

GnRH Antagonist Protokolü Uygulanan ve Trigger Günü Progesteron Yüksek Hastalarda Prematür Luteinizan Hormon Yükselmesinin Tüp Bebek Tedavisinde Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi

Effect of Premature Luteinizing Hormone Rise on Pregnancy Outcomes in Patients with High Trigger Day Progesterone Levels in GnRH Antagonist in Vitro Fertilization Cycles

Onur İNCE,^a
Göneç UÇURAN,^a
Selviye HALKSEVER ÖZVATAN,^a
Mehmet ÖZER,^a
Ayşe Ceren DUYMUŞ,^a
Mustafa DEMİR,^b
Can KÖSE,^{a,c}
Bülent YILMAZ^d

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,

^cTüp Bebek Merkezi,
Histoloji ve Embriyoloji Kliniği,
İzmir Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
İzmir

^bKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Şanlıurfa

^dKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 31.12.2016

Kabul Tarihi/Accepted: 14.04.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:

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

ÖZET Amaç: GnRH antagonist protokolü ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) uygulanan ve ovulasyonun tetiklendiği gün serum progesteron (P) düzeyi yüksek sikluslarda ($\geq 1,5$ ng/mL) prematür LH (luteinizan hormon) yükselmesinin gebelik sonuçları üzerine etkisini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Mart 2010-Temmuz 2015 tarihleri arasında, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Tüp Bebek Merkezi'ne başvuran hastaların kayıtlarından oluşan 2.111 sikludan dâhil edilme kriterlerine uygun, toplam 205 siklus bu retrospektif kohort çalışmaya alınmıştır. Kontrollü ovaryan stimülasyon sonrası ICSI ve taze embriyo transferi uygulanan antagonist sikluslarda foliküler fazda serum LH düzeylerinin takibi yapılmış ve ovulasyonun tetiklendiği gün (hCG günü) serum P düzeyi bakılmıştır. Ayrıca, hastaların bazal demografik ve hormonal verileri, yumurta toplama işlemi sonrası embriyo gelişim verileri ve gebelik sonuçları veri analizine alınmıştır. **Bulgular:** LH yükselmesi olan ve olmayan sikluslar karşılaştırıldığında; ortalama yaş ($31,2 \pm 4,5$ vs. $33,0 \pm 4,8$) yıl, beden kitle indeksi ($24,6 \pm 4,4$ vs. $26,2 \pm 3,6$, kg/m²), infertilite endikasyonları ve bazal hormon seviyeleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ovulasyon tetiklenmesi günü P değeri yüksek ($\geq 1,5$ ng/mL) toplam 205 antagonist siklusun 9 (%4,39)'unda prematür LH yükselmesi (≥ 10 mIU/mL) saptanmıştır. Yapılan karşılaştırmada, prematür LH yükselmesi olan grupta kimyasal, klinik, devam eden ve canlı doğumla sonuçlanan gebelik oranları (%44,4, %44,4, %44,4, %44,4), yükselme olmayan gruba göre (sırasıyla %30,6, %23,5, %17,9, %17,9) daha fazladır. Ancak, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla; 0,465, 0,226, 0,069 ve 0,069). Lojistik regresyon analizi sonrası da LH yükselmesi olup olmasının genel gebelik oranları üzerinde etkisinin olmadığı görülmüştür. **Sonuç:** GnRH antagonist/ICSI sikluslarında hCG günü P düzeyi $\geq 1,5$ ng/mL olan antagonist sikluslarda prematür LH yükselmesi görülenler ve görülmeyenler arasında gebelik sonuçları açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: İn vitro fertilizasyon; sperm enjeksiyonu, intrasitoplazmik; progesteron; luteinleştirici hormon; gonadotropin-serbest bıraktıracı hormon

ABSTRACT Objective: The purpose of this retrospective cohort study was to investigate how a premature rise in serum luteinizing hormone (LH) level affects pregnancy outcomes in patients with high progesterone (P) levels (≥ 1.5 ng/mL) on ovulation trigger day in GnRH antagonist/intracytoplasmic sperm injection cycles (ICSI). **Materials and Methods:** Between March 2010-July 2015, a total of 2.111 GnRH antagonist/ICSI cycles were conducted at Tepecik Education and Research Hospital, Gynecology and Obstetrics Clinic, In Vitro Fertilization Center. Serum LH levels were monitored during follicular phase and serum P levels were measured on the hCG-day. Basic demographic, hormonal and developmental data of embryos following oocyte retrieval and pregnancy outcome of patients were also monitored. Among all, 205 cycles matching inclusion criteria and with serum P levels ≥ 1.5 ng/mL on hCG day were included in the analysis. **Results:** Mean age (31.2 ± 4.5 vs. 33.0 ± 4.8 , year) and body mass index (24.6 ± 4.4 vs. 26.2 ± 3.6 , kg/m²), infertility reasons and baseline hormonal levels are similar in the normal vs. high LH level groups. Premature LH rise (>10 mIU/mL) was detected in 9 (4.39%) of the 205 antagonist cycles with high serum P levels (>1.5 ng/mL) on ovulation trigger day. The group with the premature LH rise had higher chemical, clinical, ongoing pregnancy and live birth rates (44.4% for all) than the group without premature LH rise (30.6%, 23.5%, 17.9% and 17.9%, respectively). However, the differences were not significant (p values were equal to 0.465, 0.226, 0.069 and 0.069 respectively). Additionally, logistic regression analysis did not find a statistically significant difference between the two groups in terms of all pregnancy rates. **Conclusion:** In conclusion, in GnRH antagonist/ICSI cycles with hCG-day serum P levels ≥ 1.5 ng/mL, there was no statistically significant difference between chemical, clinical, ongoing pregnancy and live birth rates among the groups with and without premature LH rise.

Keywords: Fertilization in vitro; sperm injections, intracytoplasmic; progesterone; luteinizing hormone; gonadotropin-releasing hormone

Fizyolojik olarak, menstrüasyonun foliküler fazında serum progesteron (P) düzeyi düşük olup ($<1,5$ ng/mL) luteinizan hormon (LH) tetiklenmesinden yaklaşık 24 saat sonra artmaya başlamaktadır.¹ IVF sikluslarında ise çok sayıda yumurta gelişimi için yüksek düzeyde gonadotropin uygulanması suprafizyolojik serum hormon düzeyleri oluşturmakta, LH tetiğinin erken gerçekleşmesine ve P hormonunun beklenenden erken ve normalden yüksek düzeylerde üretilmesine neden olmaktadır.² Öteden beri bu durum prematür lüteinizasyon olarak tanımlanmaktadır ve geleneksel olarak 10 mIU/mL'yi geçen prematür LH yükselmesi ve buna ek olarak hCG günü 1.5 ng/mL'yi geçen P seviyesi olarak tanımlanmaktadır.³⁻⁷

IVF sikluslarında prematür olarak gerçekleşen lüteinizasyonu düşük gebelik oranlarıyla ilişkilendirilen çalışmalar bildirilmiştir.⁸ Ancak daha sonraları, prematür LH yükselmesi oranlarını azaltan GnRH agonist ve antagonistlerinin kullanıma girmesiyle, IVF klinisyenleri hCG günü P yüksekliği olan, ancak prematür LH yükselmesi olmayan sikluslar ile yüzleşmiştir.⁹ Fizyolojik açıdan tam olarak aydınlatılmamış bu durum nedeni ile sonraları hCG günü P seviyesi yüksekliğine neden olan etkenler konusunda çalışmalara ihtiyaç duyulmuştur.¹⁰ Yapılan güncel bir çalışmada foliküler fazın sonuna doğru overlerin aşırı stimülasyonu; prematür LH yükselmesine neden olduğundan daha yüksek oranda prematür P artışını etkileyen bir diğer faktör olarak öne çıkmıştır.¹¹

Preovülatuar dönemde prematür olarak P artışının, prematür LH piki nedeni ile gerçekleşip gerçekleşmemesinin, gebelik sonuçlarına etki edip etmeyeceği önemli bir soru olarak karşımıza çıkmaktadır. Güncel bir çalışmada, GnRH antagonist sikluslarında eşlik eden P yüksekliği olmaksızın gerçekleşmiş prematür LH yüksekliği, düşük oranda devam eden gebelikle ilişkilendirilmiştir. Ancak, preovülatuar P yüksekliği gözlenenlerde böyle bir karşılaştırma literatürde henüz yoktur.

Bu retrospektif çalışmada, ovulasyonun tetiklendiği gün serum P düzeyi yüksekliği ($\geq 1,5$ ng/mL) saptanan GnRH antagonist/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu [intracytoplasmic sperm injection (ICSI)] sikluslarında, prematür LH yükselmesinin

(≥ 10 mIU/mL) gebelik sonuçları üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Mevcut retrospektif çalışmaya, Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Tüp Bebek Merkezi'ne 01 Mart 2010-01 Temmuz 2015 tarihleri arasında, yaş aralığı 20-40 yıl olan, tubal faktör, polikistik over sendromu, düşük over rezervi, açıklanamayan infertilite ve hafif, orta erkek faktör nedeni ile GnRH antagonistleri ile kontrollü ovaryan stimülasyon (KOS) sonrası tüp bebek tedavisi uygulanan hastalar dâhil edilmiştir. Çalışma İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır.

Çalışmaya; 20 yaşından genç ya da 40 yaşından yaşlı, azospermi nedeni ile testiküler sperm ekstraksiyonu yapılan, donma çözme siklusu ile embriyo transferi yapılan ve genetik anormalliği olan hastalar dâhil edilmemiştir.

Her hastanın yaş; beden kitle indeksi (VKİ) gibi demografik değerleri, bazal ve ovulasyonun tetiklendiği gün hormon seviyeleri [estradiol (E2), folikül stimüle edici hormon (FSH), (LH)] ve IVF endikasyonları kaydedilmiştir. Over stimülasyonuna menstrüal siklusun iki veya üçüncü gününde başlanmıştır. Stimülasyonda rekombinant (r) FSH [(Puregon; Organon, Hollanda) ya da (Gonal-F; Serrono, İtalya)] ve/veya hp-HMG (Menopur, Ferring, İsveç veya Merional, İBSA, İsviçre veya Fostimon, İBSA, İtalya) kullanılmıştır. Başlangıç dozu standart olmayıp, belirlenirken her bir hasta için tahmini over yanıtı göz önünde bulundurularak hesaplanmıştır. Buna göre, 75-375 IU ile başlayan dozlarla sabah ve/veya akşam subkütan (sc) enjeksiyonlar şeklinde uygulanmıştır. Stimülasyonun beş-yedinci gününden itibaren, transvajinal ultrasonografi ile folikül sayısı, boyutu ve serum E2 düzeyleri değerlendirilerek over yanıtına göre yeni doz ayarlaması yapılmıştır. Stimülasyon ve ultrason takibine hCG gününe dek (17 mm ve üstü en az üç folikül) devam edilmiştir. GnRH antagonistine (Orgalutran; Merck Sharpe Dome, Yunanistan veya

Cetrotide, Merck Sharpe Dome, Yunanistan) altıncı gün başlanmıştır. Stimülasyonun ilk gününden başlayarak ovülasyonun tetiklendiği güne kadar FSH, E2 ve LH'yi de içeren hormon seviyeleri 48 saati geçen aralık olmayacak şekilde ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Serum LH, FSH, E2, P ve hCG değerleri Beckman Coulter Unicel Dxi 800 (Access Immunoassay System, Brea, CA, USA) immünoanalizör ile Beckman Coulter hormon kitleri (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA) kullanılarak ölçülmüştür.

Önde giden folikül ≥ 17 mm ve folikül sayısı ≥ 3 adet olduğunda üriner hCG 10.000 IU (Pregnyl amp, Organon, Türkiye) veya r-hCG 250 μ g (Ovitrelle, Serono, İtalya) ile ovülasyon tetiklemesi yapılmıştır. hCG uygulamasından ortalama 35-36 saat sonra oosit toplama işlemi gerçekleştirilmiştir. Oosit toplama işlemi sırasında 12 mm ve üzerinde olan tüm foliküller aspire edilmiştir. Oosit toplanması ve ICSI standart prosedürlerini takiben iki, üç veya beşinci gün embriyoların gelişimine ve sayısına göre iyi kalitede olanlardan (Tip A) bir veya en fazla iki adet uterin kaviteye transfer edilmiştir. İmplantasyon ve fertilizasyon oranları dâhil olmak üzere, tüm embriyolojik bulgular hesaplanmış ve kaydedilmiştir. Tüm hastalara, luteal destek amaçlı oosit toplandığı gün Crinone jel (Progesteron %8, Serono, İtalya) %8 başlanmıştır. Gebelik oluştuğu takdirde, sekiz-12. gestasyonel haftaya kadar vajinal progesteron önerilmiştir. Embriyo transferini takiben, serum beta-hCG pozitifliği kimyasal gebelik, transferden ortalama beş-altı hafta sonra ultrasonografide fetal kalp atımı olan intrauterin gestasyonel kese görülmesi klinik gebelik, transferi takiben 12. hafta başında canlı en az bir fetüsün olması devam eden gebelik olarak kabul edilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler için iki gruplar arası karşılaştırmalar bağımsız iki örnek t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Sayısal değişkenler arası

ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Genel gebelik oranları üzerine LH etkisi binary lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizler için IBM SPSS Statistics 23.0 kullanıldı.

BULGULAR

Mevcut retrospektif çalışma; 1 Mart 2010 ve 1 Temmuz 2015 tarihleri arasında, GnRH antagonist protokolü ile ICSI yapılan toplam 2.111 sıklustan, ovülasyonun tetiklendiği gün serum P değeri $\geq 1,5$ ng/mL olan, dâhil ve hariç edilme kriterlerine uygun 205 siklusu kapsamaktadır. Menstrüasyonun iki/üçüncü gününden sonra ovülasyonun tetiklendiği güne kadar siklus monitörizasyonu sırasında herhangi bir LH değerinin 10 IU/L'yi geçtiği durum prematür LH yükselmesi olarak değerlendirilmiş ve bu LH tetiği, ovülasyon günü P değeri yüksek olan toplam 205 siklusun 9 (%4,39)'unda saptanmıştır. Kalan 196 (%95,61) sıklusta ise prematür LH yükselmesi görülmemiştir.

Yaş, BKİ, infertilite süresi ve nedenleri, FSH, LH ve E2 seviyelerini kapsayan bazal demografik özellikler ve hormon düzeyleri Tablo 1'de görülmektedir. LH yükselmesi olan ve olmayan sikluslar karşılaştırıldığında; ortalama yaş (31,2 \pm 4,5 vs. 33,0 \pm 4,8) yıl, BKİ (24,6 \pm 4,4 vs. 26,2 \pm 3,6, kg/m²) ve diğer bazal özellikler ve hormon seviyeleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak, bazal FSH değerleri prematür LH yükselen grupta daha düşük saptanmış olup, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıya oldukça yakın bulunmuştur ($p=0,06$).

Prematür LH yükselmesi görülen ve görülmeyen siklusların KOS/ICSI parametreleri ve sonuçları açısından karşılaştırılması Tablo 2'de görülmektedir. Bu parametreler içinde, hiçbirini iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. Ancak, prematür LH yükselen grupta stimülasyon için kullanılan total FSH dozu daha düşük, hCG günü ≥ 12 mm folikül sayısı ise daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlar anlamlı çıkmamış, ancak anlamlıya oldukça yakın bulunmuştur (sırasıyla $p=0,09$, $p=0,07$). Bu durumu destekler şekilde korelasyon analizinde ise stimülasyonun beşinci günü ve hCG günü LH seviyeleri, stimülasyon için kul-

TABLO 1: Prematür luteinizan hormon yükselmesi görülen ve görülmeyen siklusların demografik ve temel özellikler açısından karşılaştırılması.

	LH yükselmesi yok (n=196)	LH yükselmesi var (n=9)	P ^a
Yaş (yıl)	31,2±4,5	33,0±4,8	0,248
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	24,6±4,4	26,2±3,6	0,214
İnfertilite süresi (yıl)	5,0 [1,0-20,0]	7,0 [3,5-17,0]	0,346
Siklus sayısı (n)	1 [1-5]	1 [1-3]	0,333
Tüp bebek endikasyonu n (%)			0,011*
Açıklanamayan	64 (%32,7)	1 (%11,1)	
Düşük over rezervi	22 (%11,2)	2 (%22,2)	
Endometriyoma	0 (%0,0)	1 (%11,1)	*
Hipogonadotropik hipogonadizm	2 (%1,0)	0 (%0,0)	
Polikistik over sendromu	39 (%19,9)	4 (%44,4)	
Tubal faktör	15 (%7,7)	1 (%11,1)	
Erkek faktör	28 (%14,3)	0 (%0,0)	
Birden çok neden	26 (%13,3)	0 (%0,0)	
Bazal FSH (IU/L)	8,0 [0,1-24,0]	6,6 [4,9-9,2]	0,060
Bazal E2 (pg/mL)	33,0 [5,0-125,0]	39,0 [20,0-111,0]	0,198
Bazal LH (mIU/mL)	3,7 [0,0-14,6]	6,1 [1,0-12,0]	0,015*
Bazal P (ng/mL)	0,7 [0,0-4,2]	0,9 [0,3-1,3]	0,625

Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama±SS, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (min-maks) şeklinde verilmiştir. *:p<0.05
LH: Luteinizan hormon; FSH: Folikül stimüle edici hormon; E2: Estradiol; P: Progesteron.

TABLO 2: Prematür luteinizan hormon yükselmesi görülen ve görülmeyen siklusların kontrollü ovaryen stimülasyon/ intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu parametreleri ve sonuçları açısından karşılaştırılması.

	LH yükselmesi yok (n=196)	LH yükselmesi var (n=9)	P-değeri
Stimülasyon süresi (gün)	9 [2-18] (9,3±2,0)	8 [4-13] (8,2±2,3)	0,101
Total FSH (IU)	2625 [600-8250] (2931,9±1392,3)	1800 [1000-5450] (2125,0±1327,9)	0,028*
Total LH (IU)	0 [0-5850] (600,6±1055,6)	600 [0-1625] (655,6±617,8)	0,245
Verilmiş	106 (%54,1)	3 (%33,3)	0,310
Verilmemiş	90 (%45,9)	6 (%66,7)	
hCG günü ≥ 12 mm folikül, n	11 [1-24] (11,4±4,9)	14 [6-23] (14,9±6,1)	0,070
hCG günü ≥ 17 mm folikül, n	5 [0-22] (5,4±3,4)	4 [2-8] (4,1±2,0)	0,211
hCG günü endometrium kalınlığı, (mm)	10,0 [5,4-19,0] (10,31±2,25)	10,3 [8,7-11,8] (10,42±1,18)	0,665
hCG günü estradiol (pg/mL)	3028 [283-10476] (3376,2±1972,8)	2826 [799-7780] (3646,7±2289,5)	0,784
hCG günü P4	1,8 [1,5-22,0] (2,30±2,02)	2,0 [1,5-2,5] (1,92±0,33)	0,949
Total oosit sayısı (n)	13 [1-45] (13,3±7,6)	12 [3-29] (13,2±9,0)	0,714
MII oosit sayısı (n)	10 [1-41] (10,7±6,7)	11 [2-26] (10,7±8,6)	0,730
Fertilizasyon oranı n (%)	(0,649±0,282)	(0,533±0,275)	0,371
Transfer edilen embriyo sayısı (n)			0,723
1 ET	128 (%65,3)	5 (%55,6)	
2 ET	68 (%34,7)	4 (%44,4)	
Embriyo transfer günü, n (%)	2 [2-5] (2,5±0,9)	2 [2-5] (3,33±1,6)	0,151
Gebelik oranı, n (%)	60 (%30,6)	4 (%44,4)	0,465
Klinik gebelik oranı, n (%)	46 (%23,5)	4 (%44,4)	0,226
Devam eden gebelik, n (%)	35 (%17,9)	4 (%44,4)	0,069
Canlı doğum oranı, n (%)	35 (%17,9)	4 (%44,4)	0,069

Veriler ortalama±SS, medyan (min-maks) şeklinde verilmiştir *:p<0.05.

LH: Luteinizan hormon; FSH: Folikül stimüle edici hormon.

TABLO 3: Demografik ve stimülasyon parametrelerinin, stimülasyonun beşinci günündeki ve hCG günündeki serum luteinizan hormon seviyeleriyle korelasyon analizi.

	Stimülasyonun beşinci günü		hCG günü	
	LH ile korelasyon		LH ile korelasyon	
	rho	p	rho	p
Yaş, (yıl)	-,017	,822	0,120	,088
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	,179*	,047	,157	,057
Total AFC (n)	,383**	,001	,202	,059
Bazal FSH (IU/L)	-,183*	,017	-,074	,294
Bazal E2 (pg/mL)	,375**	,000	,288**	,000
Stimülasyon süresi (gün)	-,463**	,000	-,456**	,000
Total FSH (IU)	-,374**	,000	-,389**	,000
Total LH (IU)	,098	,204	,057	,417
hCG günü ≥ 12 mm follikül, n	,122	,113	-,051	,467
hCG günü ≥ 17 mm follikül, n	,078	,315	-,101	,151
Total oosit sayısı (n)	,060	,442	-,113	,109
MII oosit sayısı (n)	,057	,461	-,103	,143
Fertilizasyon oranı n (%)	-,062	,425	,008	,915
hCG günü endometriyum kalınlığı (mm)	-,113	,146	-,062	,381
hCG günü estradiol (pg/mL)	,216**	,005	,131	,062
hCG günü progesteron (ng/mL)	-,095	,217	-,198**	,004

*:p<0.05

AFC: Antral follikül sayısı; FSH: Follikül stimüle edici hormon; E2: Estradiol; LH: Luteinizan hormon.

lanılan total FSH dozu ve stimülasyon süresi ile anlamlı şekilde negatif ve zayıf korelasyon göstermiştir (Tablo 3).

Yapılan karşılaştırmada, gruplar arasında kimyasal ve klinik gebelik oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Buna karşın, prematür LH yükselmesi olan grupta gebe kalan dört hasta da canlı doğum yapmıştır. Bunun sonucu olarak, devam eden gebelik ve canlı doğumla sonuçlanan gebelik parametreleri prematür LH yükselmesi olan grupta olmayan gruba göre daha yüksek saptansa da p değerleri anlamlılık düzeyini geçememiştir (p=0,069 ve p=0,069; Tablo 2). Bunun nedeni gruplardaki hasta sayısının az olması olabilir.

Son olarak, Tablo 4'teki verilere göre lojistik regresyon analizinde; LH yüksekliğinin olup olmasının genel gebelik oranları üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür. Ham ve düzeltilmiş olasılık oranları incelenmesinde istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç elde edilmediği (sırasıyla p=0,752 ve p=0,910) için LH'nin genel gebe kalma oranını etkilediği sonucuna ulaşılamamıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, KOS sonrası ICSI ve tüp bebek tedavisi uygulanan antagonist sikluslarda hCG günü serum P değeri ≥1,5 ng/mL olan hastalarda prematür LH yüksekliğinin gebelik sonuçları üzerine et-

TABLO 4: Prematür luteinizan hormon yükselmesi olan ve olmayan sikluslarda binary lojistik regresyon analizi ile gebelik sonuçlarının incelenmesi.

	Genel gebelik oranları (CI for OR)		Ham OR	P-değeri (CI for OR)	Ayarlanmış OR ^a	P-değeri
	Yok n (%)	Var n (%)				
LH						
Yok	93 (67,9)	44 (32,1)	1		1	
Var	5 (62,5)	3 (37,5)	1,27(0,29-5,45)	0,752	0,91(0,19-4,34)	0,910

a) Odds (olasılık) oranı; yaş, beden kitle indeksi, bazal follikül stimüle edici hormon, >12 mm follikül sayısı değişkenlerine göre düzeltilmiştir.

kisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre antagonist sikluslarda hCG günü P yüksekliği olan hastalarda prematür LH yükselmesi görülenlerin, görülmeyenlere göre daha yüksek kimyasal, klinik, devam eden gebelik ve canlı doğum oranlarına sahip olduğu saptanmıştır. Ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Benzer şekilde, ovaryan rezerv ve yanıt parametrelerinin etkisi dışlandığında gebelik oranları açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

GnRH antagonistlerinin kullanıma girmesiyle beraber ovaryan stimülasyonun kontrol altına alınması, IVF/ICSI sikluslarında prematür luteinizasyon insidansını azaltmıştır. Ancak, prematür LH yükselmesi ve/veya hCG günü P yüksekliği gösteren antagonist siklusların yönetimine yönelik literatürdeki bilgi eksikliği devam etmektedir.¹² Uzun yıllar üzerinde tartışma olmasına rağmen, güncel olarak 60.000 IVF siklusuyla yapılan meta-analizin sonuçlarına göre; geç foliküler fazda P yüksekliği, zayıf ve orta ovaryan yanıt verenlerde gebe kalma şanslarını olumsuz etkilerken, yüksek yanıt verenleri etkilemediği saptanmıştır.¹³ Yine aynı grup tarafından antagonist sikluslarda yapılan ve beş çalışmayı içeren (585 hasta) başka bir sistematik derleme ve meta-analizde, hCG günü P yükselen hastalarda tüp bebek tedavisi sonrası klinik gebelik oranlarının anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır.¹⁴ Ayrıca, bu alanda yapılan diğer iki derlemede de yine tüp bebek sikluslarında prematür P yükselmesinin özellikle endometriyal reseptiviteyi bozarak gebelik sonuçlarını negatif yönde etkileyeceği öne sürülmüştür.^{14,15}

KOS sırasında gerçekleşen prematür LH yükselmesi ise literatürde foliküler fazda LH seviyesinin 10 mIU/mL veya üstüne çıkması olarak tanımlanmış ve LH yükselmesinin gebelik sonuçları üzerine etkisini araştıran çalışmalarda mevcuttur.⁶ Esnek (flexible) antagonist protokolle IVF uygulamalarını inceleyen üç çalışmada, prematür LH yükselmesi düşük gebelik oranlarıyla ilişkilendirilmiştir, ancak hiçbirinde preovülatuar dönemde P düzeyleri ölçülmemiştir.¹⁶⁻¹⁸ Bu açıdan, bu çalışmalar izole olarak LH yüksekliğinin etkisini göstermede yetersizdir. Zaten, prematür LH yükselmesi

olanlarda preovülatuar P yüksekliği insidansının fazlalığı beklenir ve bundan dolayı bu grupta düşük gebelik oranları beklenebilir bir durumdur.

KOS sikluslarında prematür LH yükselmesinin izole olarak etkisini gösteren tek çalışma, Dovey ve ark. tarafından 2011 yılında yapılmıştır. Araştırmacılar, antagonist IVF sikluslarında hCG uygulama günü P değeri <1,5 ng/mL olan 451 siklusu retrospektif olarak incelemiştir. Prematür LH yükselmesi olan hastalarda daha çok oosit toplanmış, daha çok embriyo üretilmiş ve bazal FSH değeri daha düşük bulunmuş, yani daha iyi bir ovaryan rezerv hâli izlenmiştir. Ancak genel olarak bakıldığında, her iki grupta gebe kalma oranları arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Hatta bazal FSH, yaş, BKİ ve >12 mm folikül sayısı değişkenlerinin gebelik oranı üzerine etkileri düzeltilindiğinde, P artışı izlenmeyen sikluslarda prematür LH yükselmesi gösterenlerin, göstermeyenlere göre daha düşük gebelik oranlarına sahip olduğu saptanmıştır.¹⁹

Mevcut çalışmamız, Dovey ve ark.nın yapmış olduğu çalışmaya benzer şekilde antagonist protokolle IVF sikluslarında prematür LH yüksekliği gösterenlerle göstermeyenlerin retrospektif olarak kıyaslanması şeklindedir.¹⁹ İlk bakışta sonuçlarımız Dovey ve ark.nın sonuçlarıyla çelişkili gözükabilir. Ancak o çalışmadan farklı olarak çalışmamızda, çalışma ve kontrol grubu prematür P artışı gerçekleşmiş sikluslardan oluşmuştur. Çalışmamızın sonuçlarına göre iki grupta da birbirine yakın sayıda oosit toplanmıştır. Ancak, LH yükselmesi görülmeyen gruba uygulanan total FSH dozu ve bazal FSH seviyeleri daha yüksektir. Bu durum Dovey ve ark.nın yaptığı çalışmaya benzer olarak LH yükselmesi olanlarda ovaryan rezervin ve/veya ovaryan yanıtın daha iyi olduğu yönündedir. İstatistiksel açıdan anlamlı olmasa da prematür LH yükselmesi görülen grupta kimyasal, klinik, devam eden gebelik ve canlı doğum oranları daha yüksek görülmüştür. Ayrıca literatüre göre, preovülatuar P yüksekliğinin, düşük ve orta ovaryan yanıt gösterenlerde gebelik oranlarını yüksek ovaryan yanıt gösterenlere göre daha çok düşürdüğü bilinmektedir.²⁰ Bu duruma dayanarak mevcut çalışmada, prematür LH yükselmesi gösteren grubun daha yüksek

ovaryan rezerv göstermesi nedeni ile preovülatuar P yüksekliğinin gebe kalma ihtimali üzerine olan olumsuz etkilerinden daha kolay sıyrıldığı sonucuna da ulaşmak mümkündür.

Çalışmamızda, P yüksek sıkluslarda lojistik regresyon analizi yapılarak, ovaryan rezerv ve yanıt farklılıklarının gebelik sonuçları üzerine etkisi sınırlıdır. LH yükselmesi olan ve olmayan gruplar arasında gebelik sonuçları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Güncel meta-analizler prematür P yüksekliğinin endometriyal reseptiviteye zarar verdiğini göstermiştir.²¹⁻²³ Bulgularımız, prematür P yüksekliğinin bu negatif etkisinin, öncesinde gerçekleşen bir endojen LH artışından köken alıp almadığından bağımsız olduğunu göstermiştir. Bu da hem stimülasyona bağlı gerçekleşen hem de engellenemeyen endojen LH tetiğine bağlı gerçekleşen preovülatuar P yüksekliğinin her ikisinin gebelik oranları üzerine olan olumsuz etkilerinin benzer olduğu fikrini uyandırmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlayıcı bir faktörü, metodolojik olarak daha zayıf olan ve yanlılığa daha yatkın olduğu bilinen retrospektif bir çalışma olarak tasarlanmış olmasıdır. Ayrıca, sadece hCG günü serum P değeri $\geq 1,5$ ng/mL olan hastaların alınması çalışmaya dâhil edilen hasta sayısının oldukça azalmasına neden olmuştur. Gruplar arasında daha anlamlı ve tanımlayıcı farklılıklar saptamak için daha geniş bir örneklemeye ihtiyaç vardır. Ancak, mevcut çalışmanın nadir görülen bir hasta örneklemini üzerinde yapılması ve literatürde böyle bir grup-

taki farklılıkları ortaya koyan ilk çalışma olması önemli bir noktadır.

Çalışmamızın güçlü yanı ise prematür LH yüksekliğinin gebelik sonuçları üzerine etkisini araştıran literatürdeki iki çalışmadan biri olmasıdır. Her ne kadar hasta sayısı kısıtlı olsa da bu konuda daha önce benzer çalışma bulunmayışı önem arz etmektedir.

SONUÇ

hCG günü P düzeyi $\geq 1,5$ ng/mL olan antagonist sıkluslarda prematür LH yükselmesi görülenler, görülmeyenlere göre yüksek kimyasal, klinik, devam eden gebelik ve canlı doğum oranlarına sahip olsa da bu karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum hasta sayısının azlığından kaynaklanmış olabilir. Preovülatuar P yüksekliği olan hastalarda, prematür LH yükselmesinin kesin etkilerini ortaya koymak için daha fazla sayıda hasta ile yapılabilecek çok-merkezli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Makalenin Yazılması: Onur İnce; **Veri Toplama:** Gönenç Uçur, Selviye Halksever Özvatan, Mehmet Özer, Ayşe Ceren Duymuş; **Entelektüel Katkı:** Mustafa Demir, Can Köse; **Çalışma dizaynı, makalenin yazılması, makalenin kritik analizi konularında** Bülent Yılmaz; yazıya katkıda bulunmuşlardır.

KAYNAKLAR

- Licciardi FL, Kwiatkowski A, Noves NL, Berkeley AS, Krey LL, Grifo JA. Oral versus intramuscular progesterone for in vitro fertilization: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 1999;71(4):614-8.
- Hoff JD, Quigley ME, Yen SS. Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57(4):792-6.
- Engel JB, Ludwig M, Felberbaum R, Albano C, Devroey P, Diedrich K. Use of cetrorelix in combination with clomiphene citrate and gonadotrophins: a suitable approach to 'friendly IVF'? *Hum Reprod* 2002;17(8):2022-6.
- Olivennes F, Belaisch-Allart J, Emperaire JC, Dechaud H, Alvarez S, Moreau L, et al. Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetrorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin). *Fertil Steril* 2000;73(2):314-20.
- Lambalk CB, Leader A, Olivennes F, Fluker MR, Andersen AN, Ingerslev J, et al. Treatment with the GnRH antagonist ganirelix prevents premature LH rises and luteinization in stimulated intrauterine insemination: results of a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Hum Reprod* 2006;21(3):632-9.
- Ganirelix dose finding study group. A double blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Hum Reprod* 1998;13(11):3023-31.

7. European and Middle East Orgalutran Study Group. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2001;16(4):644-51.
8. Lee TH, Lin YH, Seow KM, Hwang JL, Tzeng CR, Yang YS. Effectiveness of cetrorelix for the prevention of premature luteinizing hormone surge during controlled ovarian stimulation using letrozole and gonadotropins: a randomized trial. *Fertil Steril* 2008;90(1):113-20.
9. Ubaldi F, Albano C, Peukert M, Riethmuller-Winzen H, Camus M, Smitz J, et al. Subtle progesterone rise after the administration of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist cetrorelix in intracytoplasmic sperm injection cycles. *Hum Reprod* 1996;11(7): 1405-7.
10. Hugues JN, Massé-Laroche E, Reboul-Marty J, Boïko O, Meynant C, Cédric-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):600-4.
11. Fatemi HM, Van Vaerenbergh I. Significance of premature progesterone rise in IVF. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015;27(3):242-8.
12. Sönmezer M, Pelin Cil A, Atabekoğlu C, Ozkavukçu S, Ozmen B. Does premature luteinization or early surge of LH impair cycle outcome? Report of two successful outcomes. *J Assist Reprod Genet* 2009;26(2-3):159-63.
13. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Tarlatzis BC. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Hum Reprod Update* 2013;19(5):433-57.
14. Kolibianakis EM, Venetis CA, Bontis J, Tarlatzis BC. Significantly lower pregnancy rates in the presence of progesterone elevation in patients treated with GnRH antagonists and gonadotrophins: a systematic review and meta-analysis. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13(3):464-70.
15. Sonigo C, Dray G, Roche C, Cédric-Durnerin I, Hugues JN. Impact of high serum progesterone during the late follicular phase on IVF outcome. *Reprod Biomed Online* 2014;29(2): 177-86.
16. Kolibianakis EM, Albano C, Kahn J, Camus M, Tournaye H, Van Steirteghem AC, et al. Exposure to high levels of luteinizing hormone and estradiol in the early follicular phase of gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles is associated with a reduced chance of pregnancy. *Fertil Steril* 2003;79(4):873-80.
17. Mochtar MH, Dutch Ganirelix Study Group. The effect of an individualized GnRH antagonist protocol on folliculogenesis in IVF/ICSI. *Hum Reprod* 2004;19(8):1713-8.
18. Escudero E, Bosch E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Comparison of two different starting multiple dose gonadotropin-releasing hormone antagonist protocols in a selected group of in vitro fertilization-embryo transfer patients. *Fertil Steril* 2004;81(3):562-6.
19. Dovey S, McIntyre K, Jacobson D, Catov J, Wakim A. Is a premature rise in luteinizing hormone in the absence of increased progesterone levels detrimental to pregnancy outcome in GnRH antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2011;96(3):585-9.
20. Griesinger G, Mannaerts B, Andersen CY, Witjes H, Kolibianakis EM, Gordon K. Progesterone elevation does not compromise pregnancy rates in high responders: a pooled analysis of in vitro fertilization patients treated with recombinant follicle-stimulating hormone/gonadotropin-releasing hormone antagonist in six trials. *Fertil Steril* 2013;100(6): 1622-8.e1-3.
21. Van Vaerenbergh I, Fatemi HM, Blockeel C, Van Lommel L, In't Veld P, Schuit F, 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.
22. Labarta E, Martínez-Conejero JA, Alamá P, Horcajadas JA, Pellicer A, Simón C, et al. Endometrial receptivity is affected in women with high circulating progesterone levels at the end of the follicular phase: a functional genomics analysis. *Hum Reprod* 2011;26(7):1813-25.
23. Díaz-Gimeno P, Horcajadas JA, Martínez-Conejero JA, Esteban FJ, Alamá P, Pellicer A, et al. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. *Fertil Steril* 2011;95(1): 50-60, 60.e1-15.