

IN-VITRO FERTİLİZASYON SIKLUSLARINDA INTRAMUSKÜLER, VAJİNAL MİKRONİZE KAPSÜL VE VAJİNAL JEL PROGESTERON KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI

Birgül Gürbüz¹, Serap Yaltı², Filiz Çeçen³, Handan Sezer¹

ÖZET:

Amaç: Invitro fertilizasyon hastalarında intramusküler, vajinal mikronize kapsül ve vajinal jel progesteron formlarının gebelik oranları üzerindeki etkilerini karşılaştırmak.

Çalışmanın yapıldığı yer: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Reprodüktif Endokrinoloji ve IVF Merkezi

Materyal ve Metod: Tüm hastalara GnRH analogu- gonadotropin kullanarak uzun veya kısa protokol ile ovulasyon indüksiyonu yapıldı. Standart intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu uygulanarak embryo transferi yapıldı. Luteal faz desteği olarak 141 hastaya i.m. progesteron (50 mg /gün), 87'sine mikronize progesteron kapsül (600 mg/ gün), 39'una da vaginal jel (90 mg/gün) oosit toplanmasından bir gün önce başlanarak embriyo transferini takiben en az 12-14 gün uygulandı. Grupların gebelik, embriyo implantasyon ve abortus oranları karşılaştırıldı.

Bulgular: Transfer edilen embriyo başına gebelik oranları intramusküler progesteron grubunda %29.8, vajinal progesteron grubunda %32.2, vajinal jel grubunda ise %33.3 idi. Embriyo başına implantasyon oranları sırasıyla: 0.43 ± 0.27 , 0.43 ± 0.24 , 0.51 ± 0.26 olarak bulundu. Grupların biokimyasal ve klinik gebelik oranları, implantasyon ve abortus oranları benzerdi.

Sonuç: Vajinal mikronize ve vajinal jel progesteron kullanımı luteal desteğin sağlanmasında intramusküler progesteron kadar etkindir. Enjeksiyon ile ilgili problem olmaması bu preparatların üstünlüğüdür. (Türk Fertil. Der. 2004; 12: 74-80)

Anahtar kelimeler: Intramusküler progesteron, mikronize progesteron kapsül, vajinal jel progesteron,

COMPARISON OF INTRAMUSCULAR, VAGINAL MICRONIZED CAPSULE AND VAGINAL GEL PROGESTERONE IN IN-VITRO FERTILIZATION CYCLES

SUMMARY:

Objective: To evaluate the comparison of intramuscular progesterone in oil, vaginal micronized capsule and vaginal gel progesterone on pregnancy rate in patients undergoing in-vitro fertilization (IVF).

Institution: Zeynep Kamil Women' and Children Education, Training Hospital Reproductive Endocrinology and IVF Unit

Materials and methods: The study population consisted of women who had undergone IVF using long or short protocol stimulation with GnRH analog-gonadotrophin. Standard intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer procedures were performed. 141 patients received intramuscular progesterone in oil (50 mg once daily), 87 patients received intravaginally micronized progesterone capsule (600 mg /day) and, 39 patients received progesterone gel (90 mg/day) beginning on the day before oocyte retrieval and continued for a minimum of 12-14 days. Pregnancy, embryo implantation and miscarriage rates were compared between groups.

Results: The pregnancy rates per transferred embryo were 29.8%, 32.2% and 33.3% for the intramuscular, vaginal capsule and vaginal gel groups, respectively. The implantation rates per embryo transferred were 0.43 ± 0.27 , 0.43 ± 0.24 , 0.51 ± 0.26 for the intramuscular, vaginal capsule and vaginal gel groups, respectively. The biochemical, clinical pregnancy, implantation and abortion rates were similar between groups.

1 Uzman Doktor,

2 Şef Yardımcısı,

3 Asistan Doktor

invitrofertilizasyon, gebelik oranı

Conclusion: Vaginal micronized progesterone capsule and vaginal gel appear to be as effective as daily intramuscular progesterone at providing luteal support, thus rendering painful injections. (Turkish J Fertil., 2004; 12: 74-80)

Key words: Intramuscular progesterone, micronized progesterone capsule, vaginal gel progesterone capsule, in vitro fertilization, pregnancy rate

GİRİŞ

IVF kliniklerinin çoğunda GnRH agonistleri stimülasyon protokollerinde kullanılmaktadır. GnRH agonistleri pitüiter süpresyonu sağlayarak erken LH piki olmasını engeller, böylece daha çok yumurtanın olgunlaşmasını sağlar. Bununla beraber GnRH agonistleri korpus luteumun fonksiyonunu da bozar ve iatrojenik luteal faz defektine yol açar(1). Sonuç olarak uygun progesteron veya östrojen stimülasyonu olmaması da implantasyon ve gebelik oranının düşmesine neden olur. GnRH analogları kullanılan IVF sikluslarında, luteal faz desteğinin gerekliliği prospektif randomize çalışmalar ile gösterilmiştir(2). Luteal faz desteği hCG ve progesteron verilerek sağlanabilir. 2002 yılında yapılan bir meta analizde hCG kullanımı ile progesteron arasında gebelik sonuçları açısından herhangi bir fark görülmemiştir(3). Keza hCG ile ovarian hipersitümlasyon riskinin yüksek olması nedeniyle, progesteron tercih edilmektedir. Progesteron için intramusküler, vajinal, oral, intranasal, sublingual ve rektal gibi çok çeşitli uygulama yolları araştırılmıştır. En sık olarak da intramusküler ve vajinal yol kullanılmaktadır. Oral kullanımda progesteron karaciğerde metabolize olmakta ve biyoyararlanımı azalmaktadır(4). Flushing, bulantı, baş dönmesi gibi sistemik yan etkiler de görülebilmektedir. Oral kullanım da hızlıca absorbe olması ve hepatik me-

tabolizmaya uğraması nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır. İntramusküler progesteron etkili olmasına rağmen hergün enjeksiyon kullanımdan dolayı bir sıkıntı yaratmaktadır. Vajinal kullanımın luteal faz desteğindeki etkinliği gösterilmiştir fakat çok değişken emilim profiline sahiptir(5). Lokal ağrı olmaması, hepatik metabolizmaya uğramaması, hızlı absorpsiyon, hipnotik etki gibi yan etkilerinin olmaması, vajinanın muhtemel rezervuar rolü oynaması ve lokal endometrial etkiye sahip olması vajinal kullanımın avantajları arasındadır(5,6). Ancak vajinal progesteron kullanımının kısa luteal faza neden olduğuna dair şüpheler vardır(7).

Bu çalışma, IVF hastalarımızda kullanılan intramusküler, vajinal mikronize progesteron kapsül ve vajinal jel progesteron formlarının gebelik oranları üzerindeki etkinliklerini karşılaştırmak amacı ile yapılmıştır.

MATERYAL VE METHOD

Bu retrospektif çalışma Ağustos 2000 - Ocak 2003 tarihleri arasında Zeynep Kamil Hastanesi Reprodüktif Endokrinoloji ve Tüp Bebek Merkezinde ICSI-ET yapılan toplam 267 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenerek yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen bütün olgulara 3. gün hormon profili, transvajinal ultrasonografi(TVUSG), spermiyogram, HSG, serolojik testler, servikal smear

ve kültürden oluşan bir dizi tetkik yapıldı. Hipotalamo-hipofizer süpresyon amacıyla uzun protokol şeklinde gonadotropin releasing hormon (GnRH) analogu (Lucrin enj. Abbott-USA) siklusun 21. günü başlandı. Menstrasyonun 2. günü ölçülen östrodiol (E2) düzeyinin 50 pg/ml altında olması ve TVUSG de endometrium kalınlığının 4 mm nin altında olması down regulasyon olarak kabul edildi. Önceki tedavilerinde uzun protokol ile yeterli over cevabı alınamayan hastalara kısa protokol uygulandı. Ovulasyon indüksiyonu amacıyla, hastanın yaşı ve bazal FSH sı dikkate alınarak 150-450 IU/gün arasında değişen dozlarda HMG (Pergonal 75 IU Serono, Switzerland; Menogon 75 IU Erkim, Türkiye), veya recFSH (Puregon Organon Holland, Gonal F Serono Switzerland) kullanıldı. Doz ayarlaması seri E2 düzeyleri ve follikül çaplarına göre yapıldı. 17 mm'nin üzerinde en az iki follikül elde edildiğinde 10000 IU HCG (Pregnyl 5000 IU Organon,

Holland) ile ovulasyon sağlandı. HCG günü serum E2 düzeyi ölçüldü. 36 saat sonra transvajinal USG ile (General Electric Alfa Logic 200 5mHz vajinal prob) oositler toplanarak standart ICSI işlemi uygulandı. 48-72 saat sonra embriyo transferi gerçekleştirildi. Gebelik transferin 12-14. günlerinde bakılan bHCG değerindeki yükselme ile tespit edildi. Luteal faz desteği için Progesteron vajinal jel (Crinone %8, 90 mg/gün, Serono, Switzerland), Progestan mikronize kapsül (600 mg/gün Koçak, Türkiye) veya Progesteron in oil (50 mg/gün I.M Eifelfango, Germany) kullanıldı.

Hormon analizleri chemiluminescent enzyme immunoassay (Immulate, EURO/DPC, UK.) ile yapıldı.

İstatistiksel analizler: Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirildi.

Tablo 1. Olguların infertilite nedenlerine ve kullanılan protokole göre dağılımları

		IM Progesteron n=141		Vaginal kapsül n=87		Vaginal Jel n=39		Toplam n=267		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
İnfertilite nedeni	Erkek	69	48,9	47	54,0	23	59,0	139	52,1	0,776
	Tubal	22	15,6	12	13,8	4	10,3	38	14,2	
	Açıklanmayan	38	27,0	23	26,4	11	28,1	72	27,0	
	Erkek+tubal	9	6,4	5	5,7	1	2,6	15	5,6	
	Erkek+uterin	3	2,1	-	-	-	-	3	1,1	
Protokol	Uzun	132	93,6	81	93,1	39	100	94,4		0,253
	Kısa	9	6,4	6	6,9	-	-	5,6		

Tablo 2. Olguların tedavi özellikleri

	IM Progesteron n=141 Ort±SD	Vaginal tablet n=87 Ort±SD	Vaginal Jel n=39 Ort±SD	Toplam n=267 Ort±SD	p
Yaş (yıl)	31,25±5,1	30,39±4,8	30,12±5,018	32,6±4,63	0,268
Gonadotropin doz	2998,9±691,3	2911,2±716,9	2885,9±841,5	2953,8±721,9	0,551
HCG günü E2 düzeyi	2330,1±1384,6	1958,1±1018,3	2188,5±954,7	2188,2±1225,7	0,084
Matür oosit sayısı	8,92±8,22	7,90±7,11	9,61±8,04	8,69±8,19	0,067
Transfer edilen embriyo	2,57±2,43	2,40±2,22	2,43±2,17	2,49±2,39	0,369
Klivaj oranı	0,648±0,24	0,78±0,68	0,68±0,22	0,71±0,44	0,250

rilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Oneway Anova, Tukey HDS testi, t Student testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 267 hastanın 141'inde intramusküler progesteron, 87'inde vajinal mikronize kapsül, 39'unda ise vajinal jel luteal faz desteği amacıyla kullanılmıştır.

IM Progesteron, vajinal kapsül ve jel kullanılan olguların infertilite nedenlerine göre

dağılımları ve kullanılan tedavi protokolleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p>0.05$) (Tablo 1)

Her üç gruptaki olguların ortalama yaşları, kullanılan toplam gonadotropin dozları, HCG günü E2 düzeyleri, matür oosit sayıları ve transfer edilen embriyo sayıları benzerdi ($p>0.05$). Klivaj oranları arasında da bir farklılık saptanmadı. ($p>0.005$) (Tablo2).

Tablo 3'de hastaların implantasyon ve gebelik oranları karşılaştırılmıştır. İmplantasyon oranları ve embriyo transferi başına gebelik, biyokimyasal ve klinik gebelik oranları; tekil, ikiz, üçüz gebelik ile abortus oranları gruplar arasında farklılık göstermedi ($p>0.05$)

Tablo 3. Olguların gebelik ve implantasyon oranları

	IM Progesteron n=141 n %		Vaginal Kapsül n=87 n %		Vaginal Jel n=39 n %		Toplam n=267 n %		p
Biyokimyasal gebelik	8	19,0	7	25,0	2	15,4	17	20,5	
Klinik gebelik	34	81,0	21	75,0	11	84,6	66	79,5	
Emb.transfer başına gebelik	42	29,8	28	32,2	13	33,3	83	31,1	0,882
Tekil	30	88,2	20	95,2	8	72,7	58	87,9	
İkiz	3	8,8	1	4,8	2	18,2	6	9,1	0,303
Üçüz	1	2,9	-	-	1	9,1	2	3,0	
Abort	15	35,7	11	39,3	4	30,8	30	36,1	0,632
İmplantasyon oranı (Ort±SD)	0,43±0,27		0,43±0,24		0,51±0,26		0,44±0,26		0,668

TARTIŞMA

Luteal faz desteği için IM, vajinal jel ve vajinal kapsül progesteron formlarını kullanarak yapmış olduğumuz çalışmada gruplar arasında implantasyon ve klinik gebelik oranları açısından herhangi bir fark bulamadık.

Crinone jel ve IM progesteron kullanımını karşılaştıran nonrandomize çalışmalardan biri olan Chantilis ve ark (7) nın yaptıkları çalışmada Crinone grubunda serum progesteron seviyeleri daha düşük olmakla birlikte klinik ve devam eden gebelikler açısından her iki grupta benzer sonuçlar bulunmuştur. Crinone ile tedavi edilen vakalarda daha erken kanama paterni gözlemlenmesine rağmen,

değişik kanama paternleri devam eden gebelik oranları üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir. Crinone'un en az IM enjeksiyonlar kadar etkili olduğu, hasta açısından daha kolay kullanımından dolayı tercih edilen tedavi şekli olabileceği iddia edilmiştir. Daha küçük kapsamlı bir çalışma Schoolcraft ve ark. (8) tarafından yapılmış ve canlı doğum oranı Crinone jel ve IM progesteron ile aynı oranda bulunmuştur. Bizim çalışmamızda abortus ve gebelik oranları her üç grup arasında benzerdi. Gibbons ve ark (9) donör IVF programında vaginal jel (Crinone günde 2 kez 90 mg) ve IM (100 mg / gün) progesteron etkinliğinin karşılaştırılması amacı ile yaptıkları prospektif randomize çalışmada klinik ve devam eden gebelik oranları her iki

grup arasında benzer görülmüştür. IVF sikluslarında 50mg/gün IM ve 90 mg / gün (Crinone) vaginal jel kullanılarak Abate ve ark. (10), Anthony ve ark. ait (11) olmak üzere 2 randomize çalışma mevcuttur. Her iki grupta ortak olarak vaginal jel kullanıldığında daha düşük implantasyon oranı, klinik gebelik ve canlı doğum oranı gözlemlenmiştir. Bu durumda luteal destek için IM formun vaginal forma tercih edilmesi gerektiği Crinone jel'in rutinde kullanılmadan önce daha kapsamlı çalışma yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

IVF sikluslarında 50mg/gün IM progesteron ile 600mg/gün mikronize progesteron intravajinal kullanımını karşılaştıran prospektif randomize bir çalışmada intravajinal progesteron kullanımı ile intramuskülere göre istatistiksel anlamı olmamakla beraber daha yüksek gebelik ve implantasyon oranı görülmüştür(5). 1. trimester abortus oranı ise vaginal progesteron grubunda istatistiksel olarak daha düşük bulunmuş ve bu sonuç intravajinal progesteron düzeylerinin daha düşük olmasına rağmen, daha iyi biyoyararlanımına sahip olabileceğiyle açıklanmıştır(6). HCG, IM progesteron, mikronize progesterone kullanılan ve luteal destek verilmeyen dört grup üzerine yapılan bir çalışmada, mikronize progesteron vajinal kullanımında en yüksek gebelik oranı tespit edilmiştir(12). Maraschio ve ark.nın IM progesteron, vajinal progesteron ve progesteron desteği olmayan 3 grup üzerinde yaptıkları çalışmada IM progesteron kullanımında gebelik oranı daha yüksek görülmüştür. Ayrıca progesteronun IGF-I e direk stimülasyonundan dolayı vajinal preparatların embriyo implantasyonu üzerinde olumsuz etkiye neden olabileceği iddia edil-

miştir(13). 2002 yılında Pritts tarafından yapılan bir metaanalizde IM progesteron, vaginal jel veya vajinal krem preparatları karşılaştırılmış; implantasyon oranı, devam eden gebelik ve abortus oranı iki grup arasında aynı olmakla beraber, klinik gebelik oranı ve doğum oranı intramusküler grupta daha yüksek bulunmuştur. Bizim yaptığımız çalışmada da gruplar arasında abortus oranları bakımından bir fark görülmedi.

Ludwig ve arkadaşlarının Crinone ve Utrogest vaginal kapsül karşılaştırarak yapmış oldukları prospektif çalışmada devam eden gebelik oranları arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır. Her iki preparatı da denemiş olan hastalar Crinone kullanımını Utrogest'e göre daha kolay uygulanır ve daha az zaman alıcı bulmuşlar ve tercih etmişlerdir.

Sonuç olarak IVF hastalarında her üç kullanım şekli ile benzer gebelik oranları elde edilmektedir. Enjeksiyon ile ilgili problemlerin olmaması ve uygulama kolaylığı nedeniyle vaginal formlar luteal destek için I.M forma tercih edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Macklon NS and Fauser BCJM. Impact of ovarian hyperstimulation on the luteal phase. *J. Reprod Fertil* 2000; 55:101-8
2. Solimon S, Daya S, Collins J, Hughes EG. The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril* 1994; 61: 1068-76
3. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta analysis of the randomized trials. *Human Reproduction* 2002; 17: 2287 – 99.
4. Nahoul K, Dehennis L, Jandet M. Profiles of plazma estrogens, progesterone and their metabolites after oral or vaginal administration of estradiol or progesterone. *Maturitas* 1993; 16: 185-202.
5. Smits J, Devroey P, Faguer B, Camus M, Van

Steirteghem A.C.A. Prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement. *Human Reproduction* 1992;7:168-75

6. Devroey P, Palermo G, Bourgain C. Progesterone administration in patients with absent ovaries. *Int J. Fertil* 1989; 34:188-93

7. Chantilis SJ, Khaled M, Zeitoun KM, Patel SI, Alan Johns D, Madziar VA et al. Use of Crinone vaginal progesterone gel for luteal support in invitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 1999; 72: 823-9

8. Schoolcraft WB, Hesla JS, Gee MJ. Experience with progesterone gel for luteal support in a highly successful IVF programme. *Human Reproduction* 2000; 15: 1284-8

9. Gibbons W E, Toner J P, Hamacher P, Kolm P. Experience with a novel vaginal progesterone preparation in a donor oocyte program. *Fertil Steril* 1998;69:

10. Abate A, Perino M, Abate F G, Brigandi A, Costabile L, Manti F, M.D. Intramuscular versus vaginal administration of progesterone for luteal phase support after in vitro fertilization and embryo transfer. A comparative randomized study. *Clin. Exp. Obst. & Gyn.* 1995;26:203-206

11. Propst A M, Hill J A, Ginsburg E S, Hurwitz S, Politch J, Yanushpolsky EH. A randomized study comparing Crinone 8% and intramuscular progesterone supplementation in in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2001; 76:1144-1149

12. Artini PG, Volpe A, Angioni S. A comparative, randomized study of three different progesterone support of the luteal phase following IVF/ET program. *J. Endocrinol Invest* 1995;18: 51-56

13. Maraschio F, Soagnolo G, Sbano E, De Mari-nes S, Magri B. "Confronto fra tre differenti schemi terapeutici di supplementazione della fase luteale in cicli di fecondazione assistita". *Atti della Societa Italiana di Ginecologia e Ostetricia*, 1996.

14. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Human Reproduction* 2002;17:2287-2299

15. Ludwig M, Schwartz P, Babahan B, Katalinic A, Bals-Pratsch M, Diedrich K. Progesterone gel (Crinone %8) is more comfortable than progesterone capsules (Utrogest) for luteal phase support and results in comparable pregnancy rates: results of a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 2000,74:3S P367 ASRM 2000 San Diego abstr