

IVF Olgularında Folikül Sıvısı ve Serum Hormon Parametrelerinin Değerlendirilmesi

THE EVALUATION OF FOLLICULAR FLUID AND SERUM HORMON PARAMETERS IN IVF PATIENTS

Serap YALTI*, Birgül GÜRBÜZ*, Cem FIÇICIOĞLU**, Zeynep ÇOLAK***

* Uz.Dr., Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

** Doç.Dr., Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

*** Asis.Dr., Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

Özet

Amaç: Folikül sıvısında hormon seviyelerinin gebelikle ilişkileri ve farklı stimülasyon protokollerinin folikül sıvısındaki hormon seviyeleri üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Reprodüktif Endokrinoloji ve IVF Kliniği, İstanbul.

Materyal ve Metod: Temmuz 2001-Ekim 2001 tarihleri arasında IVF merkezimize başvuran 36 infertil olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm hastalara uzun protokol GnRH-a uygulandı ve hastalar rFSH veya HMG ile indüklendi. 3'ten fazla 18 mm'nin üzerinde folikül oluşumu sağlandıktan sonra, 10000 IU HCG ile ovulasyon uyarıldı. 36 saat sonra, tüm oositler transvajinal olarak toplandı. Oosit aspirasyon günü serum ve folikül sıvısı örneği alındı. Toplanan folikül sıvılarında FSH, LH, E₂, PG (Progesteron), Prolaktin, βhCG, testosteron, serumda FSH, LH, βhCG seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: HMG ve FSH ile tedavi edilenler grubunda serum ve folikül sıvılarında hormon seviyelerinde anlamlı fark bulunmadı. Gebelik olmayan grupta, folikül sıvısında testosteron seviyesi, gebelik olan gruba göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu.

Sonuç: Folikül sıvısının steroid içeriği gebeliği predikte etmede faydalı bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Folikül sıvısı, Steroid, Gonadotropin, İn vitro fertilization

T Klin Jinekoloj Obst 2003, 13:275-280

Summary

Objective: Investigation of the relationship of follicular fluid hormone levels with the pregnancy and the effect of different stimulation protocols on follicular fluid hormone levels.

Institution: Zeynep Kamil Women and Children Training and Research Hospital Reproductive Endocrinology and Infertility-IVF Department.

Material and Method: 36 infertile women administered to our IVF clinic between July 2001- October 2001 were enrolled in this study. All the women received GnRH-a in a long term protocol and rFSH or HMG for ovulation induction. Ovulation was stimulated when there were at least 3 follicles > 18 mm in diameter with 10000 IU HCG. 36 hours later, oocyte pick up was performed under the transvaginal ultrasound guidance. On the day of oocyte aspiration, serum and follicular fluid samples were collected from the patients. FSH, LH, βhCG, E₂, PG (progesterone), prolactin, testosterone levels were measured in follicular fluid and FSH, LH, βhCG levels were measured in serum.

Results: Serum and follicular fluid hormone concentrations were not found different between women treated with HMG or FSH. Follicular fluid testosterone concentrations were found significantly high in pregnant group when compared to non pregnant group.

Conclusion: Follicular fluid hormone concentrations were not useful in the prediction of pregnancy.

Key Words: Follicular fluid, Steroid, Gonadotropin, In vitro fertilization

T Klin J Gynecol Obst 2003, 13:275-280

IVF-ET'de en iyi oositin tanınması için, folikül sıvısında steroid hormon seviyeleri ve çeşitli maddelerin miktarlarıyla ilgili pekçok çalışmalar yapılmıştır. Normal ovuluar bir siklusta, progesteron ve E₂'nin sağlıklı bir folikülün göstergesi olduğu kanıtlanmıştır. Fakat IVF-ET'inde kullanılan hiperstimülasyon sikluslarında folikül sıvısındaki E₂ konsantrasyonu ile oositin kalitesi arasında korelasyonu göstermek mümkün olmamıştır. Bu çalışmalarda ne tek başına steroidler, ne de başka bazı maddelerle değerlendirildiğinde gebeliğin başarılı bir göstergesi olduğu kanıtlanamamıştır (1). Fertilizasyon ve klivaj oranları

artmasına rağmen, çeşitli IVF programlarında, çok sayıda embriyo transferi yapılsa da başarı %15-25 arasında kalmıştır. İn vitro fertilizasyonun başarısının ana göstergesi, fertilize olabilecek ve normal bir gebelik oluşturacak optimal folikülü seçmektir. Folikül sıvısının steroid içeriği pekçok çalışmada, oositin durumunun iyi bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Folikül sıvısındaki gonadotropinlerin oosit matürasyonunda önemli rolü olduğu düşünülmektedir (2).

Bu çalışmada folikül sıvısında gonadotropin, steroid ve prolaktin seviyelerinin gebelikle ilişkileri ve farklı

stimülasyon protokollerinin folikül sıvısındaki hormon seviyeleri üzerine olan etkilerini araştırdık.

Materyal ve Metod

Çalışmaya Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Merkezine Temmuz 2001-Ekim 2001 tarihleri arasında başvuran 26-45 yaşları arasında 36 olgu dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan bütün hastalara uzun protokol GnRH-a (Lucrin enj. Abbott, USA) ve ovulasyon indüksiyon ajanı olarak r FSH (Gonal F 75 IU Serono, Switzerland) veya HMG (Menogon 75 IU Erkim, Türkiye) kullanıldı. Uzun protokol uygulamasına luteal fazın ortasında, 21. gün başlandı. Menstruasyonun 2. günü ölçülen E2 değerinin 50 pg/ml den az olması ve USG de ölçülen endometrium kalınlığının 4mm nin altında olması down regülasyon olarak kabul edildi. Kist oluşumu tespit edilmedi.

USG ve E₂ ile folikül gelişimi takip edilerek üçten fazla, 18 mm üzerinde folikül oluşumu sağlandıktan sonra 10000 IU HCG yapılarak ovulasyon tetiklendi. 36 saat sonra transvaginal ultrason eşliğinde foliküller aspire edildi. Matür oositler ayrıştırılarak, swim-up tekniği ile elde edilen spermiler ile 4-6 saat sonra mikroenjeksiyon işlemine tabi tutuldu. 16-18 saat sonra fertilizasyon değerlendirildi. 48-72 saat sonra da embryo transferi gerçekleştirildi.

Transferin 12.-14. günü β hCG düzeylerine bakılarak gebelik testi yapıldı. Gebelik 12. gün bakılan β hCG seviyelerinde yükselişe saptanmasına karşın, sadece gestasyonel kesenin görüldüğü gebelikler, klinik gebelik kapsamına alındı. İki kez 48 saat arayla alınan β hCG düzeylerinde düşüş saptanrsa biyokimyasal gebelik olarak değerlendirildi.

Ovum pick up günü alınan tam kanlar ve foliküler sıvıları 3500 devirde 10 dakika santrifüj edilerek -20°C'de çalışılana kadar saklandı. Her olgu için, 18 mm nin üzerindeki foliküllerden elde edilen sıvılar, yıkama yapılmadan havuzlanıp çalışıldı. Fertilizasyon görülmeyen olguların folikül sıvıları çalışmaya alınmadı. Serumda FSH, LH, β hCG ve folikül sıvısında FSH, LH, β hCG, E₂, progesteron, prolaktin ve testosteron düzeyleri immüno-metric (Chemiluminicence) yöntemiyle Immulite -One cihazında ölçüldü.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Olguların infertilite nedeni tubal faktör ve açıklanamayan infertilite idi. Vakaların yaş ortalaması 32,33±5,09 olarak saptandı. Çalışmamızda 40 yaş üzerinde yalnızca 1 hasta (45 yaşında), 35-40 yaş arası ise 5 hasta vardı. Bu hastalarda infertilite nedeni tubal faktör olup, bazal FSH değerleri <8 mIU/ml idi.

Olgular (Grup A) HMG (n=7) ve (Grup B) FSH (n=29) kullanılan ve gebelik elde edilen (n=8) edilmeyen (n=28) olarak sınıflandırıldı. HMG grubunda 2 gebelik (%28.6), FSH grubunda 6 gebelik (%20.7) elde edildi. Elde edilen 8 klinik gebelikten 6 gebelik termde doğum ile sonuçlandı. Grup A ve B de ortalama ampul sayıları (38.00±16.12 ve 42.36±15.12), foliküler faz uzunlukları (12.15±2.02 gün ve 12.04±1.73 gün) ve endometrium kalınlıkları (10.33±1.54 mm ve 10.75±1.28 mm) benzer olup, aralarında istatistiksel olarak fark yoktu. Keza Grup A ile B ve gebe kalan ve kalamayan gruplar arasında toplanan oosit sayısı, matür oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı açısından fark bulunmadı. Grup A ve Grup B olgularının folikül sıvılarında β hCG, FSH, LH, E₂, progesteron, prolaktin, testosteron seviyeleri arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1). Grup A ve Grup B de ve gebe kalan ve kalamayan olgularda, oosit toplama günü serum hormon düzeyleri arasında istatistiksel fark yoktu. Ayrıca gebelik elde edilen ve edilmeyen gruplar arasında folikül sıvısında hormon seviyeleri ve E₂/PG ile foliküler/serum β hCG oranları arasında yapılan karşılaştırmada ise sadece foliküler testosteron seviyesi gebelik olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,048) (Tablo 2). Gebe olgularda foliküler E₂/PG oranı ile toplanan oosit sayısı ve matür oosit sayısı arasında pozitif yönde, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyon bulundu (r=0,422; p=0,298).

Tartışma

Hangi oositlerin gebelik oluşturmada daha çok şansı olduğunu tespit etmek için folikül sıvısındaki steroidlerin kullanılmasına yönelik pek çok çalışma yapılmıştır (1). Bazı çalışmalar (3-7) yüksek E₂ veya yüksek progesteron konsantrasyonlarının gebelikle bağlantılı olduğunu göstermesine rağmen bazıları da (6,8) bu korelasyonu göstermemiştir. IVF in başarısının ana belirteci, çok sayıda folikül oluşumu ve fertilizasyon yeteneğine sahip, dolayısıyla normal embriyo oluşturabilecek oositleri elde etmektir. Folikül sıvısındaki steroidler hipofizer gonadotropinlerin kontrolü altındaki teka ve granuloza hücrelerinden salgılanır ve preovuluar oosit ve folikül gelişiminin ana faktörü olan hormonal mikroçevreyi oluşturur (9). Normal ovuluar sikluslarda foliküler E₂ ve progesteronun folikülün matüritesinin bir göstergesi olduğu ispatlanmıştır. Fakat IVF-ET'de kullanılan normal ya da hiperstimülasyon yapılan sikluslarda foliküler total E₂ konsantrasyonu ile

Tablo 1. Grup A ve Grup B'de folikül sıvısında β hCG, FSH, LH, E₂, PG (progesteron), PRL, Testosteron seviyeleri (Oyum Pick up günü)

	Grup A (HMG n=7)	Grup B (FSH n=29)	p
β hCG (mIU/ml)	67,92± 11,21	152,47 ± 120,46	0,327 †
FSH (mIU/ml)	4,17 ± 4,14	3,94 ± 2,71	0,734 †
LH (mIU/ml)	0,81 ± 0,33	1,14 ± 0,80	0,459 †
E ₂ (ng/ml)	188,65 ± 109,41	257,27 ± 204,27	0,675 †
PG (ng/ml)	7280,6 ± 6412,9	7473,2 ± 6641,7	0,889 †
PRL (ng/ml)	34,88 ± 28,63	32,12 ± 33,05	0,764 †
Testosteron (nmol/l)	23,42 ± 25,94	9,98 ± 11,22	0,156 †

† p>0,05 anlamlı değil

Tablo 2. Gebe olan ve olmayan olgularda, folikül sıvısında β hCG, FSH, LH, E₂, PG (progesteron), PRL, E₂/PG, Folikül/serum β hCG, testosteron seviyeleri (Oyum Pick-Up Günü)

	Gebelik yok (n=28)	Gebelik var (n=8)	p
β hCG (mIU/ml)	142,21± 124,95	114,4 ± 54,77	0,939 †
FSH (mIU/ml)	3,87 ± 2,80	4,36 ± 3,69	0,985 †
LH (mIU/ml)	1,13 ± 0,82	0,87 ± 0,32	0,634 †
E ₂ (ng/ml)	245,3 ± 199,2	238,9 ± 167,1	0,879 †
PG (ng/ml)	7476,3 ± 6484,4	7293,5 ± 7036,9	0,761 †
E ₂ /PG x 10 ³	33,03 ± 70,48	89,39 ± 162,41	0,543†
Folikül/serum β hCG	0,54 ± 0,31	0,39 ± 0,17	0,212†
PRL (ng/ml)	35,84 ± 35,22	21,51 ± 10,57	0,458 †
Testosteron (nmol/l)	14,72 ± 13,05	5,17 ± 4,79	0,048 *

* p<0,05 anlamlı † p>0,05 anlamlı değil

oositin matüritesi arasındaki korelasyonu göstermek mümkün olmamıştır. Bu çalışmalar, steroidlerin tek başına ya da diğer maddelerle birlikte oosit matürasyonunun ve gebelik oluşumunun iyi bir göstergesi olduğunu gösterememiştir (1). Andersen'in çalışmasında gebelik oluşan sikluslarda, gebelik oluşmayanlara göre foliküler E₂ önemli ölçüde düşük bulunmuştur. Foliküler progesteron konsantrasyonu ise gebelik oluşumu ile bağlantılı bulunmamıştır (1). Bizim çalışmamızda, foliküler E₂ ve progesteron seviyesi gebelik oluşanlarda daha düşük bulunmuştur. Fakat bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu farklılık farklı stimülasyon rejimlerine bağlı olabilir. Biz süperovulasyon amacıyla HMG ve FSH kullandık. Andersen'in çalışmasında ise HMG ve CC kombine kullanılmıştır (1). Bazı çalışmalarda ise HMG (3,6) veya CC (4,5,7) tek başına kullanılmıştır. Çalışmamızda HMG kullanılan vakalarda FSH kullanılanlara göre OPU günü folikül sıvısında E₂ konsantrasyonu daha düşük bulunmakla birlikte sonuç istatistiksel olarak anlamsızdır. Burada şöyle iki soru ortaya çıkmaktadır: Total foliküler E₂ seviyesi ile gebelik oranının bir rejimden diğer rejime değişmesi mümkün müdür ve total foliküler E₂ konsantrasyonu IVF hastalarında gebeliği predikte etmekte ne ölçüde faydalıdır. Spontan sikluslarda,

mayoz bölünmenin tekrar başlaması sırasında, aromataz aktivitesinin azalması nedeniyle foliküler E₂ konsantrasyonu hızla düşer. Bu sırada progesteron seviyesinin artmasıyla E₂/progesteron oranı düşer ve bu da folikül matüritesinin iyi bir göstergesidir (10). Stimüle sikluslarda bu konudaki bilgiler daha tartışmalıdır. Carson ve ark. (4) sadece klomifen kullanarak yaptıkları çalışmada yüksek E₂/progesteron oranı, gebelik sonucunun iyi bir göstergesi, klomifen ve HMG kullanılan Lobo ve arkadaşlarının ve Bazuray ve arkadaşlarının çalışmalarında (11,12) tersi sonuçlara ulaşılmıştır. Firmin ve ark. çalışmasında gebelik elde edilen olgularda E₂/progesteron < 60 bulunmuştur (13). Andersen'in çalışmasında E₂/progesteron oranı gebelik gelişen folikülleri tespit etmede faydalı bulunmamıştır (14). Bizim çalışmamızda gebe olgularda E₂/progesteron 89, gebe olmayanlarda ise 33 bulunmuştur. Bu sonuçlar farklı stimülasyon rejimleri kullanılması göz ardı edilirse Carson ve arkadaşlarının çalışmaları ile uyum sağlamaktadır. Foliküler progesteron seviyelerinin oosit matüritesini gösterdiğine dair hipotezi destekleyen kanıtlar vardır (10). Tarlatzis ve ark.; Stone ve ark çalışmalarında gebe olan ve olmayan olgularda folikül sıvısında E₂ ve progesteron konsantrasyonlarını farklı bulmamışlardır

(15,16). Franchimont ve ark. çalışmalarında foliküler progesteron konsantrasyonunu gebelik elde edilenlerde önemli ölçüde düşük bulmuşlardır (17). Franchimont ve ark. çalışmalarında gebelik elde edilenlerde E₂/progesteron oranı gebelik elde edilmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur (17). Bizim çalışmamızda gebelik elde edilmeyenlerde hem E₂, hem de progesteron seviyesi daha yüksek bulunmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca E₂/PG oranı gebe olgularda matür oosit sayısı ve toplanan oosit sayısı ile pozitif yönde artan bir korelasyon göstermiştir.

Dışarıdan verilen HCG'nin, doğal siklustaki LH pikini taklit edip, oositin son matürasyonunu sağladığı ifade edilmiştir (18). hCG nin farmakokinetiği üzerine yapılan çalışmalar down regülasyon uygulanan sikluslarda endojen hCG olmadığından daha aydınlatıcı olmuştur (19). IVF programlarında ekzojen hCG folikül matürasyonunun son aşaması için gerekli olan doğal siklustaki LH ortası LH pikini oluşturmak için kullanılmaktadır. Enjeksiyon sonrasında folikül sıvısında tespit edilebilir (20). hCG'nin serumdan foliküler sıvıya geçiş oranı gonadotropin difüzyonunu yansıtabilir. Gonadotropinlerin difüzyonu folikülogenez ve oogeneze önemli bir faktördür (21).

Bazı çalışmacılar tarafından, fertilize olan oositlerin elde edildiği foliküllerde hCG seviyeleri artmış olarak bulunmuştur (22). Bazıları da tersinin doğru olduğunu savunmaktadırlar (2). Nagata ve ark. çalışmasında, ortalama foliküler hCG konsantrasyonu gebelik olan sikluslarda gebelik olmayanlara göre önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (19). Gebelik olan sikluslarda ortalama foliküler hCG konsantrasyonu 156±78 mIU/ml, gebelik oluşmayanlarda ise 108±61 mIU/ml dir (19). Nagata ve ark. çalışmalarında gebelik oluşan sikluslarda, minimum foliküler hCG konsantrasyonunu 62 mIU/ml foliküler hCG/serum hCG oranını (hCG oranı) ise minimum 0.46 olarak bulmuşlardır. Buna göre hCG oranı gonadotropin difüzyonunu göstermektedir ve Nagata'nın çalışmasında IVF-ET sonucunun prognostik göstergesi olarak değerlendirilmiştir (19). Atabekoğlu ve ark. çalışmalarında OPU günü ortalama serum βhCG konsantrasyonunu fertilizasyon başarısızlığı olan grupta önemli ölçüde düşük, foliküler βhCG düzeyini de serum düzeyi ile korele olarak saptamışlardır (20). Bunun nedenini ise preovuluar folikülün yetersiz damarlanması ve geçirgenliğinin azalmış olması şeklinde yorumlamışlardır.

Bizim çalışmamızda, OPU günü serum ve folikül sıvılarındaki βhCG seviyeleri gebe olan ve olmayan olgularda istatistiki anlamlı farklı bulunmamıştır. Buna karşın tüm olgular için yapılan değerlendirmede ise OPU günü elde edilen fol/serum βhCG oranı matür oosit ve embriyo sayısı ile pozitif korele olarak saptanmıştır. βhCG oranı ise gebelik elde edilenlerde 0,39±0,17 olmak üzere gebe olmayanlara göre daha düşük saptanmıştır. Bu bulgu Nagata ve

arkadaşlarının çalışmalarıyla örtüşmemektedir. Çalışmamızda OPU günü serum ve folikül sıvılarında elde edilen βhCG değerleri IVF-ET başarısını predikte etmede yararlı olmamıştır. Foliküler hCG düzeyinin IVF başarısı üzerine etkilerinin anlaşılabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Laufer ve ark. çalışmasında gebelik elde edilen olgularda, foliküler prolaktin seviyesi gebe olmayanlara göre iki kat yüksek olarak bulunmuştur (2). Bizim çalışmamızda foliküler prolaktin gebe olgularda daha düşük bulunmuştur. Fakat bu durum istatistiksel olarak anlamsızdır. Her iki hasta grubunda da OPU günü foliküler FSH, LH düzeylerinde farklılık görülmemiştir.

IVF programlarında farklı protokoller uygulanarak çok sayıda folikül gelişimi olması sağlanır. Bu nedenle, tedavi protokollerindeki değişikliklerin folikül içeriğini nasıl etkilediği ilgi konusu olmuştur. Önceki pek çok çalışmada farklı ovulasyon indüksiyon protokollerinin folikül sıvısının hormonal yapısını değiştirebileceği ve bunun da oosit fertilizasyon ve klivajını etkileyebileceği gösterilmiştir (2,5,17,23). Bizim çalışmamızda da farklı gonadotropin rejimlerinde OPU günü foliküler βhCG, FSH, LH, E₂, progesteron, prolaktin, testosteron seviyelerinde anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak, farklı ovulasyon indüksiyonuna cevap veren folikül sıvısı içeriklerinin değişimlerini gösteren elimizde bilgi olmasına rağmen, klinik sonucu gösterecek herhangi bir intrafoliküler marker bulunmamıştır (15).

Ovulasyon indüksiyonu sırasında FSH ile birlikte LH'nin kullanılması, tekal androjen metabolizmasını değişikliğe uğratmaktadır ve folikül sıvısında daha yüksek testosteron, daha düşük androstenedion seviyelerine neden olmaktadır. Bu androjenik ortam oosit gelişimini, başarılı implantasyonu engeller (24). LH, tekal androjen sentezini stimüle ettiğinden, folikül sıvısında yüksek androjen üretimi, foliküler atreziye neden olur. Bu nedenle saf FSH, oosit matürasyonu için HMG den daha iyi bir foliküler çevre oluşturur (25). Bizim çalışmamızda, HMG grubunda, OPU günü folikül sıvısında elde edilen sıvıdaki testosteron düzeyi istatistiksel olarak anlamsız, ancak bariz yüksek saptandı. Gebe kalamayan olguların aynı gün folikül sıvısında testosteron miktarı gebe kalan olgulara oranla bariz olarak yüksek saptandı (p<0,05). Bu androjenik mikroçevrenin gebelik oluşumuna olan olumsuz etkisini kanıtlamaktadır. Bu çalışma ile diğer çalışmaların sonuçlarını doğru olarak karşılaştırmak iki açıdan zor olabilir. Birincisi, gebelik oluşturan foliküllerin hangileri olduğunu anlamak, birden fazla embriyo transferi yapıldığından zordur. İkincisi, in vitro manipülasyonlardan dolayı gebelik oluşumuyla ilgili farklılıklar olabilir. Bu durumları göz önünde bulundurarak, folikül sıvı steroid içeriğinin IVF sikluslarında gebeliği predikte edebilmesinin literatür bilgilerindeki çelişkiler de göz önüne alındığında sağlıklı olamayacağı sonucuna ulaştık.

KAYNAKLAR

1. Yding Andersen C. Levels of steroid binding proteins and steroids in human preovulatory follicle fluid and serum as predictors of success in in vitro fertilization and embryo transfer treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:1375-81.
2. Laufer N, Botero-Ruiz W, DeCherney AH, Haseltine F, Polan ML, Behrman HR. Gonadotropin and prolactin levels in follicular fluid of human ova successfully fertilized in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:430-4.
3. Subramanian MG, Sacco AG, Moghissi KS. Human follicular fluid prolactin is biologically active and ovum fertilization correlates with estradiol concentration. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1988; 5:129-33.
4. Carson RS, Trounson AO, Findlay JK. Successful fertilization of human oocytes in vitro: concentration of estradiol-17 β , progesterone and androstenedione in the antral fluid of donor follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55:798-800.
5. Fishel SB, Edwards RG, Walters DE. Follicular steroids as a prognosticator of successful fertilization of human oocyte in vitro. *J Endocrinol* 1983; 99:335-44.
6. Botero-Ruiz W, Laufer N, DeCherney AH, Polan ML, Haseltine FP, Behrman HR. The relationship between follicular fluid steroid concentration and successful fertilization of human oocyte in vitro. *Fertil Steril* 1984; 41:820-6.
7. Wramsby H, Kullander S, Liedholm P, Rannevik G, Sundstrom P, Thorell J. The success rate of in vitro fertilization of human oocytes in relation to the concentration of different hormones in follicular fluid and peripheral plasma. *Fertil Steril* 1981; 36:448-54.
8. Rom E, Reich R. Follicular fluid contents as predictors of success of in vitro fertilization –embryo transfer. *Hum Reprod* 1987; 2:505-10.
9. Enien WM, Sahwy S, El, Harris CP, Seif MW, Elstein M. Human chorionic gonadotropin and steroid concentrations in follicular fluid: The relationship to oocyte maturity and fertilization rates in stimulated and natural cycles. *Hum Reprod* 1995; 10:2840-4.
10. Seibel MM, Smith D, Dlugi AM, Levesque L. Periovarian follicular fluid hormone levels in spontaneous human cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:1073-7.
11. Lobo RA, Dizerega GS, Matts RP. Follicular fluid steroid levels in dysmature and mature follicles from spontaneous and hyperstimulated cycles in normal and anovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:81-7.
12. Bazuray R, Rawlins RG, Radwanska E, Henig I, Sachdera S, Tammon I et al. High progesterone /estradiol ratio in follicular fluid at oocyte aspiration for in vitro fertilization as a predictor of pregnancy. *Fertil Steril* 1988; 49:1007-11.
13. Firmin C, Antoine JM, Millot F, Alvarez S, Debray M, Tibi C et al. Comparison of plasma and follicular fluid hormone profiles following stimulation with HMG, with or without LHRH agonists for in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1991; 6:653-8.
14. Yding Andersen C. Characteristics of human follicular fluid associated with successful conception after in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1227-34.
15. Tarlatzis BC, Pazaitou K, Bili H, Bontis J, Papadimas J, Lagos S et al. Growth hormone, estradiol, progesterone and testosterone concentrations in follicular fluid after ovarian stimulation with various regimens for assisted reproduction. *Hum Reprod* 1993; 8:1612-6.
16. Stone BA, Vargyas JM, Marrs PP, Quinn JP, Batzofin HJ, Tan T et al. Levels of steroid and protein hormones in antral fluids of women treated with different combinations of gonadotropins, clomiphene and a gonadotropin releasing hormone analog. *Fertil Steril* 1998; 49:249-57.
17. Franchimont P, Hazeel-Hagelstein M-T, Hazout A, Frydman R, Schatz B, Demerle F. Correlation between follicular fluid content and the results of in vitro fertilization and embryo transfer. I. Sex steroids. *Fertil Steril* 1989; 52:1006-11.
18. Atabekoğlu CS, Berker B, Cengiz B, Evirgen O, Şatroğlu H. Foliküler sıvıya insan koryonik gonadotropin difüzyon oranının oosit matürasyonu ile ilişkisi. *T Klin Jinekoloj Obst* 2002; 12:269-71.
19. Nagata Y, Honjou K, Sonoda M, Sumii Y, Inoue Y, Kawarabayashi T. Pharmacokinetics of exogenous gonadotropin and ovarian response in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999; 72:235-9.
20. Atabekoğlu CS, Cengiz B, Evirgen O, Aytac R, Şatroğlu H. Serum and follicular fluid hormone parameters in IVF cycles with fertilization failure. *Gynecol Obstet Reprod Med* 2001; 7:96-8.
21. Dale B, Elder K. Producing gametes, In: Dale B, Elder K, eds. *In vitro fertilization*: Cambridge University Press 1997:8-18.
22. Jeremy JY, Okonofua FE, Thomas M, Wojdyla J, Smith W, Craft I.L et al. Oocyte maturity and human follicular fluid prostanooids, gonadotropins and prolactin after administration of clomiphene and pergonal. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:402-6.
23. Hartshorne GM. Preovulatory follicular fluid: Relationship to ovarian stimulation protocol, fertilization and sperm penetration in vitro. *Fertil Steril* 1989; 52:998-1005.
24. Polan ML, Daniele A, Russel JB, De Cherney AH. Ovulation induction with human menopausal gonadotropin compared to human urinary follicle stimulating hormone results in a significant shift in follicular fluid androgen levels without discernible differences in granulosa-luteal cell function. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:1284-91.
25. Şatroğlu H, Atabekoğlu CS, Evirgen O, Cengiz B, Vardar G. The influence of different stimulation protocols on follicular fluid hormone parameters, number of aspirated oocytes and number of embryos transferred during IVF cycles. *Gynecol Obstet Reprod Med* 2001; 7:25-7.

Geliş Tarihi: 30.12.2002

Yazışma Adresi: Dr.Serap YALTI
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Reproduktif Endokrinoloji ve IVF Ünitesi
İSTANBUL
serapyalti@yahoo.com