

Normal Ovaryan Fonksiyonu Olan Kadınlarda Yaş Spesifik FSH Seviyelerinin İn Vitro Fertilizasyon-İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu/ Embriyo Transferi Sonuçları Üzerine Etkisi

The Effect of Age Specific FSH Levels on In Vitro Fertilization-Intracytoplasmic Sperm Injection/ Embryo Transfer Outcomes in Women with Normal Ovarian Function

Tuba YAR,^a
Rauf MELEKOĞLU,^b
İbrahim Ferhat ÜRÜNSAK^c

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Adana Kadın Doğum ve
Çocuk Hastalıkları Hastanesi,
Adana

^bKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Malatya

^cKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Adana

Geliş Tarihi/Received: 27.09.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 24.02.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Rauf MELEKOĞLU
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Malatya,
TÜRKİYE/TURKEY
rmelekoğlu@gmail.com

ÖZET Amaç: Normal over fonksiyonuna sahip kadınlarda in vitro fertilizasyon-intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu/embriyo transferi sikluslarında yaş spesifik folikül stimüle edici hormon (FSH) seviyelerinin oosit sayısı, metafaz II (MII) oosit sayısı, fertilizasyon, grade 1 embriyo sayısı ve gebelik oranları üzerine etkisinin saptanması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezinde 01 Ocak 2010-01 Ocak 2014 tarihleri arasında, açıklanamayan infertilite gereğiyle kontrollü ovaryan stimülasyon için rekombinant FSH kullanılıp sonrasında in vitro fertilizasyon-intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu/ embriyo transferi uygulanmış 392 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastalar 33 yaş ve altı, 33-37 yaş ve 38-41 yaş olmak üzere gruplandırılarak, her yaş grubu erken ovaryan yaşlanma ve kontrol grubu olarak iki subgruba ayrıldı. Her yaş grubundaki subgruplar bazal özellikleri ve in vitro fertilizasyon (IVF) sonuçları açısından karşılaştırıldı. **Bulgular:** Genç yaş grubunda kullanılan total gonadotropin dozu, indüksiyon süresi erken over yetmezliği (EOY) olan grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla saptanırken (sırasıyla p=0,004, p=0,048); hCG günü E2 düzeyi, elde edilen oosit sayıları ve elde edilen MII oosit sayısı kontrol grubuna göre daha düşük saptandı (sırasıyla p=0,001, p=0,022, p=0,023). 33-37 yaş aralığındaki hastalarda erken over yetmezliği olan grupta kontrol grubuna göre hCG günü E2 düzeyi, elde edilen oosit sayıları ve elde edilen MII oosit sayısı kontrol grubuna göre daha düşük saptandı (sırasıyla p<0,0001, p=0,027, p=0,040). **Sonuç:** Yaş spesifik FSH'nin kontrollü ovaryan hiperstimülasyon planlanan hastalarda; hastanın yaşı dikkate alarak yorumlanıp, tedavi planlanmasında göz önünde bulundurulması IVF sonuçlarını optimize etmeye katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: Yaş grupları; folikül stimüle edici hormon; in vitro fertilizasyon;
sperm enjeksiyonu, intrasitoplazmik; embriyo transferi

ABSTRACT Objective: The objective of this study is to determine the effect of age specific follicle stimulating hormone (FSH) levels on the number of oocytes, the number of MII oocytes, fertilization, the number of grade 1 embryos and pregnancy rate in women with normal ovarian function for in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection/embryo transfer cycles. **Material and Methods:** In this study 392 patients data were reviewed retrospectively between 01.01.2010 - 01.01.2014 at Çukurova University Faculty of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology Assisted Reproduction Treatment Centre who used recombinant follicle stimulating hormone for controlled ovarian stimulation than performed in vitro fertilization- intracytoplasmic sperm injection/ embryo transfer due to unexplained infertility. Patients were grouped as women of age 33 and lower, 33-37 and 38-41. Each age group were divided into two subgroups; premature ovarian aging and control group. Subgroups in all age groups were compared in terms of baseline characteristics and in vitro fertilization (IVF) results. **Results:** In younger age group the total gonadotropin dose used and the duration of induction were detected statistically significantly higher than premature ovarian aging (POA) patients in control patients. (p=0.004, p=0.048) E2 level at hCG administration day, number of oocytes obtained and the number of MII oocytes were lower than the control group in POA patients (p=0.001, p=0.022, p=0.023 respectively). In the 33-37 age range, in the POA group E2 level at hCG administration day, number of oocytes and the number of MII oocytes retrieved was lower than the control group (p<0.0001, p=0.027, p=0.040 respectively). **Conclusion:** Interperation and consideration of age-specific FSH levels in treatment planning while taking into account the patient's age may contribute to optimize the IVF outcomes in patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation.

Key Words: Age groups; follicle stimulating hormone; fertilization in vitro;
sperm injection, intracytoplasmic; embryo transfer

doi: 10.5336/gynobstet.2015-48053

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2016;26(1):31-7

In vitro fertilizasyon (IVF)'un başarısı, ovaryan fonksiyonun doğru değerlendirilerek kontrollü ovaryan stimülasyon (KOS)'un optimize edilmesine bağlıdır. Ovaryan rezervin değerlendirilmesi için antral folikül sayısı (AFS), antimüllerian hormon (AMH), klomifen "challenge" test ve bazal inhibin B gibi çeşitli testler tanımlanmış olsa da hâlâ over fonksiyonunu değerlendirmede en yaygın kullanılan test, siklusun ikinci veya üçüncü günü bakılan folikül stimüle edici hormon (FSH) ölçümüdür.¹⁻⁴ Fertilité değerlendirmesi ve tedavisi için başvuran bir hastada erken foliküler fazda bakılan bazal FSH ovaryan rezervi yansıtan iyi bir endokrin belirteç olsa da genellikle serum bazal FSH (b-FSH) konsantrasyonu normal sınırları aştığında (>10-12 IU/L) saptanan azalmış ovaryan rezerv (AOR)'in, tanısal parametreleri tartışmalı olarak kalmıştır.⁵ AOR zaman içinde yaşla birlikte ilerleyen ve over fonksiyonlarında varyasyonlar ortaya çıkaran bir süreçtir. Normal ovaryan rezervden tamamıyla dejenere ovaryan rezerv oluşması arasındaki geçiş periyodu erken ovaryan yaşlanma (EOY) olarak adlandırılmaktadır ve bu periyot sırasında kadınlar asemptomatiktir.^{6,7} Fakat EOY olan genç kadınlarda siklusun 2-3. günü bakılan FSH düzeyleri ve AFS'nin her ikisi de normal sınırlardadır. Bu nedenle rutin KOS kullanımı elde edilen oosit sayısında azalma, yüksek siklus iptali oranları ve düşük gebelik oranları gibi istenmeyen sonuçlara neden olabilmektedir. Görülme insidansının yaklaşık %9 civarında olduğu bu fenomen, daha çok nedeni bilinmeyen infertilite vakalarında izlenmektedir.⁸ Normal b-FSH seviyelerine sahip (FSH <10 IU/L) genç yaşta kadınlarda çok düşük ve çok yüksek FSH düzeyleri arasında elde edilen oosit sayısı bakımından anlamlı düzeyde fark vardır.⁹ Normal ovaryan fonksiyona (FSH ≤12 IU/L) sahip KOS uygulanan kadınların klinik sonuçlarını araştıran retrospektif bir çalışmada EOY tanımlanmış ve ovaryan rezervin FSH ve yaşın kombinasyonu ile daha doğru saptandığı ileri sürülmüştür. EOY, serum FSH düzeyinin her yaş grubu için ortalama FSH düzeyinin %95 güven aralığının (GA)'nın üst limitini aşması ile oluşan AOR olarak tanımlanmıştır. EOY olan kadınların normal b-FSH düzeylerine sahip olsalar bile daha az yumurta veya elde edilen embriyo ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.¹⁰

Bu çalışmanın amacı, normal ovaryan fonksiyonu olan kadınlarda in vitro fertilizasyon-intrasi-toplazmik sperm enjeksiyonu/embriyo transferi (IVF-ICSI/ET) sikluslarında yaş spesifik FSH seviyelerinin oosit sayısı, metafaz II (MII) oosit sayısı, fertilizasyon, grade 1 embriyo sayısı ve gebelik oranları üzerine etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya başlamadan önce çalışmanın yapılacağı Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmamızda 01 Ocak 2010-01 Ocak 2014 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezinde açıklanamayan infertilite gerekçesiyle KOS için rekombinant FSH kullanılmış ve sonrasında IVF-ICSI/ET uygulanmış 392 hastanın ilk sikluslarına ait dosyaları retrospektif olarak tarandı.

Çalışmaya Katılma Kriterleri

- 1) Normal ovaryan fonksiyon (adetin üçüncü günü bakılan FSH seviyesinin ≤12 IU/L ve AFS'nin ≥5 olduğu hastalar),
- 2) Yaş ≤41 yıl,
- 3) IVF tedavisinin sadece rekombinant FSH (rFSH) ile gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonist long protokol uygulanarak yapılması,
- 4) Embriyo transferinin otolog oosit kullanılarak taze embriyo ile yapılması.

Dışlama Kriterleri

- 1) Eşlik eden endokrin hastalıkların olmaması [polikistik over sendromu (PCOS), hiperprolaktinemi, hipotiroidi, hipertiroidi, hipogonadotropik hipogonadizm, hipergonadotropik hipogonadizm, adrenal bez hastalıkları],
- 2) Müllerian anomali saptanması,
- 3) Eşlik eden uterin patolojilerin varlığı (myoma uteri, adenomiyozis),
- 4) Pelvik tüberküloz veya ovaryan tümör varlığı.

Hastalar 33 yaş altı, 33-37 yaş ve 38-41 yaş olmak üzere üç gruba ayrıldı. Hastaların yaşları, infertilite süreleri, boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi (BKİ) bilgileri, adet in üçüncü günü FSH, östradiol

(E2), luteinize hormon (LH) seviyeleri, toplam FSH stimülasyon süreleri ve toplam FSH dozları, elde edilen folikül sayıları, human koryonik gonadotropin (hCG) uygulama günündeki E2 seviyeleri, hCG günü bakılan endometriyal kalınlıkları, total oosit sayıları, MII oosit sayıları, fertilize oosit sayıları, toplam elde edilen embriyo sayıları, transfer edilen embriyo sayıları, β -hCG pozitifliği, klinik gebelik varlığı, eve giden bebek (canlı doğum) sayılarına ait bilgiler tarandı. Gebelik standart "Society for Assisted Reproductive Technology/American Society for Reproductive Medicine (SART/ASRM)" tanımları kullanılarak tanımlandı. Klinik gebelik uterus içinde en az bir kez ultrasonografi (USG) ile gebelik kesesinin gösterilmesi olarak tanımlandı.¹¹ Her bir grup için FSH seviyelerinin %95 GA hesaplandı. Bared ve ark.nın tanımladığı sınıflama sisteminde belirtildiği üzere, FSH seviyelerinin %95 güven aralığındaki ortalamasının üst sınırını geçen hastalar prematür ovaryan yaşlanma alt grubu olarak ayrıldı.¹⁰ FSH seviyelerinin %95 GA'daki üst sınırının altındaki hastalar kontrol alt grubunu oluşturdu.

Bu çalışmada tüm hastalara GnRH agonisti ile uzun protokol uygulandı. Tedaviye bir önceki siklusun 21. gününde GnRH analogu leuprolid asetat (Lucrin®, Abbott Inc., İstanbul, TR) 1 mg/gün, triptorelin asetat (Decapeptyl®, Ferring Inc., İstanbul, TR) 0,1 mg/gün dozunda subkütan olarak başlandı. Hastalar adet 2-3. gününde hipofizer Down regülasyonun olup olmadığını belirlenmesi için çağırıldı. Transvajinal USG'de foliküler aktivitenin olmaması ve serum E2'nin 80 pg/mL'nin altında olması Down regülasyon olarak kabul edildi. Hastaya rFSH ile ovülasyon indüksiyonuna başlandı. Prematür LH yükselmelerini önlemek amacıyla hCG gününe kadar GnRH analogunun dozu yarıya düşülerek devam ettirildi. Gonadotropin dozu; hastanın yaşı, kilosu, bazal E2, FSH seviyesine, over volümüne ve varsa daha önceki ovülasyon indüksiyonu yanıtına bakılarak belirlendi. Belirlenen doz ve ilacın kullanılması hastaya anlatıldı. Her gün aynı saatte altı gün uyguladıktan sonra folikül gelişimi, serum E2 seviyesi belirlenmek üzere kontrole çağırıldı. Hastanın yanıtına göre gonadotropin dozu tekrar ayarlandı ya da aynı dozda idame ettirildi. Seri USG kontrolleri ve serum E2 kontrolle-

rinden sonra 18 mm'den büyük en az iki-üç folikül geliştiği ya da hastanın isteği ve sağlık güvencesinin sunduğu imkânları kullanmak isteyen hastalarda 18 mm'den büyük tek folikül gelişse bile oosit toplama işlemi planlandı. hCG (Pregnyl®, Merck Sharp & Dohme Inc., İstanbul, TR, 10000 IU) intramusküler veya rekombinant hCG (Ovitrelle®, Merck Inc., İstanbul, TR, 250 μ g) subkütan gece 21:00-24:00 arasında 34-36 saat sonrasında oosit toplanması (OPU) planlamak üzere uygulandı.

Oosit toplama işlemi hCG dozundan itibaren 35-36. saatte gerçekleştirildi. Oositler gelişimine göre GV, metafaz I (MI), MII olarak sınıflandırıldı.¹² MII oositler ICSI için hazırlandı. GV ve MI'lerin in vitro oosit matürasyon işlemine alınarak 16-24 saat içerisinde polar cisimciklerini atmaları beklendi. ICSI için hazırlanan oositler aynı ortamda 30-60 dakika 37°C ve %5 CO₂ içeren ortamda inkübasyona bırakıldı. Bu arada erkek eşten alınan semen, işlemde geçirilerek yüzdürüldü. Hastalar dört-altı günlük cinsel perhizden sonra mastürbasyon yaparak semen verdiler.

Embriyo David K.Gardner'e göre dört grade'de değerlendirildi.¹³

Grade 1 embriyo: Bu embriyolar eşit büyüklükte, simetrik blastomerlere sahiptirler, fregmantasyon içermezler.

Grade 2 embriyo: Eşit büyüklükte olmayan blastomer içermekle birlikte az miktarda (<%10) fregmantasyon içerirler.

Grade 3 embriyo: Blastomerleri eşit olmayıp fregmantasyonları fazladır (%10-50).

Grade 4 embriyo: Blastomerleri eşit değildir ve fregmantasyonları %50'den fazladır.

Hastalarda Grade 1 embriyolar (kaliteli embriyo) kullanıldı.

Oosit toplanmasından itibaren ikinci ya da üçüncü gün ET uygulandı. Transabdominal USG ile ET sırasındaki endometriyal kalınlık ölçüldü. Transferin süresi, zamanı, güçlüğü ve verilen embriyo sayısı ve grade 1 embriyo sayısı kaydedildi. Transferden sonra hasta 30 dakika dinlendirildikten sonra yatağına alındı. İki saatlik istirahatden sonra evine gönderildi. ET'den 12 gün sonra β -hCG bakıldı.

Hastalar vajinal yolla progesteron jel (Crisone® %8 vaginal jel, Serono Inc., İstanbul, TR, 90 mg progesteron) günde bir kez veya mikronize progesteron (Progestan® kapsül, Koçak Inc., İstanbul, TR, 200 mg) aldılar. Tedaviye oosit toplandığı gün başlandı. β -hCG sonucuna göre devamına karar verildi. β -hCG negatif ise tedavi kesildi. β -hCG pozitif ise progesteron desteğine 12. gebelik haftasına kadar devam edildi. Ayrıca, oosit toplandıktan sonra hastalar üç gün süreyle metilprednizolon (Prednol®, Mustafa Nevzat Inc., İstanbul, TR) 16 mg/gün aldılar.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 20.0 programı kullanıldı. Bulgular hastalara ait demografik özellikler için frekans tablosu ve histogram grafikleri olarak, sayısal değerler için ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak verildi. Uygulamada yer alan farklı iki gruptaki hastaların istatistiksel olarak karşılaştırılmasında öncelikle hastalardan elde edilen verilerin dağılımlarının normalliği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler için t-testi kullanılırken, uymayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırma analizleri yapıldı. Gruplar arasındaki kalitatif veriler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Tüm testlerde p değerinin <0,05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada toplam 392 hasta yer almıştır. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı $33,1 \pm 5,3$ yıl, ortalama BKİ $25,7 \pm 4,6$ kg/m², ortalama FSH düzeyleri $7,1 \pm 3,2$ IU/L, ortalama AFS ise $6,7 \pm 3,7$ olarak saptandı. Hastalar yaşa göre genç yaş grubu (<33 yaş, %51,2, 201/392), orta yaş grubu (33-37 yaş arası, %32,9, 129/392) ve ileri yaş grubu (38-41 yaş arası, %15,9, 62/392) olmak üzere üç gruba ayrıldılar. Tablo 1'de görüldüğü gibi, yaş grupları içinde EOY ve kontrol grupları FSH düzeyleri kullanılarak oluşturuldu. EOY ve kontrol grubu, genç yaş grubu içinde $\geq 7,1$ IU/L'ye karşı $< 7,1$ IU/L, orta yaş grubunda $\geq 7,6$ IU/L'ye karşı $< 7,6$ IU/L ve ileri yaş grubunda $\geq 8,0$ IU/L'ye karşı $< 8,0$ IU/L olarak ayrıldı. (Tablo 1).

Hastaların yaş, infertilite süresi, BKİ, bazal FSH, LH, E2 düzeyi, AFS, hastalara uygulanan gonadotropin dozu, hastaların indüksiyon süresi, hCG günü E2 düzeyi, toplanan oosit sayısı, MII oosit sayısı, fertilize oosit sayısı, grade 1 embriyo sayısı, transfer günü endometriyal kalınlık ve transfer edilen embriyo sayısı değişkenlerine ait tanımlayıcı istatistikler yapıldı. (Tablo 2, 3 ve 4)

Tablo 2, 3 ve 4'te görüldüğü üzere, EOY insidansı genç grupta %29,8 (60/201), orta yaş gr-

TABLO 1: EOY ve kontrol grupları için FSH düzeyleri.

Yaş (yıl)	FSH seviyesi (IU/L) ortalama (%95 GA)	EOY	Kontrol
<33	6,7 (6,4-7,1)	$\geq 7,1$	$< 7,1$
33-37	6,9 (6,5-7,6)	$\geq 7,6$	$< 7,6$
38-41	7,5 (6,4-8,0)	$\geq 8,0$	$< 8,0$

EOY: Erken ovaryan yaşlanma; FSH: Folikül stimüle edici hormon; GA: Güven aralığı.

TABLO 2: Otuz üç yaş altı hastalarda EOY ve kontrol grubunun özellikleri ve IVF sonuçları.

	EOY (n=60)	Kontrol (n=141)	p
Yaş (yıl)*	29,1 \pm 2,6	28,7 \pm 2,6	0,188
İnfertilite süresi (yıl)*	5,8 \pm 2,5	6,47 \pm 3,0	0,157
BKİ (kg/m ²)*	25,9 \pm 5,0	25,5 \pm 5,1	0,581
FSH (IU/L)*	9,0 \pm 1,2	5,5 \pm 1,2	<0,0001
E2 (ng/L)*	64,6 \pm 38,6	55,3 \pm 44,1	0,100
LH (IU/L)*	7,1 \pm 5,1	6,0 \pm 3,6	0,160
AFS *	7,0 \pm 2,8	8,9 \pm 3,3	<0,0001
Transfer günü endometriyal kalınlık (mm)*	10,0 \pm 1,8	10,4 \pm 1,9	0,147
Total gonadotropin dozu (IU)*	2051,6 \pm 729,5	1755,3 \pm 532,5	0,004
hCG günü E2 düzeyi (ng/L)*	1236,5 \pm 918,4	1803,0 \pm 1202,6	0,001
İndüksiyon süresi*	12,8 \pm 13,1	10,4 \pm 2,0	0,048
Elde edilen oosit sayısı*	5,3 \pm 4,3	8,1 \pm 7,0	0,022
Elde edilen MII oosit sayısı*	4,3 \pm 3,6	5,9 \pm 4,5	0,023
Fertilize oosit sayısı*	2,5 \pm 2,5	3,7 \pm 3,5	0,065
Elde edilen grade 1 embriyo sayısı*	2,5 \pm 2,4	3,6 \pm 3,5	0,084
Transfer edilen embriyo sayısı*	1,5 \pm 1,1	1,6 \pm 1,1	0,657
Siklus iptali **	10 (%16)	7 (%4,9)	0,197
ET**	50 (%84)	134(%95,1)	0,324
β -hCG pozitifliği***	14	42	0,353
Klinik gebelik***	11	38	0,018
Canlı doğum ***	11	34	0,179
ET başına β -HCG pozitifliği (%)	28	31,3	0,330
ET başına klinik gebelik (%)	22	28,3	0,018
ET başına eve giden bebek (%)	22	25,3	0,175

* X \pm SD **n (%) ***n

EOY: Erken ovaryan yaşlanma; IVF: In vitro fertilizasyon; BKİ: Beden kitle indeksi; LH: Luteinizan hormon; AFS: Antral folikül sayısı; ET: Embriyo transferi; E2: Östradiol.

TABLO 3: Otuz üç-otuz yedi yaş aralığındaki hastalarda EOY ve kontrol grubunun özellikleri ve IVF sonuçları.

	EOY (n=42)	Kontrol (n=87)	p
Yaş (yıl)*	35,1±1,4	34,9 ±1,3	0,414
İnferilitte süresi (yıl)*	9,4±3,9	8,2±4,4	0,126
BKİ (kg/m ²)*	25,5±4,6	25,5±4,8	0,817
FSH (IU/L)*	9,5±1,5	5,7±1,3	<0,0001
E2 (ng/L)*	50,2±22,9	55,7±26,7	0,239
LH (IU/L)*	6,2±1,9	5,9±2,6	0,120
AFS*	6,0±1,7	7,1±2,6	0,011
Transfer günü endometrial kalınlık (mm)*	9,3±1,8	10,1±1,9	0,083
Total gonadotropin dozu (IU)*	1755,3±532,5	2051,6±729,5	0,027
hCG günü E2 düzeyi (ng/L)*	999,5±898,6	1608,2±1060,5	<0,0001
İndüksiyon süresi (gün)*	10,7±2,8	10,1±2,0	0,595
Elde edilen oosit sayısı*	3,8±2,4	6,6±5,8	0,015
Elde edilen MII oosit sayısı*	3,5±2,0	5,4±4,5	0,040
Fertilize oosit sayısı*	2,5±1,7	3,5±3,6	0,801
Elde edilen grade 1 embriyo sayısı*	2,5±1,6	3,0±3,0	0,688
Transfer edilen embriyo sayısı*	2,0±0,9	1,6±1,0	0,173
Siklus iptali**	13 (%30)	12 (%13)	0,129
ET**	29 (%70)	75 (%87)	0,323
β-hCG pozitifliği***	5	14	0,868
Klinik gebelik***	5	13	0,991
Canlı doğum***	5	12	0,879
ET başına β-HCG pozitifliği (%)	17,2	18,6	0,866
ET başına klinik gebelik (%)	17,2	17,3	0,991
ET başına eve giden bebek (%)	17,2	16,0	0,878

*X ± SD **n (%) ***n

EOY: Erken ovaryan yaşlanma; IVF: In vitro fertilizasyon; BKİ: Beden kitle indeksi; LH: Luteinizan hormon; AFS: Antral folikül sayısı; ET: Embriyo transferi; E2: Östradiol.

bunda %32,5 (42/129) ve ileri yaş grubunda %32,2 (20/62) olarak saptandı. Otuz üç yaş altı hastalarda EOY olan grupta kontrol grubuna göre FSH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek, AFS anlamlı oranda düşük saptandı (sırasıyla 9,0±1,2'ye karşı 5,5±1,2, p<0,0001; 7,0±2,8'ye karşı 8,9±3,3, p<0,0001). Kullanılan total gonadotropin dozu, indüksiyon süresi EOY olan grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla saptanırken (sırasıyla p=0,004, p=0,048); hCG günü E2 düzeyi, elde edilen oosit sayıları, elde edilen MII oosit sayısı, klinik gebelik oranları kontrol grubuna göre daha düşük saptandı (sırasıyla p=0,001, p=0,022, p=0,023, p=0,018). EOY olan grupta 50 (%84) hastaya ET uygulanırken, 10 (%16) siklus iptal edildi, kontrol grubunda 134 (%95,1) hastaya ET uygulanırken, 7 (%4,9) siklus iptal edildi. EOY olan hasta grubunda embriyo transferi başına β-HCG pozitifliği oranı %28, embriyo transferi başına klinik gebelik oranı

ise %22 olarak hesaplanırken, kontrol grubunda bu oranlar sırasıyla %31,3 ve %28,3 olarak hesaplandı (sırasıyla p=0,330, p=0,018) (Tablo 2).

33-37 yaş aralığındaki hastalarda EOY olan grupta kontrol grubuna göre FSH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek, AFS anlamlı oranda düşük saptandı (sırasıyla 9,5±1,5'e karşı 5,7±1,3, p<0,0001; 6,0±1,7'ye karşı 7,1±2,6, p=0,011). Kullanılan total gonadotropin dozu EOY olan grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla saptanırken (p=0,027); hCG günü E2 düzeyi, elde edilen oosit sayıları ve elde edilen MII oosit sayısı kontrol grubuna göre daha düşük saptandı (sırasıyla p<0,0001, p=0,027, p=0,040) (Tablo 3).

37-41 yaş aralığındaki hastalarda EOY olan grupta kontrol grubuna göre yaş, FSH ve LH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek

TABLO 4: Otuz yedi-kırk bir yaş aralığındaki hastalarda EOY ve kontrol grubunun özellikleri ve IVF sonuçları.

	EOY (n=20)	Kontrol (n=42)	p
Yaş (yıl)*	39,6±1,0	39,0±0,9	0,031
İnferilitte süresi (yıl)*	9,2±6,9	7,3±6,1	0,413
BMI (kg/m ²)*	26,5±4,0	25,8±3,7	0,420
FSH (IU/L)*	9,9±1,5	5,7±1,1	<0,0001
E2 (ng/L)*	56,6±29,2	68,7±67,8	0,149
LH (IU/L)*	6,5±3,2	5,7±2,0	0,047
AFS*	5,9±1,2	6,9±3,1	0,472
Transfer günü endometrial kalınlık (mm)*	10,1±1,7	9,6±1,6	0,670
Total gonadotropin dozu (IU)*	1755,3±532,5	2051,6±729,5	0,465
hCG günü E2 düzeyi (ng/L)*	2448,7±580,5	2587,5±742,2	0,449
İndüksiyon süresi (gün)*	9,8±2,3	10,6±1,7	0,230
Elde edilen oosit sayısı*	3,5±2,0	6,0±7,3	0,186
Elde edilen MII oosit sayısı*	3,4±1,9	4,7±5,3	0,333
Fertilize oosit sayısı*	2,4±1,4	3,3±4,2	0,397
Elde edilen grade 1 embriyo sayısı*	2,4±1,4	3,4±4,3	0,386
Transfer edilen embriyo sayısı*	1,8±0,8	1,4±1,0	0,320
Siklus iptali**	4 (%20)	5 (%11,9)	0,315
ET**	16 (%80)	37 (%88,1)	0,249
β-hCG pozitifliği***	3	6	0,826
Klinik gebelik***	3	6	0,826
Canlı doğum***	1	4	0,610
ET başına β-HCG pozitifliği (%)	18,7	16,2	0,822
ET başına klinik gebelik (%)	18,7	16,2	0,822
ET başına eve giden bebek (%)	6	10,8	0,602

* X ± SD **n (%) ***n

EOY: Erken ovaryan yaşlanma; IVF: In vitro fertilizasyon; BKİ: Beden kitle indeksi; LH: Luteinizan hormon; AFS: Antral folikül sayısı; ET: Embriyo transferi; E2: Östradiol.

iken AFS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $9,5\pm 1,5$ 'e karşı $5,7\pm 1,3$, $p<0,0001$; $6,0\pm 1,7$ 'ye karşı $7,1\pm 2,6$, $p=0,011$). Elde edilen MII oosit sayısı, elde edilen grade 1 embriyo sayısı, klinik gebelik oranları ve canlı doğum oranları açısından EOY ve kontrol grubundaki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,333$, $p=0,386$, $p=0,826$, $p=0,610$) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Normal b-FSH seviyesi (≤ 10 mU/mL) ve genç yaş (≤ 35 yaş), fertilitite tedavisine başlayan kadınlarda ovaryan fonksiyonu yansıtan bilinen en önemli iki prognostik faktördür.¹⁴ Bazal FSH düzeyinin 12-15 mU/mL olması, AOR'nin laboratuvar tanısı olarak kabul edilmiş olup, ovülasyon indüksiyonu için kötü yanıt hastaların öngörülmesini sağlar.^{15,16} IVF/ICSI sikluslarında ovaryan yanıtı predikte etmede FSH daha etkili iken IVF gebelik sonuçlarını predikte etmede yaş daha etkilidir.¹⁷ Chuang ve ark. 1.045 hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada, elde edilen oosit sayısını predikte etmede hem yaşın hem FSH'nin etkili olduğunu ancak yaşın IVF gebelik sonuçlarını daha iyi predikte ettiğini bildirmişlerdir.¹⁶ Barad ve ark., genel olarak kabul edilen normal bazal FSH değerlerinde yaş için FSH seviyelerinin %95 GA'daki ortalamasının üst sınırını geçen hastaların kendi yaş grubundaki diğer hastalara göre ovülasyon indüksiyon protokollerinde daha az oosit elde edildiğini bildirmişlerdir.¹⁰ Bu çalışmada ise genç ve orta yaş grubunda EOY olan grupta elde edilen oosit ve elde edilen MII oosit sayılarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı az olduğu saptanırken ileri yaş grubunda anlamlı fark saptanmamıştır. Weghofer ve ark. 25-35 yaş arası hasta grubunda yüksek yaş spesifik FSH düzeylerini azalmış oosit elde edilmesiyle ilişki bulurken, 35 yaş üstü hasta grubunda yaş spesifik FSH düzeylerinin oosit elde edilmesi için prediktif olmadığını bildirmişlerdir.⁹

Koning ve ark., ani over yetmezliğinde artmış üçüncü gün FSH düzeylerinin nöroendokrin nedenlerini ortaya koydukları araştırmalarında, artmış FSH'nin bu hastalardaki daha yüksek FSH salınımı ile açıklanabileceğini, bunun da hipo-

fizde artmış GnRH yanıtı sonucu olduğunu bildirmişlerdir. LH'nin salınım dinamiklerinin de FSH'ye benzer şekilde olduğunu ve siklusun üçüncü gününde FSH ile birlikte arttığını saptamışlardır.¹⁸ Bu çalışmada ise tüm yaş gruplarında EOY olan hastalarda bazal FSH'nin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülürken, bazal LH'nin ise bu hastalarda daha yüksek saptansa da bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadığı görülmüştür.

Wei ve ark., hcG uygulama günü bakılan LH, E2 ve progesteron düzeylerinin IVF sonuçlarına etkisini araştırmış, hcG uygulama günü düşük serum E2 seviyelerinin ($E2 < 1005,89$ pmol/L) düşük klinik gebelik oranları ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.¹⁹ Bu çalışmada da genç ve orta yaş hasta grubunda EOY olan hastalarda hcG uygulama günü E2 düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptanmıştır.

Fang ve ark., normal ovaryan fonksiyona sahip 1.287 hastanın ilk IVF siklusuna ait verilerini değerlendirerek yaptıkları retrospektif çalışmada, total gonadotropin dozunun tüm yaş gruplarında EOY olan hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğunu, elde edilen oosit sayısı ve azalmış ovaryan yanıt oranlarının ise genç ve orta yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğunu bildirmişlerdir.²⁰ Bu çalışmada ise total gonadotropin dozu genç ve orta yaş grubunda EOY olan hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fazla saptanırken, ileri yaş grubunda hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Esposito ve ark., 297 IVF siklusunu retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında FSH $> 11,4$ olmasını IVF sonrası gebelik elde edilmesi için güçlü prediktif olduğunu, FSH'deki ılımlı artmanın (10-11,4) ise gebelik sonuçları ile istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ve prediktif değerinin zayıf olduğunu bildirmişlerdir.²¹ Weghofer ve ark., bazal FSH seviyelerindeki varyasyonların klinik gebelik oranları açısından prediktif olmadığını bildirmiş, bunu da hastaların çoğunun minimal sayıda da olsa tek embriyo transferi için yeterli

sayıda kabul edilebilir MII oosit sayısı ve embriyo üretme kapasitesine sahip olmalarına bağlamışlardır.⁹ Bu çalışmada da tüm yaş gruplarında EOY ve kontrol hastalarında elde edilen grade 1 embriyo sayısı ve transfer edilen embriyo sayılarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Genç yaş grubunda; EOY olan grupta klinik gebelik oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde az saptansa da β -hCG pozitifliği ve canlı doğum oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Diğer yaş gruplarında ise β -hCG pozitifliği, klinik gebelik ve canlı doğum oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak, anlamlı fark saptanmamıştır. Sonuç olarak genç hastalarda yüksek yaş spesifik bazal FSH değerlerinden sadece bireysel hasta değerlendirmesi ve bilgilendirilmesi için yararlanılmalı, fertilitate tedavisi için dışlama kriteri olmamalıdır.

SONUÇ

Genç yaş grubunda normal aralıktaki FSH değerlerinde yaş spesifik FSH kullanılmasının oosit sayısı, MII oosit sayısı ve klinik gebelik oranlarını predikte etmedeki etkinliğini ortaya koyduğumuz bu çalışmada, literatürdeki diğer çalışmaların bulgularını destekler niteliktedir. Yaş spesifik FSH'nin fertilitate tedavisine katılım için bir kriter olarak kullanılmasında hastanın yaşı dikkate alınıp yorumlanarak KOS planlanan hastalarda göz önünde bulundurulması, IVF sonuçlarını optimize etmeye katkıda bulunabilir. EOY tanısının erken konulması IVF tedavisi öncesi ovaryan rezerv hakkında daha doğru bilgi sahibi olmayı, optimal ovaryan stimülasyon stratejileri geliştirerek uygun sayı ve MII oosit elde etmeyi, siklus iptal oranlarını azaltarak klinik gebelik oranlarını ve IVF sonuçlarını iyileştirmeyi sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Creus M, Peñarrubia J, Fábregues F, Vidal E, Carmona F, Casamitjana R, et al. Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome. *Hum Reprod* 2000;15(11):2341-6.
- Fasouliotis SJ, Simon A, Laufer N. Evaluation and treatment of low responders in assisted reproductive technology: a challenge to meet. *J Assist Reprod Genet* 2000;17(7):357-73.
- Meo F, Ranieri DM, Khadum I, Serhal P. Ovarian response and in vitro fertilization outcome in patients with reduced ovarian reserve who were stimulated with recombinant follicle-stimulating hormone or human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril* 2002;77(3):630-2.
- Smits G, Olatunbosun MB, Delbaere A, Pierson R, Vassart G, Costagliola S. Ovarian hyperstimulation syndrome due to a mutation in the follicle-stimulating hormone receptor. *N Engl J Med* 2003;349(8):760-6.
- Lambalk CB. Value of elevated basal follicle-stimulating hormone levels and the differential diagnosis during the diagnostic subfertility work-up. *Fertil Steril* 2003;79(3): 489-90.
- Nikolaou D, Templeton A. Early ovarian ageing: a hypothesis. Detection and clinical relevance. *Hum Reprod* 2003;18(6):1137-9.
- Nikolaou D, Templeton A. Early ovarian ageing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113(2):126-33.
- Gleicher N, Weghofer A, Oktay K, Barad D. Do etiologies of premature ovarian aging (POA) mimic those of premature ovarian failure (POF)? *Hum Reprod* 2009;24(10):2395-400.
- Weghofer A, Margreiter M, Fauser Y, Schaetz T, Brandstetter A, Boehm D, et al. Age-specific FSH levels as a tool for appropriate patient counselling in assisted reproduction. *Hum Reprod* 2005;20(9):2448-52.
- Barad DH, Weghofer A, Gleicher N. Age-specific levels for basal follicle-stimulating hormone assessment of ovarian function. *Obstet Gynecol* 2007;109(6):1404-10.
- American Society for Reproductive Medicine; Society for Assisted Reproductive Technology Registry. Assisted reproductive technology in the United States: 2000 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril* 2004; 81(5):1207-20.
- Cha KY, Chian RC. Maturation in vitro of immature human oocytes for clinical use. *Hum Reprod Update* 1998;4(2):103-20.
- Gardner DK, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999;11(3):307-11.
- van Rooij IA, de Jong E, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. High follicle-stimulating hormone levels should not necessarily lead to the exclusion of subfertile patients from treatment. *Fertil Steril* 2004;81(6):1478-85.
- Kligman I, Rosenwaks Z. Differentiating clinical profiles: predicting good responders, poor responders, and hyperresponders. *Fertil Steril* 2001;76(6):1185-90.
- Chuang CC, Chen CD, Chao KH, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Age is a better predictor of pregnancy potential than basal follicle-stimulating hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003;79(1):63-8.
- Creus M, Peñarrubia J, Fábregues F, Vidal E, Carmona F, Casamitjana R, et al. Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome. *Hum Reprod* 2000;15(11):2341-6.
- de Koning CH, Popp-Snijders C, Schoemaker J, Lambalk CB. Elevated FSH concentrations in imminent ovarian failure are associated with higher FSH and LH pulse amplitude and response to GnRH. *Hum Reprod* 2000;15(7): 1452-6.
- Wei M, Zhang XM, Gu FL, Lv F, Ji YR, Liu KF, et al. The impact of LH, E2, and P level of HCG administration day on outcomes of in vitro fertilization in controlled ovarian hyperstimulation. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015;42 (3):361-6.
- Fang T, Su Z, Wang L, Yuan P, Li R, Ouyang N, et al. Predictive value of age-specific FSH levels for IVF-ET outcome in women with normal ovarian function. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;13:63.
- Esposito MA, Coutifaris C, Barnhart KT. A moderately elevated day 3 FSH concentration has limited predictive value, especially in younger women. *Hum Reprod* 2002;17(1): 118-23.