

Antagonist/Agonist İn Vitro Fertilizasyon Sikluslarında Hcg Günü Serum Progesteron Konsantrasyonu ile Oosit Maturasyonu, Embriyo Kalitesi ve İmplantasyon Başarısı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Antagonist/Agonist in Vitro Fertilization Cycles Investigation of The Relationship Between Hcg Day Serum Progesterone Concentration and Oocyte Maturation, Embryo Quality and Implantation Success

Özcan Budak¹, Songül Doğanay², Seda Özküler¹, Nermin Akdemir³,
Nurettin Cengiz¹, A. Serhan Cevrioğlu³

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Sakarya/TÜRKİYE

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Sakarya/TÜRKİYE

³ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Sakarya/TÜRKİYE

Yazışma Adresi / Correspondence:

Özcan Budak

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Sakarya/TÜRKİYE

T: +90 546 895 18 73

E-mail: ozcanbudak@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 19.05.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 22. 08.2021

Orcid:

Özcan Budak <https://orcid.org/0000-0002-2617-3175>

Nermin Akdemir <https://orcid.org/0000-0002-9129-2103>

Songül Doğanay <https://orcid.org/0000-0002-1730-1331>

Nurettin Cengiz <https://orcid.org/0000-0002-2486-5901>

Seda Özküler <https://orcid.org/0000-0001-5585-0289>

A.Serhan Cevrioğlu <https://orcid.org/0000-0002-3810-6519>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):516-522) DOI: 10.31832/smj.939080

Öz

Amaç	Kontrollü overyan hiperstimülasyon (KOH) tedavilerinde, Prematür Lüteinizasyon (PL) ve gebelik sonucunu saptamak için net bir progesteron (P) eşik değeri yoktur. Her kliniğin PL için P eşik değeri belirlenmesi önerilmektedir. Çalışmamızda kliniğimizdeki PL nedeni olan P eşik değerini elde etmeyi amaçladık.
Gereç ve Yöntemler	Tüp bebek merkezimize in vitro fertilizasyon (IVF) tedavisi için gelen 119 çiftimize ait tedavi protokolleri retrospektif olarak değerlendirildi. Human Koryonik Gonadotropini (HCG) günü serum P seviyelerinin 1,2 ng/mL konsantrasyonlarının üzerinde ve altındaki değerlerde olmasının IVF- İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) siklus parametrelerine etkisi incelendi. Parametre kriterleri olarak toplam oosit sayısı, metafaz II (M II) oosit sayısı, fertilize oosit sayısı, transfer günü grade 1 embriyo sayıları ve transfer sonrası saptanan HCG pozitiflikleri incelendi.
Bulgular	Serum P eşik seviyesi 1,2 ng/mL sınır olarak alındığında PL görülme oranı %28,6' dı. Çalışma grubunun genel tedavi çıktıları incelendiğinde agonist (n:42) veya antagonist (n:77) protokolleri arasında, M II oosit sayısı ve endometriyum kalınlığı antagonist grupta agonist gruba kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla; p=0,038; p=0,017). Siklus tipi dahil edilmeden P eşik değeri 1,2 ng/mL olarak kabul edildiğinde bu değer altındaki(n:85) ve üstündeki(n:34) bulunan sikluslar karşılaştırıldı. HCG günü Estradiol (E2) ve P değerleri ile fertilize oosit sayısı, Grade1 embriyo sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar görüldü. (sırasıyla p=0,041; p=0,000; p=0,041 ve p= 0,003).
Sonuç	Serum P eşik değeri 1,2 ng / mL alındığında, bu değer altındaki ve üstündeki P değerlerinde gruplar karşılaştırıldığında, serum P eşik değeri 1,2 ng / mL altında olan grup lehine fertilize oosit sayısı, transfer günü Grade1 embriyo sayıları ile E2 hormon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar görüldü. Bu bulgulara rağmen iki grubun gebelik oranları arasında farklılık bulunamadı. Konu hakkında daha etkin sonuçlara ulaşmak için daha fazla hasta sayısı ile yapılan çalışma verilerine ihtiyaç duyulmaktadır.
Anahtar Kelimeler	Progesteron; Prematür Lüteinizasyon; İn vitro fertilizasyon.

Abstract

Objective	There is no clear progesterone (P) threshold value to detect Premature Luteinization (PL) and pregnancy outcome in controlled ovarian hyperstimulation (COH) treatments. Therefore, clinics are advised to set their P thresholds for PL. Our study aimed to obtain the P threshold value, which is the cause of PL in our clinic.
Materials and Methods	Treatment protocols of 119 couples who came to our assisted reproductive techniques centre for in vitro fertilization (IVF) treatment were evaluated retrospectively. In our study, the effect of serum P levels above and below the 1.2 ng/mL threshold value on the day of Human Chorionic Gonadotropin (HCG) on IVF- Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) cycle parameters were investigated. During the evaluation, the total number of oocytes, the number of metaphase II (M II) oocytes, the number of fertilized oocytes, the number of grade 1 embryos on the day of transfer and the HCG positivity values detected after the transfer were examined.
Results	In the case of serum P threshold value of 1.2 ng/mL, the incidence of PL was 28.6%. When the treatment results of the study group were examined, M II oocyte count and endometrial thickness were found to be statistically significantly higher in the antagonist group in terms of using agonist (n:42) or antagonist (n:77) protocol (respectively; p=0.038; p=0.017). Regardless of the protocol of cycle, patients with a P threshold value (1.2 ng/mL) below (n:85) and above (n:34) were compared. There were statistically significant differences between Estradiol (E2) and P values on the HCG day and the number of fertilized oocytes and Grade1 embryos in this evaluation. (p=0.041; p=0.000; p=0.041 and p= 0.003), respectively.
Conclusion	When the serum P threshold value was taken as 1.2 ng / mL, statistically significant differences were observed between the number of fertilized oocytes, the number of Grade1 embryos on the day of transfer and E2 hormone levels in favour of the patient group below this value. However, found no difference between the two groups in terms of pregnancy rates. Study data with a more significant number of patients are needed to reach more effective results on the subject.
Keywords	Progesterone; Premature Luteinization; In vitro fertilization.

GİRİŞ

İn vitro fertilizasyon (IVF) sikluslarında Gonadotropin Salgılayıcı Hormon (GnRH) agonist veya antagonistleri ile endojen lüteinleştirici hormon (LH) baskılanması sonucu P seviyesi geç folüküler faz aşamasında yükselmeye başlar. KOH'a rağmen çok sayıda araştırmacı PL rapor etmiştir.¹⁻³ PL, folüküler fazın son aşamasında oosit maturasyonu için HCG uygulandığı gün serum P konsantrasyonunun belli bir değerin üzerine çıkması olarak açıklanmaktadır. Kabul edilen sınır bir P düzeyi bulunmadığı için PL görülme durumu %5 ile %30 arasında değişkenlik göstermektedir.⁴⁻⁶ IVF tedavilerinin bu aşamasında P değerlerinin kontrol edilmesi rutin kullanılan bir yöntem olmadığı için, P ile alakalı sınır değerleri net olarak ortaya koyulamamıştır.⁷

Preovulatar folükül büyüklüğü fazla olan, oosit toplama işlemlerinde fazla sayıda oosit elde edilen ve yüksek E2 seviyelerine sahip hastalarda daha başarılı tedavi sonuçları alınmakla beraber aynı grup hastalarda daha yüksek P değerleri gözlenmiştir.⁸ IVF tedavilerinde P ile ilgili negatif bildirimler, özellikle anne yaşının yüksek olduğu, bölünme ve blastosist aşamasındaki kötü, orta ve iyi kaliteli embriyo transferlerinde görülmüştür.^{9,10} Antral folükül sayısı, vücut kitle indeksi (VKİ), bazal folükül stimüle edici hormon (FSH), LH değerleri ve E2 konsantrasyonları gibi belirteçler gebelik elde edilememesi için prediktif birer parametre değildirler.¹¹ Bununla beraber, bazal P konsantrasyonu,¹² erken folüküler P,¹³⁻¹⁵ P maruziyet süresi,¹⁶ bir önceki siklusa P konsantrasyonu yükselmesi,¹⁵ veya stimülasyon için yüksek FSH seviyelerine ihtiyaç duyulan ve daha uzun süre stimülasyon gerektiren durumlarda,¹⁷ P yüksekliği gebelik elde etmek için ön görücü bilgi verebilir.

P seviyesinin yüksekliğinin gebelik oranlarını düşürdüğü görüşü, endometriyum ve embriyo gelişimi arasında bir eş zamanlılık olmadığı fikrine dayandırılmaktadır.⁸ Bu düşünceye karşıt olarak P konsantrasyonunun yükselmesinin oosit veya embriyo kalitesinin üzerine negatif etkilerinin olmadığını gösteren çalışma sonuçları da yayınlanmıştır.¹⁸ Yine P seviyesinin yüksek olduğu taze sikluslarda gebelik

sonuçlarının etkilenmediği, aynı siklusa elde edilen ve dondurma çözme işlemi uygulanmış embriyoların transferlerinde de negatif etki görülmediği bildirilmiştir.^{19,20} P konsantrasyonunun yükselmesinin, fertilizasyon ve embriyo kalitesi üzerine negatif etkileri olduğunu gösteren çalışmalarda son dönemlerde görülmektedir.²¹ Aynı şekilde düşük canlı doğum oranını gösteren birden fazla P eşiği (0,5;1;1,2;1,5 ng/ml) gösterilmiştir.²² Özellikle son dönemlerde P konsantrasyonunun yükselmesinin IVF sikluslarında gebelik ve canlı doğum üzerine etkileri merak konusu olmuş ve bu konuda farklı sonuçlar bulunmuştur. Serum P konsantrasyon seviyesinin canlı doğum oranı üzerindeki etkisini bildiren tüm çalışmalardan elde edilen bilgilere rağmen bir prognoz modeli olarak kullanımı bugüne kadar ortaya konulamamıştır. Çalışmalarda P değerlerinin PL nin siklus başarısına etki etmediği düşünülerek kontrol edilmesinin tedavi protokolüne katkı sağlamadığı düşünülmüştür. Çalışmamızın amacı, IVF merkezimizdeki verilerin geriye dönük olarak değerlendirilip, KOH sikluslarındaki P değerlerinin 1.2 ng/mL konsantrasyonları üzerinde ve altında bulunan olgularda IVF başarılarına etkilerinin değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul 15.12.2019 tarihi ve 404 nolu onayı alınarak yapılmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmamız 01.09.2019 ile 01.12.2019 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi IVF merkezinde KOH siklus tedavisi yapılan hastalarımızın verilerini içermektedir. Çalışmamız P değerinin KOH sikluslarında etkinliğinin tanımlamak üzere retrospektif, gözleme dayanan, tek merkezli kesitsel tipte tanımlayıcı bir çalışmadır. Çalışmamızdaki tüm hastalara, long agonisti veya antagonist protokolü uygulandı. Hastaların stimülasyonu rekombinant FSH (Gonal f, Serono-Merck) veya rekombinant FSH ile beraber ek LH (Menopur, Ferring-Merional-IBSA) ilavesi protokoller uygulanarak gerçekleştirildi. Protokol ve gonadotropin seçimi hastaların özelliklerine göre yapıldı. En az üç olgun 17

mm çapında folikül gözlemlendiğinde tüm vakalarda trigger işlemi için rekombinant HCG (Ovitrelle, Serono-Merck) kullanıldı. Oosit toplama ve ICSI prosedürlerinden sonra, embriyoların transferleri elde edilen embriyoların sayısına ve hasta yaşına göre siklusun 2.-3. veya 5. günlerinde gerçekleştirildi. Luteal faz, serum beta-HCG tespitine kadar 14 gün süreyle eksojen P (Crinone %8 vaginal gel; Serono-Merck) takviyesi ile desteklendi. 14 gün sonra gebelik sonuçları değerlendirilip çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamızda, vakalarımızdaki kadın yaşları, daha önceki deneme sayısı, VKİ demografik özellikleri kaydedildi. Stimülasyon gün sayısı, kullanılan toplam gonadotropin miktarı, HCG günü serum E2 ve P konsantrasyonları, HCG günü endometrial kalınlık, elde edilen toplam oosit sayısı, MII oosit sayısı, fertilize oosit sayısı, fertilizasyon yüzdesi ve gebelik sonuçları karşılaştırıldı. Hormonal analizler hastanemiz biyokimya laboratuvarında, Cobas e-411 (Roche Diagnostics, Basel, İsviçre) kullanılarak gerçekleştirildi. Alt saptama sınırı hassasiyet derecesi 0,05 ng / ml idi ve test içi ve testler arası varyasyon sırasıyla % 2,5-3,3 ve % 3,7-5,3, hata payı..ile gerçekleştirildi. Ayrıca P' nun 1.2 ng/mL değerinin üzerine çıkması PL olarak kabul edilerek, PL oluşan grupla oluşmayan gruplarda tedavide elde edilen sonuçlar karşılaştırıldı ve serum P düzeyinin implantasyon üzerine etkisi incelendi.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS 24.0 paket programı (SPSS Inc. ve Lead Tech. Inc. Chicago. ABD) kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunda Kolmogrov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren numerik verilerde Student t-test, normal dağılmayan numerik verilerde Mann Whitney testi, kategorik verilerde yerine göre ki-kare ya da Fisher Exact test ile yapıldı. Sonuçlar sürekli değişkenlerde ortalama (ort), standart sapma (SS), medyan, 1. ve 3. çeyreklikler (Q1-Q3), kategorik verilerde yüzde (%) ve sayı (n) olarak verildi. Anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 119 çiftin demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Kadın yaş ortalamalarında agonist ve antagonist gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ($p = 0,005$). Total Gonadotropin düzeyleri antagonist ve agonist gruplar arasında yüksek düzeyde anlamlı bulundu ($p = 0,000$). Hastalar infertilite etyolojisi açısından değerlendirildiğinde erkeklerde infertilite nedeni %31,3 oranında erkek faktörü iken, kadınlarda başlıca endikasyon nedeninin %26,9 oranında anovulasyon olduğu bulundu (Tablo 2).

Parametre	Antagonist (n=77)	Agonist (n=42)	p değeri
	Ort±SS Medyan[Q1-Q3]	Ort±SS Medyan [Q1-Q3]	
Kadın yaş @	30[28-34]	33[29-38]	0,005*
BKİ@	23,20[21,15-25,89]	24,03[21,86-28,06]	0,392
Deneme sayısı@	1[1-1]	1[1-2]	0,050
Total gonadotropin#	2111,95±733,07	3669,94±1111,52	0,000*
İnfertilite Etiyolojisi			
İnfertilite nedeni	Antagonist (n=77)	Agonist (n=42)	Toplam (n=119)
Endikasyon Kadın	n (%)	n (%)	n (%)
Anovulasyon @	13 (16,9)	19 (45,2)	32 (26,9)
Açıklanamayan- infertilite @	15 (19,5)	11(26,2)	26 (21,8)
Endometriozis@	14 (10,7)	6 (14,3)	20 (16,8)
Tubal faktör @	11 (14,2)	4 (9,5)	15 (12,6)
PCOS@	14 (18,2)	2 (4,8)	16(13,4)
Endikasyon Erkek	n (%)	n (%)	n (%)
Erkek faktörü@	19 (59,3)	13 (40,6)	32 (31,3)

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Q1: 1. Çeyreklik, Q3: 3. Çeyreklik.
* $p < 0,05$ @:ortanca,medyan #:Mean ± standart sapma ÜYTE: Üremeye Yardımcı Tedavi

Tablo 2. Çalışmaya alınan ÜYTE merkezine gelen çiftlerin embriyolojik ve stimülasyon özellikleri yönünden karşılaştırılması

Parametre	Antagonist (n=77)	Agonist (n=42)	p değeri
	Ort±SS Medyan[Q1-Q3]	Ort±SS Medyan [Q1-Q3]	
Hcg estradiol (pg/mL) @	1712[977-2980]	1291 [804-2219,50]	0,185
Hcg progesteron (ng/mL) @	1,05[0,73-1,36]	1,05[0,73-1,36]	0,187
MII sayısı@	6[3-9]	4[2-7]	0,038*
MI sayısı@	1[0-2]	1[0-2]	0,743
Gv sayısı@	1[0-2]	1[0-2]	0,460
Endometrium kalınlığı (mm) #	10,31±2,28	9,42±1,61	0,017*
Fertilize oosit sayısı@	4[2,50-8]	4[2-5,25]	0,072
oosit_sayısı@	7[4,50-14,00]	6[2-10,25]	0,071
Fertilizasyon oranı@	75[57,50-95]	85[50-100]	0,182
Grade 1@	2[1-5]	2[1-3]	0,110
Et günü@	3[3-5]	3[2-3]	0,002
Stim gün_sayısı @	10[9-10]	10[9-11]	0,515

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, MII: Metafaz II oosit, MI: Metafaz I oosit, GV:germinal vezikül, Q1: 1. Çeyreklik, Q3: 3. Çeyreklik. @:ortanca,medyan #:Mean ± standard sapma *p<0,05. ÜYTE: Üremeye Yardımcı Tedavi

Çalışmaya alınan çiftlerin embriyolojik ve stimülasyon verilerinin karşılaştırılması Tablo 2'de sunulmuştur. Agonist grupta HCG günü P seviyesi, stimülasyon gün sayısı ve fertilizasyon oranı daha yüksekti. Ancak gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu. (p>0.05). Toplanan toplam oosit sayısı, fertilize oosit sayısı, MI oosit sayısı, HCG günü E2 seviyesi transfer günü Grade 1 embriyo sayısı medyan değerleri agonist gruba kıyasla antagonist grupta daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05). MII oosit sayısı ve endometrium kalınlığı antagonist grupta agonist gruba kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu (Sırasıyla; p= 0,038; p=0,017) (Tablo 2).

P eşiği 1,2 ng/mL olarak alındığında stimülasyon ve embriyoloji özellikleri Tablo 3'te sunulmuştur. Tüm popülasyonun %71,4'ünde P düzeyleri 1,2 ng/mL nin altındaydı. Bu eşiğe göre HCG günü E2 düzeyi ile MII ve MI oosit

sayıları, endometrium kalınlığı, fertilize oosit sayısı, toplam oosit sayısı, stimülasyon gün sayısı P<1,2 ng/mL olan grupta yüksek bulundu. P>1,2 ng/mL grubu ile karşılaştırıldığında HCG günü E2 ve P düzeyleri, fertilize oosit sayısı ve grade 1 embriyo açısından gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı farklılık vardı (p<0,05).

Tablo 3. ÜYTE merkezine gelen hastaların progesteron eşliğine göre stimülasyon ve embriyolojik özelliklerinin karşılaştırılması

Parametre	P<1,2 ng/mL (n= 85)	P>1,2 ng/mL (n=34)	p değeri
	Medyan[Q1-Q3]	Medyan[Q1-Q3]	
Hcg estradiol (pg/mL)	1779 [956,50-2980]	1211,50 [736,75-2170]	0,041*
Hcg progesteron (ng/mL)	0,70[0,50-0,91]	1,41[1,25-2,10]	0,000*
MII sayısı	6[3-9]	4[2-6,50]	0,066
MI sayısı	1[0-2]	1[0-2]	0,562
Gv sayısı	1[0-2]	1[0-2]	0,728
Endometrium kalınlığı (mm)	10[8,70-11,35]	9,30[8,65-11,27]	0,975
Fertilize oosit sayısı	4[2,50-8]	3[2-5,25]	0,041*
Oosit_sayısı	7[4,50-12]	6[3,75-10]	0,110
Fertilizasyon oranı	75[57,50-100]	77,50[53,75-100]	0,993
Grade 1	2[1-5]	2[1-2]	0,003*
Et günü	3[3-3]	3[2-5]	0,342
Stim gün_sayısı	10[9-10]	10[9-10]	0,902

MII:Metafaz II MI:MetafazI, GV:Germinal vezikül, Q1: 1. Çeyreklik, Q3: 3. Çeyreklik. P:Progesteron. Stim: Stimülasyon.Et: Embriyo transferi. *p<0,05. ÜYTE: Üremeye Yardımcı Tedavi

P eşliğine göre implantasyon başarı oranlarının gerçekleşme durumu açısından yapılan değerlendirmelerde P düzeyi P<1,2 ng/mL olan toplam 84 kadında 33'ünde, P>1,2 ng/mL olan 34 kadının 11'inde gebelik gerçekleştiği bulundu (Tablo 4). P eşik değerine göre gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklar görülmedi.

Tablo 4. ÜYTE merkezine gelen hastaları progesteron düzeylerine göre gebelik gerçekleşme yüzdeleri

Progesteron (ng/mL)	Gebelik (%)	p değeri
P<1,2 ng/ml	39,3	0,380
P>1,2 ng/mL	32,4	

ÜYTE: Üremeye Yardımcı Tedavi

TARTIŞMA

Çalışmamızda GnRH antagonisti ve agonisti ile KOH yapılan karışık popülasyonda PL insidansını ve bu durumun oosit, embriyo ve implantasyon başarısı üzerine olan etkilerini inceledik. PL için 1,2 ng/ml P konsantrasyonunu eşik değeri olarak kabul ettik. HCG günü P konsantrasyonu 1,2 ng/mL altında saptanan kadınların serum E2 konsantrasyonları, fertilize oosit sayıları ve transfer günü elde edilen grade 1 embriyo sayılarının, HCG günü P konsantrasyonu 1,2 ng/mL üstünde saptanan kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla olduğunu saptadık. Serum P değeri olarak 1.2 ng/ml altında olan grupta, üzerinde olan gruba göre gebelik oranları daha fazla olmakla birlikte (% 39,3 e karşı % 32,4) bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmadı (Tablo 4). Bosh ve arkadaşları P eşik değerini 1,2 ng/ml olarak kabul ettikleri çalışmalarında, PL görülen sikluslarda düşük implantasyon ve klinik gebelik sonuçlarını elde ettiklerini bildirmişlerdir.¹ P eşik değerini 1,2 ng/ml olarak kabul edilen başka bir çalışmada ise PL görülen ve görülmeyen sikluslar arasında gebelik sonuçları arasında herhangi bir farklılık görmediklerini belirtmişlerdir.⁴ Bizde çalışmamızda KOH stimülasyonlarında GnRH agonisti ya da antagonisti kullanılmasının, PL insidansı için anlamlı bir fark oluşturmadığını gözlemledik.

Serum LH konsantrasyonunun belli seviyelerini eşik değeri olarak kabul ederek gerçekleştirilen bir çalışmada PL tespit edilen 164 siklus ile PL gözlenmeyen tubal faktör nedeniyle 143 siklusu inceledikleri retrospektif çalışmada; PL tespit edilen hastaların 129'unda oosit toplama işleminin öne çekilmesinin siklus iptal riskini azaltmada etkin olmadığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada oosit toplama işleminin öne çekildiği hastalarda klinik gebelik ve abortus oranlarının istatistiksel olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir²⁴. Başka bir çalışmada, polikistik over sendromlu (PCOS) hastalara uygulanan antagonist protokollü KOH tedavisinde PL insidansını %23.3 olarak bildirmişlerdir. PL gelişen sikluslarda, PL gelişmemiş sikluslara göre elde edilen oosit sayısı ve döllenmiş oosit oranının daha yüksek

olduğunu, ancak gebelik sonuçlarında anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir.²⁵ Bizim çalışmamızda PL insidansı için eşik değeri P konsantrasyonun 1,2 ng/mL olarak alındığında tüm hasta popülasyonunda %28,6 olarak bulundu. PL için eşik P değerinin farklı alındığı yayınlarda, PL oranı olarak %13 ile 71 arasında değişen değerler literatürde bildirilmiştir.²⁶

Serum P değerinin 1,2 ng/mL üzerine çıktığında PL engellemek için düşük dozlarda HCG uygulanıp, foliküllerin aspire edilmesi ve siklusun bitirilmesi önerilmektedir.²⁶ HCG günü P/E2 oranının over rezervi normal olan ve GnRH agonisti kullanılan hastalarda IVF tedavisi sonucunu öngörmede etkin bir parametre olmadığı bildirilmiştir.²⁷ Otuz PCOS hastasında yapılan GnRH antagonist kullanımında PL gözlenen ve gözlenmeyen hastaların IVF sonuçları karşılaştırılmış. P için eşik değeri 1.3 ng/mL olarak kabul edilmiş ve %28 oranında PL görüldüğü bildirilmiştir. PL lu sikluslarda elde edilen toplam oosit sayısı ve MII oosit sayısının daha yüksek olmasına rağmen elde edilen grade I embriyo sayılarının PL olan ve olmayanlar sikluslar arasında bir fark görülmemiş, gebelik oranlarında istatistiki olarak anlamlı olmamasına rağmen PL gelişmeyen olgularda daha yüksek gebelik oranları gözlenmiştir.²⁸ Yine P eşik değerinin 1.2 ng/mL olarak alındığı bir çalışmada, PL' nun görüldüğü 120 oosit donasyon siklusu ile PL'nun görülmediği 120 oosit donasyon vakası karşılaştırıldığında, PL grubunda elde edilen toplam oosit sayısı ve MII oosit sayısının daha fazla olduğu fakat fertilizasyon oranları ve embriyo kaliteleri arasında bir fark görülmediği bildirilmiştir.²⁹ Bosch ve ark. Antagonist protokolü uyguladıkları 81 IVF hastasında PL eşik değerini 1.2 ng/mL aldıklarında, PL görülme oranını %38.3 olarak bildirmişlerdir. PL gelişen sikluslarının gebelik ve implantasyon oranlarının, PL gelişmeyen siklus oranlarından anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmalara karşı olarak, farklı P değerlerini PL için eşik değeri olarak kabul eden 133 agonist protokol uygulanan KOH sikluslarında, PL durumuna göre P değerlerinin altında ve üstünde kalan vakaların gebelik oranları arasında farklılık

bildirilmemiştir². Yine IVF tedavisi alan agonist protokol uygulanan 171 hastada 1.1 ng/mL eşik değeri olarak alınmış ve PL insidansını %13.4 olarak bildirmişlerdir. Bu vakalarda IVF sonuçlarında kötü cevap alınmamıştır.⁴ Bizde P eşik değerini 1,2 ng/mL olarak kabul ettiğimizde, implantasyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık fakat fertilizasyon oranları ve transfer günü grade 1 embriyolar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar bulduk.

Literatürde PL için P eşik değerleri itilafı bir konu olmaya devam etmektedir. PL için P değerini 1 ng/mL ve 1.5 ng/mL olarak ayrı ayrı değerlendiren bir çalışmada, 1 ng/mL üstündeki değerlerde gebelik elde ettiklerini fakat 1.5 ng/mL üstündeki değerlerde gebelik gözlenmediğini bildirmişlerdir.³⁰ Antagonist protokolle tedavi edilen KOH sikluslarının yer aldığı bir çalışmada siklus süresince serum P konsantrasyonlarının 1.5 ng/mL ve üzerindeki değerlerde de benzer şekilde gebelik elde edilemediği bildirilmiştir.³¹ Genel olarak PL için HCG gününde P konsantrasyonlarının 0.4 ile 2 ng/mL arasında başarılı sonuçlar alındığını bu değerler üzerinde ise PL için yüksek P varlığı olarak tanımlayan çalışmalarda bildirilmiştir.³² Buna benzer çok sayıda çalışmadan bahsetmek mümkün olmakla beraber son dönemlerde yapılan bir çalışmada günümüze kadar yapılan çalışmaların aksine, tedavi protokollerindeki trigger günü ve bir gün öncesindeki serum P konsantrasyonlarının 0.9 ng/mL olan blastosist embriyo transferlerinde gebeliğin öngörülme olasılığının belirleyiciliğini ortaya koyduğunu bildirmişlerdir.³³ Bu çalışmanın sonuçları dikkat çekici olsada, çalışmada beşinci gün embriyoları için pozitif sonuçlar elde edilmiştir ve bu çalışmadaki hasta sayıları kesin bir yargı oluşturabilmek için yeterli gözükmemektedir. Ayrıca çalışmaya göre bölünme aşamasındaki embriyolar için hala serum P eşik değeri tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir.

PL için halen kabul edilen kesin bir P sınır değeri rutin tedavilerde yerini almamıştır. Aynı şekilde PL'nun IVF sonuçlarına menfi yönde etki ettiğini gösteren bulgular da

kesinlik kazanmamıştır. Biz çalışmamızda P değeri 1.2 ng/mL altında olan sikluslarımızda PL insidansının düştüğünü ve bu değer üstünde P konsantrasyonlarda az sayıda olmasına rağmen hastalarımızda implantasyon elde ettik. Bu sonuçlarla beraber PL görülen sikluslarda fertilize oosit sayısı ve elde edilen grade 1 embriyo sayısının azaldığını da gözledik. İstatistiksel olarak implantasyon başarıları arasında P eşik değerinin altında ve üstündeki sikluslarda istatistiksel olarak anlamlı farklar göremesekte, PL görülen sikluslarda IVF sonuçlarının daha başarısız olduğunu gördük. Bu durumun implantasyon başarısında etkili olacağını düşünmekteyiz. Bundan dolayı P eşik değerine göre PL saptanan olgularda, ET'nin sonraki siklusa ertelenmesinin gebelik kaybını önlemede faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Etik Kurul Onamı

**Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul
15.12.2019 tarihi ve 404 nolu onayı alınarak yapılmıştır.**

Kaynaklar

1. Bosch E, Valencia A., Escudero E., Crespo J, Simo'n C, Remohi J, et al. Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome. *Fertility and sterility* 2003;VOL. 80.
2. Hofmann GE, Bentzien F, Bergh PA, Premature luteinization in controlled ovarian hyperstimulation has no adverse effect on oocyte and embryo quality. *Fertility and Sterility* 1993;60(4):675-679.
3. Legro RSS, Paulson RJ, Stanczyk FZ., Sauer MV. Premature luteinization as detected by elevated serum progesterone is associated with a higher pregnancy rate in donor oocyte in-vitro fertilization. *Human Reproduction* 1993;vol.8:1506-1511.
4. Ubaldi F., Wisanto A., Joris H., Schiettecatte J., Derde MP, Borkham E et al. Oocyte and embryo quality as well as pregnancy rate in intracytoplasmic sperm injection are not affected by high follicular phase serum progesterone. *Human Reproduction* 1995;vol. 10 .3091-3096.
5. Fanchin R, Ziegler D, Taieb J, Hazout A, Frydman R. Premature elevation of plasma progesterone alters pregnancy rates of in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertility and Sterility* 1993;59(5):1090-1094.
6. Givens CR, Schriock ED, Dandekar PV, Martin MC. Elevated serum progesterone levels on the day of human chorionic gonadotropin administration do not predict outcome in assisted reproduction cycles. *Fertility and Sterility* 1994;62(5):1011-1017.
7. Patton PE, Lim JY, Hickok LR, Kettel LM, Larson JM, Pau KY. Precision of progesterone measurements with the use of automated immunoassay analyzers and the impact on clinical decisions for in vitro fertilization *Fertil Steril* 2014;101(6):1629-1636.
8. Bourgain C., Ubaldi F., Tavaniotou A., Smitz J, Andre C., Steirteghem V, et al. Endometrial hormone receptors and proliferation index in the periovulatory phase of stimulated embryo transfer cycles in comparison with natural cycles and relation to clinical pregnancy outcome. *Fertility And Sterility* 2002;VOL. 78, NO. 2.
9. Alan L. Schmeier TF, Janis F, Corrine K., Judith A., GERALYN M. et al. Dynamic Changes in the Intrafollicular Inhibin/Activin/ Follistatin Axis during Human Follicular Development: Relationship to Circulating Hormone Concentrations*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000;Vol. 85.,
10. Kyrrou D, Al-Azemi M, Papanikolaou EG.. 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):165-168.
11. Park JH, Jee BC, Kim SH. Factors influencing serum progesterone level on triggering day in stimulated in vitro fertilization cycles. *Clin Exp Reprod Med* 2015;42(2):67-71.
12. Papaleo E, Corti L, Vanni VS.. Basal progesterone level as the main determinant of progesterone elevation on the day of hCG triggering in controlled ovarian stimulation cycles. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290(1):169-176.
13. Erdem M, Mutlu MF, Erdem A, Mutlu I, Guler I, Oktm M. The predictive value of early follicular progesterone on preovulatory progesterone rise in IVF cycles with GnRH antagonist protocol. *Fertility and Sterility* 2015;104(3).
14. Hamdine O, Macklon NS, Eijkemans MJ.. Elevated early follicular progesterone levels and in vitro fertilization outcomes: a prospective intervention study and meta-analysis. *Fertil Steril* 2014;102(2):448-454 e441.
15. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK. 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):1859-1865.
16. Kyrrou D, Kolibianakis EM, Fatemi HM.. High exposure to progesterone between the end of menstruation and the day of triggering final oocyte maturation is associated with a decreased probability of pregnancy in patients treated by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection *Fertil Steril* 2011;96(4):884-888.
17. Hugues JN, Masse-Laroche E, Reboul-Marty J, Boiko O, Meynant C, Cedrin-Durnerin I. Impact of endogenous luteinizing hormone serum levels on progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotropin administration. *Fertil Steril* 2011;96(3):600-604.
18. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C, Thomas S. Embryo cryopreservation rescues cycles with premature luteinization. *Fertil Steril* 2010;93(2):636-641.
19. Healy MW, Patounakis G, Connell MT. Does a frozen embryo transfer ameliorate the effect of elevated progesterone seen in fresh transfer cycles? *Fertil Steril* 2016;105(1):93-99 e91.
20. Yang S, Pang T, Li R. The individualized choice of embryo transfer timing for patients with elevated serum progesterone level on the HCG day in IVF/ICSI cycles: a prospective randomized clinical study. *Gynecol Endocrinol* 2015;31(5):355-358.
21. Racca A, Santos-Ribeiro S, De Munck N. Impact of late-follicular phase elevated serum progesterone on cumulative live birth rates: is there a deleterious effect on embryo quality? *Hum Reprod* 2018;33(5):860-868.
22. 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):433-457.
23. Smitz J, Ron-El R, Tarlatzis BC. The use of gonadotrophin releasing hormone agonists for in vitro fertilization and other assisted procreation techniques: Experience from three centres. *Human Reproduction* 1992;7(suppl_1):49-66.
24. Choi MH, Cha SH, Park CW.. The effectiveness of earlier oocyte retrieval in the case of a premature luteinizing hormone surge on hCG day in in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Clin Exp Reprod Med* 2013;40(2):90-94.
25. Peng C, Guo Z, Long X, Lu G. Progesterone levels on the hCG day and outcomes in vitro fertilization in women with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet* 2012;29(7):603-607.
26. Elnashar A. Progesterone rise on the day of HCG administration (premature luteinization) in IVF: An overdue update. *J Assist Reprod Genet* 2010;27:149-155.
27. Lai TH, Lee FK, Lin TK. An increased serum progesterone-to-estradiol ratio on the day of human chorionic gonadotropin administration does not have a negative impact on clinical pregnancy rate in women with normal ovarian reserve treated with a long gonadotropin releasing hormone agonist protocol. *Fertil Steril* 2009;92(2):508-514.
28. Segal S, Glatstein I, McShane P, Hotamisligil S, Ezcurra D, Carson R. Premature luteinization and in vitro fertilization outcome in gonadotropin/gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009;91(5):1755-1759.
29. Melo MA, Meseguer M, Garrido N, Bosch E, Pellicer A, Remohi J. The significance of premature luteinization in an oocyte-donation programme. *Hum Reprod* 2006;21(6):1503-1507.
30. Santos-Ribeiro S, Racca A, Roelens C, De Munck N, Mackens S, Drakopoulos P, et al. Evaluating the benefit of measuring serum progesterone prior to the administration of HCG: effect of the duration of late-follicular elevated progesterone following ovarian stimulation on fresh embryo transfer live birth rates. *Reprod BioMed Online* 2019;38:647-54
31. Golbasi H, Ince O, Golbasi C, Ozer M, Demir M, Yilmaz B. Effect of progesterone/estradiol ratio on pregnancy outcome of patients with high trigger-day progesterone levels undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist intracytoplasmic sperm injection cycles: a retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol* 2019;39:157-63.
32. Kaponis A, Chronopoulou E, Decavalas G. The curious case of premature luteinization. *J. Assist. Reprod. Genet* 2018; 35: 1723-1740
33. Merviel P, Bouée S, Jacamon AS, Chabaud JJ, Le Martelot MT, Roche S, et al.. Progesterone levels on the human chorionic gonadotropin trigger day affect the pregnancy rates for embryos transferred at different stages of development in both general and selected IVF/ICSI populations. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021 May 6;21(1):363. doi: 10.1186/s12884-021-03832-3. PMID: 3395788