

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**YARDIMCI ÜREME TEKNİĞİ UYGULANAN SIKLUSLARDA HCG ENJEKSİYON
GÜNÜ BAKILAN ESTRADİOL SEVİYELERİNİN GEBELİK SONUÇLARINA
OLAN ETKİSİ**

Dr. Selen GÜRİSOY

(Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bülent Baysal)

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2010

ÖNSÖZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki eğitimim süresince bana emek veren başta Prof.Dr.Sinan Berkman olmak üzere tüm öğretim üyelerine ve başasistanlara, bana ve tezime katkılarından dolayı değerli hocam Prof.Dr.Bülent Baysal'a, yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma, İnfertilite Bilim Dalı çalışanlarına ve bugünlere gelmemde sonsuz desteği olan aileme çok teşekkür ederim.

Dr.Selen GÜRSOY, 2010

İÇİNDEKİLER

| | | |
|------|---|----|
| I. | GİRİŞ | 1 |
| II. | GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| III. | GEREÇ ve YÖNTEM..... | 9 |
| | A. Kontrollü Over Hiperstimulasyon Protokolü..... | 9 |
| | B. Luteal Faz Desteği | 11 |
| | C. YÜT Sonuçlarının Değerlendirilmesi..... | 11 |
| | D. İstatistiksel Analizler..... | 11 |
| IV. | BULGULAR..... | 12 |
| V. | TARTIŞMA..... | 34 |
| VI. | SONUÇ:..... | 37 |
| VII. | YARARLANILAN KAYNAKLAR..... | 38 |

TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ**A) TABLOLAR**

| | |
|---------------|----|
| Tablo 1..... | 12 |
| Tablo 2..... | 15 |
| Tablo 3..... | 16 |
| Tablo 4..... | 18 |
| Tablo 5..... | 20 |
| Tablo 6..... | 21 |
| Tablo 7..... | 23 |
| Tablo 8..... | 24 |
| Tablo 9..... | 26 |
| Tablo 10..... | 28 |
| Tablo 11..... | 31 |

B) ŐEKİLLER

| | |
|--------------|----|
| Şekil 1..... | 13 |
| Şekil 2..... | 13 |
| Şekil 3..... | 14 |

| | |
|---------------|----|
| Şekil 4..... | 14 |
| Şekil 5..... | 15 |
| Şekil 6..... | 16 |
| Şekil 7..... | 17 |
| Şekil 8..... | 18 |
| Şekil 9..... | 20 |
| Şekil 10..... | 21 |
| Şekil 11..... | 22 |
| Şekil 12..... | 24 |
| Şekil 13..... | 25 |
| Şekil 14..... | 27 |
| Şekil 15..... | 28 |
| Şekil 16..... | 29 |
| Şekil 17..... | 30 |
| Şekil 18..... | 32 |

ÖZET**YARDIMCI ÜREME TEKNİĞİ UYGULANAN SIKLUSLARDA HCG ENJEKSİYON GÜNÜ BAKILAN ESTRADIOL SEVİYELERİNİN GEBELİK SONUÇLARINA OLAN ETKİSİ**

Toplumda sağlıklı çiftlerin yaklaşık %10-15'i kadarında infertilite problemi bulunmaktadır. Bu nedenle çok sayıda çift umudunu yardımcı üreme tekniklerinden (YÜT) faydalanarak bulmaktadır. Yetmişli yıllardan itibaren uygulanmaya başlanan in-vitro fertilizasyon (IVF) ve 1992'den itibaren uygulanan intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yöntemleri erkek faktörü başta olmak üzere günümüzde kullanılan yardımcı üreme tekniklerindedir.

Yardımcı üreme tekniklerinde (YÜT) implantasyon başarısını belirleyen ana unsurlar transfer edilen embriyoların kalitesi ve endometriyumun reseptivitesidir. Endometriyal reseptivitenin değerlendirmesinde kesin bir kriter hala belirlenememiştir; ancak YÜT'leri sırasında bakılan serum estradiol seviyelerinin endometriyal reseptiviteyi etkilediği bilinmektedir.

Çalışmamızda embriyo transferi yapılmış ve ovulasyon induksiyonu amacıyla long ve antagonist protokolleri uygulanan toplam 212 olgu değerlendirildi. Hastaların hCG enjeksiyon günü serum estradiol seviyeleri ölçüldü. Estradiol seviyeleri 2000 pg/ml'nin altı, 2000-4000 pg/ml arası ve 4000 pg/ml'nin üzeri olmak üzere üç gruba ayrıldı; bu üç grup tüm olgularda ve her iki tedavi protokolünde ayrı ayrı olmak üzere birbirleriyle gebelik oranları açısından karşılaştırıldı. Ayrıca long ve antagonist protokoller birbirleriyle demografik özellikler ve gebelik oranları açısından karşılaştırıldı.

HCG enjeksiyon günü ölçülen serum estradiol seviyelerine göre belirlenmiş gruplarda hem long hem de antagonist protokollerde gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

HCG günü bakılan estradiol düzeyinden bağımsız olarak iki YÜT protokolü birbiriyle karşılaştırıldığında da gebelik oranlarında anlamlı farklılık görülmedi.

ABSTRACT**THE EFFECT OF SERUM ESTRADIOL LEVELS ON THE DAY OF HCG ADMINISTRATION ON PREGNANCY OUTCOMES IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY**

In population, 10 to 15 % of healthy couples face with infertility problem. Therefore assisted reproductive technology (ART) gives hope to many of these couples. In vitro fertilization (IVF), which is used since 70s and intracytoplasmic sperm injection (ICSI), which is used since 1992 became important treatment methods for infertility factors, especially for male factor infertility.

The embryo quality and the endometrial receptivity are the major factors determining the success of ARTs. The exact criteria to assess endometrial receptivity has not been found yet. However, it is known as serum estradiol levels during controlled ovarian hyperstimulation (COH) influence the endometrial receptivity.

In this study, we evaluated 212 embryo-transfer cycles. Serum estradiol levels on the day of hCG administration in both of long and antagonist protocols, were categorized into 3 groups : □2000 pg/ml, 2000-4000 pg/ml, □4000 pg/ml. Data on the number of oocytes retrieved, number of embryos transferred and pregnancy rates were analyzed in each treatment protocol separately. In addition to this, two different treatment protocols were compared to each other in the aspect of demographic characteristics and pregnancy rates.

In conclusion, we found that serum estradiol levels on the day of hCG administration have no effect on pregnancy outcome of IVF after COH. Independent of serum estradiol levels on the day of hCG administration, there is no statistically significant difference between the long and antagonist protocols in respect to pregnancy rates.

BÖLÜM I

GİRİŞ

İnfertilite kontrasepsiyon yöntemleri kullanılmadan bir yıl korunmasız cinsel ilişki sonucunda gebe kalamama olarak tanımlanır. Sağlıklı genç çiftlerin %85-90' ı bir yıl içinde gebe kalmayı başarırken %10-15' inde infertilite problemi mevcuttur (1). Benimsenmiş inanın aksine son 30 yılda infertilitenin insidansı değişmemiştir ancak infertilitenin değerlendirilmesi ve tedavisi alanında önemli adımlar atılmıştır. Yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) gelişmesi birçok infertil çiftin prognozunu büyük oranda iyileştirmiştir (2). Aynı zamanda fertilitenin düştüğü ileri yaşlarda çocuk sahibi olmak isteyen hasta sayısı artmıştır. Sonuç olarak günümüzde daha fazla sayıda çift infertilite probleminde çözüm aramaktadır.

YÜT kadın üreme hücreleri olan oositlere vücut dışından doğrudan müdahale edilen tüm teknikleri kapsar. İn vitro fertilizasyon (IVF) ilk ve hala en sık kullanılan YÜT şeklidir, ancak günümüzde bu teknikle ilişkili intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), gamet intrafallopian transfer (GIFT), zigot intrafallopian transfer (ZIFT) gibi birçok yöntem uygulanmaktadır (3).

IVF, ekzogen gonadotropinlerle sağlanan kontrollü ovaryan hiperstimulasyon (KOH) ile başlayıp, overlerden transvaginal ultrason altında oositlerin aspirasyonu, laboratuarda gerçekleştirilen fertilizasyon ve embriyoların uterus içine transservikal transferiyle devam eden ve birbiriyle koordinasyon içinde gerçekleşen basamaklar dizisidir (3).

YÜT alanındaki tüm gelişmelere rağmen gebelik oranlarında aynı ölçüde artış gösterilememiştir. Transfer edilen embriyo başına düşen implantasyon oranı %15 gibi düşük seviyelerde kalmıştır (4,5). Embriyo implantasyonu için gerekli olan uterin hazırlık estrogen hormonu sayesinde olmaktadır. Estrogen hormonu endometriyal proliferasyonu uyararak, uterin ve endometriyal perfuzyonu arttırarak bunu gerçekleştirmektedir.

Doğal siklularda implantasyon oranı %0-30 arasında iken KOH uygulanan siklularda bu oran sadece %7-9 arasında değişmektedir. Oysa ki, serum estradiol konsantrasyonu KOH uygulanan siklularda doğal siklularda göre 10 kat daha fazla artmaktadır. Bazı çalışmalarda YÜT' te aşırı ovaryan cevaba bağlı yüksek serum estradiol seviyesinin gebelik oranlarını olumsuz yönde etkilediği belirtilmiştir. Bunun aksine diğer çalışmalarda ise yüksek estradiol seviyesinin endometriyal reseptivite veya gebelik oranlarını etkilemediği izlenmiştir.

Bu alışmada YÜT uygulanan sikluslarda hCG enjeksiyon günü bakılan estradiol seviyelerinin gebelik sonuçlarına olan etkisinin araştırılması planlandı.

BÖLÜM II

GENEL BİLGİLER

İnsan üreme fizyolojisi karmaşık bir yapıya sahiptir. Bu karmaşık fizyolojiyi netleştirmek için faktörler ayrı ayrı incelendiğinde:

1) Sperm, ovulasyon sırasında veya ovulasyona yakın bir zamanda servikste veya yakın bir lokalizasyonda depolanmalı, fallop tüplerine ulaşmalı ve oosit fertilize etme yeteneğine sahip olmalıdır (erkek faktörü).

2) Olgunlaşmış bir oosit ideal olarak düzenli ve siklik bir şekilde ovüle olmalıdır (ovaryan faktör).

3) Serviks spermi yakalamalı, filtre etmeli, beslemeli ve uterus ile fallop tüplerine geçişine izin vermelidir (servikal faktör).

4) Fallop tüpleri ovulasyonu takiben oositi yakalamalı ve sperm ile embriyoyu etkin bir şekilde transport edebilmelidir (tubal faktör).

5) Uterus embriyo implantasyonu için uygun olmalı ve embriyonun normal gelişimi için uygun desteği verebilmelidir (uterin faktör) (2).

İnfertilitenin ana nedenleri incelendiğinde; ovulatuvar disfonksiyon %15, tubal ve peritoneal patolojiler %30-40, erkeğe ait faktörler %30-40 oranında görülür. Uterusa ait patolojiler nadirdir ve geri kalan olgular ise çoğunlukla açıklanamayan infertilite olarak tanımlanır (2).

IVF'dan ilk olarak tedavi edilemeyen tubal patolojilerden kaynaklanan infertilitede yararlanılmıştır, ancak günümüzde daha geniş bir alanda uygulanmakta olup infertilitenin tüm nedenlerinde kullanılmaktadır. IVF, başka tedavi seçenekleriyle çözümlenemeyecek bir veya daha fazla sayıda infertilite nedeni olduğunda kesin olarak endikedir. Önceden geçirilmiş enfeksiyon veya ileri evre endometriyozisten kaynaklanan ağır tubal hastalık ve ağır erkek faktörüne bağlı infertilite problemi yaşayan çiftler için de sıklıkla en uygun tedavi seçeneğidir, zira bu sayede tüm nedenler için aynı anda çözüm seçeneği sunmaktadır. IVF, ayrıca diğer tüm tedavi seçeneklerinin denendiği ve başarısız olduğu hastalar için de uygun tedavi seçeneği olmaktadır (3).

YÜT'lerinin başarısını etkileyen ana faktörler maternal yaş, over rezervi ve daha önceki reproduktif performanstır. Daha önce doğum yapmış kadın için başarı şansı nulliplarlara göre daha fazla iken, başarısız bir IVF siklusu geçirmiş olan kadının gebe kalma ihtimali daha düşüktür. Yaş faktörüne bakıldığında ise, 20-24 yaşları arasında fertilitate zirveye ulaşmakta, 30-32 yaşına kadar göreceli olarak çok az değişiklik olmakta; bundan sonra ise fertilitate kapasitesi hızla düşmektedir. İlerleyen yaşla birlikte birlikte overlerde kalan folikül sayısı giderek azalırken, uyarılmış siklulardaki gözlemler yaşlanan foliküllerin gonadotropinlerle uyarılmaya karşı daha az hassas hale geldiğini göstermektedir (2). Yaşlanan oositlerde mayotik içcik oluşumu ve fonksiyonunu düzenleyen mekanizmadaki bozukluk sonucunda anöploidi insidansının arttığı ve bu nedenle fertilitede düşüş ve spontan abortus oranlarında artışın görüldüğü saptanmıştır (9,10)

Fetal hayatta, germ hücreleri mitotik bölünme yoluyla hızla çoğalarak gebeliğin 16-20. haftalarında yaklaşık 6-7 milyon oogoniaya ulaşır. Bu andan itibaren germ hücre popülasyonu gen kontrollü apoptozis ile geri dönüşümsüz olarak hızla azalır. Birinci mayoz bölünme sonrası oosite dönüşen germ hücrelerinin sayısı doğumda 1-2 milyona, ergenliğin başlangıcında ise 300 000- 500 000'e düşer. Üreme çağının 35-40 yılı boyunca, yalnızca 400 ile 500 tane oosit ovule olur, geri kalanlar ise atrezi yoluyla kaybedilirler. Üreme çağı boyunca foliküler tükenme 37-38 yaşına kadar sabit bir hızla yavaşça olurken, menopozdan önceki 10-15 yıl boyunca hızla gerçekleşir ve oosit sayısı menopoz döneminde 1000'in altına düşer (2).

Folikül sayısı azaldıkça sentezlenen inhibin-B azalır; folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyesi özellikle erken foliküler fazda olmak üzere yükselir. Siklus sırasında FSH düzeyindeki yükselmeler foliküllerin daha erken gelişmesine, serum estradiol (E₂) seviyesinin siklus başında akut olarak yükselmesine ve foliküler faz uzunluğunun kılmasına yol açar. Siklusun üçüncü gününde ölçülen FSH düzeyi yükseldikçe stimülasyon sonucu ulaşılan maksimum E₂ değeri, gelişen oosit sayısı ve gebelik oranı azalır. FSH seviyesi için net bir eşik değeri olmamakla beraber 10-15 IU/L'in üzeri anormal olarak kabul edilir (2). Siklusun üçüncü gününde ölçülen E₂ düzeyinin 75-80 pg/ml olması erken foliküler gelişmeyi ve azalmış over rezervini gösterir. Ayrıca yüksek E₂ seviyesi FSH'ı baskılayarak azalmış over rezervini maskeleyebilir. Bu nedenle siklusun üçüncü gününde FSH ve E₂ birlikte değerlendirilmelidir (2).

Erken foliküler fazdaki FSH yüksekliği yaştan bağımsız bir prognostik faktördür. Over rezervi azalmış bir kadının yaşı genç bile olsa IVF başarısı düşüktür. Hormon ölçümleri normal olan bir kadında ise IVF başarısı yaşa bağlıdır.

IVF’ da ideal ovaryan stimulasyon rejimi düşük siklus iptal oranına, en düşük maliyete, riske ve yan etkiye sahip olmalıdır. Aynı zamanda bu rejimle tekiz gebelik oranları da maksimum olmalıdır. Ancak henüz böyle bir protokol mevcut değildir. Bu amaçla minimal stimulasyon (klomifen sitrat), hafif stimulasyon (klomifen sitrat ve düşük doz ekzojen gonadotropinlerle ardışık tedavi) ve agresif stimulasyon (gonadotropin salgılatıcı hormon; GnRH agonist veya antagonistleriyle beraber veya tek başına yüksek doz ekzojen gonadotropinler) olmak üzere birçok stimulasyon rejimi kullanılmaktadır. Her bir rejimin kendisine göre kullanım alanı, avantajları ve dezavantajları vardır. Hastanın yaşı, daha önceki stimulasyon rejimine olan cevabı ve over rezervi göz önünde bulundurularak uygun tedavi şekli seğılmelidir (3). Günümüzde sıklıkla GnRH agonistleri (long protokol) veya GnRH antagonistleri (antagonist protokol) ile yapılan ekzojen gonadotropin stimulasyonu uygulanmaktadır.

Uzun etkili GnRH agonistiyle hipofiz bezinin baskılanmasını takiben ekzojen gonadotropinlerle yapılan ovaryan stimulasyon rejimi “ long protokol ” olarak adlandırılır. GnRH agonistinın kullanılması sayesinde endojen olarak hipofiz bezinden salgılanan gonadotropin sekresyonu baskılanarak ekzojen gonadotropin stimulasyonu sırasındaki erken luteinizan hormon (LH) yükselmesi engellenmiş olur. GnRH agonistlerinin tedavi protokolüne eklenmesi ile kanda seri LH ölçüm gerekliliği ve IVF sikluslarında oositlerin toplanmasından önce %20 oranında siklus iptaline neden olan erken luteinizasyon problemi ortadan kalkmıştır (14,15). GnRH agonistiyle hipofizer baskılama yapılan siklusların %2’sinden azında erken LH yükselmesi görüldüğünden, stimulasyona foliküller daha büyük ve olgun olana kadar devam edilebilmektedir. Klinik çalışmalarda, bu sikluslarda sadece ekzojen gonadotropinlerle stimulasyon yapılan siklulara göre daha fazla sayıda oosit elde edildiği ve gebelik oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (16,17). Bu nedenle long protokol kısa zamanda YÜT’nin tüm formları için tercih edilen ovaryan stimulasyon rejimi haline gelmiştir. Bu protokolün tek dezavantajı ardı sıra yapılan gonadotropin stimulasyonuna olan cevabın bazen azalarak, foliküler gelişim için gerekli olan gonadotropin dozunun artması ve tedavi süresinin uzamasıdır. Avantajları dezavantajlarından fazla olduğundan, long protokol standart ovaryan stimulasyon rejimi olarak kullanılmaktadır (3).

Tipik bir siklusta, GnRH agonist tedavisine endojen gonadotropin seviyelerinin en düşük olduğu ve agoniste cevaben hipofiz bezinde depolanmış gonadotropinlerin ani ortaya çıkan “alevlenme” etkisinin yeni bir foliküler gelişimi uyarmasının en az mümkün olduğu luteal faz ortasında, ovulasyondan yaklaşık bir hafta sonra başlanır (18,19).

Sıklıkla kullanılan iki GnRH agonisti leuprolide asetat (Lucrin) ve triptorelin (Decapeptyl)' dir. Yapılan çalışmalar ikisinin etkinliğinin eşit olduğunu göstermiştir (21). İdeal olarak gonadotropinlerle stimulusyona başlamadan önce serum E₂ seviyelerinin GnRH agonistiyle etkin bir biçimde baskılandığı (\square 40pg/ml) ve ovaryan foliküler aktivite belgelenmelidir. Transvaginal ultrason ile 10 -15mm'den büyük foliküller izlenmemelidir (3).

GnRH agonistiyle hipofizer baskılamayı takiben, ovaryan folikül gelişimini uyarmak için kullanılan ekzojen gonadotropinlerin başlangıç dozu hastanın ihtiyacına göre ayarlanmalıdır. Tipik başlangıç dozları yaşa, over rezervine ve önceki ovaryan stimulusyona olan cevaba bağlı olarak 225-300 IU üriyer FSH, rekombinan FSH veya üriyer menotropinler (HMG- insan menopozal gonadotropinleri) arasında değişmektedir. Kademeli olarak düşük doz ile başlanıp cevaba göre doz arttırılan (step-up) veya kademeli olarak yüksek doz ile başlanıp cevaba göre doz düşürülen (step-down) rejimlerinden biri kullanılabilir, ancak genellikle ikinci yaklaşım tercih edilir.

GnRH antagonistlerinin klinik kullanıma girmesiyle birlikte YÜT sikluslarında ovaryan stimulusyon için yeni bir seçenek sunulmuştur. Reseptör sayısının azaltılması yoluyla, gonadotrop hücrelerin GnRH'a karşı hassasiyetini azaltarak hipofiz bezinden salgılanan gonadotropin miktarını önce uyarıcı daha sonra baskılayan uzun etkili agonistlerin aksine, antagonistler doza bağımlı şekilde GnRH reseptörlerini bloke eder, alevlenme etkisi yoktur ve gonadotropinlerin baskılanması hemen gerçekleşir (3).

GnRH antagonistlerinin, agonistlerle karşılaştırıldığında birçok avantajı vardır. Bunlar:

1) Antagonist tedavisi agonistlere göre daha kısadır. Amaç erken endojen LH yükselmesini engellemek olduğundan ve antagonistler hemen etki gösterdiğinden, antagonist tedavisi E₂ seviyesinin yükseldiği geç foliküler gelişim fazına kadar ertelenebilir ve dolayısıyla agonist tedavisinde E₂ eksikliğine bağılı olarak ortaya çıkan semptomlar engellenebilir (25).

2) Overlerin gonadotropin uyarısına olan cevabını baskılayabilen agonistlerin aksine, antagonistlerle tedavide gonadotropin uyarısının toplam dozu ve süresi azaltılabilir (25,26).

3) Agonistlerle görülen alevlenme etkisi olmadığından, antagonistlerle tedavide folikül kisti riski de ortadan kalkmış olur.

4) Ağır ovaryan hiperstimulasyon gelişme riski agonistlere göre daha azdır (27 -29).

GnRH antagonistlerinin, avantajları olduğu kadar bazı potansiyel dezavantajları da vardır. Antagonistler, endojen gonadotropin sekresyonunu agonistlere göre daha fazla baskılar, dolayısıyla agonist tedavisi sırasında stimülasyon için rFSH veya uFSH kullanıldığında, düşük LH seviyeleri normal foliküler steroid sentezini desteklemek için yeterli olurken, antagonistlerle tedavi edilenlerdeki daha da düşük olan LH düzeyi yeterli olmayabilir. Bu nedenle bazı klinisyenler antagonistlere ek olarak düşük doz (75 IU) hMG eklemeyi tercih ederler. Ayrıca antagonist tedaviyle long protokolün karşılaştırıldığı beş randomize çalışmada eş sayıda ve aynı kalitede embriyolar transfer edilmesine rağmen, antagonistle tedavide gebelik oranlarının %5 daha düşük olduğu bildirilmiştir (30). Antagonistlerin kullanıldığı sikluslarda gonadotropin stimülasyonun toplam dozu ve süresi, zirve serum E₂ seviyeleri, elde edilen folikül ve oosit sayıları da azdır, ancak yine de daha düşük gebelik oranlarının nedeni net olarak belli değildir (31,32).

Klinik kullanımda olan iki GnRH antagonisti vardır: ganirelix (Orgalutran) ve cetorelix (Cetrotide) eşit güç ve etkinliktedir. Her iki ilaç için de LH yükselmesini engellemek için gereken minimum etkin doz deri altına uygulanan 0.25 mg/gün 'dür (33, 34). Antagonist uygulamasına gonadotropin stimülasyonunun 5-6. gününde başlanabileceği gibi hastanın cevabına göre kişiselleştirerek lider folikül 13- 14 mm büyüklüğüne ulaşınca da başlanabilir (36, 37).

Stimülasyona olan cevap, serum E₂ seviyelerinin seri ölçümü ve ovaryan foliküllerin transvaginal ultrasonla görüntülenmesi ile takip edilir. Bu takip ile kullanılan gonadotropin dozu ayarlanabilir. Çoğu hastada 7-12 günlük stimülasyon süresinin sonunda genel olarak ortalama çapı 17-18 mm olan en az iki folikül ve birkaç adet 14- 16 mm'lik folikül elde edilmesi amaçlanır. Serum E₂ seviyesi, 14 mm veya daha büyük olan her folikül için ortalama 200 pg/mL olarak ölçülmelidir.

Amaçlanan foliküler gelişim sağlandığında, foliküler olgunlaşmayı tamamlamak için 5000 – 10 000 IU korionik gonadotropin (hCG) uygulanır. Buna alternatif olarak 250µg rekombinan hCG de kullanılabilir.

İmplantasyonda önemli rol oynayan iki faktör embriyo kalitesi ve endometriyal reseptivitedir. Embriyo kalitesi hücrelerin sayısı, büyüklüğü, şekli ve fragmentasyon dereceleri baz alınarak değerlendirilir. Diğer taraftan endometriyal doku da gebeliğin oluşumu

için yeteri kadar hazırlanmalıdır. Estrojen hormonu, hem endometriyal proliferasyonu hem de uterin ve endometriyal perfüzyonu arttırarak bu hazırlıkta önemli rol oynar.

Doğal sıklularda implantasyon oranı yaklaşık % 0-33 arasında değişirken, stimule olan sıklularda ise çok sayıda folikül gelişimine rağmen bu oran sadece %7-9 kadardır (6).

KOH denenen sıklularda ulaşılan serum E₂ seviyesinin doğal sıklularda oranla en az 10 kat daha fazla olduğu bilinmektedir. Endometriyumdaki siklik değişiklikler overden salgılanan steroid hormonları sayesinde düzenlenmektedir. Dolayısıyla serum E₂ seviyelerinin YÜT'de elde edilen gebelik oranlarını nasıl etkiledikleri yıllarca merak konusu olmuştur.

Bazı çalışmalarda YÜT'lerinde elde edilen yüksek serum E₂ seviyelerinin gebelik oranlarını düşürdüğü savunulmuştur. Buna neden olarak suprafizyolojik dozlardaki serum E₂ seviyesinin hem endometriyal reseptiviteyi hem de oosit/embriyo kalitesini olumsuz yönde etkilemesi gösterilmiştir.

Buna karşın bazı çalışmalarda ise yüksek E₂ seviyesi daha fazla sayıda oosit gelişimini sağlayarak daha yüksek implantasyon oranlarına ulaşıldığı kaydedilmiştir.

Diğer bazı çalışmalarda ise yüksek serum E₂ değerlerinin endometriyal reseptivite veya gebelik sonuçlarını değiştirmedeği gösterilmiştir.

Sonuç olarak yüksek serum E₂ seviyesinin endometriyal reseptiviteye, oosit / embriyo kalitesine ve gebelik oranlarına olan etkisi günümüzde tartışmalı bir konu olmayı sürdürmektedir.

Biz de bu çalışmamızda hem long protokol hem de antagonist protokol uygulanan sıklularda HCG enjeksiyon günü bakılan serum estradiol seviyelerinin YÜT gebelik sonuçlarını nasıl etkilediğini göstermeyi amaçladık.

BÖLÜM III

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızın materyalini Aralık 2005 – Aralık 2008 tarihleri arasında, İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kliniği'nde IVF ve ICSI uygulanan 212 olgu oluşturdu.

Çalışmaya yaşları 25-35 arasında olan, en az bir yıldır korunmasız cinsel ilişki sonucunda gebelik elde edememiş ve YÜT endikasyonu olarak infertilite nedenlerinden herhangi birine sahip olan, daha önce YÜT siklusu denenmiş veya denenmemiş hastalar dahil edildi. Oositlerin toplanmasından sonra herhangi bir nedenle embriyo transferi yapılmayan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastaların yaşı, infertilite süresi, infertilite etyolojisi, infertilite türü (primer veya sekonder), sigara kullanımı ve daha önceki YÜT siklus sayıları sorgulandı. Hastaların infertilite etyolojisi olarak erkek faktörü, tubaperitoneal faktör, ovaryan faktör ve açıklanamayan infertilite nedenlerinden hangisine dahil olduğu kaydedildi. Endometriyozis mevcut olan hastalar tubaperitoneal faktör grubuna dahil edildi. Hastaların daha önce geçirmiş oldukları pelvik enfeksiyon ve operasyonlar sorgulandı. Siklusların üçüncü gününde ölçülmüş olan FSH ve E₂ seviyeleri kaydedildi.

A- KONTROLLÜ OVARYAN HİPERSTİMULASYON PROTOKOLÜ

Siklusun 3.günü ovaryan foliküler aktivite transvaginal ultrason ile değerlendirildi. 10 – 15 mm'den büyük folikül kisti saptanmayan olgulara gonadotropin stimulasyonu başlandı. Bu amaçla in vitro olarak üretilmiş rekombinan insan FSH'u içeren Gonal-F (follitropin alfa) veya Puregon (follitropin beta) ampül cilt altına uygulandı. Hastanın yaşına, over rezervine ve daha önceki stimulasyon rejimine olan cevabına göre başlangıç dozu belirlendi; transvaginal ultrasonla takip edilen ovaryan folikül cevabına göre dozu değiştirildi. Kullanılan toplam gonadotropin dozu kaydedildi.

Hastaların yaşı, klinik profili, over rezervi ve daha önceki stimulasyon rejimlerine verdiği cevap gözönünde bulundurularak GnRH analogları (long protokol) veya GnRH antagonistleri (antagonist protokol) uygulandı.

GnRH analogu olarak Leuprolide asetat içeren Lucrin flakon 1 mg ve triptorelin asetat içeren Decapeptyl 0.1 mg olmak üzere iki farklı ajandan biri kullanıldı. Her iki ajan da bir önceki siklusun 21.gününde cilt altına uygulanmaya başlandı ve gonadotropin stimülasyonunun başlandığı gün yarı doza düşürülerek hCG uygulandığı güne kadar devam edildi.

GnRH antagonisti olarak da iki farklı ajandan biri kullanıldı; cetrotorelix içeren Cetrotide flakon 0.25 mg ve ganirelix içeren Orgalutran enjektör 0.25 mg. Adetin 3.günü gonadotropin stimülasyonu başlandıktan sonra lider folikül 13 mm'ye ulaştığı zaman GnRH antagonistlerinden biri cilt altına uygulanmaya başlandı.

Her iki protokol birbirleriyle demografik özellikleri ve gebelik oranları açısından karşılaştırıldı.

Ovaryan folikül gelişimi 1-3 günlük aralıklarla transvaginal ultrason ile takip edildi. 3 adet 17 mm veya daha büyük çaplı folikül elde edildiğinde foliküler olgunlaşmayı sağlamak amacıyla 5000 – 10 000 IU hCG içeren Profasi-HP ampül veya Pregnyl ampül intramusküler olarak uygulandı. Enjeksiyonun yapıldığı gün serum E₂ seviyesi ölçüldü. Tüm hasta grubu içinde, agonist ve antagonist protokolleri içinde ayrı ayrı olmak üzere serum E₂ değerine göre, hastalar 2000 pg/ml'nin altında, 2000 – 4000 pg/ml arasında ve 4000 pg/ml'nin üzerinde olanlar şeklinde 3 gruba ayrıldı. Bu gruplar tüm olgularda, long ve antagonist protokolleri içinde ayrı ayrı olarak yaş, toplam oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve gebelik oranları açısından birbirleriyle karşılaştırıldı.

HCG uygulandıktan 35 – 36 saat sonra genel anestezi altında transvaginal ultrason eşliğinde oositler toplandı.

Oosit inseminasyonuna hazırlık amacıyla spermeler iki farklı tabakalı yoğunluk (%40 / %80) gradient santrifüj sisteminden geçirildikten sonra modifiye insan tubal sıvı medyumumu (Irvine Scientific, Santa Ana, CA) ile yıkanarak hazırlandı. Oositler petri kabında %7 sentetik serum ilave edilmiş modifiye insan tubal sıvı medyumumuyla (Irvine Scientific) 37°C'de ve %5 CO₂ ortamında inkübe edildi. Embriyo transferi oositlerin toplanmasından 72 saat sonra 8 hücre aşamasında Wallace kateteri (H.G. Wallace Ltd., Colchester, Essex, İngiltere) veya

Labotect kateteri (Labotect GmRH, Gottingen, Almanya) ile gerçekleştirildi. Toplanan oosit ve transfer edilen embriyo sayısı kaydedildi.

B- LUTEAL FAZ DESTEĞİ

Oositlerin toplandığı günden itibaren 100 mg doğal progesteron içeren Progestan yumuşak kapsül günde 3 kez ikişer kapsül şeklinde (toplam doz 600 mg) vaginal yoldan uygulandı.

C- YÜT SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Embriyo transferinin 12. gününde kandaki beta-hCG seviyesi ölçüldü. Beta-hCG seviyesi 5 mIU/ml' nin üzerinde olan hastalar gebe olarak kabul edildi. Hastalar 6. Gebelik haftasında transvaginal ultrason ile değerlendirildi.

D- İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında iki gruba göre değerlendirmelerde Student t test; üç gruba göre değerlendirmeler Oneway Anova test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HDS test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde ve iki grup değerlendirmelerinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BÖLÜM IV**BULGULAR**

Çalışma Aralık 2005 – Aralık 2008 tarihlerinde İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde toplam 212 olgu ile yapılmıştır.

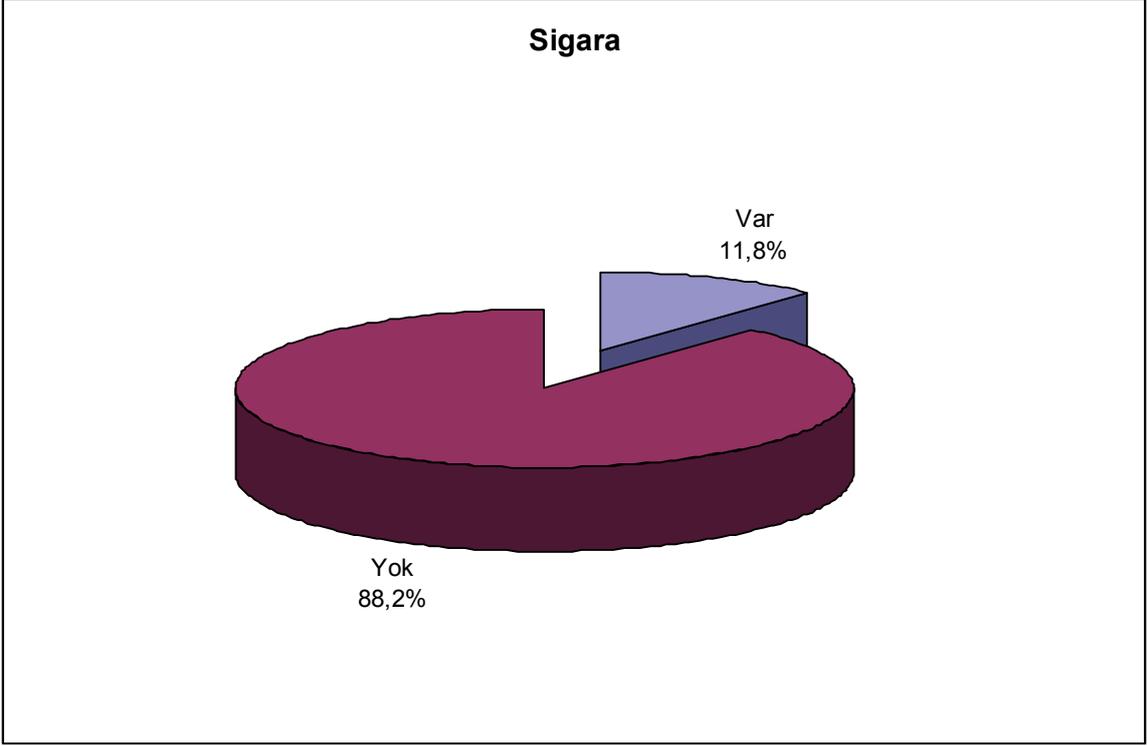
Tablo 1: Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

| | | Min-Max | Ort±SD |
|---|-------------------|----------------|---------------|
| Yaş (yıl) | | 24-34 | 29,76±3,14 |
| BMI (kg/m²) | | 16-38 | 24,37±4,08 |
| | | N | % |
| Sigara | Var | 25 | 11,8 |
| | Yok | 187 | 88,2 |
| Operasyon ve Enfeksiyon Hikayesi | Var | 52 | 24,5 |
| | Yok | 160 | 75,5 |
| İndüksiyon Protokolü | Long | 130 | 61,3 |
| | Antagonist | 82 | 38,7 |
| YÜT Türü | IVF | 76 | 35,8 |
| | ICSI | 136 | 64,2 |

Olguların yaşları 24 ile 34 arasında değişmekte olup, ortalaması 29,76±3,14'tür.

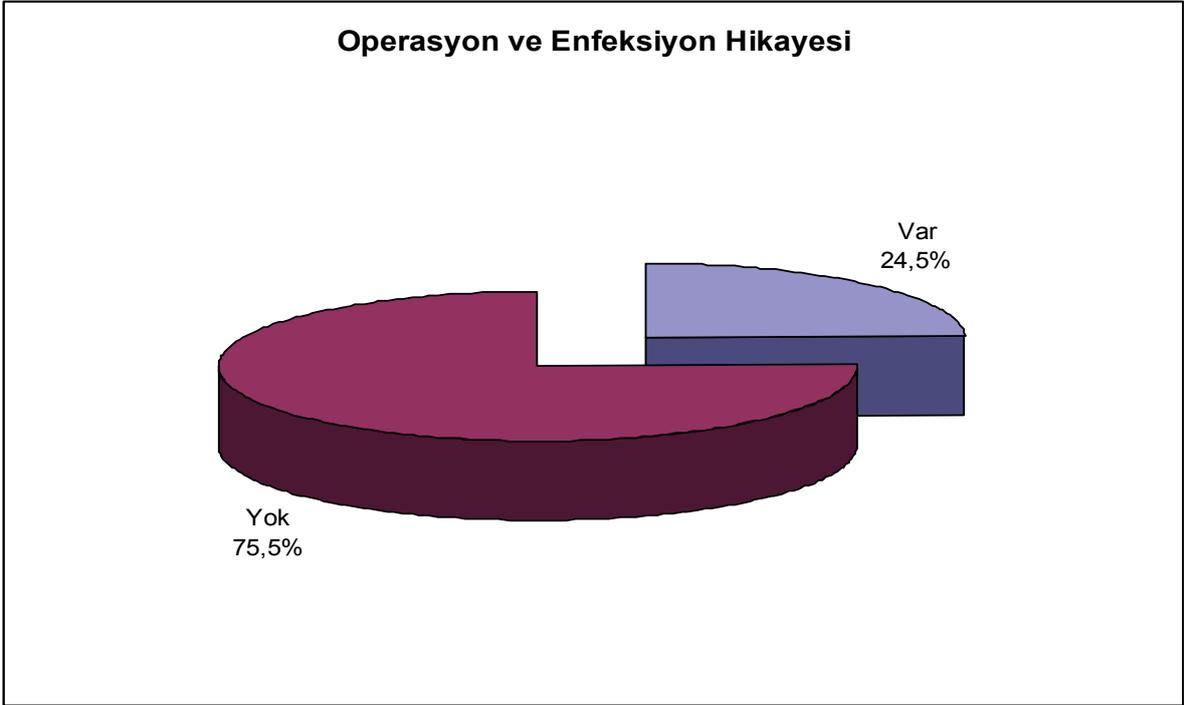
BMI ölçümleri 16 ile 38 kg/m² arasında değişmekte olup, ortalaması 24,37±4,08 kg/m² dir.

Olguların %11,8'i (n=25) sigara kullanmakta iken, %88,2'si (n=187) kullanmamaktadır.



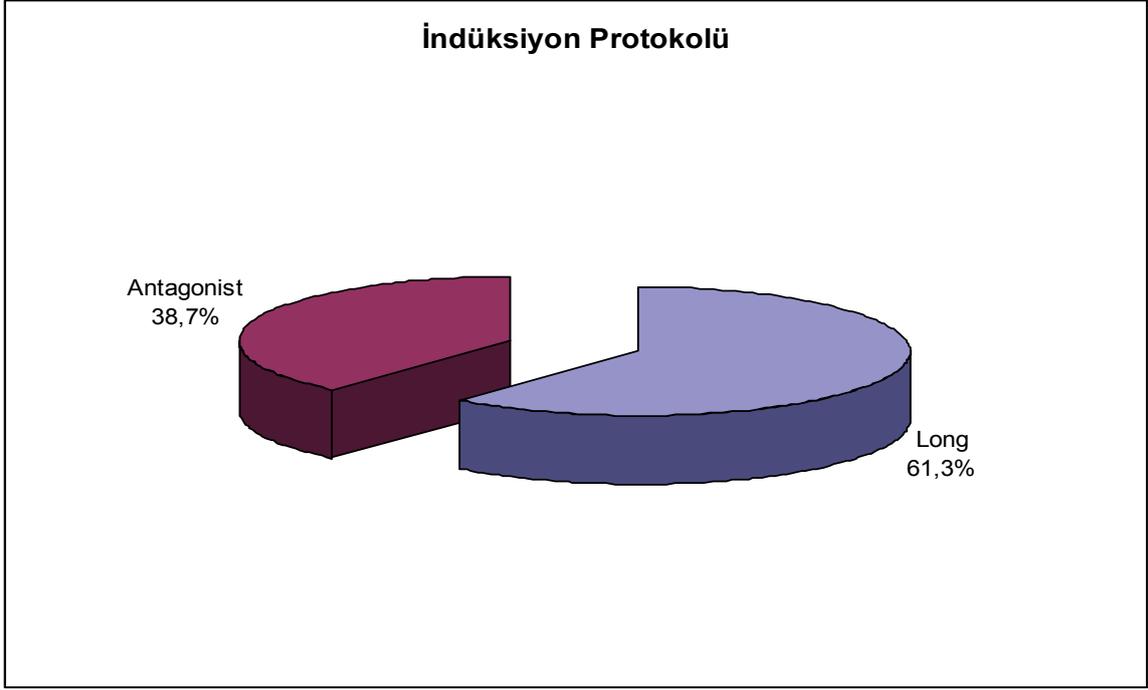
Şekil 1: Sigara kullanımı dağılımı

Olguların %24,5'inin (n=52) operasyon ve enfeksiyon hikayesi bulunmakta iken, %75,5'inde (n=160). bulunmamaktadır



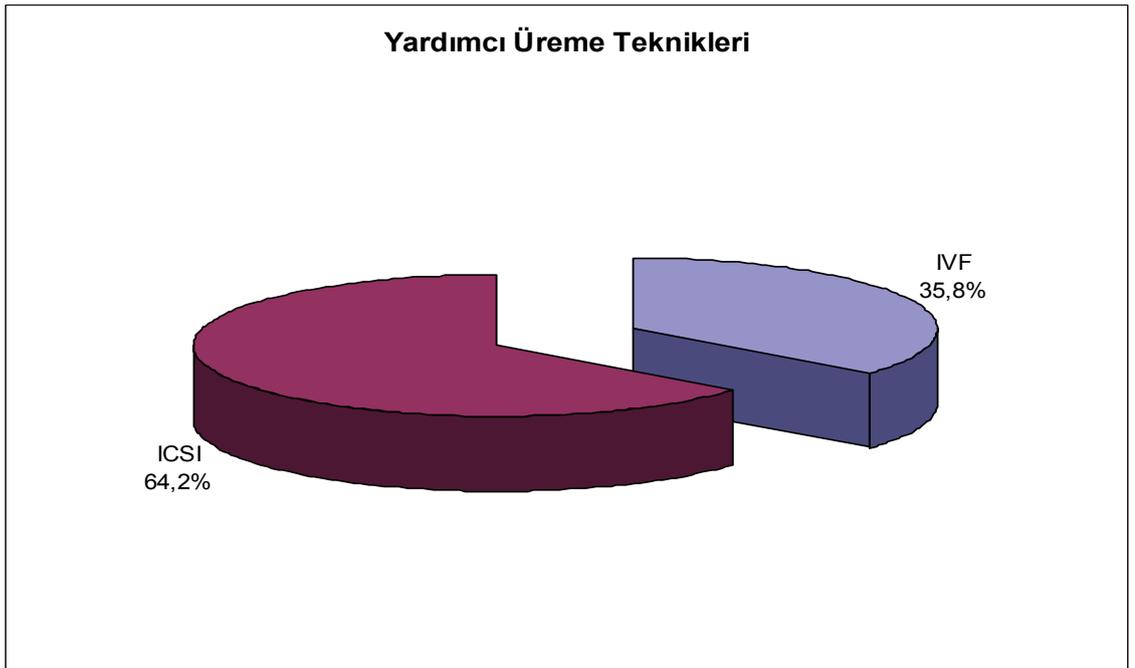
Şekil 2: Operasyon ve enfeksiyon hikayesi dağılımı

Olguların %61,3'ünde (n=130) indüksiyon protokolü long iken, %38,7'sinde (n=82) antagonisttir.



Şekil 3: İndüksiyon protokolü dağılımı

Olguların %35,8'inde (n=76) YÜT türü IVF iken, %64,2'sinde (n=136) ICSI'dır.



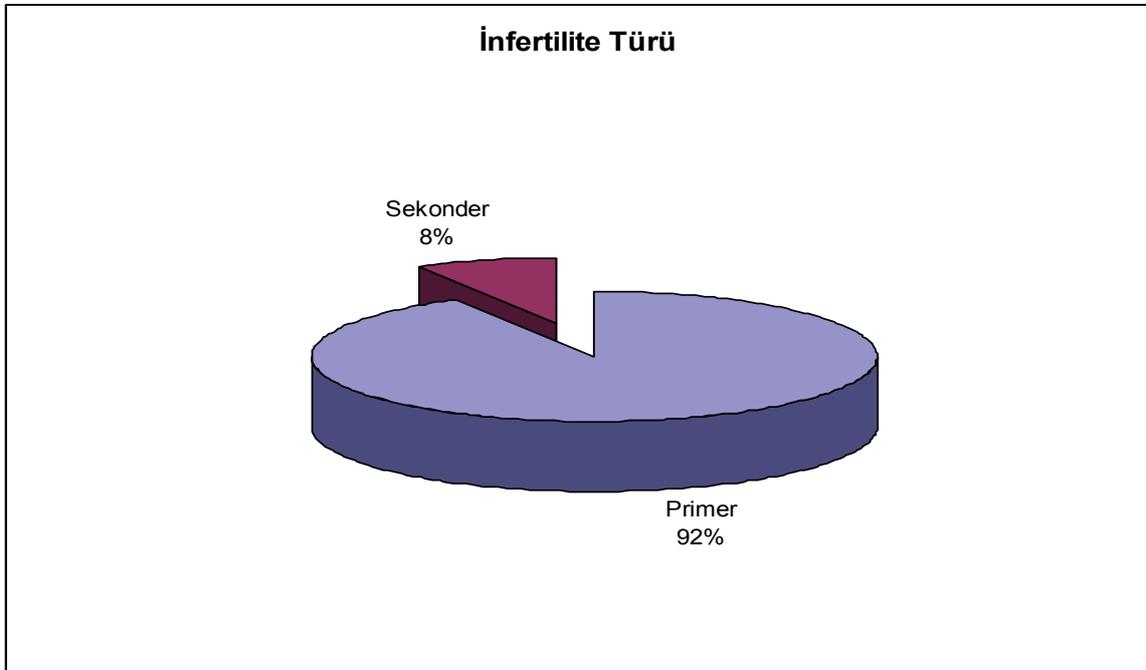
Şekil 4 : Yardımcı üreme teknikleri dağılımı

Tablo 2:

| | | Min-Max | Ort±SD (Medyan) |
|---------------------------------|-----------------------|---------|-----------------|
| İnfertilite Süresi (yıl) | | 1-18 | 6,62±3,96 (6) |
| | | N | % |
| İnfertilite Türü | Primer | 195 | 92 |
| | Sekonder | 17 | 8 |
| İnfertilite Etiyolojisi | Erkek | 96 | 45,3 |
| | Tuboperitoneal | 49 | 23,1 |
| | Ovaryan | 6 | 2,8 |
| | Açıklanamayan | 61 | 28,8 |

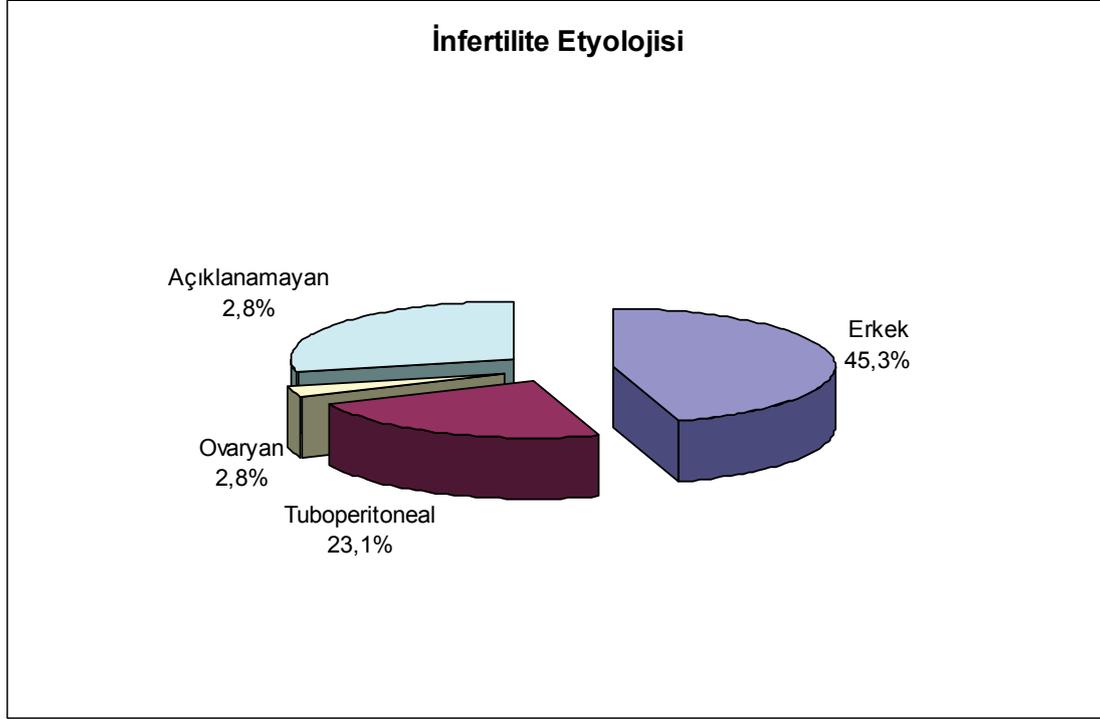
İnfertilite süreleri 1 ile 18 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 6,62±3,96, medyanı 6'dır.

Olguların %92'si (n=195) primer infertil, %8'i (n=17) sekonder infertildir.



Şekil 5: İnfertilite türü dağılımı

İnfertilite etyolojisi incelendiğinde; %45,3'ünün (n=96) erkek, %23,1'inin (n=49) tuboperitoneal, %2,8'inin (n=6) ovaryan, %28,8'inin (n=61) ise açıklanamayan faktör olduğu görülmektedir.



Şekil 6: İnfertilite etyolojisi dağılımı

Tablo 3:

| | Min-Max | Ort±SD (Medyan) | |
|---------------------------------------|-----------|------------------------|------|
| Siklus Sayısı | 1-6 | 1,44±0,70 (1) | |
| Toplam Gonadotropin Dozu | 1100-9900 | 2951,28±1250,22 (2700) | |
| Toplanan Oosit Sayısı | 1-41 | 14,51±7,14 (14) | |
| Transfer Edilen embriyo Sayısı | 1-3 | 2,87±0,43 (3) | |
| | n | % | |
| Gebelik | Yok | 146 | 68,9 |
| | Klinik | 47 | 22,2 |
| | Kimyasal | 16 | 7,5 |
| | Abortus | 3 | 1,4 |
| Canlı Gebelik | Tek | 31 | 66 |
| | İkiz | 14 | 29,7 |
| | Üçüz | 2 | 4,3 |

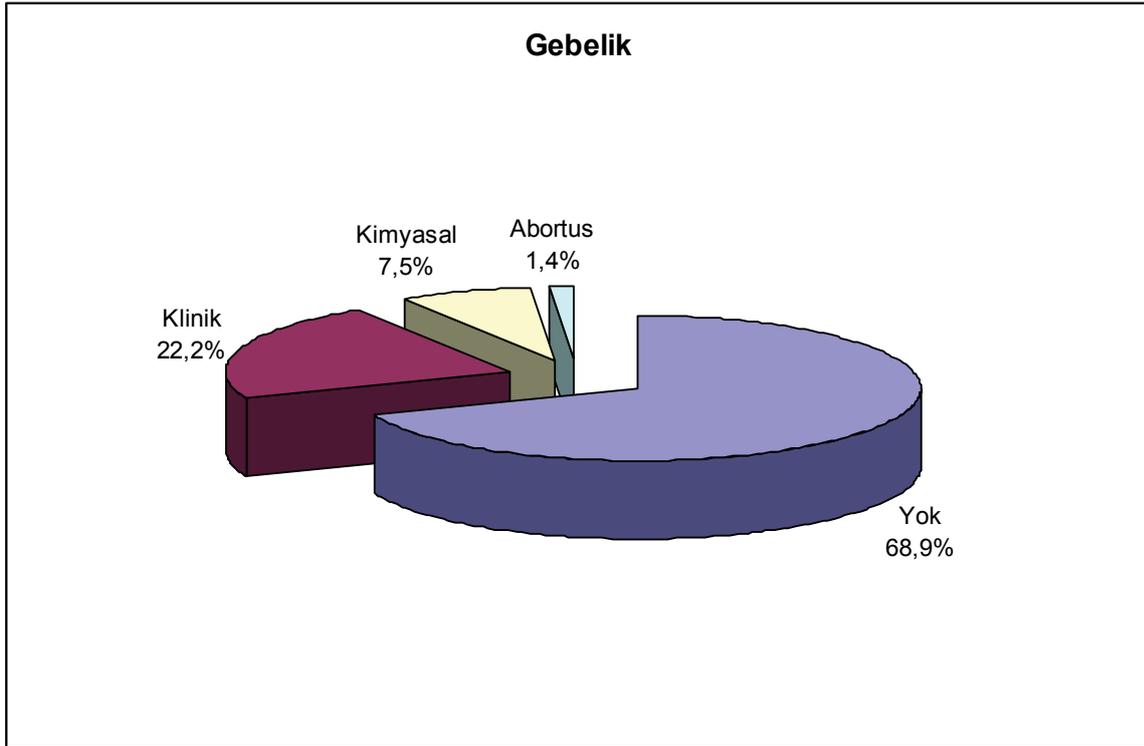
Siklus sayıları 1 ile 6 arasında değişmekte olup, ortalaması $1,44 \pm 0,70$; medyanı 1'dir.

Toplam gonadotropin dozu 1100 ile 9900 arasında değişmekte olup, ortalaması $2951,28 \pm 1250,22$; medyanı 2700'dür.

Toplanan oosit sayısı 1 ile 41 arasında değişmekte olup, ortalaması $14,51 \pm 7,14$; medyanı 14'tür.

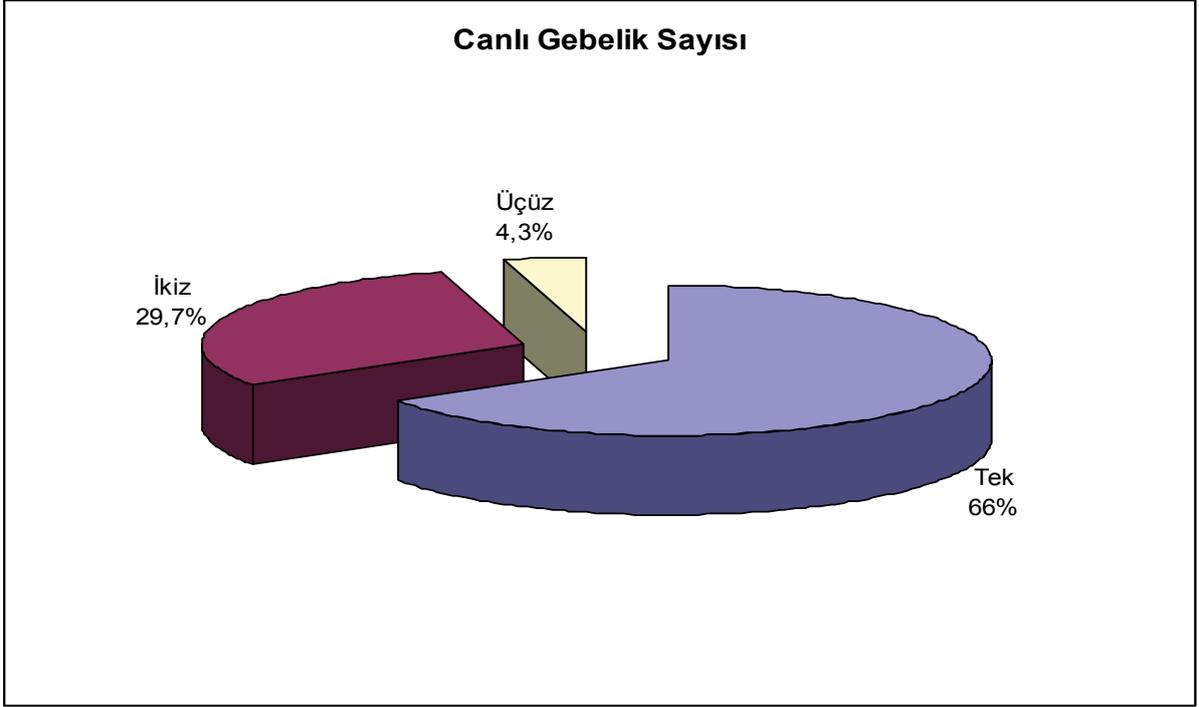
Transfer edilen embriyo sayısı 1 ile 3 arasında değişmekte olup, ortalaması $2,87 \pm 0,43$; medyanı 3'tür.

Olguların %68,9'unda (n=146) gebelik görülmemekte iken, %22,2'sinde (n=47) klinik gebelik, %7,5'inde (n=16) kimyasal gebelik, %1,4'ünde (n=3) ise abortus görülmektedir.



Şekil 7: Gebelik dağılımı

Canlı gebelik incelendiğinde %66 (n=31) olguda tek, %29,7 (n=14) olguda ikiz, %4,3 (n=2) olguda ise üçüz görülmektedir.



Şekil 8: Canlı gebelik sayısı dağılımı

Tablo 4:

| | Min-Max | Ort±SD (Medyan) |
|---------------------------------|-----------|--------------------------|
| D3 FSH | 0,1-15 | 6,54±2,12 (6,6) |
| D3 E ₂ | 10-240 | 50,04±31,27 (41,75) |
| D3 LH | 0,1-32,5 | 5,77±4,20 (5,2) |
| D3 PRL | 0,4-85,4 | 17,46±9,96 (16,6) |
| D3 TSH | 0-7,7 | 1,95±1,20 (1,78) |
| hCG günü | 10-19 | 12,52±1,54 (12) |
| hCG günü endometriyum kalınlığı | 6,5-20 | 9,86±1,88 (10) |
| Opu günü | 12-21 | 14,53±1,55 (14) |
| hCG günü E ₂ | 517-14250 | 3272±1948,66 (2908,5) |
| | n | % |
| | < 2000 | 65 30,7 |
| hCG günü E ₂ | 2000-4000 | 76 35,8 |
| | > 4000 | 71 33,5 |

D3: Adetin 3.gün

D3 FSH düzeyleri 0,1 ile 15 arasında değişmekte olup, ortalaması $6,54\pm 2,12$; medyanı 6,6'dır.

D3 E₂ düzeyleri 10 ile 240 arasında olup, ortalaması $50,04\pm 31,27$; medyanı 41,75'tir.

D3 LH düzeyleri 0,1 ile 32,5 arasında değişmekte olup, ortalaması $5,77\pm 4,20$; medyanı 5,2'dir.

D3 PRL düzeyleri 0,4 ile 85,4 arasında değişmekte olup, ortalaması $17,46\pm 9,96$; medyanı 16,62'dir.

D3 TSH düzeyleri 0 ile 7,7 arasında değişmekte olup, ortalaması $1,95\pm 1,20$; medyanı 1,78'dir.

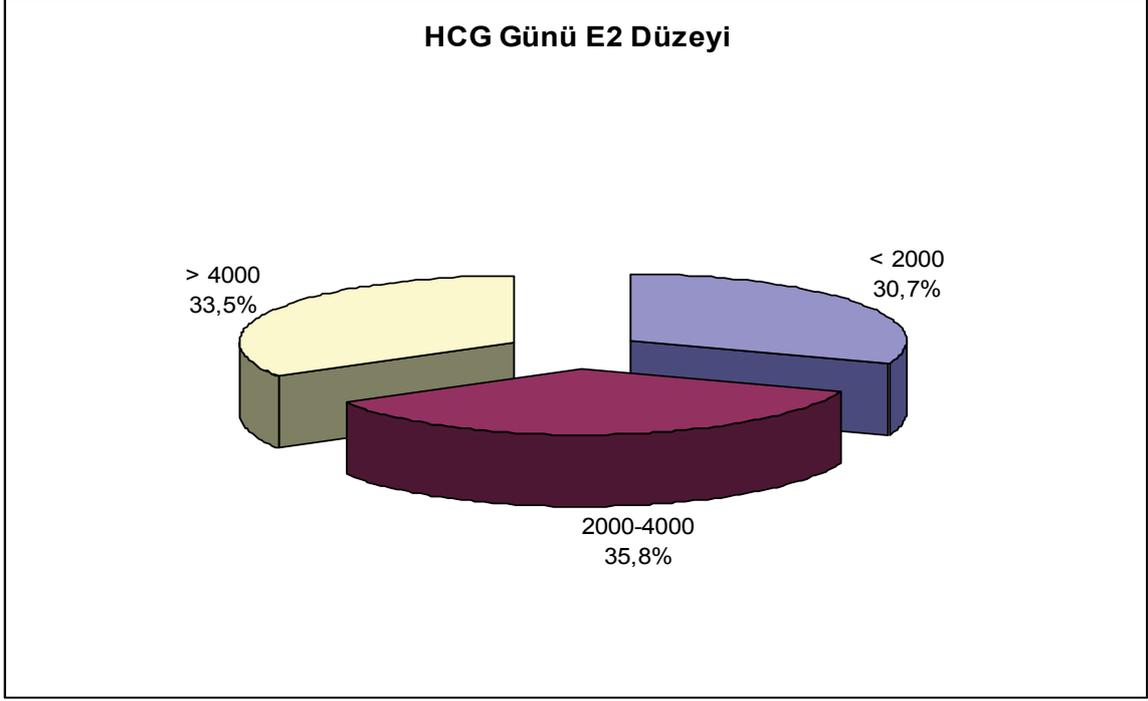
HCG günü 10 ile 19 gün arasında değişmekte olup; ortalaması $12,52\pm 1,54$; medyanı 12 gündür.

HCG günü endometrium kalınlığı 6,5 ile 20 arasında değişmekte olup, ortalaması $9,86\pm 1,88$; medyanı 10'dur.

Opu günü 12 ile 21 gün arasında değişmekte olup, ortalaması $14,53\pm 1,55$; medyanı 14 gündür.

HCG günü E₂ düzeyleri 517 ile 14250 arasında değişmekte olup, ortalaması $3272\pm 1948,66$; medyanı 2908,5'tir.

HCG günü E₂ düzeyi 2000 pg/ml' nin altında olan 65 (%30,7) olgu, 2000-4000 pg/ml arasında olan 76 (%35,8) olgu, 4000 pg/ml' nin üzerinde olan 71 (%33,5) olgu bulunmaktadır.



Şekil 9 : hCG günü serum E₂ düzeyi dağılımı

Tablo 5: Tanımlayıcı özelliklerin değerlendirilmesi

| | | İndüksiyon Protokolü | | P |
|------------------|-----|----------------------|-------------------|--------------|
| | | Long (n=130) | Antagonist (n=82) | |
| | | Ort±SD | Ort±SD | |
| ⁺ Yaş | | 29,51±3,25 | 30,17±2,93 | 0,135 |
| | | n (%) | n (%) | |
| •Sigara | Var | 18 (%13,8) | 7 (%8,5) | 0,243 |
| | Yok | 112 (%86,2) | 75 (%91,5) | |

•Ki-Kare test

⁺Student t test

İndüksiyon protokolüne göre yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0.05).

İndüksiyon protokolüne göre sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0.05).

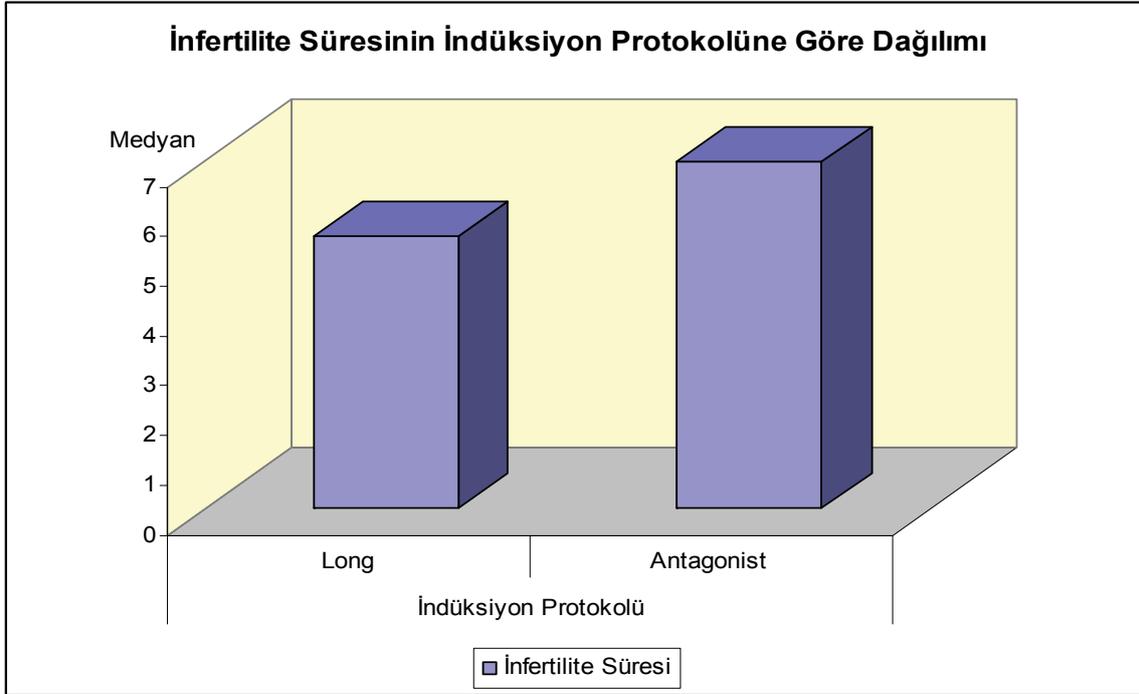
Tablo 6:

| | | İndüksiyon Protokolü | | P |
|---------------------------------|----------------|----------------------|-------------------|----------------|
| | | Long (n=130) | Antagonist (n=82) | |
| | | Ort±SD (Medyan) | Ort±SD (Medyan) | |
| ⁺ İnfertilite Süresi | | 6,21±3,96 (5,5) | 7,27±3,88 (7) | 0,039* |
| | | n (%) | n (%) | |
| İnfertilite Türü | Primer | 117 (%90) | 78 (%95,1) | 0,181 |
| | Sekonder | 13 (%10) | 4 (%4,9) | |
| İnfertilite Etiyolojisi | Erkek | 71 (%54,6) | 25 (%30,5) | 0,001** |
| | Tuboperitoneal | 24 (%18,5) | 25 (%30,5) | |
| | Ovaryen | 0 (%0) | 6 (%7,3) | |
| | Açıklanamayan | 35 (%26,9) | 26 (%31,7) | |

Ki-Kare test kullanıldı

⁺Mann-Whitney U test* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

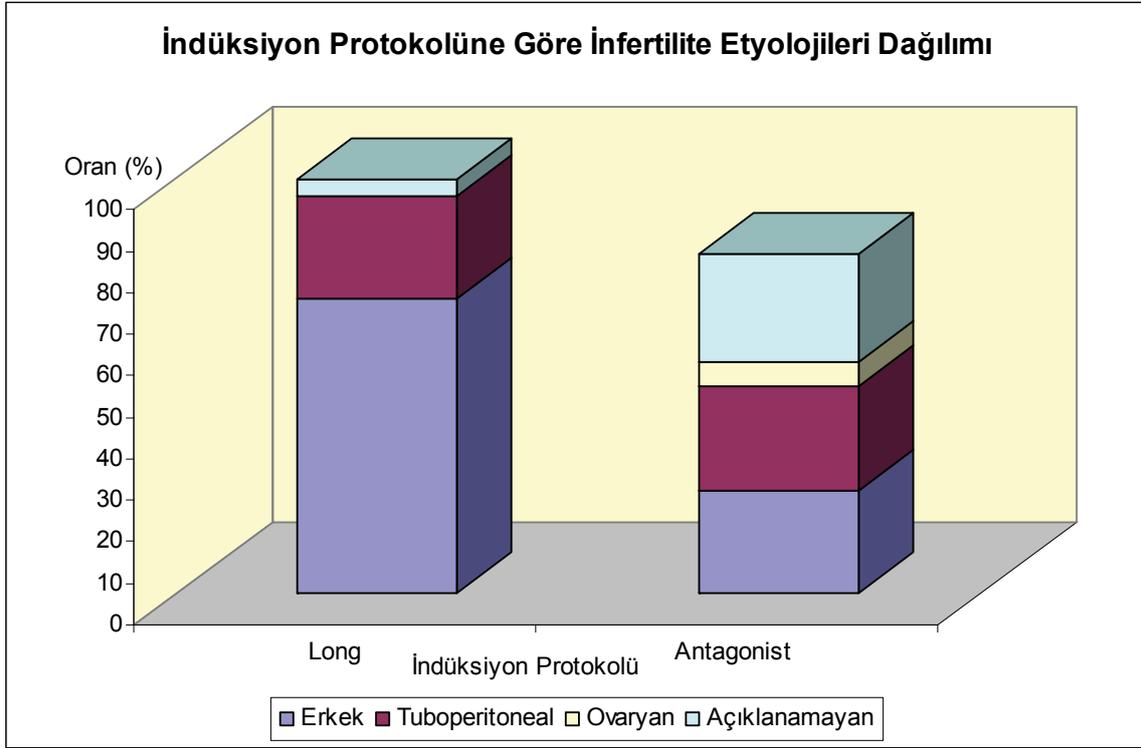
İndüksiyon protokolü antagonist olguların infertilite süreleri long olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p < 0.05$).



Şekil 10 : İnfertilite sürelerinin indüksiyon protokolüne göre dağılımı

İndüksiyon protokolüne göre infertilite türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0.05$).

İndüksiyon protokolüne göre infertilite etyolojileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p<0.01$); indüksiyon protokolü long olgularda erkek faktörü yüksek iken, antagonist olgularda ise açıklanamayan infertilite daha yüksektir.



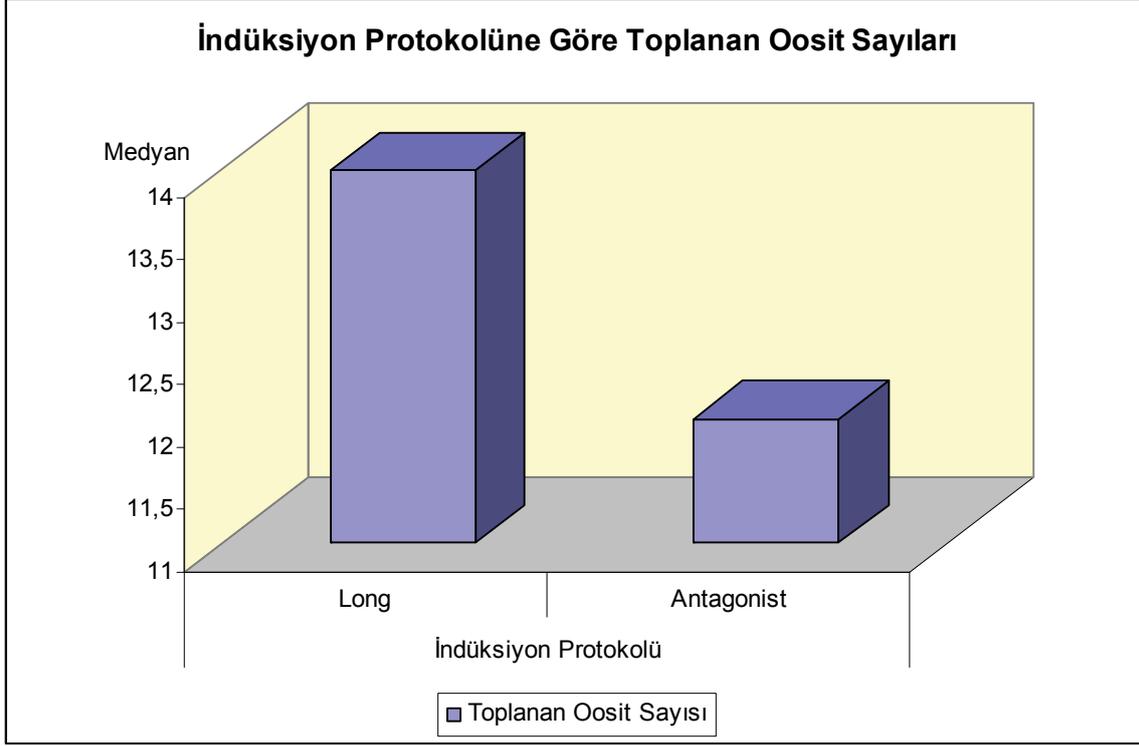
Şekil 11: İnfertilite etyolojilerinin indüksiyon protokolüne göre dağılımı

Tablo 7:

| | | İndüksiyon Protokolü | | P |
|---------------------------------------|-------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------|
| | | Long (n=130) | Antagonist (n=82) | |
| | | Ort±SD (Medyan) | Ort±SD (Medyan) | |
| Toplam gonadotropin dozu | | 2924,01±1052,53 (2700) | 2994,51±1517,97 (2662,5) | 0,658 |
| Toplanan oosit sayısı | | 15,21±7,13 (14) | 13,40±7,06 (12) | 0,039* |
| Transfer edilen embriyo sayısı | | 2,89±0,39 (3) | 2,84±0,48 (3) | 0,411 |
| Siklus sayısı | | 1,41±0,65 (1) | 1,50±0,77 (1) | 0,342 |
| | | n (%) | n (%) | |
| •Gebelik | Var | 28 (%21,5) | 19 (%23,2) | 0,781 |
| | Yok | 102 (%78,5) | 63 (%76,8) | |
| •Canlı Gebelik Sayısı | Tek | 20 (%71,4) | 11 (%57,9) | 0,630 |
| | İkiz | 7 (%25) | 7 (%36,8) | |
| | Üçüz | 1 (%3,6) | 1 (%5,3) | |
| <i>Mann-Whitney U test kullanıldı</i> | | <i>•Ki-Kare test</i> | | <i>*p<0.05</i> |

İndüksiyon protokolüne göre toplam gonadotropin dozları, transfer edilen embriyo sayıları ve siklus sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0.05$).

İndüksiyon protokolü long olgulardan toplanan oosit sayısı antagonist olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p<0.05$).



Şekil 12: Toplanan oosit sayılarının indüksiyon protokolüne göre dağılımı

İndüksiyon protokolüne göre gebelik durumu ve canlı gebelik sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0.05$).

Tablo 8:

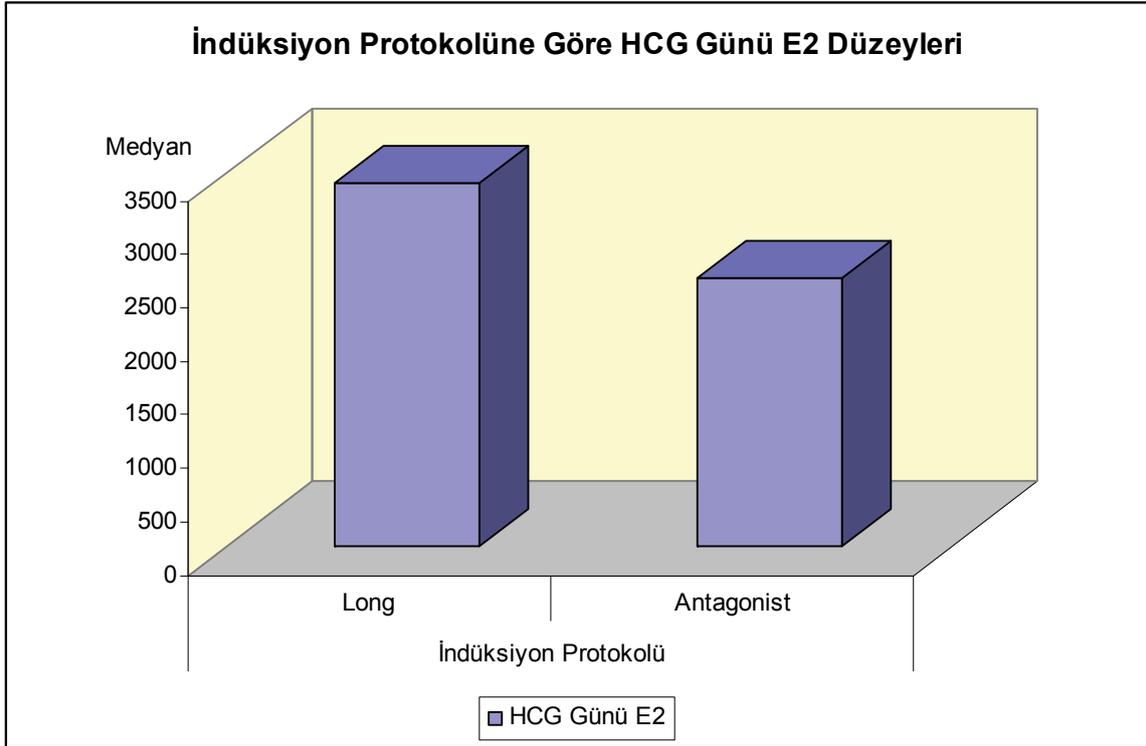
| | İndüksiyon Protokolü | | P |
|--|------------------------------|---------------------------|----------------|
| | Long (n=130) | Antagonist (n=82) | |
| | Ort±SD (Medyan) | Ort±SD (Medyan) | |
| D3 FSH | 6,07±2,11 (6,7) | 6,29±2,14 (6,3) | 0,283 |
| D3 E₂ | 47,58±23,96 (42) | 53,94±40,08 (41) | 0,775 |
| hCG günü | 12,58±1,43 (12) | 12,41±1,69 (12) | 0,129 |
| hCG günü endometriyum kalınlığı | 9,87±2,06 (10) | 9,84±1,55 (10) | 0,703 |
| hCG günü E₂ | 3599,02±2087,07 (3401,50) | 2753,55±1584,57 (2509) | 0,001** |

Mann-Whitney U test kullanıldı

**** $p<0.01$**

İndüksiyon protokolüne göre D3 FSH, D3 E₂ düzeyleri, hCG günü ve hCG günü endometriyum kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0.05$).

İndüksiyon protokolü long olguların hCG günü E₂ düzeyleri antagonist olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p<0.01$).



Şekil 13: hCG günü serum E₂ düzeylerinin indüksiyon protokolüne göre dağılımı

Tablo 9: hCG günü sınıflamalarına göre değerlendirmeler

| Tüm Olgular | hCG günü serum E ₂ düzeyi | | | P | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------|
| | <2000 | 2000-4000 | >4000 | | |
| | Ort±SD (Medyan) | Ort±SD (Medyan) | Ort±SD (Medyan) | | |
| ⁺ Yaş | 29,86±3,16 | 29,95±3,11 | 29,48±3,17 | 0,638 | |
| ⁺⁺ Toplanan oosit sayısı | 9,78±4,75 (9) | 14,22±6,04 (14) | 19,14±7,18 (18) | 0,001** | |
| Transfer edilen embriyo sayısı | 2,69±0,66 (3) | 2,93±0,25 (3) | 2,97±0,23 (3) | 0,001** | |
| | n (%) | n (%) | n (%) | | |
| •Gebelik | Var | 16 (%24,6) | 11 (%14,5) | 20 (%28,2) | 0,116 |
| | Yok | 49 (%75,4) | 65 (%85,5) | 51 (%71,8) | |

⁺Oneway Anova test⁺⁺Kruskal Wallis test kullanıldı

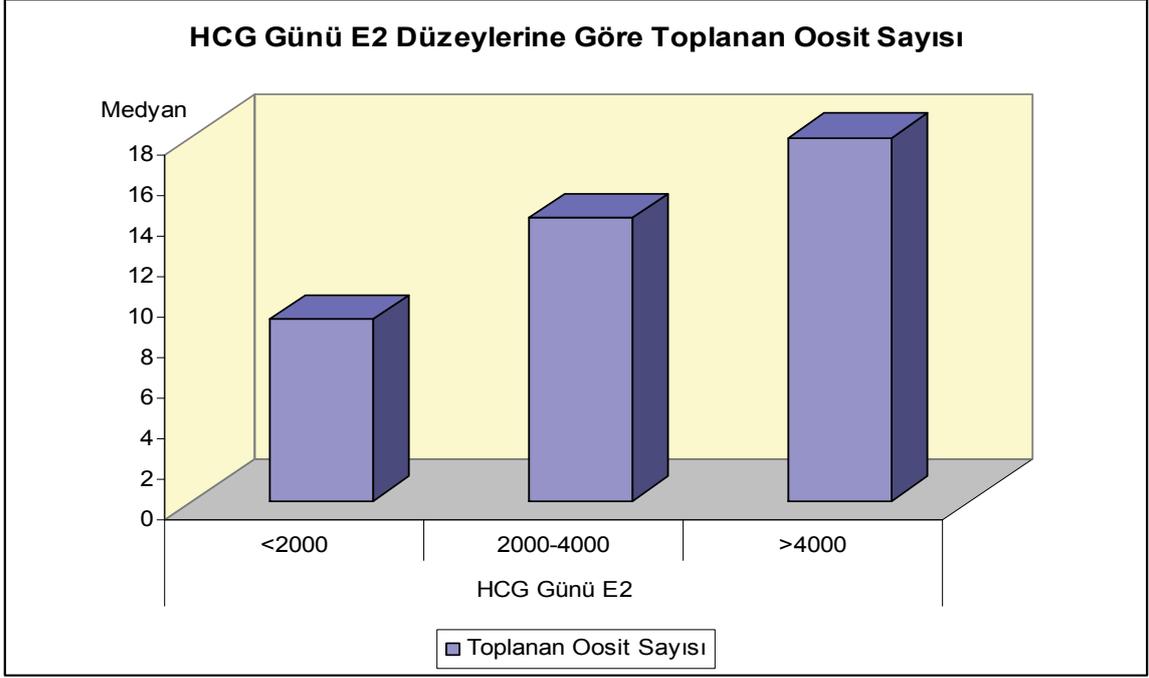
•Ki-Kare test

**p<0.01

Tüm olgularda;

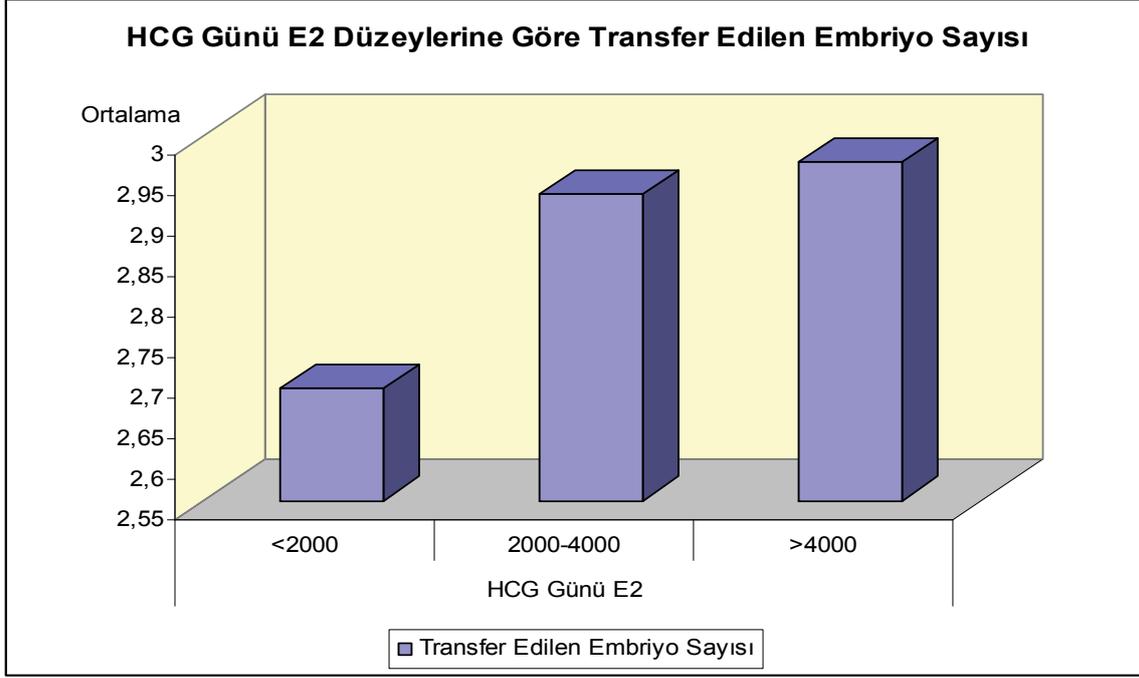
HCG günü serum E₂ düzeyi sınıflamasına göre yaşlar ve gebelik durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0.05).

HCG günü serum E₂ düzeyi sınıflamasına göre toplanan oosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir (p<0.01). Farklılığın hangi düzeyden kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; E₂ düzeyi 4000 pg/ml'nin üzerinde olan olgulardan toplanan oosit sayısının diğer E₂ düzeylerinden yüksek (p:0,001; p:0,001; p<0,01); E₂ düzeyi 2000-4000 pg/ml arasında olan olguların da E₂ düzeyi 2000 pg/ml'nin altında olan olgulardan yüksek olduğu saptanmıştır (p:0,001; p<0,01).



Şekil 14: HCG günü serum E₂ düzeylerine göre toplanan oosit sayıları dağılımı

HCG günü serum E₂ düzeyi sınıflamasına göre transfer edilen embriyo sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p < 0.01$). Farklılığın hangi düzeyden kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; E₂ düzeyi 2000 pg/ml'nin altında olan olgulara transfer edilen embriyo sayısının diğer E₂ düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptanmıştır ($p:0,013$ $p < 0,05$; $p:0,001$; $p < 0,01$). Diğer düzeyler arasında anlamlı farklılık görülmemektedir ($p > 0.05$).



Şekil 15: HCG günü serum E₂ düzeylerine göre transfer edilen embriyo sayıları dağılımı

Tablo 10: Long Protokol olgularında hCG günü sınıflamalarına göre değerlendirmeler

| İndüksiyon Protokolü | hCG günü serum E ₂ düzeyi | | | P | |
|--|--------------------------------------|--------------------|----------------------|----------|-------|
| | <2000 | 2000-4000 | >4000 | | |
| | Ort±SD (Medyan) | Ort±SD (Medyan) | Ort±SD (Medyan) | | |
| Long Olgularda | | | | | |
| ⁺ Yaş | 29,80±3,28 | 29,44±3,26 | 29,40±3,27 | 0,854 | |
| ⁺⁺ Toplanan oosit sayısı | 10,47±4,95 (9,5) | 14,12±5,09 (14) | 19,14±7,93 (17,5) | 0,001** | |
| ⁺⁺ Transfer edilen embriyo sayısı | 2,67±0,71 (3) | 2,92±0,27 (3) | 3,0±0 (3) | 0,004** | |
| | n (%) | n (%) | n (%) | | |
| •Gebelik | Var | 8 (%26,7) | 7 (%14) | 13 (%26) | 0,254 |
| | Yok | 22 (%73,3) | 43 (%86) | 37 (%74) | |

Oneway Anova test

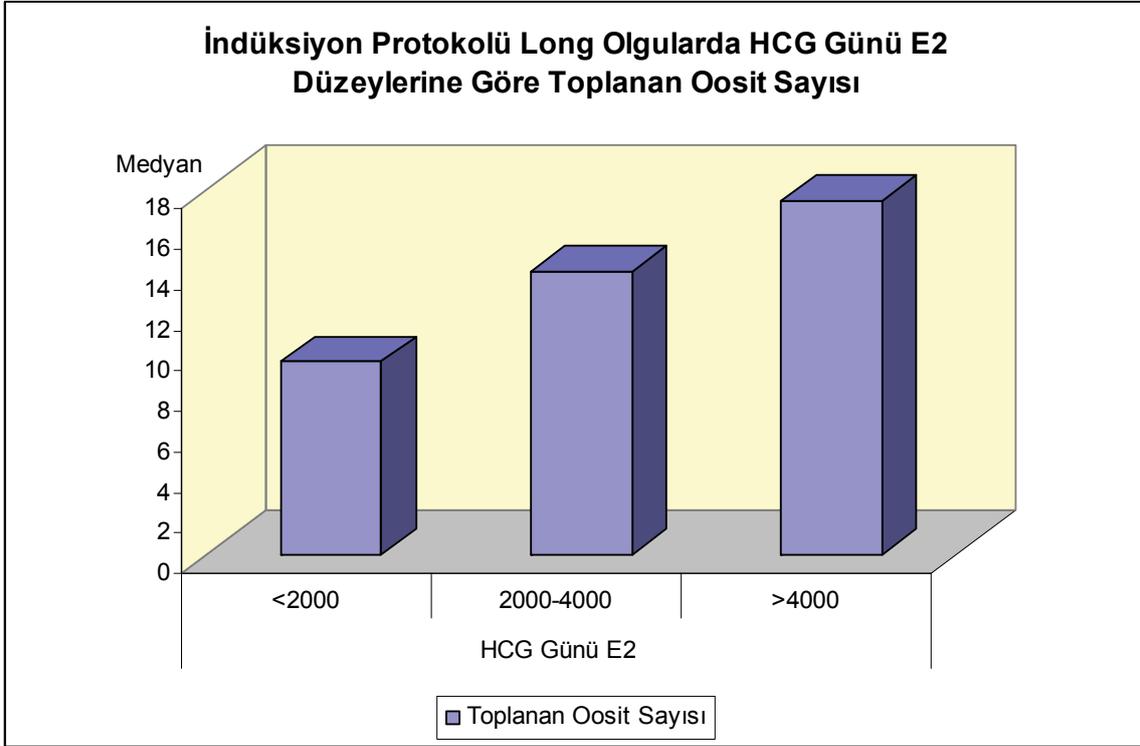
Kruskal Wallis test kullanıldı •Ki-Kare test

**p<0.01

İndüksiyon protokolü long olan olgularda;

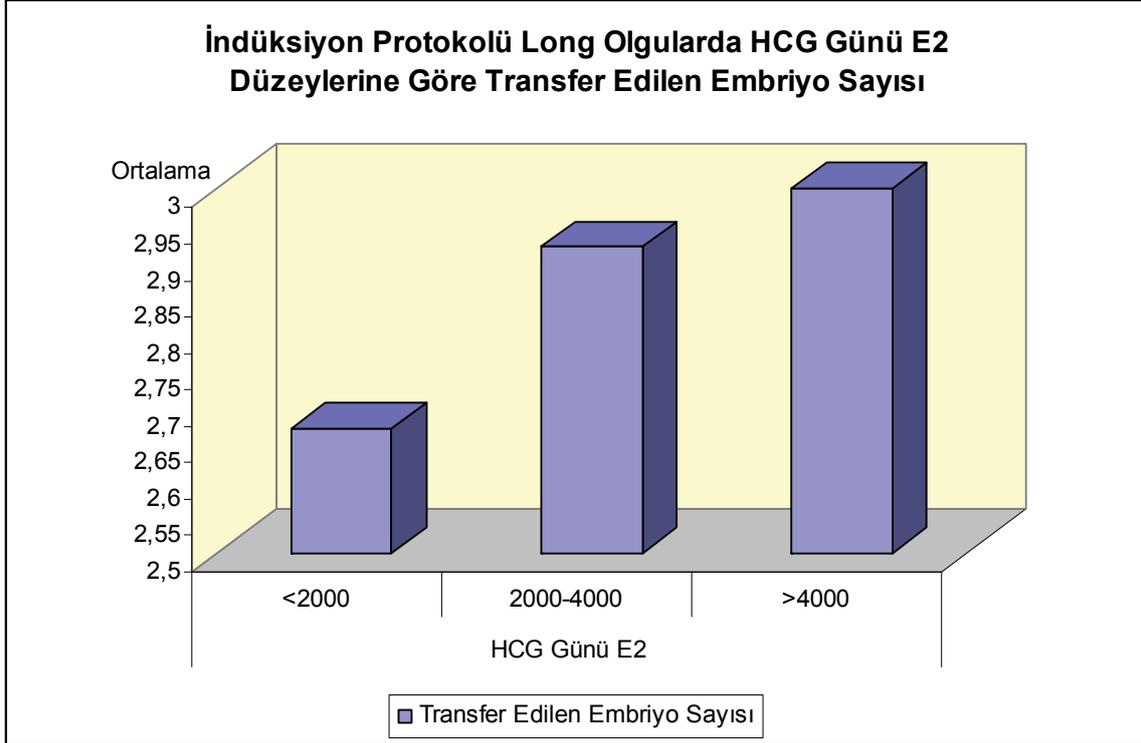
HCG günü serum E₂ düzeyi sınıflamasına göre yaşlar ve gebelik durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0.05).

HCG günü serum E₂ düzeyi sınıflamasına göre toplanan oosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir (p<0.01). Farklılığın hangi düzeyden kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; E₂ düzeyi 4000 pg/ml'nin üzerinde olan olgulardan toplanan oosit sayısının diğer E₂ düzeylerinden yüksek (p:0,001; p:0,001; p<0,01); E₂ düzeyi 2000-4000 pg/ml arasında olan olguların da E₂ düzeyi 2000 pg/ml'nin altında olan olgulardan yüksek olduğu saptanmıştır (p:0,003; p<0,01).



Şekil 16: İndüksiyon protokolü Long olgularda hCG günü serum E₂ düzeylerine göre toplanan oosit sayıları dağılımı

HCG günü serum E₂ düzeyi sınıflamasına göre transfer edilen embriyo sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p < 0.01$). Farklılığın hangi düzeyden kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; E₂ düzeyi 4000 pg/ml'nin üzerinde olan olgulara transfer edilen embriyo sayısının diğer E₂ düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır ($p: 0,001$ $p < 0,01$; $p: 0,042$ $p < 0,05$). Diğer düzeyler arasında anlamlı farklılık görülmemektedir ($p > 0.05$).



Şekil 17: İndüksiyon protokolü Long olgularda hCG günü serum E2 düzeylerine göre transfer edilen embriyo sayıları dağılımı

Tablo 11: Antagonist İndüksiyon Protokol olgularında hCG günü sınıflamalarına göre değerlendirmeler

| Antagonist | hCG günü serum E ₂ düzeyi | | | P | |
|--|--------------------------------------|---------------------|--------------------|------------|-------|
| | <2000 (n=30) | 2000-4000 (n=50) | >4000 (n=50) | | |
| İndüksiyon Protokolü | Ort±SD (Medyan) | Ort±SD (Medyan) | Ort±SD (Medyan) | | |
| ⁺ Yaş | 29,91±3,10 | 30,92±2,67 | 29,67±2,97 | 0,276 | |
| ⁺⁺ Toplanan oosit sayısı | 9,20±4,57 (8) | 14,42±7,56 (12) | 19,14±5,14 (20) | 0,001** | |
| ⁺⁺ Transfer edilen embriyo sayısı | 2,71±0,62 (3) | 2,96±0,19 (3) | 2,90±0,43 (3) | 0,082 | |
| | n (%) | n (%) | n (%) | | |
| •Gebelik | Var | 8 (%22,9) | 4 (%15,4) | 7 (%33,3) | 0,349 |
| | Yok | 27 (%77,1) | 22 (%84,6) | 14 (%66,7) | |

⁺Oneway Anova test

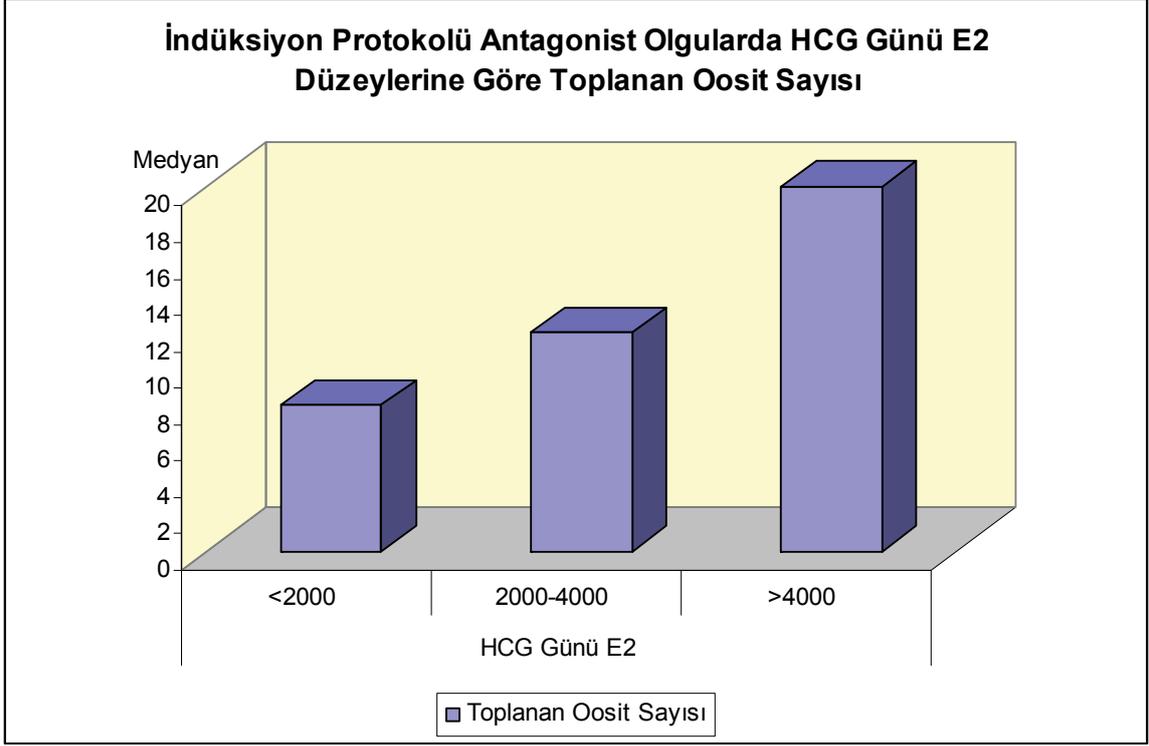
⁺⁺Kruskal Wallis test kullanıldı

•Ki-Kare test **p<0.01

İndüksiyon protokolü antagonist olan olgularda;

HCG günü serum E₂ düzeyi sınıflamasına göre yaşlar ve gebelik durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0.05).

HCG günü E₂ düzeyi sınıflamasına göre toplanan oosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir (p<0.01). Farklılığın hangi düzeyden kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; E₂ düzeyi 4000 pg/ml'nin üzerinde olan olgulardan toplanan oosit sayısının diğer E₂ düzeylerinden yüksek (p:0,001; p:0,002; p<0,01); E₂ düzeyi 2000-4000 pg/ml arasında olan olguların da E₂ düzeyi 2000 pg/ml'nin altında olan olgulardan yüksek olduğu saptanmıştır (p:0,001; p<0,01).



Şekil 18 : İndüksiyon protokolü Antagonist olgularda hCG günü serum E2 düzeylerine göre toplanan oosit sayıları dağılımı

HCG günü serum E₂ düzeyi sınıflamasına göre transfer edilen embriyo sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0.05$).

BÖLÜM V

TARTIŞMA

YÜT' de reproduktif sonuçları belirleyen en önemli iki faktör endometriyal reseptivite ve embriyo kalitesidir. Başarılı implantasyon senkronize olarak yeterli derecede embriyo ve endometriyal gelişime bağlıdır. Doğal sikluslarda gametogenez ve endometriyal reseptivite için gerekli olan hormonal seviye ideal düzeydedir. KOH sırasında oluşan siklusda normal gelişen prosesin dışında oluşabilecek olaylardan biri de suprafizyolojik düzeyde serum E₂ seviyesine ulaşılmasıdır. Bu yüksek seviyedeki serum E₂ değerinin özellikle embriyo ve endometriyal reseptivite üzerindeki YÜT sonuçlarına olan etkisi tartışmalı bir konudur. Bazı çalışmalarda, hCG enjeksiyonunun yapıldığı gün ölçülen serum E₂ değeri ile gebelik oranları arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (38,39); ancak 1995 yılından sonra yapılan hiçbir çalışmada iki değişken arasında pozitif yönde bir korelasyon gösterilememiştir (40). Diğer bazı çalışmalarda ise yüksek E₂ seviyesinin YÜT sonuçlarını olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır (41-47). Bu negatif korelasyon iki farklı mekanizma ile açıklanmıştır. Birinci mekanizma uzun süre yüksek seviyedeki E₂'e maruz kalan oositlerde ve endometriyumda hücrel ve dokusal değişikliklerin meydana gelmesi, estradiol - progesteron oranındaki değişikliğe bağlı olarak endometriyal reseptivitenin azalması; diğer mekanizma ise artan E₂ seviyesinin embriyo üzerine direkt toksik etkisi sonucu embriyonik adhezyonun etkilenmesi, dolayısıyla implantasyonun bozulması şeklindedir. Bunlara ek olarak, literatürde çoğu çalışmada iki değişken arasında herhangi bir ilişkinin bulunmamıştır (48-55). Yapmış olduğumuz tez çalışmamızın sonucunda ise, gerek long protokol gerekse antagonist protokol uygulanan gruplarda hCG günü ölçülen serum E₂ değerlerinin YÜT gebelik oranlarını etkilemediği saptanmıştır.

Joo ve ark., serum E₂ seviyesi 4000 pg/ml' ye kadar arttıkça gebelik ve implantasyon oranının giderek arttığını; ancak bu seviyenin üzerinde gebelik oranlarında düşüş olduğunu göstermişlerdir(6). Blazar ve ark. ise 2500 pg/ml' ye kadar gebelik oranlarının giderek arttığını, E₂ seviyesi 2500 pg/ml'ye ulaşınca bu oranın plato çizdiğini göstermiştir (56). Her iki çalışmada da YÜT sonuçlarını etkileyen optimal serum E₂ düzeyinin olduğu, E₂ deki artışa paralel olarak toplanan oosit sayısının da arttığı; ancak oosit sayısının artması ile gebelik oranlarının belli bir E₂ değerinden sonra artmayacağı vurgulanmıştır. Buna neden olarak optimal seviyenin üzerine çıkılan sikluslarda endometriyal reseptivitenin azalması gösterilmiştir (6). Çalışmamıza alınan sikluslarda ise eşik bir E₂ değeri saptanmadı.

Wu ve ark., farklı serum E₂ düzeylerine ulaşmış hastaları oosit fertilizasyonu ve embriyo kalitesi açılarından karşılaştırmış; ancak aralarında anlamlı fark bulmamışlardır. Dolayısıyla oosit ve embriyo kalitesinin yüksek serum E₂ değerinden etkilenmediğini savunmuşlardır. Ayrıca serum E₂ seviyesinin 5000 pg/ml' nin üzerinde olan hastalarda daha düşük gebelik ve implantasyon oranları elde etmişler; bu düşük oranın özellikle endometriyal kaynaklı olduğunu düşünmüşlerdir. Asenkronize endometriyal gelişim, gelişmiş stromaya göre yetersiz kalan glanduler maturasyon, suboptimal endometriyal perfüzyon ve implantasyonla ilgili aberran uterin ekspresyon genleri suçlanmıştır (53, 54).

Devroey ve ark., serum E₂ değeri yükseldikçe toplanan oosit sayısının, transfer edilen ve dondurulan embriyo sayısının ve kalitesinin arttığını ancak gebelik oranlarının değişmediğini göstermiştir. Yüksek E₂ konsantrasyonunun endometriyal reseptiviteyi olumsuz yönde etkilediğini savunmuşlardır (55). Bu çalışmaya paralel olarak bizim çalışmamızda da, tüm olgularda, long ve antagonist protokol uygulanan olgularda ayrı ayrı olmak üzere hCG enjeksiyon günü ölçülen serum E₂ düzeylerine göre belirlenen gruplar arasında toplanan oosit sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Serum E₂ düzeyi 4000 pg/ml' nin üzerinde olan olgulardan toplanan oosit sayısının diğer iki gruptan daha yüksek olduğu; 2000 – 4000 pg/ml arasında olan olguların oosit sayısının ise 2000 pg/ml' nin altında olan olgulardan yüksek olduğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla uygulanan her 2 farklı protokol için de KOH sırasında erişilen serum E₂ değeri arttıkça toplanan oosit sayısının da arttığı, buna rağmen gebelik oranlarının değişmediği saptanmıştır. Long protokol ile antagonist protokol birbirleriyle karşılaştırıldığında ise long protokol uygulanan hasta grubundan toplanan oosit sayısının antagonist protokol uygulanan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu farklılığın nedeni çalışmamızda long protokol uygulanan hastaların hCG günü bakılan serum E₂ düzeylerinin antagonist olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek olmasından kaynaklanmış olması söz konusudur. İki protokol arasında yaş, verilen toplam gonadotropin dozu, adet 3. günü bakılan serum FSH, E₂ değerleri açılarından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Peña ve ark., KOH sırasında ulaşılan suprafizyolojik E₂ değerlerinin gelişmekte olan oosit ve embriyo kalitesi üzerine olumsuz etki yaratmayacağını belirtmişlerdir. Yüksek E₂ değerlerinde daha fazla sayıda oosit ve embriyo elde etmişlerdir (54). Bu çalışmayla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da, tüm olgulara bakıldığında hCG gün bakılan serum E₂ değerine göre belirlenen gruplar birbiriyle karşılaştırılacak olursa 2000 pg/ml 'nin altında olan olgulara transfer edilen embriyo sayısının diğer E₂ düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptanmıştır. İndüksiyon protokolü long olan olgularda ise E₂ düzeyi 4000 pg/ml'nin üzerinde olan hastalara transfer edilen embriyo sayısının diğer E₂ düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir. Antagonist protokol uygulanan hastalarda ise hCG günü bakılan serum E₂ düzeyine göre belirlenen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. İki protokol birbiriyle karşılaştırıldığında ise transfer edilen embriyo sayıları açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

BÖLÜM VI

SONUÇ

Embriyo transferi yapılmış olan YÜT sikluslarında hCG günü bakılan serum E₂ seviyesinin gebelik sonuçlarını etkilemediği sonucuna ulaşıldı. Uygulanan değişik simulasyon protokolleri karşılaştırılacak olduğunda hCG günü bakılan serum E₂ değeri long protokol olgularında antagonist protokole göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı; ancak gebelik oranları açısından anlamlı farklılık görülmedi. Sonuç olarak hCG enjeksiyon günü bakılan E₂ seviyesinin YÜT'nin prognozunu öngörmeye etkili olmadığını düşünmekteyiz.

BÖLÜM VII**YARARLANILAN KAYNAKLAR**

1. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril* 1991;56:192.
2. Leon Speroff, Marc A. Fritz, Lippincott Williams. (2005) *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Seventh Edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, p. 1013-67.
3. Leon Speroff, Marc A. Fritz, Lippincott Williams. (2005) *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Seventh Edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, p. 1215-74.
4. ASRM/SART Registry. Assisted reproductive technology in the United States: Results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril* 2000;72:641.
5. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). The European IVF-monitoring programme (EIM), for ESHRE. Assisted reproductive technology in Europe, 1998. Results generated from European Registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2001;16:2459.
6. Joo BS, Park SH, An BM, Kim KS. Serum estradiol levels during controlled ovarian hyperstimulation influence the pregnancy outcome of in vitro fertilization in a concentration-dependent manner. *Fertil Steril* 2009;93(2):442-6.
7. Dietterich C, Check JH, Choe JK, Nazari A, Lurie D. Increased endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotropin injection does not adversely affect pregnancy or implantation rates following in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2002;77:781.
8. Gonen Y, Casper RF. Prediction of implantation by sonographic appearance of endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization (IVF). *J. In Vitro Fertil. Embryo transfer* 1990;7:146.
9. Pellestor F, Adreo B, Arnal F, Humeau C, Demaille J. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. *Hum Genet* 2003;112:195.

10. Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, Soules MR. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Hum Reprod* 1996;11:2217.
11. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine. 2001 assisted reproductive technology success rates, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA,2003.
12. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1989;51:651.
13. Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991;55:784.
14. Edwards RG, Lobo R, Bouchard P. Time to revolutionize ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1996;11:917.
15. Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, Schats R, Bernards JM, Reker-Mombarg LT, Schoemaker J. Dose-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hum Reprod* 2000;15:2333.
16. Hugues EG, Fedorkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 1992;58:888.
17. Daya S. Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001299.
18. Meldrum DR, Wisot A, Hamilton F, Gutlay AL, Huynh D, Kempton W. Timing of initiation and dose schedule of leuprolide influence the time course of ovarian suppression. *Fertil Steril* 1988;50:400.
19. Urbancsek J, Witthaus E. Midluteal buserelin is superior to early follicular phase buserelin in combined gonadotropin-releasing hormone analog and gonadotropin stimulation in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996;65:966.
20. Ron-El R, Herman A, Golan A, Nachum H, Soffer Y, Caspi E. Gonadotropins and combined gonadotropin-releasing hormone agonist-gonadotropins protocols in a randomized prospective study. *Fertil Steril* 1991;51:574.

21. El-Nemr A, Bhide M, Khalifa Y, Al-Mizyen E, Gillot C, Lower AM, Al-Shawaf T, Grudzinskas JG. Clinical evaluation of three different gonadotropin-releasing hormone analogues in an IVF programme: a prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;103:140.
22. Collins JL. A turbulent arena. *Fertil Steril* 2003;80:1117.
23. Van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PM, van der Veen F. Human menopausal gonadotropin and recombinant follicle-stimulating hormone for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles. *Fertil Steril* 2003;80:1121.
24. Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Ciampaglia W. Choice of ovarian stimulation regimens in assisted reproduction: finding the thread in the gonadotropin maze. *Fertil Steril* 2003;80:1114.
25. Olivenness F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 2002;8:279.
26. Albano C, Felberbaum RF, Smitz J, Riethmuller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, Devroey P. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. European Cetrorelix Study Group. *Hum Reprod* 2000;15:526.
27. Felberbaum RF, Albano C, Ludwig M, Riethmuller-Winzen H, Grigat M, Devroey P, Diedrich K. Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist cetrorelix according to the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study. *Hum Reprod* 2000;15:1015.
28. Ludwig M, Felberbaum RF, Albano C, Riethmuller-Winzen H, Schuler A, Devroey P, Engel W, Diedrich K. Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using LHRH antagonist Cetrorelix (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *Arch Gynecol Obstet* 2000;264:29.
29. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2001;265:175.
30. Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2002;17:874.

31. Hernandez ER. Embryo implantation and GnRH antagonists: embryo implantation: the Rubicon for GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2000;15:1211.
32. Ortmann O, Weiss JM, Diedrich K. Embryo implantation and GnRH antagonists: ovarian actions of GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2001;16:608.
33. Adouble-blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). The ganirelix dose-finding study group. *Hum Reprod* 1998;13:3023.
34. Albano C, Smitz J, Camus M, Riethmuller-Winzen Hvan Steirteghem A, Devroey P. Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetorelix during controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1997;67:917.
35. Diedrich K, Santos E, Zoll C, al-Hasani S, Reissmann T, Krebs D, Klingmuller D. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1994;9:788.
36. Ludwig M, Katalinic A, Banz C, Schroder AK, Loning M, Weiss JM, Diedrich K. Tailoring the GnRH antagonist cetorelix acetate to individual patients' needs in ovarian stimulation for IVF: results of a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2002;17:2842.
37. Klipstein S, Reindollar RH, Regan MM, Alper MM. Initiation of the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix for vitrofertilization cycles in which the lead follicle is ≥ 14 mm. *Fertil Steril* 2004;81:714.
38. Chenette PE, Sauer MV, Paulson RJ. Very high serum estradiol levels are not detrimental to clinical outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990;54:858-863.
39. Gelety TJ, Buyalos RP. The influence of supraphysiologic estradiol levels on human nidation. *J Assist Reprod Genet.* 1995;12:406-412.
40. Kosmas JP, Kolibianakis EM, Devroey P. Association of estradiol levels on the day of hCG administration and pregnancy achievement in IVF: a systemic review. *Hum Reprod.* 2004;19(11):2446-2453.

41. Simon C, Cano F, Valbuena D, Remohi J, Pellicer A. Clinical evidence for a detrimental effect on uterine receptivity of high serum estradiol concentrations in high and normal responder patients. *Hum Reprod* 1995;10:2432-37.
42. Yu Ng EH, Yeung WS, Yee Lan Lau E, So WW. High serum estradiol concentrations in fresh IVF cycles do not impair implantation and pregnancy rates in subsequent frozen-thawed embryo transfer cycles. *Hum Reprod* 2000;15:250-55.
43. O'Neill C, Ferrier AJ, Vaughan J, Sinosich MJ, Saunders DM. Causes of implantation failure after in vitro fertilization and embryo transfer. *Lancet* 1985;2:615.
44. Check JH, Choe JK, Katsoff D, Summers-Chase D, Wilson C. Controlled ovarian hyperstimulation adversely impacts implantation following in vitro fertilization –embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 1999;16:416-420.
45. Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Factors affecting embryo implantation after human in vitro fertilization: A hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:2020-2023.
46. Check JH, Nowroozi K, Chase J, Nazari A, Braithwaite C. Comparison of pregnancy rates following in vitro fertilization-embryo transfer between the donors and the recipients in a donor oocyte program. *J Assist Reprod Genet* 1992;9:248-250.
47. Ben-Nun I, Jaffe R, Fejgin MD, Beyth Y. Therapeutic maturation of endometrium in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1992;57:953-962.
48. Mettler L, Tavmergen EN. Significance of estradiol values in IVF-ET under a combined GnRH analogue-desensitization and simultaneous gonadotropin stimulation for the outcome of pregnancies. *Hum Reprod* 1989;4:59-64.
49. Sharara FI, McClamrock HD. High estradiol levels and high oocyte yield are not detrimental to in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1999;72:401-405.
50. Dor J, Seidman DS, Ben-Shlomo I, Levran D, Karasik A, Mashiach S. The prognostic importance of the number of oocytes retrieved and estradiol levels in poor and normal responders in IVF treatment. *J Assist Reprod Genet* 1992;9:228-232.
51. Papageorgiou T, Guibert J, Goffmet F, Patrat C, Fulla Y, Janssens Y, Zorn JR. Percentile curves of serum estradiol levels during controlled ovarian stimulation

- in 905 cycles stimulated with recombinant FSH show that high estradiol is not detrimental to IVF outcome. *Hum Reprod* 2002;17:2846-2850.
52. Chen CH, Zhang X, Barnes R, Confino E, Milad M, Puschek E, Kazer RR. Relationship between peak serum estradiol levels and treatment outcome in in-vitro fertilization cycles after embryo transfer on day 3 or day 5. *Fertil Steril* 2003;80:75-79.
 53. Wu C, Kuo T, Wu H, Yeh G, Tsai H. High serum estradiol levels are not detrimental to in vitro fertilization outcome. *Tawainese J Obstet Gynecol* 2007;46(1):54-59.
 54. Peña JE, Chang PL, Chan L, Zeitoun K, Thornton MH, Sauer MV. Supraphysiological estradiol levels do not affect oocyte and embryo quality in oocyte donation cycles. *Hum Reprod* 2002;17(1):83-87.
 55. Kyrrou D, Popovic-Todorovic B, Fatemi HM, Bourgain C, Haentjens, Van Landuyt L, Devroey P. Does the estradiol level on the day of human chorionic gonadotropin administration have an impact on pregnancy rates in patients treated with rec-FSH/GnRH antagonist? *Hum Reprod* ;24(11);2902-2909.
 56. Blazar AS, Hogan JW, Frankfurter D, Hackett RI, Keefe DL. Serum estradiol positively predicts outcomes in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004;81:1707-9.
 57. Yoldemir T, Fraser IS. The effect of elevated serum estradiol levels on the day of human chorionic gonadotropin injection on pregnancy outcomes in an assisted reproduction program. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2009;49:545-550.
 58. Reljić M, Vlaisavljević, Gavrić Vida, Kovačić B, Čížek-Sajko M. Value of the serum estradiol level on the day of human chorionic gonadotropin injection and on the day after in predicting the outcome in natural in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2001;75(3):539-43.
 59. Detti L, Yelian FD, Kruger ML, Diamond MP, Rode A, Mitwally MFM, Puschek EE. Endometrial thickness is related to miscarriage rate, but not to the estradiol concentration, in cycles down-regulated with gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Fertil Steril* 2007;89(4):998-1001.
 60. Frazier LM, Grainger DA, Schieve LA, Toner JP. Follicle-stimulating hormone and estradiol levels independently predict the success of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 2004;82(4):834-40.