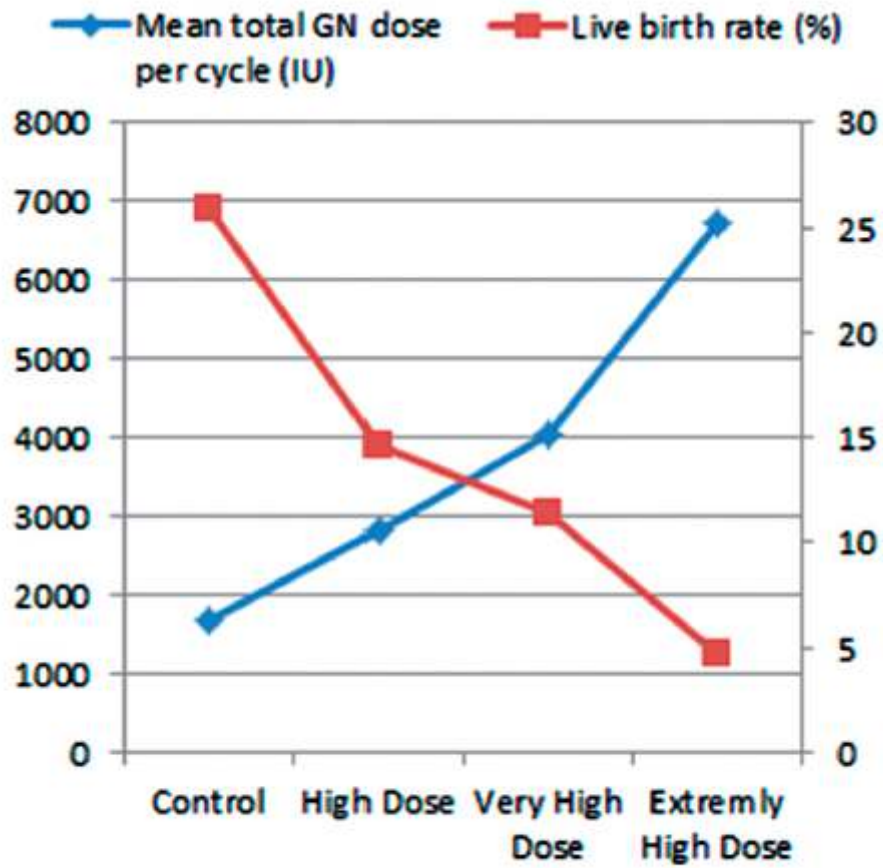


Figure 1. Mean total gonadotropin dose per cycle and LBR according to the DD GN groups.