

GnRH Antagonist Protokolü ve Taze Embriyo Transferi Uygulanan Tüp Bebek Hastalarında Ovülasyonun Tetiklendiği Gün Progesteron/Folikül Oranının Canlı Doğum Oranını Öngörmedeki Rolü

Effect of Trigger Day Progesterone-to-Follicle Number Ratio on Pregnancy Outcomes in Patients with High Trigger Day Progesterone Levels in GnRH Antagonist In Vitro Fertilization Cycles

Hakkı AYTAÇ,^a
Ebru ŞAHİN GÜLEÇ,^a
Onur İNCE,^a
Hamdiye KASAPOĞLU,^a
Özgecan YILMAZ,^a
Selviye HALKSEVER ÖZVATAN,^{a,b}
Tuğba ZEYREK,^b
Bülent YILMAZ^c

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
^bTüp Bebek Merkezi,
Histoloji ve Embriyoloji,
İzmir Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
^cKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 01.01.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 30.04.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:

Onur İNCE
İzmir Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
onurincemd@gmail.com

ÖZET Amaç: Ovülasyonun tetiklendiği gün [insan koryonik gonadotropin (hCG) günü] serum progesteron seviyesi $\geq 1,5$ ng/mL olan gonadotropin salıcı hormon (GnRH) antagonist protokolü ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu uygulanan sikluslarda serum progesteron seviyesinin yine aynı gün transvajinal ultrasonografide ölçülen ≥ 12 mm folikül sayısına oranının (progesteron) / (≥ 12 mm folikül sayısı) (progesteron/folikül oranı) canlı doğum oranını öngörmedeki yerini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Mart 2010-Temmuz 2015 tarihleri arasında, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Tüp Bebek Merkezine başvuran hastaların kayıtlarından oluşan 2.111 siklustan dâhil edilme kriterlerine uygun ve hCG günü progesteron seviyesi $\geq 1,5$ ng/mL olan toplam 203 siklus bu retrospektif kohort çalışmasına dâhil edilmiştir. Kontrollü overyan stimülasyonu sonrası ICSI ve taze embriyo transferi uygulanan GnRH antagonist sikluslarda hCG günü serum progesteron düzeyi ve ultrasonografi ile folikülometri yapılarak folikül çapları ölçülmüş ve sayıları kaydedilmiştir. Ayrıca hastaların bazal demografik ve hormonal verileri, yumurta toplama işlemi sonrası embriyo gelişim verileri ve gebelik sonuçları veri analizine alınmıştır. **Bulgular:** Çalışmamızın sonucunda progesteron/folikül oranı için alıcı işlem karakteristikleri eğrisi altında kalan alan 0,617, kestirim değeri 0,307, sensitivite 0,97 ve spesifisite ise 0,24 olarak saptanmıştır ($p=0,023$). Bunun yanı sıra çalışmamızda kestirim değerinin altındaki hastalarda (progesteron/folikül $\leq 0,307$), üzerindeki oranla; kullanılan total folikül uyarıcı hormon miktarı ve hCG günü progesteron düzeyi anlamlı olarak düşük iken ($p<0,01$, $p<0,001$), hCG günü ≥ 12 mm ve ≥ 17 mm folikül sayısı, hCG günü endometriyum kalınlığı, hCG günü estradiol düzeyi, total ve metafaz II oosit sayısı anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Diğer taraftan genel (kimyasal), klinik, devam eden gebelik ve canlı doğum oranları kestirim değerinin altındaki hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. **Sonuç:** hCG günü serum progesteron seviyesi $\geq 1,5$ ng/mL olan, taze embriyo transferi yapılan ve antagonist protokol uygulanan sikluslarda, serum progesteron düzeyinin aynı gün ölçülen ≥ 12 mm folikül sayısına oranı (progesteron/folikül) canlı doğum oranını öngörmede önemli bir parametredir.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite; overyan folikül; in vitro fertilizasyon; sperm enjeksiyonu, intrasitoplazmik; progesteron

ABSTRACT Objective: The purpose of this retrospective cohort study was to establish a ratio of the progesterone level to the number of follicles (having diameter larger than 12 mm) on ovulation trigger day [human chorionic gonadotropin (hCG)-day] and to demonstrate if this ratio is associated with pregnancy outcome in gonadotropin releasing hormone (GnRH) antagonist/intracytoplasmic sperm injection cycles with high hCG-day serum progesterone value (≥ 1.5 ng/mL). **Material and Methods:** Among 2.111 GnRH antagonist cycles which were conducted at İzmir Tepecik Education and Research Hospital, Gynecology and Obstetrics Clinic, In Vitro Fertilization Center between March 2010-July 2015, 203 cycles matching inclusion criteria and with serum progesterone levels ≥ 1.5 ng/mL on hCG day were included in the analysis. Following controlled ovarian stimulation, serum progesterone levels and the follicle diameters were measured on hCG-day. In addition, the basal demographic and hormonal data, the embryo development data after oocyte pick-up process, and the pregnancy results were included in the analysis. **Results:** In this study, the receiver operating characteristics area under curve value, cut-off value, sensitivity and specificity were found to be 0.617, 0.307, 0.97 and 0.24 for progesterone/follicle ratio (P/F ratio), respectively ($p=0.023$). In addition, it was also found in our study that while the total follicle stimulating hormone amount used and hCG day progesterone level in patients, who have P/F ratio value ≤ 0.307 was significantly lower ($p<0.01$, $p<0.001$); whereas hCG-day ≥ 12 mm and ≥ 17 mm follicle number, hCG-day endometrial thickness, hCG-day estradiol level, total and metaphase II oocyte number were significantly higher in patients with P/F ratio ≤ 0.307 . Moreover, chemical, clinical, ongoing pregnancy and live birth rates were significantly higher in patients with P/F ratio ≤ 0.307 . **Conclusions:** As a conclusion, in patients with hCG-day serum progesterone levels ≥ 1.5 ng/mL, progesterone/follicle ratio is a useful parameter in predicting live birth rate in patients undergoing fresh embryo transfer and antagonist IVF cycle.

Keywords: Infertility; ovarian follicle; fertilization in vitro; sperm injections, intracytoplasmic; progesterone

Prematür lüteinizasyon, overyan folikülün lüteinizan hormon (LH) etkisiyle korpus luteuma dönüşmesi olarak tanımlanmakta ve geç foliküler fazda progesteron (P) yükselmesi ile kendini göstermektedir. Ancak, in vitro fertilizasyon (İVF) sikluslarında gonadotropin salıcı hormon [gonadotropin releasing hormone (GnRH)] analogları ve gonadotropinlerin beraber kullanıldığı kontrollü overyan stimülasyon protokollerine geçilmesiyle beraber prematür lüteinizasyon, yerini sıklıkla LH yükselmesi olmadan P elevasyonuna bırakmıştır.¹ Ovülasyonun tetiklendiği gün yani insan koryonik gonadotropin [human chorionic gonadotropin (hCG)] günü, P yükselmesinin İVF sikluslarında gebelik sonuçları üzerine etkisi son 20 yıldır araştırılmaktadır.²⁻⁵

Preovülatuar P yüksekliği endometriyal reseptiviteye zarar vererek devam eden gebelik oranlarını düşürmektedir. Ancak daha güncel çalışmalarda, GnRH antagonist sikluslarında P yüksekliğinin overyan yanıt düşükçe gebelik üzerine olumsuz etkisinin arttığı ortaya konmuştur.^{6,7} Bunun üzerine hCG günü bakılan serum P seviyesinin, yine aynı gün bakılan olgun folikül sayısına oranı [progesteron/folikül (P/F) oranı] İVF sikluslarında prognostik bir oran olarak öne sürülmüştür. Her ne kadar son çalışmalarla P/F oranı, serum P seviyesine kıyasla daha iyi bir prognostik belirteç olarak ön plana çıksada bu durumu ortaya koyan çalışmalara dâhil edilen siklusların çoğunun P değeri 1,5 ng/mL'nin altında kalmaktadır.⁸ Ancak, literatürde henüz 1,5 ng/mL üstü P değerlerinin gebelik sonucunu etkilediği görüşü hâkimdir.⁹ Güçlü bir P/F eşik değerinin saptanması; endometriyumun implantasyona uygunluğunun değerlendirilmesinde ve hatta taze yerine frozen embriyo transferi kararının alınmasında yardımcı olacaktır. Bu açıdan bakıldığında, prematür lüteinizasyon gerçekleşen sikluslarda P/F eşik değerinin saptanması daha uygun görülmektedir.

Bu çalışmada, hCG günü (ovülasyonun tetiklendiği gün) serum P değeri $\geq 1,5$ ng/mL olan, GnRH antagonist protokolü ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu [intracytoplasmic sperm injection (ICSI)] uygulanan sikluslarda, serum P değerinin yine aynı gün transvajinal ultrasonografide

ölçülen ≥ 12 mm folikül sayısına oranının (P)/(≥ 12 mm folikül sayısı) (P/F oranı) canlı doğum oranını öngörmedeki yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza 01 Mart 2010-01 Temmuz 2015 tarihleri arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Tüp Bebek Merkezinde, yaş aralığı 20-40 yıl olan, tubal faktör, polikistik over sendromu, düşük over rezervi, açıklanamayan infertilite ve hafif orta erkek faktörü nedeni ile tüp bebek tedavisi uygulanmış toplam 2.111 hasta dosyası tüp bebek merkezi arşivinde retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastaların yaşı, hCG günü P düzeyi, >12 mm folikül sayısı, antagonist siklus ilaç dozu, hCG günü estradiol düzeyi, endometriyal kalınlık, İVF endikasyonu, beden kitle indeksi (BKİ), erkek faktörü, stimülasyon süresi, total folikül uyarıcı hormon [follicle stimulating hormone (FSH)], total LH, transfer edilen embriyo sayısı, embriyo transfer günü, klinik gebelik oranı, devam eden gebelik, canlı doğum oranı gibi veriler her hasta için ayrı ayrı kaydedilmiştir. Bu hastalardan yaş faktörüne uymayanlar (<20 ve >40), azospermi nedeni ile testiküler sperm ekstraksiyonu yapılanlar, donma çözme siklusu ile embriyo transferi yapılanlar ve herhangi bir genetik anormalliği saptanmış olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

Çalışma, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 158 no.lu karar ile onaylanmış ve Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır.

TEDAVİ PROTOKOLLERİ

Over stimülasyonu menstrüel siklusun 3. gününde başlandı. Stimülasyonda r-FSH [(Puregon; Organon, Hollanda) ya da (Gonal-F; Merck Serono, İtalya)] ve/veya hp-hmg (Menopur, Ferring, İsveç-Merional, İBSA, İsviçre-Fostimon, İBSA, İtalya) kullanıldı. Başlangıç dozu standart olmayıp, belirlenirken her bir hasta için tahmini over yanıtı göz önünde bulundurularak hesaplandı. Buna göre ortalama 75-375 IU ile başlayan dozlarla sabah ve/veya akşam subkütan enjeksiyonlar şeklinde uygulandı. Stimülasyonun 5-7. gününden itibaren ultrason ile

folikül sayısı, boyutu ve serum estradiol düzeyleri değerlendirilerek over yanıtına göre yeni doz ayarlaması yapıldı. Stimülasyon ve ultrason takibine hCG gününe dek (17 mm ve üstü en az 3 folikül) devam edildi. GnRH antagonistine (Orgalutran; Merck Sharpe Dome, Hollanda veya Cetrotide, Merck Sharpe Dome, Almanya) 6. gün başlandı.

Serum hormonal değerlendirmesi stimülasyon öncesi, stimülasyonun 6. günü, 8. günü ve hCG günü yapıldı. Serum LH, FSH, E2, P ve hCG değerleri Beckman Coulter Unicel Dxi 800 (Access Immunoassay System, Brea, CA, USA) immünoanalizör ile Beckman Coulter hormon kitleri (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA) kullanılarak ölçülmüştür.

Önde giden folikül ≥ 17 mm ve folikül sayısı ≥ 3 adet olduğunda üriner hCG 10.000 IU (Pregnyl amp, Organon, Hollanda) veya r-hCG 250 μ g (Ovitrelle, Merck Serono, İtalya) ile ovülasyon tetiklemesi yapıldı. hCG uygulamasından ortalama 35-36 saat sonra oosit toplama işlemi gerçekleştirildi. Oosit toplama işlemi sırasında 14 mm ve üzerinde olan tüm foliküller aspire edildi.

İVF standart prosedürü uygulanarak oosit toplanmasından ve uygulanan ICSI'dan sonra elde edilen 2. 3. veya 5. gün, embriyoların gelişimine ve sayısına göre iyi kalitede olanlarından (Tip A) 1 veya en fazla 2 adet uterin kaviteye transfer edildi. Tüm hastalara, luteal destek amaçlı oosit toplandığı gün Crinone jel (P %8, Merck Serono, İtalya) %8 başlandı.

Gebelik olduğu takdirde 8-12. gestasyonel haftaya kadar vajinal P'ye devam edildi. Embriyo transferini takiben, serum beta-hCG pozitifliği kimyasal gebelik; transferden ortalama 5-6 hafta sonra ultrasonografide fetal kalp atımı olan intrauterin gestasyonel kese görülmesi klinik gebelik; transferi takiben 10-11. hafta sonunda canlı en az bir fetüsün olması devam eden gebelik olarak kabul edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile tetkik edilmiştir. En az bir testte normal dağılımdan anlamlı derecede sapma gösteren değişkenlerin analizinde parametrik olmayan testler

kullanılmıştır. Normal dağılım sergileyen değişkenlerin karşılaştırılmasında student's t-testi, normal dağılıma uygun olmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Yüzdelerin karşılaştırılması Z-testi ile gerçekleştirilmiştir. Tüm analizler SPSS 20.0 yazılım paketi kullanılarak düzenlenmiştir.

BULGULAR

Mart 2010-Haziran 2015 tarihleri arasında toplam 2.111 hastaya yumurta toplama işlemi [oocyte pick-up (OPU)] yapılmış olup, dâhil etme/hariç tutma kriterlerine göre çalışmamıza toplam 203 taze embriyo transferi yapılan antagonist siklus dâhil edilmiştir. Hastaların bazal özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Hastaların genel olarak kontrollü ovülasyon indüksiyonu, embriyo ve gebelik sonuçları Tablo 2'de görülmektedir. Gebelik ve canlı doğum oranları sırasıyla %31,5 ve %19,2'dir.

TABLO 1: Antagonist sikluslarda hCG günü progesteron değeri $P \geq 1,5$ ng/mL olan hastaların bazal demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.

Parametre	Değer
Yaş, (yıl)	31,32 \pm 4,49
Beden kitle indeksi, (kg/m ²)	24,41 \pm 4,32
İnfertilite süresi (yıl)	6,52 \pm 3,99
Siklus sayısı (n)	1,45 \pm 0,779
Tüp bebek endikasyonu n (%)	
Açıklanamayan	64 (%31,5)
Düşük over rezervi	24 (%11,8)
Endometriyoma	1 (%0,5)
Hipogonadotropik hipogonadizm	2 (%1,0)
Polikistik over sendromu	42 (%20,7)
Tubal faktör	16 (%7,9)
Erkek faktörü	28 (%13,8)
Birden çok neden	26 (%12,8)
Bazal antral folikül sayısı (n)	20,31 \pm 13,21
Bazal FSH (IU/L)	8,69 \pm 3,90
Bazal E2 (pg/mL)	40,57 \pm 22,98
hCG günü P/F oranı	0,272 \pm 0,383 0,170 (0,073-4,1)
hCG günü p değeri (ng/mL)	2,29 \pm 1,99 1,80 (1,50-22,00)

Değişkenler ortalama \pm SS veya n (%) şeklinde gösterilmiştir.

FSH: Folikül uyarıcı hormon; E2: Estradiol; hCG: İnsan koryonik gonadotropin;

P/F: Progesteron/folikül oranı; P: Progesteron.

TABLO 2: Antagonist sikluslarda hCG günü progesteron değeri $P \geq 1,5$ ng/mL olan hastaların kontrollü overyan stimülasyon, yumurta toplama, embriyo gelişim ve gebelik sonuçları.

Parametre	Değer
Stimülasyon süresi (gün)	9,25±2,06
Total FSH (IU)	2905,05±1398,83
Total LH (IU)	605,67±1043,63
hCG günü ≥ 12 mm folikül, n	11,55±4,99
hCG günü ≥ 17 mm folikül, n	5,34±3,34
hCG günü endometriyum kalınlığı (mm)	10,31±2,22
hCG günü estradiol (pg/mL)	3381,46±1985,66
Total oosit sayısı (n)	13,31±7,67
MII oosit sayısı (n)	10,69±6,75
Fertilizasyon oranı n (%)	%0,64±%0,28
Transfer edilen embriyo sayısı (n)	1,35±0,48
Embriyo transfer günü n (%)	
2. gün	141 (%69,5)
3. gün	40 (%19,7)
5. gün	22 (%10,8)
Gebelik oranı n (%)	64 (%31,5)
Klinik gebelik oranı n (%)	50 (%24,8)
Devam eden gebelik n (%)	39 (%19,2)
Canlı doğum oranı n (%)	39 (%19,2)

Değişkenler ortalama±SS, n (%) veya medyan [min-maks] şeklinde gösterilmiştir.
FSH: Folikül uyarıcı hormon; LH: Lüteinizan hormon;
hCG: İnsan koryonik gonadotropin; MII: Metafaz II.

Canlı doğum oranını tahmin etmede hCG günü P/F oranı için yapılan alıcı işlem karakteristikleri [Receiver Operating Characteristic (ROC)] eğrisi analizine göre eğri altında kalan alan [area under curve (AUC)] 0,617 (%95 güven aralığı (GA): 0,522-0,712) olarak saptanmıştır ($p=0,023$) (Şekil 1). Ayrıca, hassaslık (sensitivite) ve özgüllük (spesifisite) değerlerinin toplamını maksimize eden en dengeli P/F kestirim değeri (cut-off) 0,307 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda canlı doğum oranı için P/F sensitivite değeri %97 iken spesifisite değeri ise %24 olarak saptanmıştır.

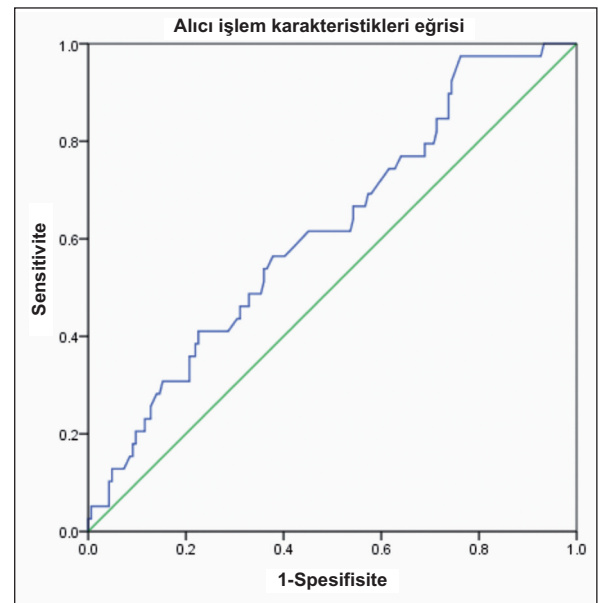
Kestirim değerine göre hastalar iki gruba ayrıldığında, bazal verilerin karşılaştırma sonuçları Tablo 3'te görülmektedir. Kestirim değerinin altındaki hastalarda hCG günü P düzeyi $1,93 \pm 0,46$ ng/mL saptanır iken, üstündeki hastalarda $3,78 \pm 4,09$ ng/mL olarak bulunmuştur ve anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,000$). Kestirim değerinin

altındaki ($P/F \leq 0,307$) hastaların yaşı anlamlı olarak düşük iken BKİ'leri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Kestirim değerinin üzerindeki hastalarda ($P/F > 0,307$) ise düşük over rezervli hastaların sayısı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Hastalar P/F kestirim değerine göre yine iki gruba ayrıldığında; kestirim değerinin altındaki hastalarda ($P/F \leq 0,307$) kullanılan total FSH miktarı anlamlı olarak daha düşük iken ($p < 0,01$), hCG günü ≥ 12 mm ve ≥ 17 mm folikül sayısı, hCG günü endometriyum kalınlığı, hCG günü estradiol düzeyi, total ve metafaz II (MII) oosit sayısı kestirim değerinin üzerindeki ($P/F > 0,307$) hastalara oranla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (tüm karşılaştırmalarda $p < 0,01$) (Tablo 4). Bunun yanı sıra gebelik oranı, klinik gebelik oranı, devam eden gebelik oranı ve canlı doğum oranı kestirim değerinin altındaki hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (tüm karşılaştırmalarda $p < 0,05$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, kontrollü overyan stimülasyon sonrası ICSI ve taze embriyo transferi uygulanan antagonist sikluslarda hCG günü serum P değeri $\geq 1,5$



ŞEKİL 1: Canlı doğum oranını tahmin etmede hCG günü P/F oranı için ROC (receiver operating characteristic) eğrisi.

TABLO 3: Progesteron/folikül oranı kestirim değerinin altında ($\leq 0,307$) ve üstünde ($>0,307$) olan hastaların bazal demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.

Parametre	P/F $\leq 0,307$ (n=163)	P/F $>0,307$ (n=40)	p değeri
Yaş, (yıl)	30,97 \pm 4,42	32,74 \pm 4,55	0,025 ^a
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	24,64 \pm 4,26	23,31 \pm 4,52	0,045 ^b
İnfertilite süresi (yıl)	6,59 \pm 3,95	6,13 \pm 4,27	0,543 ^b
Siklus sayısı (n)	1,42 \pm 0,76	1,58 \pm 0,84	0,160 ^b
Tüp bebek endikasyonu n (%)			
Açıklanamayan	53 (%32,5)	11 (%27,5)	0,54 ^c
Düşük over rezervi	10 (%6,1)	14 (%35,0)	<0,01 ^c
Endometriyoma	1 (%0,6)	-	^d
Hipogonadotropik hipogonadizm	2 (%1,2)	-	^d
Polikistik over sendromu	37 (%22,7)	5 (%12,5)	0,16 ^c
Tubal faktör	12 (%7,4)	4 (%10,0)	0,52 ^c
Erkek faktörü	26 (%16,0)	2 (%5,0)	0,07 ^c
Birden çok neden	22 (%13,5)	4 (%10,0)	0,50 ^c
Bazal antral folikül sayısı, (n)	21,09 \pm 13,17	14,91 \pm 12,83	0,113 ^b
Bazal FSH, (IU/L)	8,46 \pm 3,64	9,63 \pm 4,75	0,089 ^a
Bazal E2, (pg/mL)	39,29 \pm 21,29	45,84 \pm 28,64	0,370 ^b
hCG günü P/F oranı	0,165 \pm 0,564	0,710 \pm 0,708	0,000 ^b
	0,164 (0,073-0,300)	0,442 (0,314-4,100)	
hCG günü P değeri (ng/mL)	1,93 \pm 0,46	3,78 \pm 4,09	0,000 ^b
	1,80 (1,50-3,90)	2,40 (1,50-22,00)	

Değişkenler ortalama \pm SS, n (%) veya medyan (min-maks) şeklinde gösterilmiştir.

a) Bağımsız değişken t-testi (independent samples t-test), **b)** Mann-Whitney U testi, **c)** Z-testi (independent samples proportion test), **d)** Gözlem içerdiği için test uygulanmamıştır. FSH: Folikül uyarıcı hormon; E2: Estradiol; hCG: İnsan koryonik gonadotropin; P/F oranı: Progesteron/folikül oranı; P: Progesteron.

ng/mL olan hastalarda serum P değerinin yine aynı gün transvajinal ultrasonografide ölçülen ≥ 12 mm folikül sayısına oranının (P)/(≥ 12 mm folikül sayısı) (P/F oranı) canlı doğum oranını öngörmedeki yeri araştırılmıştır. Çalışmamızın sonucunda, canlı doğum oranını öngörmeye P/F oranı için ROC eğrisi altında kalan alan 0,617, kestirim değeri 0,307, sensitivite 0,97 ve spesifisite ise 0,24 olarak saptanmıştır.

Bunun yanı sıra, çalışmamızda kestirim değerinin altındaki hastalarda (P/F $\leq 0,307$) kullanılan total FSH miktarı anlamlı olarak daha düşük iken (p<0,01); hCG günü ≥ 12 mm ve ≥ 17 mm folikül sayısı, hCG günü endometriyum kalınlığı, hCG günü estradiol düzeyi, total ve MII oosit sayısı kestirim değerinin üzerindeki (P/F $>0,307$) hastalara oranla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Diğer taraftan gebelik oranı, klinik gebelik oranı, devam eden gebelik oranı ve canlı doğum

oranı kestirim değerinin altındaki hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Bu sonuçlarda her ne kadar çalışmamızda bulunan P/F için kestirim değeri (0,307) özgüllük açısından çok yüksek olmasa da (spesifisite=0,24), bu kestirim değerinin altındaki hastalarda tüp bebek tedavi sonuçları anlamlı olarak daha iyi saptanmıştır. Bu verilerden hCG günü serum P değeri $\geq 1,5$ ng/mL olan hastalarda, P değeri azaldıkça veya ≥ 12 mm folikül sayısı arttıkça gebelik sonuçlarında anlamlı iyileşme olacağı sonucuna varılabilmektedir.

Bilindiği gibi menstrüasyonun foliküler fazında serum P düzeyi düşük olup (<1,5 ng/mL), LH hormonu tetiklenmesinden yaklaşık 24 saat sonra artmaya başlamaktadır.¹⁰ Tüp bebek tedavisi sırasında çok sayıda yumurta oluşumu için yüksek düzeyde gonadotropin uygulanması suprafizyolojik serum hormon düzeyi oluşturmakta olup, bu da P hormonunun beklenenden erken ve normalden

TABLO 4: Progesteron/folikül oranı kestirim değerinin altında ($\leq 0,307$) ve üstünde ($>0,307$) olan hastaların kontrollü overyan stimülasyon ve gebelik sonuçlarının karşılaştırılması.

Parametre	P/F $\leq 0,307$ (n= 163)	P/F $>0,307$ (n= 40)	P-değeri	RR (%95 GA)
Stimülasyon süresi (gün)	9,25±1,93	9,25±2,57	0,741 ^b	
Total FSH (IU)	2748,08±1318,20	3544,69±1547,34	<0,01 ^b	
Total LH (IU)	598,93±956,61	633,13±1356,13	0,64 ^b	
hCG günü ≥ 12 mm folikül, n	12,82±4,26	6,38±4,40	<0,01 ^a	
hCG günü ≥ 17 mm folikül, n	5,62±3,21	4,23±3,63	<0,01 ^b	
hCG günü endometriyum kalınlığı, (mm)	10,52±2,27	9,43±1,76	<0,01 ^a	
hCG günü estradiol, (pg/mL)	3633,82±1866,71	2359,40±2144,70	<0,01 ^a	
Total oosit sayısı, (n)	14,14±6,65	9,93±10,32	<0,01 ^b	
MII oosit sayısı, (n)	11,46±5,97	7,58±8,67	<0,01 ^b	
Fertilizasyon oranı, n (%)	0,65±0,28	0,62±0,31	0,63 ^b	
Transfer edilen embriyo sayısı, (n)	1,37±0,48	1,28±0,45	0,27 ^b	
Embriyo transfer günü, n (%)				
2. gün	105 (%64,4)	36 (%90,0)	0,01 ^c	
3. gün	37 (%22,7)	3 (%7,5)	0,04 ^c	
5. gün	21 (%12,9)	1 (%2,5)	0,07 ^c	
Gebelik oranı, n (%)	57 (%35,0)	7 (%17,5)	0,04 ^c	0,39 (0,16-0,95)
Klinik gebelik oranı, n (%)	46 (%28,4)	4 (%10,0)	0,02 ^c	0,28 (0,09-0,83)
Devam eden gebelik, n (%)	38 (%23,3)	1 (%2,5)	0,03 ^c	0,08 (0,10-0,63)
Canlı doğum oranı, n (%)	38 (%23,3)	1 (%2,5)	0,03 ^c	0,08 (0,10-0,63)

Değişkenler ortalama±SS veya n (%) şeklinde gösterilmiştir.

a) Bağımsız değişken t-testi (independent samples t-test), b) Mann-Whitney U testi, c) Z-testi (independent samples proportion test).

FSH: Folikül uyarıcı hormon; LH: Lüteinizan hormon; hCG: İnsan koryonik gonadotropin; MII: Metafaz II.

yüksek düzeylerde üretilmesine neden olmaktadır.¹¹ Bu konudaki ilk yayının geçmişi 1991 yılına kadar dayanmaktadır.² Daha sonraki yayınlarda da görüleceği gibi, tüp bebek tedavisi sırasında geç foliküler P yükselmesinin insidansı çalışmalar arasında özellikle alınan P kestirim değerinin değişik olması nedeni ile geniş farklılık göstermektedir (%2-35).^{12,13} Tüp bebek tedavisinde ideal olarak yaklaşık 15 oosit elde etmek için uygulanan kontrollü overyan stimülasyon sırasında, hCG günü artan serum P seviyeleri endometriyal reseptivite ve implantasyonu sonuç olarak da gebelik oranlarını etkilemektedir.^{14,15} Yapılan son bir çalışmada, prematür P yükselmesinin embriyo kalitesini olumsuz etkileyerek, kötü gebelik sonuçlarına neden olabileceği de ortaya konmuştur.¹⁶

Venetis ve ark.nın, yaklaşık 60.000 agonist tüp bebek siklusunu içeren sistematik derleme ve

meta-analiz sonuçlarına göre, hCG günü P yükselmesi anlamlı olarak kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili bulunmuştur.¹³ Benzer şekilde, aynı grup tarafından antagonist sikluslarda yapılan ve 5 çalışmayı içeren (585 hasta) sistematik derleme ve meta-analizde; hCG günü P'si yükselen hastaların İVF sonucu klinik gebelik oranlarının anlamlı olarak düştüğü gösterilmiştir.¹⁷ Ayrıca, bu alanda yapılan diğer iki çalışmada da yine tüp bebek sikluslarında prematür P yükselmesinin özellikle endometriyal reseptiviteyi bozarak gebelik sonuçlarını negatif yönde etkileyeceği öne sürülmüştür.^{18,19}

Geç foliküler fazda prematür P yükselmesini tetikleyen temel faktörler arasında kullanılan gonadotropinin dozu, serum hCG günü estradiol düzeyi ve elde edilen oosit sayısı daha önceki tüp bebek sikluslarında prematür P yükselmesinin görülmesi sayılabilmektedir.^{7,9,14,20,21} hCG günü foli-

kül sayısının prematür P yükselmesi üzerine etkisini araştıran, Kyrou ve ark.nın 207 tüp bebek antagonist siklusunda yaptığı bir çalışmada, hCG günü P seviyesi $>1,5$ ng/mL olan hastalarda hCG günü ≥ 11 mm folikül sayısının anlamlı olarak yüksek olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca araştırmacılar, ROC eğrisi analizinde yüksek P seviyesini saptamak için folikül sayısı kestirim değerini 9,5 (AUC 0,590, sensitivite %64,4 ve spesifite %51,2) olarak saptamışlardır.¹⁵

Buna dayanarak, çalışmamızda olduğu gibi hCG günü serum P değerinin, aynı gündeki folikül sayısına oranının İVF sonuçlarına etkisini araştıran literatürde sadece iki çalışma mevcuttur.

Birinci çalışmada Shufaro ve ark., hCG günü P düzeyi >10 nmol/L olan 8.649 agonist ve antagonist siklustan oluşan hasta grubunda, $P/\geq 14$ mm folikül sayısı oranının taze embriyo transferi uygulanan tüp bebek sonuçlarını öngörmedeki yerini araştırmışlardır. Araştırmacılar, P/F oranı için AUC'yi 0,58 olarak saptamışlar ve her bir folikülden üretilen P düzeyini yansıtan P/F oranının, serum P düzeyinden farklı olarak, devam eden gebelik sonuçlarıyla ters fakat lineer bir korelasyonu olduğunu ortaya koymuşlardır.²²

Bu konuda yapılan ikinci çalışmada ise Roque ve ark., hCG günü serum P düzeyinin aynı gün ölçülen ≥ 14 mm folikül sayısına oranının tüp bebek tedavisi sonuçlarını öngörmedeki önemini araştırmışlardır.⁸ Araştırmaya, hCG günü serum P seviyesi $<1,5$ ng/mL olan 337 antagonist siklus hastası dâhil edilmiştir. Yapılan ROC analizinde, AUC 0,756 (%95 GA: 0,704-0,807) için kestirim değeri 0,075 olarak bulunmuş ve sonuç olarak P/F oranının tüp bebek tedavisinde gebelik sonuçlarını tahmin etmede önemli bir test olduğu ortaya konmuştur. Çalışmaya sadece hCG günü serum P seviyesi $<1,5$ ng/mL olan hastaların dâhil edilmesi, bir başka deyişle P elevasyonu gerçekleşmiş siklusların dışlanmış olması, endometriyal reseptivitenin zarar görme ihtimalinin daha yüksek ve araştırma konusunun tam da merkezinde olan grubun çalışmadan dışlanmış olduğu anlamına gelmektedir. Bu kısıtlama çalışmanın zayıf yanı olarak öne çıkmaktadır.

Çalışmamızda P/F oranının tüp bebek tedavi sonuçlarını öngörmedeki rolünü araştırmak açısından daha önceki iki çalışmadan sonraki üçüncü araştırmadır.^{8,22} Farklı olarak, çalışmamıza sadece GnRH antagonist protokolü uygulanan ICSI siklusları dâhil edilmiştir. Her zaman oosit aspire edildiği dahi söylenemeyen 14 ila 17 mm çaplı foliküllerin toplam overyan P sekresyonuna katkısı olduğu bilinmektedir.²² Bu sebeple folikül sayısı için eşik değeri 14 mm olan diğer çalışmalardan yine farklı olarak, OPU günü aspire edilen 14 mm veya üzeri çapa ulaşacağı tahmin edilen folikülleri kapsamı için hCG günü 12 mm üzeri olan foliküller çalışmamızdaki P/F oranının paydası olarak kullanılmıştır. Çalışmamızda P/F oranı için, AUC 0,617 ve kestirim değeri 0,307 olarak saptanmış olup, gebelik sonuçlarını öngörmede diğer çalışmalardan daha zayıf görünmektedir. hCG günü serum P seviyesi $\geq 1,5$ ng/mL ve aynı gün ≥ 12 mm foliküllerin alınması AUC değerinin daha düşük olmasına sebep olmuş olabilmektedir. Ayrıca Roque ve ark., sadece 3. gün embriyo transferi yapılan hastaları çalışmaya dâhil ederken, çalışmamızda 2, 3 ve 5. günlerde transfer edilen hastaların tümü araştırmaya dâhil edilmiştir. Ama yine de çalışmamızda gebelik sonuçları açısından bakıldığında, 0,307 kestirim değerinin altında kalan hastalarda klinik ve devam eden gebelik ve canlı doğum oranları, daha önceki iki çalışmada olduğu gibi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.^{8,22} Özellikle $P/F > 0,307$ olan 40 siklusta sadece bir canlı doğum izlenmiş olması dikkat çekmektedir. P/F oranını bu değerin üzerinde gelen sikluslardan elde edilen embriyoların dondurma sikluslarına gitmesi, bu sonuçlar doğrultusunda mantıklı gözükmektedir.

Çalışmamızın limitasyonlarından biri, sadece hCG günü serum P değeri $\geq 1,5$ ng/mL olan ve nadir görülen hastaların alınması, çalışmaya dâhil edilen siklus sayısının az olmasına neden olmuştur. Siklus sayısının görece azlığı nedeni ile hastaları overyan yanıt seviyelerine göre ayırıp, folikül başına düşen P seviyeleri için ayrı eşik değerleri saptamak mümkün olmamıştır. Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması diğer bir limitasyondur. Ayrıca çalışmamızda, AUC (0,617) değerinin, 0,5-1 aralı-

ğında 0,5 değerine yakın olması, P/F oranının gebeliği öngörmede çok iyi bir test aracı olmadığının bir göstergesi olabilmektedir. Diğer taraftan, sensitivite 0,97 olması her ne kadar testin duyarlılığının yüksek olduğunu gösterebilir. Yine de elimizdeki veriyle P/F oranı için antagonist siklularda hCG günü serum P değeri $\geq 1,5$ ng/mL olan hastalarda, tüp bebek tedavisi sonrası gebeliği öngörmede en iyi sonucu veren kestirim değeri 0,307 olarak saptanmıştır. Çünkü çalışmamızda P/F kestirim değeri $\leq 0,307$ olan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak gebelik sonuçlarının daha iyi olduğu görülmektedir.

SONUÇ

hCG günü serum P seviyesi $\geq 1,5$ ng/mL olan, taze embriyo transferi yapılan ve antagonist siklus uy-

gulanan tüp bebek hastalarında, serum P düzeyinin aynı gün ölçülen ≥ 12 mm folikül sayısına oranı (P/F) canlı doğum oranını öngörmede önemli bir parametredir. Bu konuda farklı alt grupları da ele alan (agonist siklus, düşük, normal ve yüksek overyan yanıtı hastalar vb.) prospektif ve geniş serili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir

Yazar Katkıları

Veri toplama, Makalenin yazılması; Hakkı Aytaç: Makalenin yazılması ve Makalenin kritik analizi; Ebru Şahin Güleç: Makalenin yazılması; Onur İnce: Veri toplama; Hamdiye Kasa-poğlu, Özgecan Yılmaz, Selviye Halksever Özvatın: Entelektüel katkı; Tuğba Zeyrek: Çalışma dizaynı, makalenin yazılması, Makalenin kritik analizi konularında; Bülent Yılmaz, yazıya katkıda bulunmuşlardır.

KAYNAKLAR

- Tavmergen E, Barut C. [Premature luteinization in GnRH agonist and antagonist IVF cycles]. Celik O, editör. Yardımcı Ureme Teknikleri Temel Klinik ve Embriyolojik Uygulamalar. 1. Baskı. Adana: Nobel Kitabevi; 2011. p.352.
- Schoolcraft W, Sinton E, Schlenker T, Huynh D, Hamilton F, Meldrum DR. Lower pregnancy rate with premature luteinization during pituitary suppression with leuprolide acetate. Fertil Steril 1991;55(3):563-6.
- Silverberg KM, Burns WN, Olive DL, Riehl RM, Schenken RS. Serum progesterone levels predict success of in vitro fertilization/embryo transfer in patients stimulated with leuprolide acetate and human menopausal gonadotropins. J Clin Endocrinol Metab 1991;73(4):797-803.
- Urman B, Alatas C, Aksoy S, Mercan R, Isiklar A, Balaban B. Elevated serum progesterone level on the day of human chorionic gonadotropin administration does not adversely affect implantation rates after intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer. 1999;72(6):975-9.
- Huang CC, Lien YR, Chen HF, Chen MJ, Shieh CJ, Yao YL, et al. The duration of pre-ovulatory serum progesterone elevation before hCG administration affects the outcome of IVF/ICSI cycles. Hum Reprod 2012;27(7):2036-45.
- Griesinger G, Mannaerts B, Andersen CY, Witjes H, Kolibianakis EM, Gordon K. Progesterone elevation does not compromise pregnancy rates in high responders: a pooled analysis of in vitro fertilization patients treated with recombinant follicle-stimulating hormone/gonadotropin-releasing hormone antagonist in six trials. Fertil Steril 2013;100(6):1622-8.e1-3.
- Xu B, Li Z, Zhang H, Jin L, Li Y, Ai J, et al. Serum progesterone level effects on the outcome of in vitro fertilization in patients with different ovarian response: an analysis of more than 10,000 cycles. Fertil Steril 2012;97(6):1321-7.e1-4.
- Roque M, Valle M, Sampaio M, Geber S, Checa MA. Ratio of progesterone-to-number of follicles as a prognostic tool for in vitro fertilization cycles. J Assist Reprod Genet 2015;32(6):951-7.
- Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Jenkins J, et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. Hum Reprod 2010;25(8):2092-100.
- Hoff JD, Quigley ME, Yen SS. Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. J Clin Endocrinol Metab 1983;57(4):792-6.
- Fleming R, Jenkins J. The source and implications of progesterone rise during the follicular phase of assisted reproduction cycles. Reprod Biomed Online 2010;21(4):446-9.
- Papanikolaou EG, Pados G, Grimbizis G, Bili E, Kyriazi L, Polyzos NP, et al. GnRH-agonist versus GnRH-antagonist IVF cycles: is the reproductive outcome affected by the incidence of progesterone elevation on the day of HCG triggering? A randomized prospective study. Hum Reprod 2012;27(6):1822-8.
- Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Tarlatzis BC. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. Hum Reprod Update 2013;19(5):433-57.
- Bosch E, Valencia I, Escudero E, Crespo J, Simón C, Remohí J, et al. Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome. Fertil Steril 2003;80(6):1444-9.

15. Kyrrou D, Al-Azemi M, Papanikolaou EG, Donoso P, Tziomalos K, Devroey P, et al. The relationship of premature progesterone rise with serum estradiol levels and number of follicles in GnRH antagonist/recombinant FSH-stimulated cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;162(2):165-8.
16. Huang B, Ren X, Wu L, Zhu L, Xu B, Li Y, et al. Elevated Progesterone Levels on the Day of Oocyte Maturation May Affect Top Quality Embryo IVF Cycles. *PLoS One* 2016;11(1): e0145895.
17. Kolibianakis EM, Venetis CA, Bontis J, Tarlatzis BC. Significantly lower pregnancy rates in the presence of progesterone elevation in patients treated with GnRH antagonists and gonadotrophins: a systematic review and meta-analysis. *Curr Pharm Biotechnol* 2012;13(3):464-70.
18. Sonigo C, Dray G, Roche C, Cédric-Durnerin I, Hugues JN. Impact of high serum progesterone during the late follicular phase on IVF outcome. *Reprod Biomed Online* 2014;29(2): 177-86.
19. Fatemi HM, Van Vaerenbergh I. Significance of premature progesterone rise in IVF. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015;27(3):242-8.
20. Fatemi HM, Doody K, Griesinger G, Witjes H, Mannaerts B. High ovarian response does not jeopardize ongoing pregnancy rates and increases cumulative pregnancy rates in a GnRH-antagonist protocol. *Hum Reprod* 2013;28(2):442-52.
21. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Lainas GT, Sfountouris IA, Tarlatzis BC, et al. Basal serum progesterone and history of elevated progesterone on the day of hCG administration are significant predictors of late follicular progesterone elevation in GnRH antagonist IVF cycles. *Hum Reprod* 2016;31(8): 1859-65.
22. Shufaro Y, Sapir O, Oron G, Ben Haroush A, Garor R, Pinkas H, et al. Progesterone-to-follicle index is better correlated with in vitro fertilization cycle outcome than blood progesterone level. *Fertil Steril* 2015;103(3):669-74.e3.