

Gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu yapılan açıklanamayan infertil olgularda FSH/LH oranının rolü

Role of FSH / LH ratio in unexplained infertile cases with ovulation induction with gonadotropin

Mehmet Çınar, Özlem Gün Eryılmaz, Ömer Hamid Yumuşak, Rıfat Taner Aksoy, Hatice Çelik Kansu

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 07.06.2016

Kabul Tarihi: 02.02.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.319733

Öz

Amaç: FSH/LH oranının gonadotropin ile yapılan kontrollü ovulasyon indüksiyonu sikluslarının sonuçları üzerindeki etkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya kliniğimizde açıklanamayan infertilite tanısı ile takip edilen ve gonadotropin ile kontrollü ovarian hiperstimulasyon, devamında intrauterin inseminasyon (IUI) yapılan 66 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, BMI, infertilite süresi, indüksiyon için kullanılan total gonadotropin dozu, HCG günü estradiol (E2) düzeyi, HCG günü endometrium kalınlığı, bazal FSH, LH, E2 düzeyleri, indüksiyon süresi, gebelik oluşumu ve gelişen folikül sayısı gibi demografik ve klinik değişkenleri kaydedildi. Hastalar FSH/LH oranı 2'nin altında olanlar (grup 1, n=42); 2 ve üzerinde olanlar (grup 2, n=24) olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Gruplar belirtilen değişkenler açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 66 hastanın ortalama yaşı 26.71 ± 1.01 idi. Gruplar arasında yaş, BMI, FSH düzeyi, HCG günü bakılan endometrium kalınlığı gebelik sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). HCG günü bakılan estradiol seviyesi, LH düzeyi, folikül sayısı FSH/LH oranı düşük olan grupta anlamlı yüksek; total gonadotropin dozu, bazal estradiol düzeyi, indüksiyon süresi ise istatistiksel olarak anlamlı düşük idi ($p < 0.05$). FSH/LH oranı ile HCG günü estradiol düzeyi, total gonadotropin dozu, estradiol düzeyi, indüksiyon süresi ve folikül sayısı arasında pozitif korelasyon vardı.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre; artmış bazal FSH/LH oranı, açıklanamayan infertilite nedeniyle ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda over yanıtının kötü olması ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Infertilite, açıklanamayan infertilite, FSH/LH oranı

Abstract

Aim: To evaluate the association between FSH/LH ratio and assisted reproductive techniques treatment outcomes in patients with unexplained infertility.

Material and Method: Sixty six unexplained infertile patient who underwent ovarian stimulation and intrauterine insemination protocol were enrolled this study. Risk factors evaluated were; age, BMI, infertility period, induction period, total gonadotropin dosage, Estradiol level at HCG day, endometrial thickness at HCG day, basal FSH, LH, E2 levels, pregnancy rates and follicle count. Patients divided in two groups whether FSH/LH ratio <2 (group 1, n=42) and ≥ 2 (group 2, n=24).

Result: The mean age of the study population was 26.71 ± 1.01 . There was no statically significant difference between groups in terms of age, BMI, FSH levels and pregnancy rate ($p > 0.05$). Induction period, total gonadotropin dosage, Estradiol level at HCG day, LH, E2 levels and follicle count were statically significant between groups ($p < 0.05$). There was a positive correlation between FSH/LH ratio and total gonadotropin dosage, Estradiol level at HCG day, Estradiol level, induction period and follicle count.

Conclusion: According to our results; increased basal FSH/LH ratio associated with poor ovarian response in ART cycles.

Keywords: Infertility, unexplained infertility, FSH/LH ratio

Giriş

İnfertilite, üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık %15-20 etkilemektedir [1]. İnfertilite, çiftlerin en az bir yıl korunmasız cinsel ilişki sonrası gebelik elde edememesi için kullanılan bir terimdir [2]. İnfertilite nedenleri beden sağlığı ile ilgili geniş bir aralığı içermesinin yanı sıra endometrial patolojilerde bağlıdır. Değerlendirmelere başlamak için bir yıllık infertilite süresi kesin gereklilik olmamalıdır. İnfertilite süresinden bağımsız olarak, 35 yaş üzeri kadınlarda, adet düzensizliği olanlarda, pelvik infeksiyon ve ya endometriozis öyküsü olanlarda, bilinen kötü semen kalitesi olanlarda bir an önce incelemeye başlanmalıdır [3]. İntrauterin inseminasyon (IUI) ile birlikte ovulasyon indüksiyonu özellikle açıklanamayan, şiddetli olmayan erkek faktörü kaynaklı, anovulasyon nedenli infertilite için birincil tedavi yöntemi olarak kullanılır olmuştur. [4].

Over rezervini tahmin etmek için en sık kullanılan test bazal 3. gün folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyesidir [5]. Bazal FSH seviyelerinin normal olmasına rağmen bazı hastaların ovarian stimülasyonu kötü sonuçlanır. Reprodüktif yaşlanma ile beraber serum FSH seviyeleri artmakta, daha sonraki basamakta ise lüteinleştirici hormon (LH) seviyelerinde artış göstermektedir [6]. Sonuçta menstrual siklusun üçüncü günü normal FSH seviyeleri ile beraber FSH/LH oranının artması, over rezervinin ve kötü ovulasyon sonuçlarının bir belirleyicisi olarak gösterebilir [7,8]. Literatürde de iyi tanımlandığı gibi [9,10] FSH/LH oranını iki veya üzerine çıkması ve seks hormon binding

(SHBG) düzeylerinin artması oosit kalitesini bozmakta ve implantasyon başarısını azaltmaktadır [11].

Çalışmamızda, FSH/LH oranının gonadotropin ile yapılan kontrollü ovulasyon indüksiyonu sikluslarının sonuçları üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin infertilite kliniğinde, yerel etik komiteden izin alınmasını takiben Ocak-Haziran 2013 tarih aralığında yapıldı.

Bu kesitsel çalışmamıza, hastanemizin infertilite kliniğinde belirtilen tarih aralığında açıklanamayan infertilite tanısı alan ve gonadotropin ile kontrollü ovarian hiperstimülasyon, devamında intrauterin inseminasyon (IUI) yapılan 22-45 yaş arası 66 hasta dahil edildi. Açıklanamayan infertilite tanısı için, hastalara bazal ultrasonografik muayene, menstrüel siklusun 3. Günü serum Estradiol (E2), Folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH), Prolaktin (PRL) tahlilleri, adet 21. Günü progesteron düzeyi, histerosalpingografi (HSG), ve hastanın eşinin spermiogram sonuçları incelendi. Bazal infertilite tetkik sonuçları, tiroid fonksiyon testleri ve andojenler (testosteron, serbest testosteron, dihidroepiandosteron-sülfat) değerlendirildi. Bu testlerinde herhangi bir anormallik saptanamayan hastalara açıklanamayan infertilite tanısı konuldu. Tedavi sırasında hiperstimüle olan, ovarian hiperstimülasyon sendromu gelişen ve herhangi bir nedenle IUI yapılamayan hastalar çalışma dışı tutuldu. Hastaların yaş, BMI, infertilite süresi,

indüksiyon için kullanılan total gonadotropin dozu, HCG günü estradiol (E2) düzeyi, HCG günü endometrium kalınlığı, bazal FSH, LH, E2 düzeyleri, indüksiyon süresi, gebelik oluşumu ve gelişen folikül sayısı gibi demografik ve klinik değişkenleri kaydedildi. Carone ve ark.[12] nin yaptıkları çalışmada ovulasyon induksiyonu sikluslarında indüksiyona alınan yanıtın FSH/LH düzeyinin optimum 2 ve üzerine çıktığında farklılaştığını göstermişlerdir. Benzer şekilde bizde çalışmamızda hastalarımızı FSH/LH oranı 2'nin altında olanlar (grup 1, n=42); 2 ve üzerinde olanlar (grup 2, n=24) şeklinde iki gruba ayırdık ve grupları yaş, vücut kitle indeksi, İnfertilite süresi, Total gonadotropin dozu, HCG günü endometrium kalınlığı, HCG günü estradiol seviyesi, bazal serum FSH, LH, E2 düzeyleri, indüksiyon süresi ve klinik gebelik oranları açısından istatistiksel olarak karşılaştırdık.

Verilerin analizi SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler uygun şekilde kodlanarak düzenlendikten sonra sürekli değişkenleri tanımlamak için ortalamalar ve yüzdeler hesaplandı. Kategorik

değişkenler için Pearson Chi-square ve Fishers Exact testi, sürekli değişkenlerdeki ortalamaları hesaplamak için ise Student-t testi kullanıldı. Korelasyon analizi için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı farklılık kabul edildi.

Bulgular

Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 66 hastaların ortalama yaşı 26.71±1.01 idi. Gruplar arasında yaş, BMI, FSH düzeyi, HCG günü bakılan endometrium kalınlığı, klinik gebelik sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). HCG günü bakılan estradiol seviyesi ve LH düzeyi FSH/LH oranı düşük olan grupta anlamlı yüksek; total gonadotropin dozu, estradiol düzeyi, indüksiyon süresi ve folikül sayısı ise istatistiksel olarak anlamlı düşük idi (p<0.05). FSH/LH oranı ile HCG günü estradiol düzeyi, total gonadotropin dozu, estradiol düzeyi, indüksiyon süresi ve folikül sayısı arasında pozitif korelasyon vardı. Korelasyon analizi tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Grup 1 Mean ± SD n=42	Grup 2 Mean ± SD n=24	P değeri
Yaş	27.97±4.63	29.20±5.50	0.333*
BMI	26.28±0.91	27.42±0.88	0.192*
HCG E2	820 ± 497	540 ± 214	0.011*
İnfertilite süresi	5.11 ± 2.45	5.25 ± 2.48	0.836*
Total gonadotropin dozu	632 ± 226	920 ± 509	0.002*
HCG günü endometrium kalınlığı	9.83 ± 2.32	8.75 ± 2.06	0.061*
HCG günü estradiol seviyesi	820 ± 497	540 ± 214	0.011*
FSH	5.49 ± 1.87	6.36 ± 1.82	0.064*
LH	6.91 ± 3.37	2.94 ± 0.85	<0.001*
E2	61.9 ± 16.7	82.3 ± 57.6	0.034*
İndüksiyon süresi (yıl)	6.30 ± 1.07	8.33 ± 2.91	<0.001*
Gebelik n, (%)	6 (%14.2)	3 (%12.5)	0.700**
Folikül sayısı	4.8 ± 1.4	2.3 ± 1.2	0.029*
Folikül sayısı	4.8 ± 1.4	2.3 ± 1.2	0.029*

Grup1: FSH/LH oranı <2, grup2 FSH/LH oranı ≥, BMI: Vücut kitle indeksi, FSH: Folikül stimulan hormon, LH: Lüteinizan Hormon, E2: Estradiol
*Student t test ile hesaplandı, ** Fisher's Exact test, Chi Squire test uygulaması ile hesaplandı

Tablo 2. FSH/LH oranı ile değişkenlerin korelasyon analizi

	HCG günü E2		Total gn.dozu		E2		İndüksiyon süre		Folikül sayısı	
	CC	P	CC	P	CC	P	CC	P	CC	P
FSH/LH oranı	0,116	0.001	0.279	0.021	0.320	0.009	0.420	0.001	-0.431	<0.001

Tartışma

Reprodüktif dönemdeki kadınların yaşları yükseldikçe oosit sayısının düşmesi ile birlikte gerçekleşen endokrin değişiklikler üreme yeteneğinde azalmaya yol açmaktadır [13]. Yaşlanmanın bir sonucu olarak erken foliküler fazda normal estradiol salınımı ile birlikte geçici FSH yükseklikleri görülür. FSH konsantrasyonunun artması ile siklus süresi kısalır ve foliküler gelişim akselere olur; sonrasında LH seviyeleri yükselmeye başlar. Yüksek serum FSH düzeyleri FSH/LH oranını artırır ve serum estradiol konsantrasyonunu yükseltir. Bu durum yardımcı üreme tekniklerinin kullanıldığı sikluslarda kötü over cevabı olarak karşımıza çıkar [14]. Ancak, tek başına bir test ya da testlerin kombinasyonu stimülasyona yanıtı predikte edememektedir [15]. İnfertil çiftlerin yardımcı üreme teknikleri ile tedavisinde konsepsiyon şansını öngörmek önem arz etmektedir [16]. Bu yüzden tedavi öncesi danışmanlıkta prediktif değere sahip uygun parametreler kullanılır. Siklusun 3. Günü ölçülen serum FSH seviyeleri bu amaç için tercih edilir. Serum FSH düzeyleri, inhibin B'nin ve foliküllerden üretilen estradiolün pitüiter bezdeki feedback etkilerinin bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yüzden bazal FSH düzeyleri over rezervinin dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilir ve infertilite tedavilerinde başarının bir belirteci olarak düşünülür. Bazal FSH düzeyleri ovulasyon indüksiyonuna başlamadan önce kullanılan bir belirteçtir [17]. Tedavi sırasında kullanılacak gonadotropin dozunun ve uygulanacak indüksiyon protokolünün seçiminde bazal FSH düzeyleri fikir vericidir. Özellikle düşük over rezervi olan hastalarda sikluslar arasında değişen bazal FSH düzeyleri, indüksiyona yanıtın kötü olacağı ve over cevabının sınırlı kalacağı da bir göstergesidir [18].

Çalışmamızda, açıklanamayan infertilite tanısı ile tedavi edilen 66 hastanın gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu sonuçları incelendi. Hastaların tedaviye verdikleri cevaplar FSH/LH oranı ikinin üzerinde olan ve olmayan iki grup olacak şekilde incelendi. FSH/LH oranı ikinin üzerinde olan grupta serum LH düzeylerinin ve gelişen folikül sayılarının daha düşük olduğu ve indüksiyonda kullanılan total gonadotropin dozunun ve estradiol düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü. Serum FSH düzeyleri ve gebelik oranları bakımından gruplar arasında fark yoktu. FSH/LH oranı folikül sayısı, total gonadotropin dozu, estradiol düzeyi ve folikül sayısı ile korele idi.

Artmış FSH/LH oranının ovulasyon indüksiyonunda cevabı öngörmedeki rolü birçok geçmiş çalışmalarda tartışılmıştır. Mukherjee ve ark. [19] yaptıkları 74 hastadan oluşan çalışmada; FSH/LH oranının 3,6'nın üzerinde olmasını kötü ovarian cevap ile ilişkilendirmiştir. Barroso ve ark. [20] 28 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada benzer sonuçlara ulaşmıştır. Shrim ve ark. [21] yaptıkları çalışmada kötü ovarian yanıtı öngörmeye FSH/LH oranı için cut-off değeri 3 olarak bulmuştur. Biz çalışmamızda; FSH/LH oranı için daha önceki çalışmalara paralel şekilde cut-off değeri iki olarak aldık ve ikinin üzerindeki değerlerde; gelişen folikül sayısının düştüğü, kullanılan gonadotropin miktarının ise arttığını bulduk.

Mukherjee ve ark. [19] yaptıkları çalışmada bazal FSH düzeyleri arasında fark olmayan hastalarda düşük bazal LH düzeylerinin ovarian stimülasyona kötü cevap ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da FSH düzeyleri bakımından gruplar arasında fark olmamasına rağmen stimülasyona yanıtı düşük olan hastalarda bazal LH düzeylerinin daha düşük olduğunu gösterdik.

Sonuç olarak; artmış bazal FSH/LH oranı, açıklanamayan infertilite nedeniyle ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda kötü over cevabı ile ilişkilidir. Açıklanamayan infertilite nedeniyle yardımcı üreme teknikleri uygulanan hastaların FSH/LH oranları yüksek ise hastalara tedavi sırasında oluşacak over yanıtının düşük olabileceği konusunda danışmanlık hizmeti verilmesi hasta-hekim uyumu açısından önem arz etmektedir.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Roudebush WE, Kivens WJ, Mattke JM. Biomarkers of Ovarian Reserve. Biomark Insight. 2008;3:259-68.
2. Evers JL. Female subfertility. Lancet 2002;13:151-9.
3. Rouchou B. Consequences of infertility in developing countries. Perspect Public Health 2013;133:174-9.
4. Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, et al; Collaborative effort on the clinical evaluation in reproductive medicine. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. Lancet 2006;368:216-21.

5. Scott RT Jr, Hofmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1995;63:1-11.
6. Lee SJ, Lenton EA, Sexton L, Cooke ID. The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH, FSH, oestradiol and progesterone in women with regular menstrual cycles. *Hum Reprod*. 1988;3:851-5.
7. Lenton EA, Sexton L, Lee S, Cooke ID. Progressive changes in LH and FSH and LH: FSH ratio in women throughout reproductive life. *Maturitas*. 1988;10:35-43.
8. Orvieto R, Meltzer S, Rabinson J, Gemer O, Anteby EY, Nahum R. Does day 3 luteinizing-hormone level predict IVF success in patients undergoing controlled ovarian stimulation with GnRH analogues? *Fertil Steril*. 2008;90:1297-300.
9. Insler V, Shoham Z, Barash A, et al. Polycystic ovaries in non-obese and obese patients: possible pathophysiological mechanism based on new interpretation of facts and findings. *Hum Reprod* 1993;8:379-84.
10. Pagán YL, Srouji SS, Jimenez Y, Emerson A, Gill S, Hall JE. Inverse relationship between luteinizing hormone and body mass index in polycystic ovarian syndrome: investigation of hypothalamic and pituitary contributions. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1309-16.
11. Gordon UD, Harrison RF, Fawzy M, Hennelly B, Gordon AC. A randomized prospective assessor-blind evaluation of luteinizing hormone dosage and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2001;75:324-31.
12. Carone D, Caropreso C, Vitti A, Chiappetta R. Efficacy of different gonadotropin combinations to support ovulation induction in WHO type I anovulation infertility: clinical evidences of human recombinant FSH/human recombinant LH in a 2:1 ratio and highly purified human menopausal gonadotropin stimulation protocols. *J Endocrinol Invest* 2012;35:996-1002.
13. McClure N, McDonald J, Kovacs GT, et al. Age and follicular phase estradiol are better predictors of pregnancy outcome than luteinizing hormone in menotropin ovulation induction for anovulatory polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1993;59:729-33.
14. Sharara FI, Scott RT Jr, Seifer DB. The detection of diminished ovarian reserve in infertile women. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:804-12.
15. 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.
16. Barnhart K, Osheroff J. Follicle stimulating hormone as a predictor of fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10:227-32.
17. Bukman A, Heineman MJ. Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. *Hum Reprod Update* 2001;7:581-90.
18. Creus M, Peñarrubia J, Fábregues F, et al. Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome. *Hum Reprod* 2000;15:2341-6.
19. Mukherjee T, Copperman AB, Lapinski R, Sandler B, Bustillo M, Grunfeld L. An elevated day three follicle-stimulating hormone:luteinizing hormone ratio (FSH:LH) in the presence of a normal day 3 FSH predicts a poor response to controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril*. 1996;65:588-93.
20. Barroso G, Oehninger S, Monzó A, Kolm P, Gibbons WE, Muasher SJ. High FSH:LH ratio and low LH levels in basal cycle day 3: impact on follicular development and IVF outcome. *J Assist Reprod Genet* 2001;18:499-505.
21. Shrim A, Elizur SE, Seidman DS, Rabinovici J, Wiser A, Dor J. Elevated day 3 FSH/LH ratio due to low LH concentrations predicts reduced ovarian response. *Reprod Biomed Online* 2006;12:418-22.

Sorumlu Yazar: Mehmet Çınar, Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Talatpaşa Bulvarı, Samanpazarı, Ankara, Türkiye
E-mail: drmcinar@gmail.com