

Implicațiile progesteronului în obținerea sarcinilor prin fertilizare *in vitro*

Abstract

Background. The evaluation of the second day progesterone's importance regarding the starting of the IVF cycle and its correlation with biochemical and clinical pregnancies. **Methods.** A retrospective study in which we use 2 groups of patients matched by age, hormonal status and infertility pathology. In the first group we used short agonist protocol that started only if second day progesterone was lower than 0,6ng/ml and for the second group we started the stimulation without measuring the progesterone levels. **Results.** Higher pregnancy rate for the first group. **Conclusions.** Low progesterone values in the second day of the cycle apparently result in higher pregnancy rates when using agonist short protocols. **Keywords:** GnRH agonists, IVF, pregnancy rate, second day progesterone

Rezumat

Obiectiv. Evaluarea importanței progesteronului de ziua a doua în decizia începerii stimulării ovariene din cadrul procedurilor de fertilizare *in vitro*, corelat cu numărul de sarcini biochimice și clinice. **Material și metodă.** Studiu retrospectiv în care folosesc două loturi de paciente similare ca vârstă, dozări hormonale și patologice. Pentru primul lot s-a folosit protocolul scurt, cu agonist, iar stimularea ovariană a început numai la un progesteron dozat în ziua a doua mai mic de 0,6 ng/ml, iar pentru lotul 2 s-a folosit protocolul scurt, cu agonist, cu simularea ovariană începută fără dozarea progesteronului de ziua a doua. **Rezultate.** rata de sarcini mai mare pentru lotul 1. **Concluzii.** Valorile scăzute ale progesteronului în ziua a doua, aparent, duc la rate mai mari de sarcini, în cazul protocoalelor scurte, cu agonisti. **Cuvinte-cheie:** agonisti GnRh, FIV, rată de sarcini, progesteron de ziua a doua

Andreea Velișcu, Mihai Mitran, Bogdan Marinescu, Cristina Damian, Lucia Costoiu

Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie
"Prof. Dr. Panait Sîrbu",
București

Correspondență:
Dr. Andreea Velișcu
e-mail: andreea_veliscu@
yahoo.com

Acknowledgement:
This paper is supported
by the Sectoral Operational
Programme Human
Resources Development
(SOP HRD) 2007-2013,
financed from
the European Social Fund
and by the Romanian
Government
under the contract number
POSDRU/107/1.5/S/82839"

Introducere

Progesteronul de ziua a doua a început să fie luat în discuție în ultima perioadă, pe măsură ce protocolul lung a fost înlocuit de protocoalele scurte cu agonisti și, din ce în ce mai frecvent, cu antagonisti. În cazul protocoalelor lungi, stimularea se începe, oricum, o dată ce apare supresia gonadotropinelor endogene, așa că și nivelul progesteronului este scăzut⁽¹⁾. De cine depind valorile acestui hormon? În mod normal, corpul luteal suferă un proces de luteoliză la sfârșitul ciclului menstrual și, în consecință, nivelul de progesteron scade și apare menstruația. În anumite cicluri menstruale, la unele femei, acest proces este perturbat și un nivel mare de progesteron poate fi găsit în primele zile de menstră⁽²⁾.

Ce înseamnă valori mari de progesteron? Am găsit un studiu din 2010 în care autorii au ales valoarea maximă de progesteron de ziua a doua pentru începerea stimulării ca fiind de 1,5 ng/ml. Dacă pacientele nu întruneau această condiție, li se administra, 3 zile consecutiv, un antagonist de GnRH și, după aceea, se începea stimularea. Toate protocoalele au fost de tip scurt, cu antagonist⁽³⁾.

În 2004, Kolibianakis a arătat că progesteronul seric crescut în ziua a doua a ciclului menstrual a fost asociat cu o rată scăzută de sarcini. Tipul de protocol a fost scurt cu antagonist și pentru stimulare s-a folosit FSH⁽⁴⁾.

În timpul protocoalelor cu agonisti GnRH, s-a arătat că nivelurile crescute de progesteron, în zilele 2-6, au fost asociate cu un necesar mai mare de gonadotropine, concentrații mai mici de E2 și mai puține ovocite mature recoltate⁽⁵⁾. Tot în aceste studii curente, prezența titrului crescut de progesteron nu a identificat o subpopulație

de paciente care urmau să fie supuse unei proceduri FIV, în funcție de vârstă, diagnostic, niveluri FSH la debutul stimulării, doza FSH de start sau durata stimulării. Nu s-a observat nici o diferență între numărul de foliculi prezenți în ziua administrării HCG sau numărul de complexe cumulus-ovocite trase, care, oricum, tindeau să fie mai mari la pacienții cu un nivel normal de progesteron în ziua a doua⁽⁶⁾.

Material și metodă

Avem o populație de studiu de 230 de paciente, din perioada ian. 2012 - ian. 2013, care au făcut o procedură de fertilizare *in vitro* în cadrul Departamentului de Fertilizare *In Vitro* din Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Prof. Dr. Panait Sîrbu", București.

Pentru acest studiu, Comisia de etică a spitalului și-a dat avizul.

Studiul este retrospectiv și analizează proceduri efectuate la paciente sub 40 de ani, cu dozări hormonale normale (FSH, LH, estradiol, prolactină). AMH-ul este în limite normale. Acest studiu completează un studiu similar realizat la noi în spital și prezentat în martie 2013 la The 15th World Congress on Human Reproduction, Venezia, Italy, 2013.

Acum am ales doar pacientele cu rezervă ovariană în limita considerată normală (>1 nmol/l) și toate pacientele au beneficiat de susținerea fazei luteale cu estrogeni și progesteron micronizat.

Tipul de protocol a fost scurt, cu agonist (în ultimul an, 2013, am început să folosim, predominant, protocoalele scurte cu antagonisti).

Populația de studiu a fost împărțită în două loturi:

■ **lotul 1:** cuprinde 122 de paciente, care au început stimularea ovariană numai după dozarea în ziua a doua a ciclului a progesteronului și numai dacă valoarea acestuia a fost sub 0,6-0,7 ng/ml.

■ **lotul 2:** cuprinde 108 paciente, care au început stimularea ovariană fără dozarea progesteronului.

Toate pacientele au avut pentru susținerea fazei luteale cu estradiol (8 mg/zi de la ziua puncției ovariene, pentru cele cu endometru între de 8 și 10 mm și 12 mg/zi, pentru pacientele cu endometru mai mic de 8 mm) și 600 mg progesteron/zi, divizat în trei prize.

La ambele loturi de paciente s-a folosit protocolul scurt cu agonist, începerea stimulării s-a făcut în ziua a doua cu FSHr, dozele fiind adaptate în funcție de rezerva ovariană (AMH, AFC), vârsta și răspunsul anterior la alte cicluri de stimulare. După vizita inițială (ziua a doua), pacientele au revenit la clinică în ziua a opta, pentru evaluarea ecografică a răspunsului la stimulare. Ne interesează numărul de foliculi, dimensiunile lor, grosimea endometrului. Pacientele au mai fost văzute, dacă era necesar și în ziua a 10-a, când, de obicei, se stabilește momentul puncției ovariene (declanșarea). Condițiile declanșării sunt împlinite în momentul în care media a două diametre este de 18 mm. Declanșarea s-a făcut cu HCG recombinant, 6.500 ui, la 35 de ore înaintea puncției.

Pentru obținerea ovocitelor s-a folosit puncția ovariană, ghidată ecografic, transvaginală, cu pompă cu aspirație, fără sistem de spălare, pacientele beneficiind de anestezie generală intravenoasă.

Odată recoltate ovocitele, acestea au fost fertilizate prin FIV sau ICSI, în funcție de patologie.

Embriotransferul s-a făcut la 72 de ore (nu am selectat pacientele cu embriotransfer la 5 zile, pentru a nu modifica datele studiului și ponderea acestora). Embrionii au fost catalogați în funcție de calitate (A, B, C, D) și numărul de celule (la 72 de ore între 6 și 8 celule). Suportul fazei luteale (estradiol și progesteron) s-a făcut pentru estrogeni până la 8 săptămâni de sarcină și administrarea de progesteron până în săptămâna 12.

Rezultate

Loturile pacientelor au fost similare, ca distribuție, ca vârstă, dozări hormonale și număr de ovocite și embrioni, dar rata de sarcini este semnificativ diferită, în favoarea primului grup (36% vs. 21%).

Discuții

Studiile despre progesteronul de ziua a doua sunt încă neconcludente și se mai discută despre acest subiect, nu toată lumea fertilizării *in vitro* fiind convinsă de utilitatea dozării acestuia. În ceea ce privește suportul cu estrogeni al fazei luteale, o meta-analiză din 2008⁽⁷⁾ nu a arătat nici o semnificație statistică la adăugarea acestora la progesteron în ceea ce privește rata de sarcini. Dar corpul luteus produce atât progesteron, cât și estradiol, pentru a permite implantarea și, odată cu suplimentarea cu progesteron a fazei luteale, nivelul de estradiol scade și aceasta poate fi asociată cu o rată scăzută de sarcini⁽⁸⁾.

Tabelul 1 Studiu de caz

| Paciente (număr) | Lot 1 (122) | Lot 2 (108) |
|------------------------------------|-------------|-------------|
| Vârstă (ani) | 35 | 34 |
| FSH | 8,1 | 7,9 |
| Nivel progesteron ziua a 2-a | <0,6 ng/ml | necunoscut |
| Rată sarcini (sarcini 8 săptămâni) | 36% | 21% |

Lot 1:

| AMH | Ovocite | Ovocite fertilizate | Număr embrioni |
|--------------|---------|---------------------|----------------|
| între 1 și 2 | 6.79 | 6.03 | 5.32 |
| peste 2 | 10.51 | 9.30 | 7.99 |

Lot 2:

| AMH | Ovocite | Ovocite fertilizate | Număr embrioni |
|--------------|---------|---------------------|----------------|
| între 1 și 2 | 6.01 | 6.12 | 5.1 |
| peste 2 | 10.9 | 9.2 | 8 |

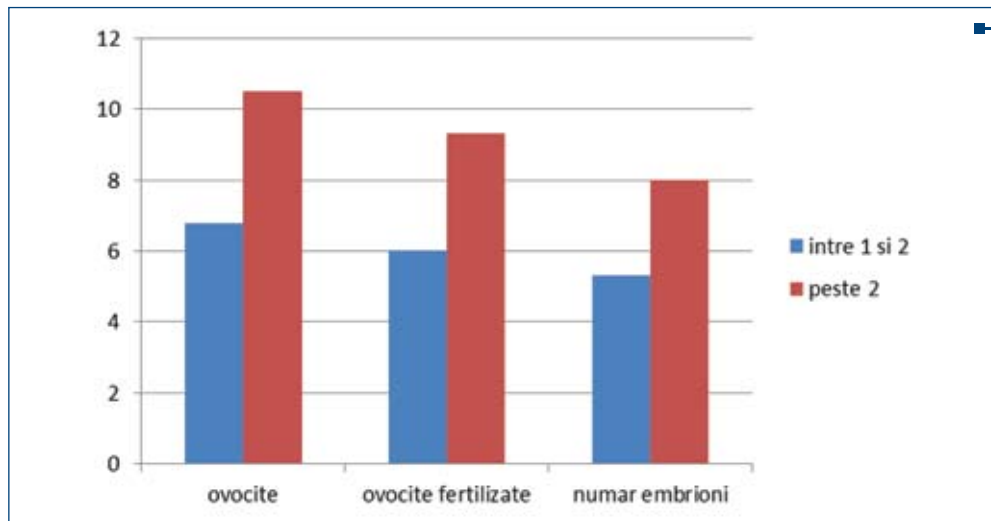


Figura 1

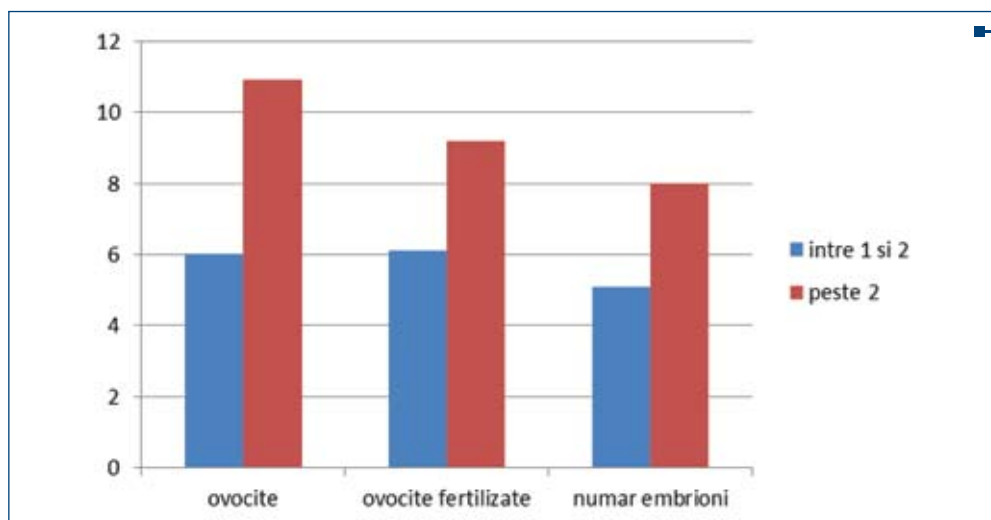


Figura 2

Recomandarea celor din Belgia (Christophe Blockeel et al, 2010)⁽⁴⁾ de a folosi un antagonist de GnRH, timp de 3 zile, pentru a scădea progesteronul nu credem că este utilă în practica noastră, fiindcă la un număr de paciente la care s-a folosit această abordare, valoarea progesteronului nu a scăzut semnificativ (admitem că această opinie nu se bazează pe un număr semnificativ statistic de cazuri și, ca atare, trebuie tratată, strict, ca și opinie personală a autorilor).

Limitele studiului

Este un studiu realizat pe un număr mic de cazuri.

Concluzii

Se pare că, dacă luăm în calcul nivelul progesteronului din ziua a doua, pentru începerea stimulării (și anume, o valoare scăzută a acestuia - în studiul nostru - 0,6-0,7 ng/ml), rata de sarcini poate fi îmbunătățită, iar acesta este dezideratul oricărei clinici de fertilizare *in vitro*. ■

Bibliografie

1. Velișcu A., Marinescu B., Ranga M. Progesterone levels at the beginning of IVF stimulation and estrogen supplementation during luteal phase - increased pregnancy rate. Hum Reprod, 2013.
2. McCracken J.A., Custer E.E., Lamsa J.C. Luteolysis: a neuroendocrinemediated event. Physiol Rev 1999;79:263-323.
3. Blockeel C., Baumgarten M., De Vos M., Verheyen G., Devroey P. Current Pharmaceutical Biotechnology. Administration of GnRH Antagonists in Case of Elevated Progesterone at Initiation of the Cycle: A Prospective Cohort Study, ISSN(Print):1389-2010;12:423-28.
4. Kolibianakis E.M., Zikopoulos K., Smitz J., Camus M., H. Tournaye, VanSteirteghem A.C., Devroey P. Elevated progesterone at initiation of stimulation is associated with a lower ongoing pregnancy rate after IVF using GnRH antagonists, Human Reproduction:2004, 19(7):1525-29.
5. Sims J.A., Seltman H.J., Muasher S.J. Early follicular rise of serum progesterone concentration in response to a flare-up effect of gonadotropin releasing hormone

agonist impairs follicular recruitment for in-vitro fertilization. Hum Reprod,1994(9):235-40.

6. Kolibianakis E.M., Bourgain C., Albano C., Osmanagaoglu K., Smitz J., Van Steirteghem A., Devroey P. Effect of ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone, gonadotropin releasing hormone antagonists, and human chorionic gonadotropin on endometrial maturation on the day of oocyte pick-up. FertilSteril, 2002 (78):1025-29.
7. Kolibianakis E.M., Venetis C.A., Papanikolaou E.G., Diedrich K., Tarlatzis B.C., Griesinger G. Estrogen addition to progesterone for luteal phase support in cycles stimulated with GnRH analogues and gonadotropins for IVF: a systematic review and meta-analysis, Oxford Journals, Medicine, Hum Reprod,23(6):1346-54.
8. Sharara F.I., McClamrock H.D. Ratio of oestradiol concentration on the day of human chorionic gonadotrophin administration to mid-luteal oestradiol concentration is predictive of in-vitro fertilization outcome. Hum Reprod 1999;14:2777-82.