

DEHİDROEPIANDROSTERON'UN KÖTÜ OVER YANITLI HASTALARDAKİ İNVİTRO FERTİLİZASYON İNTRASTOPLAZMİK SPERM İNJEKSİYONU SONUÇLARI ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

The effect of Dehydroepiandrosterone on In vitro Fertilization-Intracytoplasmic Sperm Injection Outcome in Poor Responder Patients

Mustafa Kara¹, Nurettin Türktekin², Turgut Aydın²

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı zayıf over yanıtı olan hastalarda Dehydroepiandrosteron'un (DHEA) İnvitro fertilizasyon-intrastoplazmik sperm injeksiyonu (IVF-ICSI) sonuçları üzerine olan etkisini göstermektir.

Materyal ve Metod: Altmış üç kadın çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar en az 1 başarısız IVF-ICSI denemesi ve düşük ovarian rezerve sahipti (Adetin 2. günündeki FSH > 15 iu/l, AFC < 4). Otuz üç hastaya 75 mg/gün dozunda DHEA (günde 3 kez 25 mg) 12 hafta süreyle verildi. Kontrol grubu DHEA verilmeyen 30 kadından oluştu. DHEA grubunun ve kontrol grubunun IVF-ICSI sonuçları değerlendirildi. Tüm kadınlara standart kontrollü ovarian hiperstimülasyon rejimi uygulandı.

Bulgular: Toplanan oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, fertilizasyon oranı ve klinik gebelik oranı DHEA grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyiydi (P < 0.05).

Sonuç: Bu çalışma DHEA kullanımının düşük over rezervli hastalardaki IVF-ICSI sonuçlarını iyileştirmede yararlı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: *Kötü Over Yanıtı, IVF-ICSI, DHEA, Kontrollü Ovarian Hiperstimülasyon (KOH).*

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to show the efficacy of Dehydroepiandrosterone (DHEA) on the IVF-ICSI outcomes of the poor responder patients.

Method: Sixty three women were included in the study. All the patients had at least one failed IVF-ICSI outcome and poor ovarian reserve (FSH > 15 iu/l, and AFC < 4, on the second day of the menstruation). DHEA were given to 33 patients 75 mg daily (25 mg three times daily) for 12 weeks. Control group included 30 women who were not administered DHEA. IVF-ICSI outcomes of the DHEA group and control group were evaluated. Standard controlled ovarian hyperstimulation regime was applied to all women.

¹Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı, YOZGAT

²Kayseri Tüp Bebek Merkezi,
KAYSERİ

Mustafa Kara, Yrd. Doç. Dr.
Nurettin Türktekin, Op. Dr.
Turgut Aydın, Op. Dr.

İletişim:

Mustafa Kara
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
YOZGAT

Tel: (0354) 212 7001

e-mail:

mustafa.kara@bozok.edu.tr

Results: Retrieved oocyte number, transferred embryo number, fertilization rate, and clinical pregnancy rate were significantly better in DHEA group than in control group ($P < 0.05$).

Conclusion: This study indicates that DHEA usage may be useful to improve IVF-ICSI results in the poor responder patients.

Key Words: *Poor Ovarian Response, IVF-ICSI, DHEA, Controlled Ovarian Hyperstimulation (COH).*

GİRİŞ

İnvitro fertilizasyon-intrastoplazmik sperm injeksiyonu (IVF-ICSI) tüm dünyada yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Kontrollü ovarian hiperstimülasyon (KOH) protokollerindeki gelişmelere paralel olarak toplanan ve transfer edilen embriyo sayısındaki artış, fertilizasyon şansını ve dolayısıyla da başarı oranlarını artırmıştır. Ancak, düşük over rezervi (DOR) ya da zayıf yanıt olarak adlandırılan olgulara yaklaşım konusunda henüz bir fikir birliği mevcut değildir (1). Gonadotropinlere zayıf yanıt azalmış over rezervinin bir sonucudur. Bu azalma ileri yaş gibi fizyolojik bir nedene bağlı olabileceği gibi geçirilmiş ovarian cerrahi ya da endometriozis gibi tıbbi nedenlerle de oluşabilir. Zayıf yanıt veren hastalar, çok sayıda follikül gelişimi için daha fazla miktarda gonadotropine gereksinim duyarlar. Ancak, gonadotropinleri belli bir dozun üzerinde artırmanın faydalı olmadığı gösterilmiştir (2, 3). Dehidroepiandrosteron'un (DHEA) over rezervi azalmış olan hastalarda over fonksiyonları üzerinde yararlı etkisinin olduğu ilk kez Casson ve ark. tarafından gösterilmiştir (4). Barad ve ark. DHEA ilavesinin yumurta ve embriyo sayısını artırabileceğini ileri sürmüşlerdir (5). Bugün tüm dünyadaki tüp bebek merkezlerinin yaklaşık üçte birinde DOR olan hastalarda DHEA kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı over rezervi azalmış olan hastalarda tedaviye DHEA ilavesinin IVF-ICSI sonuçlarına olan etkisini değerlendirmektir.

MATERYAL ve METOT

Adetinin 2. günündeki serum FSH düzeyi > 15 iu/l ve antral follikül sayısı < 4 olan ve en az 1 başarısız IVF-ICSI denemesi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bütün hastalara standart IVF-ICSI işlemi uygulandı. Otuz üç hastaya DHEA (Biosteron® 25 mg tb İnterpharm, Türkiye) 75 mg/gün olarak 3x1 dozunda ve 12 hafta süre ile verildi. Kontrol grubundaki 30 kadına DHEA verilmedi, yalnızca KOH uygulandı.

Tüm hastalara mikrodoz protokolü uygulandı. Siklusun 2. gününde 0.1mg/gün dozunda Löprolid asetat (Lucrin® daily 0.25 mg Abbott, USA) başlandı ve hCG gününe kadar aynı dozda devam edildi. Adetinin 3. günü üriner FSH (HP u FSH, Fostimon HP® 150 IBSA, Switzerland) 225 iu ve rekombinan FSH (r FSH, Gonal-F® 150 Merck-Serono, Switzerland) 225 iu olmak üzere toplam 450 iu FSH başlandı. Doz daha önceki tedaviye verilen yanıt, vücut kitle indeksi (VKİ) ve yaşa göre bireysel olarak ayarlandı. Serum E2 düzeyi ve seri ultrasonografik ölçümlerle folliküller monitörize edildi. Önde giden follikül 16 mm çapa ulaştığında hCG (Pregnyl® 5000 iu x 2, Schering-Plough, USA) verildi. hCG verildikten 36 saat sonra transvaginal ultrasonografi eşliğinde folliküler sıvı aspirasyonu uygulandı. Toplanan oositler 2-4 saat boyunca inkübatörde inkübe edildikten sonra denüstasyon işlemi için hyaluronidaz (Vitrolife, İsveç AB, Kungsbacka, İsveç) uygulandı. Embriyolar 1.,3. ve 5. gündeki blastomer sayısı, blastomer görünümü ve fragmantasyon oranına göre tip 1, 2, 3 ve 4 olmak üzere gruplara ayrıldı.

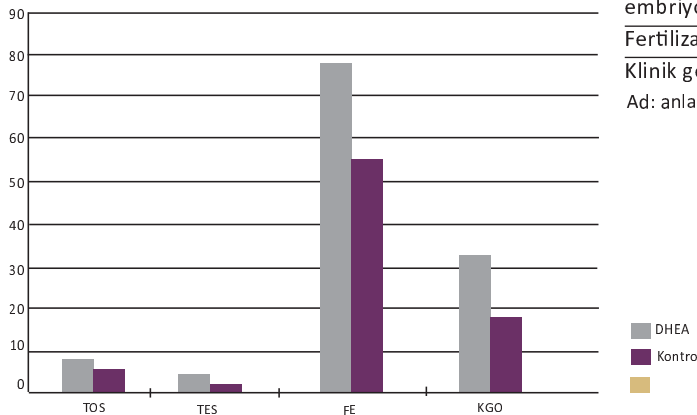
Oosit toplandıktan sonraki 2, 3 ve 5. günlerde 1 ya da 2 embriyo transferi yapıldı. Luteal faz desteği için oosit toplama gününde başlanan vaginal progesteron (Crinone %8 vaginal gel® Merck-Serono, İsviçre) 12. Gebelik haftasına kadar uygulandı. Transferden 12 gün sonra yapılan β hCG ölçümü ve 6 hafta sonraki transvaginal ultrasonografide gebelik kesesinin görülmesi ile klinik gebelik tanısı kondu.

İstatistiksel analiz için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17.00 (SPSS Inc., Chicago) kullanıldı. Kategorik değişkenler için ki-kare testi ve devamlı değişkenler için t testi uygulandı. Sonuçlar ortalama (ortanca) \pm standart sapma olarak değerlendirildi. $P < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Her 2 grup yaş, infertilite süresi, bazal FSH düzeyi, bazal E2 düzeyi ve vücut kitle indeksi gibi demografik parametreler açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 1).

Toplanan oosit sayısı DHEA grubu ve kontrol grubunda sırasıyla 5.9 ± 0.6 ve 4.1 ± 0.3 olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($P < 0.05$). Transfer edilen embriyo sayısı DHEA grubunda 1.6 ± 0.5 , kontrol grubunda 0.9 ± 0.3 ölçüldü ($P < 0.05$). Fertilizasyon oranı ve klinik gebelik oranı DHEA grubunda kontrol



Şekil 1: Her 2 gruptaki IVF-ICSI sonuçlarının şematik görünümü. TOS: toplanan oosit sayısı, TES: transfer edilen embriyo sayısı, FE: fertilizasyon oranı, KGO: klinik gebelik oranı.

grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksekti, sırasıyla % 78'e karşı % 55 ve % 32'e karşı %17 ($P < 0.05$). Her 2 grubun IVF-ICSI sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Şekil 1'de aynı sonuçlar şematik olarak gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri.

	DHEA grubu (n=33)	Kontrol grubu (n=30)	P değeri
Yaş	32.4 ± 2.3	30.9 ± 1.8	Ad
İnfertilite süresi (yıl)	6.1 ± 0.9	5.8 ± 1.1	Ad
Bazal FSH (iu/l)	18.1 ± 4.4	16.7 ± 5.1	Ad
Bazal E2 (pg/ml)	25.8 ± 6.3	29.0 ± 7.2	Ad
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	29.2 ± 3.1	27.4 ± 4.2	Ad

Tablo 2: DHEA verilen grup ile kontrol grubundaki IVF-ICSI sonuçlarının karşılaştırılması.

	DHEA grubu (n=33)	Kontrol grubu (n=30)	P değeri
hCG günündeki endometriyal kalınlık (mm)	8.4 ± 2.7	7.1 ± 2.2	Ad
Toplanan oosit sayısı	5.9 ± 0.6	4.1 ± 0.3	$P < 0.05$
Metafaz 2 oosit sayısı	2.3 ± 0.5	2.0 ± 0.4	Ad
Transfer edilen embriyo sayısı	1.6 ± 0.5	0.9 ± 0.3	$P < 0.05$
Fertilizasyon oranı (%)	78	55	$P < 0.05$
Klinik gebelik oranı (%)	32	17	$P < 0.05$

Ad: anlamlı değil.

TARTIŞMA

Mikrodoz protokolü bugün düşük over rezervi olan hastalarda en çok kullanılan tedavi yöntemidir. Yüksek dozda GnRH'nın verildiği protokollerle kıyaslandığında mikrodoz protokolde GnRH dozunun düşük tutulması folliküler gelişim ve oositler üzerinde optimal etkiyi sağlamaktadır (6, 7). Maalesef, follikül rezervinin azaldığı zayıf yanıtlı hastalarda uygun tedavi rejimi planlansa bile alınan yanıt çok iyi olmamaktadır. Over rezervi düşük olan hastalarda DHEA ile iyi sonuçlar alındığı belirtilen çalışmalar bulunmaktadır (4, 5).

DHEA adrenal korteksin zona retikularis tabakası ve kadınlarda overin teka hücrelerinden köken alan bir endojen steroid'tir (8). Kolesterolde üretilen DHEA periferal dokularda testosteron (T) ve estradiol (E2) oluşumunda önemli rol oynar. Üreme çağı boyunca yüksek olan DHEA düzeyi yaş ilerledikçe azalır. DHEA'nun fertilitiyi nasıl iyileştirdiği tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, DHEA T ve E2 hormonlarının öncüsü olduğu için seviyesinin düşük olması halinde bu hormonların da düşük olması beklenebilir (4). Hatta, DHEA'nun gonadotropinlerin etkisini artıran insülin benzeri büyüme faktörünün (IGF-I) seviyesini yükselttiği bilinmektedir (9). Ratlarda yapılan bir çalışmada DHEA'nun overlerde aktif oosit sayısını artırdığı, atretik folliküllerin sayısını da azalttığı gösterilmiştir (10).

Barad ve ark. over rezervi azalmış olan 190 kadın üzerinde yaptıkları bir çalışmada 4 ay süreyle 75 mg/gün dozunda DHEA verilen 89 kadın ile DHEA verilmeyen 101 kadının IVF-ICSI sonuçlarını karşılaştırmışlardır (11). Kümülatif gebelik oranları DHEA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (% 28.4'e karşı % 11.9).

Bizim çalışmamızda, toplanan oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, fertilizasyon oranı ve klinik gebelik oranı DHEA grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyiydi ($P < 0.05$). Özellikle transfer edilen embriyo sayısı da so-

nuç üzerinde etkili bulunmuştur. Çalışmayı kısıtlayan en önemli nedenler vaka sayısının azlığı ve çalışmanın retrospektif yapısıdır. DHEA'nun fertilitiyi üzerindeki etkilerinin daha net bir şekilde değerlendirilebilmesi için prospektif, randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Loverro G, Nappi L, Mei L, Giacomoantonio L, Carriero C, Tartagni M. Evaluation of functional ovarian reserve in 60 patients. *Reprod Biomed Online* 2003;7:200-4.
2. Surrey E, Schoolcraft WB. Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2000;73:667-76.
3. de Placido G, Mollo A, Alviggi C, Strina I, Varricchio M T and Colacurci N, et al. Rescue of IVF cycles in pituitary down regulated normogonadotrophic young women characterized by a poor initial response to recombinant FSH. *Hum Reprod* 2001;16:1875-79.
4. Casson PR, Lindsay MS, Pisarska MD, Carson SA, and Buster JE. Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor responders: a case series. *Hum Reprod* 2000;15(10):2129-32.
5. Barad, Gleicher N. Effect of dehydroepiandrosterone on oocyte and embryo yields, embryo grade and cell number in IVF. *Hum Reprod* 2006;21(11):2845-9.
6. Leondires MP, Escalpes M, Segars JH, Scott RT, Miller BT. Microdose follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH-a) compared with luteal phase GnRH-a for ovarian stimulation at in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999;72:1018-23.
7. Detti L, Williams D, Robins J, Maxwell R, Thomas M. A comparison of three down regulation approaches for poor responders undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005;84:1401-5.
8. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril* 2002;77:3-5.
9. Casson PR, Santoro N, Elkind-Hirsch K, Carson SA, Hornsby PJ, Abraham G, et al. Postmenopausal dehydroepiandrosterone administration increases free insulin-like growth factor-I and decreases high-density lipoprotein: a six-month trial. *Fertil Steril* 1998;70:107-10.
10. Barad D, Gleicher N. Effect of dehydroepiandrosterone on oocyte and embryo yields, embryo grade and cell number in IVF. *Hum Reprod* 2006;21:2845-9.
11. Barad D, Brill H, Gleicher N. Update on the use of dehydroepiandrosterone supplementation among women with diminished ovarian function. *J Assist Reprod Genet* 2007;24:629-634.