



## hCG Günü Serum Estradiol ve Progesteron Değerleri, Antagonist Protokollü IVF-ICSI Sikluslarında Tedavi Başarısını Etkiler mi?

Uğur Değer<sup>1</sup>, Yunus Çavuş<sup>1</sup>, Gülcan Okutucu<sup>2</sup>, Nurullah Peker<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Gelişim Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Kadın Hastalıkları ve Doğum, Dicle İlçe Hastanesi, Diyarbakır, Türkiye

<sup>3</sup> Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 06.02.2022; Revizyon: 07.03.2022; Kabul Tarihi: 08.03.2022

### Öz

**Amaç:** GnRH antagonist protokollü IVF-ICSI sikluslarında hCG günü çalışılan serum estradiol ve progesteron değerlerinin tedavi sürecini, implantasyon ve klinik gebelik oranlarını nasıl etkilediğini araştırmak amaçlandı.

**Yöntemler:** İkinci basamak bir merkezde, 2019-2020 yılları arasında kontrollü ovaryan stimülasyon (KOS) sonrası ICSI tedavisi uygulanan IVF-embriyo transferi (ET) siklusu yapılan hastalar retrospektif olarak tarandı. Hastalar, hCG uygulandığı güne ait serum östradiol (E2) seviyesine göre üç gruba ayrıldı: Grup A (<2000pg /ml), Grup B (2000-4000 pg/ml) ve Grup C (>4000 pg/ml). Ayrıca, hCG uygulanan güne ait serum P4 seviyesine göre de <1ng/ml (Grup X) ve ≥1 ng/ml (Grup Y) olarak iki gruba ayrıldı. OPU sonrası elde edilen toplam oosit (immatür (M1)+matür (M2)+ germinal vezikül (GV)) ve M2 oosit sayıları, IVF-ICSI sonrası fertilize oosit (iki pronükleus (2PN)) sayıları, implantasyon ve klinik gebelik oranları açısından gruplar birbiriyle karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışma süresince 171 hasta değerlendirildi. Grup C'deki kadınlarda OPU sonrası aspire edilen follikül sayısı, toplam oosit sayısı, M2 oosit sayısı, IVF-ICSI sonrası elde edilen 2PN sayısı ve freeze embriyo sayısının medyan değerlerinin; Grup B ve Grup A'daki kadınlara göre daha yüksek olduğu bulundu (p<0.001). Grup B'de ise Grup A'daki kadınlara kıyasla bu parametrelere ait değerler yine istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi (p<0.001). Grup Y'deki kadınlarda OPU sonrası aspire edilen follikül sayısı, toplam oosit sayısı, M2 oosit sayısı, IVF-ICSI sonrası elde edilen 2PN sayısı ve freeze embriyo sayısının medyan değerlerinin; Grup X'deki kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (p<0.001).

**Sonuç:** Sonuç olarak, hCG uygulaması sırasında daha yüksek serum E2 seviyelerinin daha fazla sayıda oosit elde edilmesini öngördüğünü ve devam eden gebelik olasılığının da plato E2 değerinde (2000-4000 pg/ml) daha yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Buna karşın, hCG günü yüksek P4 değeri OPU ve ICSI sonuçlarını iyileştirse de devam eden gebelik oranını azaltmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** In-vitro fertilizasyon, estradiol, progesteron, gebelik sonuçları, implantasyon oranı

DOI: 10.5798/dicletip.1086423

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Nurullah Peker, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Dicle University, Faculty of Medicine, Diyarbakır, Turkey, e-mail: dr\_nurullah\_peker@hotmail.com

## Do hCG Day Serum Estradiol and Progesterone Values Affect Treatment Success in IVF-ICSI Cycles with Antagonist Protocol?

### Abstract

**Objective:** It was aimed to investigate how serum estradiol and progesterone values studied on the hCG day affect the treatment process, implantation and clinical pregnancy rates in IVF-ICSI cycles with GnRH antagonist protocol.

**Methods:** Patients who underwent IVF-embryo transfer (ET) cycle after controlled ovarian stimulation (COS) ICSI treatment in a secondary care center between 2019 and 2020 were retrospectively screened. The patients were divided into three groups according to their serum estradiol (E2) level on the day of hCG administration: Group A (<2000pg/ml), Group B (2000-4000 pg/ml) and Group C (>4000 pg/ml). In addition, they were divided into two groups as <1ng/ml (Group X) and ≥1 ng/ml (Group Y) according to the serum P4 level of the day on which hCG was administered. The groups were compared with each other in terms of total oocytes (immature (M1) + mature (M2) + germinal vesicle (GV)) and M2 oocytes obtained after OPU, fertilized oocytes (two pronuclei (2PN)) numbers after IVF-ICSI, implantation and clinical pregnancy rates

**Results:** During the study, 171 patients were evaluated. The median values of the number of follicles aspirated after OPU, the total number of oocytes, the number of M2 oocytes, the number of 2PNs obtained after IVF-ICSI and the number of freeze embryos in women in Group C; It was found to be higher than the women in Group B and Group A (p<0.001). In Group B, the values of these parameters were again found to be statistically significantly higher compared to the women in Group A (p<0.001). The median values of the number of follicles aspirated after OPU, the total number of oocytes, the number of M2 oocytes, the number of 2PNs obtained after IVF-ICSI and the number of freeze embryos in women in Group Y; It was found to be statistically significantly higher than the women in Group X (p<0.001).

**Conclusion:** As a result, we can say that higher serum E2 levels during hCG administration predict more oocytes to be obtained and the probability of continuing pregnancy is higher with a plateau E2 value (2000-4000 pg/ml). On the other hand, although high P4 value on hCG day improves OPU and ICSI results, it decreases the ongoing pregnancy rate.

**Keywords:** In-vitro fertilization, estradiol, progesterone, pregnancy outcomes, implantation rate.

### GİRİŞ

İn-vitro fertilizasyon (IVF) sikluslarında, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) antagonist protokolü hem iyi hem de zayıf over yanıtı olan infertil olgularda kullanılabilir. Ayrıca, hipofizer duyarsızlaşmayı GnRH analoglarına göre daha hızlı sağlamaktadır<sup>1</sup>. Buna rağmen, prematür luteinizasyon (PL) tedavi başarısını düşürebilmektedir<sup>2,3</sup>. Prematür luteinizasyon, insan koryonik gonadotropini (hCG) uygulanan günde serum progesteron (P4) seviyesinin belli bir eşik değerin üzerinde olmasıdır. Pek çok çalışmada bu eşik değer 0,8 ile 2 ng/mL arasında farklılık göstermektedir<sup>4</sup>. Progesteron/estradiol (E2) oranının >1 olması da PL olarak tanımlanabilmektedir. Bu kriter, immatür foliküllerden P4 salgılanması ile çoklu sağlıklı matür foliküllerin fizyolojik P4 salgılanması arasındaki ayrımı yapabilir<sup>5</sup>.

İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yapılan IVF sikluslarında, E2 düzeyinin ölçümü over yanıtını ve ovaryen hiperstimülasyon sendromunun (OHSS) tahmin etmede değerlidir. İnsan koryonik gonadotropini uygulanan güne ait E2 düzeyinin, IVF-ICSI tedavisi üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmaların sonuçları heterojendir. Literatürde estradiolün yüksek değerlerinin endometriyal reseptiviteyi olumsuz etkilediğini bildiren çalışmalar varken, anlamlı bir etki göstermediğini bildiren kaynaklar da mevcuttur<sup>6</sup>. Yüksek E2 seviyesinin embriyo kalitesi üzerinde olumlu bir etkisi olduğu, ancak aşırı yüksek E2 seviyelerinin embriyo kalitesini, implantasyonu ve gebeliği olumsuz etkilediği belirtilmiştir<sup>7,8</sup>.

Günümüzde IVF-ICSI siklusları için hCG uygulamasının yapıldığı gündeki suprafizyolojik P4 ve E2 seviyelerinin tedavi başarısındaki önemi halen belirsizliğini korumaktadır<sup>4,9</sup>. Bu nedenle bu çalışmada,

GnRH antagonist protokollü IVF-ICSI sikluslarında hCG verildiği gündeki serum E2 ve P4 değerlerinin tedavi sürecini, implantasyon ve klinik gebelik oranlarını ne yönde etkilediğini araştırmayı amaçladık.

## YÖNTEMLER

Kliniğimizin üremeye yardımcı tedavi (ÜYT) merkezinde, 2019-2020 yılları arasında kontrollü ovaryan stimülasyon (KOS) sonrası ICSI tedavisi uygulanan 171 IVF-embriyo transferi (ET) siklusu geriye dönük olarak tarandı. Çalışma için etik kurul belgesi alındı (Özel Memorial Şişli Hastanesi-Sayı ve tarih: 007-12.11.2021). Olguların tümünde KOS sağlamak amacıyla GnRH antagonist protokol uygulandı. Siklusun ikinci veya üçüncü günlerinde tedaviye başlandı. Transvaginal ultrasonografi (TV-USG) ile yapılan folikül takiplerinde folikül 17 mm ve üzerinde folikül ve foliküller görülmesini takiben olgulara, 250 mcg rekombinant insan koryonik gonadotropini (r-hCG) subkütan enjeksiyon olarak uygulandı. Hastalar, hCG uygulandığı güne ait serum östradiol (E2) seviyesine göre üç gruba ayrıldı: Grup A (<2000pg /ml), Grup B (2000-4000 pg/ml) ve Grup C (>4000 pg/ml). Hastaların serum E2 konsantrasyonları ticari olarak kemi-immunoassay kiti (ABOTT Arcitec) ile ölçüldü. Ayrıca, hCG uygulanan güne ait serum P4 seviyesine göre de <1ng/ml (Grup X) ve ≥1 ng/ml (Grup Y) olarak iki gruba ayrıldı.

Rekombinant insan koryonik gonadotropini uygulandıktan 34-36 saat sonra oosit toplama işlemi (OPU), TV-USG eşliğinde genel anestezi altında yapıldı. Oositlerin yer aldığı folikül içi sıvı, OPU iğnesi (Cook 1735, 17 G) yardımı ile aspire edilerek 14 ml'lik tüplere (Falcon, BD France) aktarıldı. Petri kabına (Corning 90 ml) dökülen folikül sıvısı içerisindeki oositler, stereomikroskop (Nicon, Japonya) altında seçildi. Seçilen oositlere hiyalüronidaz enzimi eklenmiş ve oositlerin etrafındaki kümülüs hücrelerinden 135-175 mm'lik bir pipet yardımıyla ayırma işlemi gerçekleştirilmiştir.

Kümüls hücrelerinden ayrılan oositler özel bir kültür ortamına aktararak inkübatöre yerleştirildi ve ICSI zamanına kadar saklandı. Oosit toplama işlemi ile elde edilen oositler matürasyon durumlarına göre; germinal vezikül (GV), metafaz I (M1), metafaz II (M2) dönem oosit ve pronükleus (PN) oluşum olarak sınıflandırıldı. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu tedavisine M2 oositler tabi tutuldu.

Erkek partnerden 3-5 günlük cinsel perhizin ardından semen örneği istendi. Numune alındıktan sonra semen sıvısının 30 dakika sürede likefiye olması beklendi. Semen; hacim, viskozite ve pH açısından incelendikten sonra morfolojik olarak değerlendirildi. Işık mikroskopunda 20X büyütmede incelendi ve sperm sayısı ve morfolojisi Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre değerlendirildi (10). Ardından ICSI tedavisi için hazırlandı.

Taze embriyo transferi, OPU'yu takiben 3-6. günler arasında yapıldı. Taze transfer yapılan sikluslar ve transfer edilen embriyo sayısı ile embriyo kriyoprezervasyonu sonrasında yapılan donmuş transfer siklusları da kaydedildi. Hastalara OPU gününden başlayarak, transfer günü de devam edip klinik gebelik elde edilinceye kadar luteal faz desteği verildi. Luteal faz desteği olarak tüm hastalara mikronize progesteron 3x 200 mg intravajinal progesteron uygulandı. Transferden 12 gün sonrasında beta-hCG kan değeri ile olguların gebelik durumu değerlendirildi. Gebelik testi pozitif olan olguların (beta-hCG>30IU/L), 7-10 gün sonra TV-USG ile gestasyonel kese (GS) değerlendirmesi için endometrial kavitesi incelendi. Klinik gebelikler, ET'den 7 hafta sonra TV-USG'de GS ve fetal kalp atımının görülmesi veya abortus materyalinde trofoblastik dokunun dokümantasyonu ile doğrulandı. Ektopik gebelik ayırıcı tanısı yapıldıktan sonra TV-USG'de GS izlenmeyen olgularda, biyokimyasal gebelik geliştiğine kanaat getirildi. Gestasyonel kese gelişmiş gebelik sayısının transfer edilen embriyo sayısına oranı,

implantasyon oranı olarak tanımlandı. Bu tanımlamalar ışığında olgularda hCG günü E2 veya P4 seviyelerine göre; OPU sonrası elde edilen toplam oosit (immatür (M1)+matür (M2)+ germinal vezikül (GV)) ve M2 oosit sayıları, IVF-ICSI sonrası fertilize oosit (iki pronükleus (2PN)) sayıları, implantasyon ve klinik gebelik oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığı araştırıldı. Estradiol düzeyine göre oluşturulan gruplar (Grup A, B ve C) kendi arasında, P4 düzeyine göre oluşturulan gruplar (Grup X ve Y) ise kendi arasında analiz edildi.

Çiftlerin yaşı, infertilite süresi ve etyolojisi, ÜYT öyküsü (başarısız sonuçlanan intrauterin inseminasyon (IUI) ve IVF denemesi), demografik özellikleri; kadın partnerin beden kitle indeksi (BKİ), gravidesi, tedavi öncesi her iki overindeki toplam antral folikül (AF) sayısı, siklusun üçüncü (D3) ve r-hCG günü folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH) değerleri incelendi.

İstatistiksel analiz: Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik veriler sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arası analizinde Kolmogorov-Smirnov Uyum İyiliği Testi ile normallik analizleri yapıldı. Veriler normal dağılıma uymadığı için 3 grup arası analizlerde Kruskal Wallis Testi (aPost hoc:Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U Testi), iki grup arasındaki analizlerde ise Mann Whitney U Testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırmaları Ki-Kare Testi ve Fisher's Exact Test ile yapıldı. Analizler IBM SPSS versiyon 26.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak ele alındı. Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U Testi anlamlılık düzeyi  $p < 0.0016$  olarak belirlendi.

## BULGULAR

Yardımcı üreme tekniği uygulanan toplam 171 kadının medyan yaşı 31 (21-47) yıl iken,

partnerinin medyan yaşı 34 (23-60) yıl ve ortalama evlilik yılları ise 5,68 yıl idi. Hastaların BKİ medyan değeri 24.8 (17.8-35.6) kg/m<sup>2</sup> olarak tespit edildi. Olguların %25,1'inde bir defa başarısız IVF denemesi öyküsü varken, %15,9'unda ise iki veya daha fazla sayıda başarısız deneme öyküsü mevcuttu. Olguların %16,4'ünde bir defa başarısız IUI denemesi öyküsü varken, iki veya daha fazla sayıda deneme öyküsü olanlar olguların %18,1'ini oluşturdu. İn-vitro fertilizasyon gerektiren infertilite nedenlerine bakıldığında; kümülatif olarak en sık görülen nedenin kadın infertilitesi (%40,3) olduğu, nedenler tek başına değerlendirildiğinde ise en sık erkek infertilitesi (azospermi harici diğer anormal spermiyogram parametreleri, varikosel, endokrin sebepler, konjenital sorunlar vd.) sebebiyle IVF-ICSI planladığı görüldü (Tablo 1).

**Tablo 1:** Olguların bazı sosyo-demografik ve klinik özellikleri

|                              | Median (min-max)<br>N, % |
|------------------------------|--------------------------|
| Kadın yaşı (yıl)             | 31 (21-47)               |
| Partner yaşı (yıl)           | 34 (23-60)               |
| Evlilik yılı                 | 5,68 (0,58-22)           |
| Gravida                      | 0 (0-9)                  |
| BKİ (kg/m <sup>2</sup> )     | 24.8 (17.8-35.6)         |
| Başarısız IVF denemesi       |                          |
| 0                            | 101 (%59,1)              |
| 1                            | 43 (%25,1)               |
| 2                            | 14 (%8,2)                |
| $\geq 3$                     | 13 (%7,7)                |
| Başarısız IUI denemesi       |                          |
| 0                            | 107 (%62,6)              |
| 1                            | 28 (%16,4)               |
| 2                            | 26 (%15,2)               |
| $\geq 3$                     | 10 (%5,9)                |
| İnfertilite Etiyolojisi      |                          |
| ▪ Açıklanamayan infertilite  | 21 (%12,3)               |
| ▪ Erkek infertilitesi        | 63 (%36,9)               |
| ▪ Azospermi                  | 9 (%5,3)                 |
| ▪ Diğer nedenler             | 54 (%31,6)               |
| ▪ Kadın infertilitesi        | 69 (%40,3)               |
| ▪ Tubal nedenler             | 21 (%12,3)               |
| ▪ PKOS                       | 18 (%10,5)               |
| ▪ POY                        | 6 (%3,5)                 |
| ▪ Endometrioma               | 4 (%2,3)                 |
| ▪ Diğer nedenler             | 20 (%11,3)               |
| Kadın ve erkek infertilitesi | 15 (%8,8)                |
| PGD                          | 3 (%1,8)                 |
| <b>Toplam</b>                | <b>171 (%100,0)</b>      |

BKİ: Beden kitle indeksi, IVF: İn-vitro fertilizasyon, IUI: İntrauterin inseminasyon, PKOS: Polikistik over sendromu, POY: Prematür ovaryen yetmezlik, PGD: Preimplantasyon genetik tani.

Grup C'deki (E2>4000 pg/ml) kadınlarda OPU sonrası aspire edilen follikül sayısı, toplam oosit sayısı, M2 oosit sayısı, IVF-ICSI sonrası elde edilen 2PN sayısı ve freeze embriyo sayısının medyan değerlerinin; Grup B (E2: 2000-4000 pg/ml) ve Grup A'daki (E2<2000 pg/ml) kadınlara göre daha yüksek olduğu bulundu ( $p<0.001$ ). Grup B'de ise Grup A'daki kadınlara kıyasla bu parametrelere ait değerler yine istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Tedavi sonrası gebelik tespit edilen kadınların; Grup A'da %69.6'sında, Grup B'de %82,1'inde, Grup C'de %66,7'sinde gebeliğin devam ettiği saptanmıştır ( $p=0.419$ ) (Tablo 2).

**Tablo II:** Olgularda hCG günü E2 değerlerine göre grupların karşılaştırılması

| hCG Günü E2                     |                                      |  |                                      |                      |
|---------------------------------|--------------------------------------|--|--------------------------------------|----------------------|
|                                 | Grup A<br>(<2000<br>pg/ml)<br>(n=69) | Grup B<br>(2000-4000<br>pg/ml)<br>(n=78) | Grup C<br>(>4000<br>pg/ml)<br>(n=24) | p                    |
| <b>OPU sırasında;</b>           |                                      |  |                                      |                      |
| • Aspire edilen follikül sayısı | 7 (1-23) <sup>a</sup>                | 16 (2-43) <sup>a</sup>                   | 21 (11-42) <sup>a</sup>              | <0.001 <sup>*a</sup> |
| • M2 oosit sayısı               | 6 (1-20) <sup>a</sup>                | 12 (0-38) <sup>a</sup>                   | 18 (8-36) <sup>a</sup>               | <0.001 <sup>*a</sup> |
| • Toplam oosit sayısı           | 8 (1-22) <sup>a</sup>                | 16 (2-42) <sup>a</sup>                   | 25 (13-42) <sup>a</sup>              | <0.001 <sup>*a</sup> |
| <b>IVF-ICSI sonrası;</b>        |                                      |  |                                      |                      |
| • 2PN sayısı                    | 5 (0-18) <sup>a</sup>                | 11 (0-33) <sup>a</sup>                   | 16 (0-35) <sup>a</sup>               | <0.001 <sup>*a</sup> |
| • Freeze embriyo sayısı         | 2 (0-14) <sup>a</sup>                | 5 (0-21) <sup>a</sup>                    | 9 (2-20) <sup>a</sup>                | <0.001 <sup>*a</sup> |
| <b>Gebeliğin devamı (n,%)</b>   |                                      |  |                                      |                      |
| • Var                           | 16 (69.6)                            | 32 (82.1)                                | 6 (66.7)                             | 0.419 <sup>**</sup>  |
| • Yok                           | 7 (30.4)                             | 7 (17.9)                                 | 3 (33.3)                             |                      |
| <b>Gebelik sayısı (n,%)</b>     |                                      |  |                                      |                      |
| • 1                             | 21 (91.3)                            | 37 (94.9)                                | 9 (90.0)                             | 0.797 <sup>**</sup>  |
| • 2                             | 2 (8.7)                              | 2 (5.1)                                  | 1 (10.0)                             |                      |
| <b>İmplantasyon oranı</b>       | 1 (0.5-1)                            | 1 (0.5-1)                                | 1 (0.5-1)                            | 0.991 <sup>*</sup>   |
| <b>Klinik gebelik oranı</b>     | 1 (0-1)                              | 1 (0-1)                                  | 1 (0-1)                              | 0.943 <sup>*</sup>   |

\* Kruskal Wallis Testi (\*Post hoc:Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testi)  
<sup>a</sup>İkili gruplar arasındaki bütün p değerleri <0.001 olarak bulunmuştur.  
<sup>\*\*</sup> Ki-kare Testi

Grup Y'deki kadınlarda OPU sonrası aspire edilen follikül sayısı, toplam oosit sayısı, M2 oosit sayısı, IVF-ICSI sonrası elde edilen 2PN sayısı ve freeze embriyo sayısının medyan değerlerinin; Grup X'deki kadınlara göre

istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p<0.001$ ). Tedavi sonrası gebelik tespit edilen kadınlardan; Grup X'te olanların %78'inde, Grup Y'de olanların ise %71,4'ünde gebeliğin devam ettiği saptanmıştır ( $p=0.556$ ) (Tablo 3).

**Tablo III:** Olgularda hCG günü P4 değerlerine göre grupların karşılaştırılması

| hCG Günü P4                     |                                  |                              |                     |
|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------|---------------------|
|                                 | Grup X<br><1<br>ng/ml<br>(n=124) | Grup Y<br>≥1 ng/ml<br>(n=47) | p                   |
| <b>OPU Sırasında;</b>           |                                  |                              |                     |
| • Aspire edilen follikül sayısı | 12 (1-43)                        | 18 (2-42)                    | <0.001 <sup>*</sup> |
| • M2 oosit sayısı               | 9 (0-38)                         | 15 (1-36)                    | <0.001 <sup>*</sup> |
| • Toplam oosit sayısı           | 13 (1-42)                        | 20 (1-42)                    | <0.001 <sup>*</sup> |
| <b>IVF-ICSI sonrası;</b>        |                                  |                              |                     |
| • 2 PN sayısı                   | 8 (0-33)                         | 13 (0-35)                    | <0.001 <sup>*</sup> |
| • Freeze embriyo sayısı         | 3 (0-21)                         | 6 (0-18)                     | <0.001 <sup>*</sup> |
| <b>Gebeliğin devamı (n,%)</b>   |                                  |                              |                     |
| • Var                           | 39 (78.0)                        | 15 (71.4)                    | 0.556 <sup>**</sup> |
| • Yok                           | 11 (22.0)                        | 6 (28.6)                     |                     |
| <b>Gebelik sayısı (n,%)</b>     |                                  |                              |                     |
| • 1                             | 47 (94.0)                        | 20 (90.9)                    | 0.638 <sup>**</sup> |
| • 2                             | 3 (6.0)                          | 2 (9.1)                      |                     |
| <b>İmplantasyon oranı</b>       | 1 (0.5-1)                        | 1 (0.5-1)                    | 0.971 <sup>*</sup>  |
| <b>Klinik gebelik oranı</b>     | 1 (0-1)                          | 1 (0-1)                      | 0.585 <sup>*</sup>  |

\* Mann Whitney U Testi  
<sup>\*\*</sup> Fisher's Exact Test

## TARTIŞMA

Oositlerin ve embriyoların sayı ve kalitesi, herhangi bir IVF-ICSI siklusunda başarının önemli belirleyicilerindedir. Bu parametreleri etkileyen faktörlerden olan hCG günü serum E2 ve P4 değerleri ile ilgili yapılan çalışmalara ait literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur<sup>6</sup>. Bu çalışmada, hCG günündeki serum E2 ve P4 seviyeleri ile OPU sonrası aspire edilen follikül sayısı, toplam oosit sayısı, M2 oosit sayısı, IVF-ICSI sonrası elde edilen fertilize oosit ve freeze embriyo sayısı, implantasyon ve klinik gebelik başarısı arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. Tetikleme günü E2 ya da P4 seviyelerine göre oosit ve matür oosit verimini veya tedavi başarısını ön görmede klinik bir araç olup olamayacağı irdelendi.

İnsan koryonik gonadotropini uygulandığı gün, E2 değeri ne kadar yüksekse folikül, oosit ve M2 oosit başına E2 değerinin o kadar daha yüksek olduğunu söylemek mümkündür<sup>6</sup>. Tetikleme günündeki E2 seviyesinin yüksekliğinin, IVF sonuçlarını etkilemediği, iyi ya da kötü etkileri olduğunu belirten pek çok çalışma vardır<sup>9,11,12</sup>. Çalışmamızda, artan E2 değeri ile OPU ve ICSI sonuçlarının daha iyi olduğunu ancak aynı kaniya implantasyon ve klinik gebelik oranları için varılamayacağını söyleyebiliriz. Ancak, E2 değeri 2000-4000 pg/ml olduğunda, gebeliklerin devam etme olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür. Benzer şekilde, Blazar ve ark.<sup>13</sup>, hCG günü serum E2 seviyesinin yaklaşık plato seviyesi olan 2500pg/ml ulaşana kadar yükselmesiyle devam eden klinik gebelik oranlarının arttığını göstermiştir. Ayrıca çalışmamızı destekler nitelikte olarak, OPU sırasında toplanan oosit sayısının artışının her zaman daha yüksek gebelik oranları ile korele olmadığını da belirtmişlerdir.

Yüksek serum P4 değeri, endometrial reseptiviteye zarar vermektedir. Bu olumsuz etkisini endometrial gen ekspresyonu üzerinden sağlamaktadır<sup>14</sup>. Farklı KOS protokollü IVF sikluslarına dair yapılan çalışmalarda, hCG günü serum P4 değeri 1.5 ng/mL'yi aştığında gebelik oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir ve bu durum PL lehine değerlendirilmiştir<sup>3,15</sup>. Çalışmamızda ise, P4 değer eşiği 1 ng/mL alındığında, tüm popülasyonun %27,5'inde PL mevcut olduğu söylenebilir. Progesteron değerinin  $\geq 1$  ng/mL olması halinde OPU ve ICSI sonuçlarının daha iyi olduğu, ancak aynı durumun implantasyon ve klinik gebelik oranları için geçerli olmadığı görülmüştür. Olgularda devam eden gebelik oranı, artan P4 düzeyi ile azalmıştır.

### SONUÇ

Sonuç olarak, hCG uygulaması sırasında daha yüksek serum E2 seviyelerinin daha fazla sayıda oosit elde edilmesini öngördüğünü ve devam eden gebelik olasılığının da plato E2 değerinde

(2000-4000 pg/ml) daha yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Buna karşın, hCG günü yüksek P4 değeri OPU ve ICSI sonuçlarını iyileştirse de devam eden gebelik oranını azaltmaktadır.

Yapılan çalışmalardan çok daha anlamlı sonuçların elde edilebilmesi için hasta sayısının daha yüksek olduğu, M2 oosit sayısı, elde edilen toplam oosit sayısı, ICSI sonrası elde edilmiş olan embriyonun 3. ve 5. gündeki kaliteleri gibi alt parametrelerin de araştırılacağı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Etik Kurul Kararı:** Çalışma için etik kurul belgesi alındı (Sayı ve tarih: 007-12.11.2021).

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

**Declaration of Conflicting Interests:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** No financial support was received.

### KAYNAKLAR

1. Paulson R, Ho J. In vitro fertilization: Overview of clinical issues and questions, topic last updated: Dec 14, 2021. UpToDate Retrieved February 03, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/in-vitro-fertilization-overview-of-clinical-issues-and-questions>.
2. Boyar, H. İ. Kadın infertilitesi ve endokrinolojik hastalıklar. Dicle Tıp Dergisi. 2013; 40(4): 700-703.
3. Bosch E, Valencia I, Escudero E, et al. Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome. Fertility and Sterility. 2003; 80(6): 1444-9.
4. Elnashar AM. Progesterone rise on the day of HCG administration (premature luteinization) in IVF: an overdue update. J Assist Reprod Genet. 2010; 27(4): 149-55.
5. Younis JS, Simon A, Laufer N. Endometrial preparation: lessons from oocyte donation. Fertil Steril. 1996; 66(6): 873-84.

6. Malathi A, Balakrishnan S, B. S L. Correlation between estradiol levels on day of HCG trigger and the number of mature follicles, number of oocytes retrieved, and the number of mature oocytes (M2) after oocyte aspiration in ICSI cycles. *Middle East Fertility Society Journal*. 2021; 26(1): 34.
7. Kyrrou D, Popovic-Todorovic B, Fatemi HM, et al. Does the estradiol level on the day of human chorionic gonadotrophin administration have an impact on pregnancy rates in patients treated with rec-FSH/GnRH antagonist? *Human Reproduction*. 2009; 24(11): 2902-9.
8. Anifandis G, Koutselini E, Louridas K, et al. Estradiol and leptin as conditional prognostic IVF markers. *Reproduction*. 2005; 129(4): 531-4.
9. Kosmas IP, Kolibianakis EM, Devroey P. Association of estradiol levels on the day of hCG administration and pregnancy achievement in IVF: a systematic review. *Human Reproduction*. 2004; 19(11): 2446-53.
10. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics\*†. *Human Reproduction Update*. 2009; 16(3): 231-45.
11. Joo BS, Park SH, An BM, et al. Serum estradiol levels during controlled ovarian hyperstimulation influence the pregnancy outcome of in vitro fertilization in a concentration-dependent manner. *Fertil Steril*. 2010; 93(2): 442-6.
12. Serna J, Cholquevilque JL, Cela V, et al. Estradiol supplementation during the luteal phase of IVF-ICSI patients: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril*. 2008; 90(6): 2190-5.
13. Blazar AS, Hogan JW, Frankfurter D, et al. Serum estradiol positively predicts outcomes in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2004; 81(6): 1707-9.
14. Van Vaerenbergh I, Fatemi HM, Blockeel C, et al. Progesterone rise on HCG day in GnRH antagonist/rFSH stimulated cycles affects endometrial gene expression. *Reprod Biomed Online*. 2011; 22(3): 263-71.
15. Elgndy EA. Progesterone level and progesterone/estradiol ratio on the day of hCG administration: detrimental cutoff levels and new treatment strategy. *Fertil Steril*. 2011; 95(5): 1639-44.