

GnRH Agonist veya Antagonist ile Down Regülasyon Yapılan ICSI/ET Sikluslarında İnsan Koryonik Gonadotropin Günü Bakılan Estradiol, Prolaktin Düzeylerinin Embriyo Kalitesi ve Gebelik Sonuçlarına Etkisi

Osman Temizkan¹, Ebru Çögendez², İlhan Şanverdi², Şule Temizkan³, Tayfun Kutlu², Işıl Ayhan¹, Bülent Arıcı¹, Osman Aşıcıoğlu¹

ÖZET:

GnRH agonist veya antagonist ile down regülasyon yapılan ICSI/ET sikluslarında insan koryonik gonadotropin günü bakılan estradiol, prolaktin düzeylerinin embriyo kalitesi ve gebelik sonuçlarına etkisi

Amaç: Normal over yanıtılı hastalarda in vitro fertilizasyon (IVF) sırasında GnRH-agonist ve GnRH-antagonist tedavi nin embriyo kalitesine ve insan koryonik gonadotropin (hCG) günü bakılan E2 ve PRL düzeylerine olan etkisine bağlı olarak gebelik sonuçlarına etkisi değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Kontrollü ovarian hiperstimülasyonda GnRH agonist (n=44) veya GnRH (n=71) antagonist ile down regülasyonu yapılarak oosit toplanması, intrastoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) ve embriyo transferi yapılan 18-40 yaş arası 115 hastada prospektif olarak çalışılmıştır. hCG yapılıma günü ve bazal serum E2 ve PRL düzeyleri ölçülmüştür. Demografik bilgiler, over cevabı, endometriyal kalınlık, embriyo gelişimi, ve IVF sonuçları her iki grup arasında karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Tedavi protokolleri sonucunda elde edilen oosit sayısı, matür olan oosit sayısı ve fertilize olan oosit sayısı istatistiksel olarak farklı değildir. hCG günü ultrasonografik olarak bakılan endometriyal kalınlık ve endometriyal görünüm, serum E2 (1818±1064 pg/ml vs 1592±860 pg/ml, sırasıyla, p>0.05) ve PRL (34.2±20.1 ng/ml vs, 30.3±15.4 ng/ml, sırasıyla, p>0.05) düzeyleri iki grup arasında istatistiksel olarak farklı değildir. GnRH-agonist ve GnRH-antagonist tedavi siklusları sonucunda fertilizasyon oranı (60.3% ve 60.9%, sırasıyla, p>0.05), implantasyon oranı (20.5% ve 23.5%, sırasıyla, p>0.05), gebelik oranı (27.3% ve 21.1%, sırasıyla, p>0.05) istatistiksel olarak farklı değildir. Gebelik oranları için hCG günü bakılan E2 ve PRL AUC düzeyleri için yapılan ROC eğitim analizi sonuçları IVF/ICSI sikluslarında gebelik oluşumunu tahmin etmede kullanılamayacağı görülmüştür (AUC 0.505, 95% CI: 0.372-0.638; AUC 0.412, 95% CI: 0.286-0.537, sırasıyla).

Sonuçlar: GnRH-agonist veya GnRH-antagonist tedavi protokolü uygulanan normal over yanıtılı hastalarda bu tedavi farklılığının embriyo kalitesi üzerine etkisi olmadığı ve gebelik sonuçlarını etkilemediği görülmüştür. GnRH-agonist ve antagonist sikluslarda hCG günü bakılan E2 ve PRL ortalama kan düzeyleri farklı bulunmamıştır. Ayrıca hCG günü bakılan E2 ve PRL düzeylerinin gebelik oluşumunu tahmin etmede kullanılması anlamlı olmadığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Embriyo kalitesi, gebelik sonuçları, hCG günü bakılan serum estradiol düzeyi, hCG günü bakılan serum prolaktin düzeyi, GnRH antagonist ve GnRH agonist tedavi

ABSTRACT:

The effect of estradiol and prolactin levels on embryo quality and pregnancy outcomes on the day of human chorionic gonadotrophine of patients who have down regulation with GnRH agonist and antagonist in ICSI/ET cycles

Objective: In patients who have normal ovarian response in vitro fertilization (IVF) during GnRH-agonist and GnRH-antagonist treatment on embryo quality and E2 and prolactin levels on human chorionic gonadotropine day; pregnancy outcomes were evaluated.

Material and Methods: Analyses of 115 women aged 18-40 years who underwent to varian hyperstimulation in fresh cycles down regulated either with GnRH agonist (n=44) or GnRH antagonist (n=71) followed by oocyte pick-up, intracytoplasmic sperm injection (ICSI) and embryo transfer are prospectively analyzed. PRL and E2 values performed basal and on the day of hCG injection. Demographic data, ovarian responses, endometrial thickness, development of embryo and IVF result among groups were compared.

Results: Treatment protocols of the number of oocyte sobtained as a result, the number of oocytes and thenumber of mature oocytes that fertilized and not statistically different. Endometrial thickness and endometrial appearance day of hCG, which is viewed as ultrasound, serum E2 (1818±1064 pg/mL vs 1592±860 pg/ml, respectively, p>0.05) and PRL (34.2±20.1 ng/mL vs 30.3±15.4 ng/ml, respectively, p>0.05) were not statistically different between the two groups. GnRH-agonist and GnRH-antagonist result of treatment cycles with fertilization rate (60.3% and 60.9%, respectively, p>0.05), implantation rate (20.5% and 23.5%, respectively, p>0.05), pregnancy rate (27.3% and 21.1%, respectively, p>0.05) was not statistically different. Pregnancy rates for the day of hCG viewed E2 and PRL for AUC levels ROC curve analysis results of IVF / ICSI was observed cycles can not be used to predict the occurrence of pregnancy (AUC 0.505, 95% CI: 0.372-0.638; AUC 0.412, 95% CI: 0.286 to 0.537, respectively).

Conclusions: GnRH-agonist or GnRH-antagonist protocol in patients with normal ovarian response had no effect on embryo quality and diversity of this treatment has been shown to affect pregnancy outcomes. GnRH agonists and antagonists on day of hCG in cycles E2 and PRL mean blood levels viewed were not significantly different. Inaddition, the day of hCG viewed E2 and PRL showed no significant use in predicting the occurrence of pregnancy.

Key words: Embryo quality, pregnancy outcome, Estradiol on hCG day, Prolactin on hCG day, GnRH agonist treatment, GnRH antagonist treatment

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2015;49(3):174-80



¹Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul-Türkiye

²Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul-Türkiye

³Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Osman Temizkan, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-505-765-5176

E-posta / E-mail: mdtemizkan@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 30 Aralık 2014 / December 30, 2014

Kabul tarihi / Date of acceptance: 2 Mart 2015 / March 2, 2015

GİRİŞ

Kadın infertilite tedavisinde in vitro fertilizasyon / intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (IVF/ICSI) gebelik oranları hala sınırlıdır. Gebelik oranlarını etkileyen en önemli faktörler embriyo kalitesi ve endometriyal reseptivitedir (1). Endometriyal reseptivite yaş, endometriyal kalınlık, endometriyal patern, endometriyal kan akımı ve hormonal değişiklikler gibi birçok faktörden etkilenir. IVF tedavisinde GnRH agonist (GnRH-a) veya GnRH antagonist (GnRH-ang) kullanımına bağlı olarak endometriyal reseptivite, embriyo kalitesinde ve serum hormon (estradiol, prolaktin gibi) düzeylerinde değişiklikler olmaktadır ve bu değişimler IVF tedavi sonuçlarını etkilemektedir (2-4).

IVF sikluslarında kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH) sırasında gonadotropinler multiple folikül gelişimi uyarmak için, GnRH-a veya GnRH-ang kullanımı erken luteinize hormon (LH) artışını engellemek için kullanılır. Sonuçta çok sayıda oosit elde edilmekte ve böylece çok sayıda gametler elde edilerek gebelik oluşumu arttırılmaya çalışılmaktadır.

IVF siklusları sırasında endometriyum ve embriyo fizyolojik olmayan konsantrasyonlarda E2 ve PRL düzeylerine maruz kalmaktadır. Bu durum gebelik sonuçlarını etkilemektedir. KOH sırasında fizyolojik E2 düzeyleri veya uygun endokrin ortam oluşturmak, IVF/ICSI sikluslarında gebelik oranlarını arttırabileceği belirtilmiştir (5-7).

PRL özellikle folikülogenesi, steroidogenesi, ovulasyon ve korpus luteum fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol almaktadır (8). Geçici PRL yükseklikleri IVF siklusları sırasında oluşmaktadır ve gebelik sonuçlarına etkisi önceki çalışmalarda gösterilmiştir (9-11).

Bu çalışmada IVF siklus sırasında GnRH-a ve GnRH-ang tedavi protokolünün embriyo kalitesine ve insan koryonik gonadotropin (hCG) günü bakılan E2 ve prolaktin serum düzeylerine olan etkisine bağlı olarak IVF/ICSI sonuçları değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi infertilite ünitesinde, Kasım 2012 ile Nisan

2013 yılları arasında prospektif olarak yapılmıştır. Aynı kurum etik kurulundan onay alınmıştır. Çalışmaya infertilite nedeniyle kliniğimize başvuran 18-40 yaş arasında olan toplam 115 hasta dahil edilmiştir. Çalışma grubundaki 106 (%92.2) hasta primer infertilite, 9 (%7.8) hasta sekonder infertilite nedeniyle tedavi edilmiştir. İnfertilite nedenlerine baktığımızda 49 (42.6%) hastada erkek faktörü, 60 (%52.2) hastada açıklanamayan infertilite ve 6 (%5.2) hastada tubal faktör tesbit edilmiştir.

Kötü over rezervi olan hastalar (mestruel siklusun 3.günü bakılan FSH>10 mIU/mL, antral folikül sayısı <6, önceki siklusta kötü over cevabı), vucut kitle indeksi (BMI) 30 üstü ve 18 altı olan hastalar, bilinen veya laparaskopi sırasında endometriozis tanısı konulan hastalar, polikistik over sendromu olan hastalar, endometriyal kalınlığın ince olması nedeniyle östrojen desteği alan hastalar, hipersitimülasyon nedeniyle kosting yapılan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların hiçbirinde troid fonksiyon bozukluğu, diabetes mellitus, adrenal hiperplazi. Cushing sendromu ve üreme sistemini etkileyecek herhangi bir ilaç kullanımı yoktur. Tüm hastaların bazal PRL düzeyleri normaldir.

Hastalar GnRH-a ve GnRH-ang tedavi verilmesine göre iki gruba ayrılmıştır. Demografik bilgiler, endometriyal kalınlık, endometriyal patern, elde edilen oosit sayısı, embriyo gelişimi ve tedavi sonuçları iki grup arasında karşılaştırılmıştır. IVF tedavisi öncesi bazal hormone düzeyleri; folikül uyarıcı hormone (FSH), 17beta-estradiol (E2), PRL, troid uyarıcı hormone (TSH) ve hCG yapıma günü serum E2 ve PRL hormone düzeyleri incelenmiştir.

Ovülasyon Stimülasyon Protokolü

Çalışmaya alınan 44 hastaya uzun GnRH-a protokol uygulanmıştır. Bu amaçla önceki siklusun 21. günü subkutan (s.c) 0.5 mg/gün leuprolide acetate (Lucrin®, Cedex, France) başlanmıştır. Siklusun 3. Günü leuprolide acetate 0.25 mg/gün azaltılarak rekombinant FSH (Gonal F®, Serono, Swiss veya Puregon®, Organon) 225-375 IU doz aralığında başlanmıştır. Diğer taraftan 71 hastada ise GnRH-ang (Cetrorelix, Cetrotide®, Merck Serono or Orgalutran, Ganirelix®, Organon) ve rekombinat FSH (Gonal F®,

Tablo 1: GnRH agonist ve antagonist sikluslarda hasta ve siklus özellikleri

	Agonist siklus Grup 1 (n:44)	Antagonist siklus Grup 2 (n:71)	P değeri
Yaş (yıl)	31.8±4.1	30.6±4.6	0.37
BMI (kg/m²)	25.2±2.4	24.6±2.5	0.18
Bazal FSH (mIU/ml)	6.8±1.8	7.3±2.3	0.12
Bazal E2 (pg/ml)	48.3±18.8	48.8±21.1	0.88
Bazal PRL (ng/ml)	12.2±6.1	13.5±5.4	0.24
Bazal TSH (mIU/ml)	1.9±0.9	2.0±0.9	0.92
İnfertilite süresi (yıl)	6.1±3.6	5.1±3.2	0.13
İnfertilite nedenleri			0.76
Tubal faktör	3(6.8)	3(4.2)	
Erkek faktörü	17(38.6)	32(45.1)	
Açıklanamayan	24(54.6)	36(50.7)	
Primer infertilite	41(93.2)	65(91.5)	0.75
Deneme sayısı	1.4±0.5	1.3±0.5	0.68
Embriyo transfer günü	2.5±0.5	2.6±0.5	0.54
Ortalama transfer edilen embriyo sayısı	1.2±0.4	1.1±0.3	0.80
hCG günü ölçülen serum E2 düzeyi (pg/ml)	1818±1064	1592±860	0.21
hCG günü ölçülen serum PRL düzeyi (ng/ml)	34.2±20.1	30.3±15.4	0.24
Transfer edilen embriyo grade sayısı			0.56
Grade I embriyo	32(72.7)	55(77.5)	
Grade II embriyo	12(27.3)	16(22.5)	
Elde edilen toplam oosit sayısı	7.1±4.7	6.9±4.6	0.82
Matür oosit sayısı	5.3±3.5	5.2±3.3	0.83
Fertilize oosit sayısı	3.2±2.2	3.2±2.4	0.91
İmplantasyon oranı	20.5	23.5	
Fertilizasyon oranı	60.3	60.9	
Gebelik oranı	12(27.3)	15(21.1)	

Veri sunumu: ortalama±S.D. veya n(%). BMI; vücut kitle indeksi, E2; estradiol, FSH; folikülstimüle edici hormon, TSH; tiroidstimüle edici hormon, PRL; prolaktin, HCG; insane koryonik gonadotropin

Serono, Swiss veya Puregon®, Organon) kullanılmıştır. Menstruel siklusun 2.günü 225-375 IU(s.c) doz aralığında recombinant FSH başlanmıştır. GnRH-ang siklusun 7.günü başlanmış ve en büyük folikül 14 mm ulaşana kadar devam edilmiştir. Gonadotropin dozları hastanın yaşı, bazal antral folikül sayısı, bazal FSH düzeyi, BMI ve önceki siklusta kullanılan doz miktarına göre ayarlanmıştır.

En az 2 folikül 18 mm olunca rekombinant hCG (Ovitrelle® 250 mcg, Serono, Swiss) injeksiyonu yapılarak oosit matürasyonundaki son değişiklikler sağlanmıştır ve 36 saat sonra oosit toplama işlemi yapılmıştır. Luteal faz vaginal yoldan progesterone (Crinone gel® 8%, Merk Serono, İstanbul) kullanılarak desteklenmiştir. Embriyoların sınıflandırılması Veeck's kriterlerine göre yapılarak grade 1 ve grade 2 embriyolar transfer edilmiştir. Transfer sırasında bir veya iki embriyo verilmiştir. Siklus takibi transvaginal folikülometri ve serum E2 düzeyleri ölçülerek yapılmıştır.

Embriyo transferinden 15 gün sonra serum β-hCG

seviyesi ölçülerek gebelik testi yapılmıştır. IVF siklus sonuçları gebelik oluşmaması (β-hCG gebelik testi negatif), erken gebelik kayıpları (12 gebelik haftası öncesi gebelik kayıpları) ve devam eden gebelikler (12 gebelik haftasından sonra devam eden gebelikler) olarak gruplandırılmıştır. Klinik gebelik embriyo transferinden 3 hafta sonra uterus içi gestasyonel kesenin vaginal ultrason ile tesbit edilmesidir. Fertilizasyon oranı ve implantasyon oranı her siklus için değerlendirilmiştir.

hCG günü yapılan ultrasonografik bulgulardan endometrial kalınlık, endometriyal triple patern kaydedilmiştir. Ayrıca embriyo transferi sırasında zor embriyo transferi, embriyo transfer kateterinde kan veya mukus varlığı incelenmiştir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizinde nicel verilerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov normallik analiz testi yapılarak bakılmıştır. Veriler

ortalama±standart sapma ($\bar{x}\pm sd$) olarak tanımlanmıştır. İki grup arasındaki ilişkiye student-t testi kullanılarak bakılmıştır. hCG günü bakılan E2 ve PRL düzeylerinin gebelik sonuçlarını tahmin etmedeki etkinliği için ROC (receiver operating characteristics) eğrisi çizilmiştir. ROC eğrisi altında kalan alan ve CI (confidence interval) hesaplanmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiye ise x2 testi ile bakılmıştır. $p<0.05$ istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

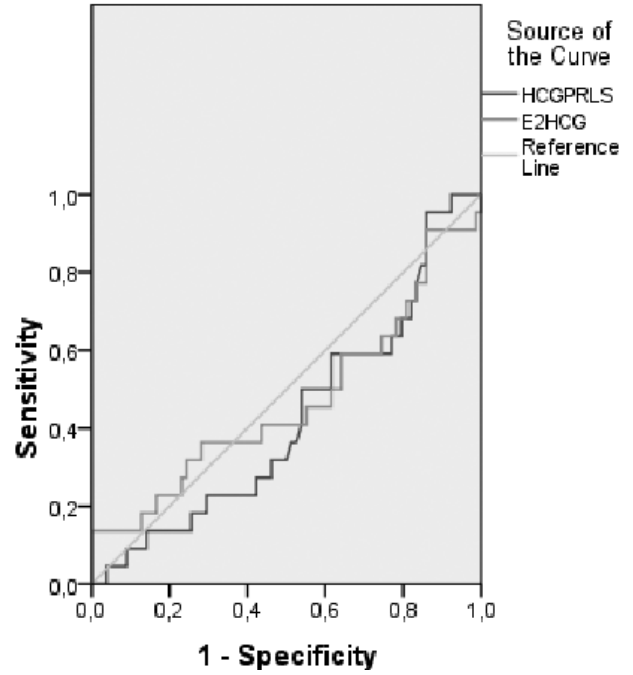
BULGULAR

Çalışmaya kriterlere uyan normal over yanıtı toplam 115 hasta alınmıştır ve 44 hastaya GnRH-a tedavisi 71 hastaya GnRH-ang tedavi protokolü uygulanmıştır. Tablo 1 de GnRH-a ve GnRH-ang tedavilerinin hasta özellikleri ve tedavi siklus özellikleri gösterilmiştir. İstatistiksel olarak her iki tedavi protokolü arasında yaş, BMI, bazal serum E2, PRL, FSH, TSH düzeyleri, infertilite nedenleri, infertilite süresi, tedavi deneme sayısı istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. İnfertilite nedenlerini incelediğimizde GnRH-a ve GnRH-ang grupta ensık tedavi nedeni açıklanamayan infertitedir. Ayrıca her iki grupta infertilite nedenleri açısından istatistiksel olarak fark yoktur. İki grup arasında hCG günü bakılan serum E2 (1818 ± 1064 pg/ml vs 1592 ± 860 pg/ml, sırasıyla, $p>0.05$) ve PRL (34.2 ± 20.1 ng/ml vs 30.3 ± 15.4 ng/ml, sırasıyla, $p>0.05$) düzeylerinin istatistiksel olarak farklı olmadığı görülmüştür.

Tedavi protokolleri sonucunda elde edilen oosit sayısı, matür olan oosit sayısı ve fertilize olan oosit sayısı istatistiksel olarak farklı değildir. Siklus transfer özelliklerine baktığımızda embriyo transfer günü, transfer edilen embriyo sayısı, transfer edilen embriyo grade arasında iki grup arasında fark yoktur (Tablo 1).

GnRH-a ve GnRH-ang tedavi siklusları sonucun-

ROC Curve



Şekil 1: Gebelik oranları için hCG günü bakılan E2 ve PRL AUC düzeyleri için yapılan ROC eğim analizi

da fertilizasyon oranı (%60.3 ve %60.9, sırasıyla, $p>0.05$), implantasyon oranı (%20.5 ve %23.5, sırasıyla, $p>0.05$), gebelik oranı (%27.3 ve %21.1, sırasıyla, $p>0.05$) istatistiksel olarak farklı değildir (Tablo 1).

Embriyo transfer sırasında transfer kateterinde mukus veya kan varlığı ayrıca kateter yerleştirilirken zor transfer yapılmasına bağlı fiziksel faktörler arasında da fark tesbit edilmemiştir (Tablo 2). GnRH-a ve GnRH-ang tedavilerde hCG günü değerlendirilen endometriyal kalınlık ve endometriyal üç çizgi görünümü her iki grupta benzerdir (Tablo 3).

GnRH-a ve GnRH-ang tedavi siklusları gebelik sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 2: Embriyo transfer özelliklerinin karşılaştırılması

	Agonist siklus Grup 1(n:44)	Antagonist siklus Grup 2 (n:71)	P value
Zor embriyo kateterizasyon	3(%6.8)	5(%7)	0.96
Embriyo transfer kateterinde mukus varlığı	12(%27.3)	17(%24)	0.69
Embriyo transfer kateterinde kan varlığı	7(%16)	19(%26.8)	0.18

Veri sunumu, n(%).

Tablo 3: hCG günü ultrasonla değerlendirilen endometriyumun karşılaştırılması

	Agonistsiklus Grup 1 (n:44)	Antagonist siklus Grup 2 (n:71)	P değeri
Endometriyal kalınlık(mm)	9.9±2.6	9.7±2.2	0,45
Endometriyal triple patern	32(72.7)	53(74.6)	0,82

Veri sunumu, ortalama ± S.D. veya n (%).

Tablo 4: GnRH agonist ve antagonist sikluslarda tedavi sonuçlarının karşılaştırılması

	Agonist siklus Group1 (n:44)	Antagonist siklus Group2 (n:71)	P değeri
Gebelik oluşmaması	32(%72.8)	56(%78.9)	0,42
Erken gebelik kaybı	6(%13.6)	7(%9.8)	0,52
Devam eden gebelik	6(%13.6)	8(%11.3)	0,71

Veri sunumu, ortalama, n (%).

fark yoktur (Tablo 4).

hCG günü bakılan ortalama E2 ve PRL düzeyleri erken gebelik kaybı, devam eden gebelik ve gebelik oluşmayan hastalarda istatistiksel olarak farklı olmadığı görülmüştür. Ayrıca hCG günü bakılan E2 ve PRL ortalama serum düzeyleri gebe kalan ve gebe kalmayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.476, p=0.603, sırasıyla). Her iki grupta hCG günü bakılan E2 ve PRL serum düzeylerinin gebelik sonuçlarını tahmin etmedeki sonuçlarını değerlendirmek için ROC eğim analizi yapılmıştır (Şekil 1). Gebelik oranları için hCG günü bakılan E2 ve PRL AUC düzeyleri için yapılan ROC eğim analizi sonuçları IVF sikluslarında gebelik oluşumunu tahmin etmede kullanılamayacağı görülmüştür (AUC 0.505, %95 CI: 0.372-0.638; AUC 0.412, %95 CI: 0.286-0.537, sırasıyla).

TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda GnRH-ang kullanılan siklusların GnRH-a göre avantajı; östrojen düşüklüğü oluşmaması, tedavi süresinin daha kısa olması, gonadotropin ihtiyacının daha düşük olması, ovaryan hipersstimulasyon sendromu riskinin daha düşük olmasıdır (12,13). GnRH-a tedavi protokolü uygulanan hastalarda endometriyal reseptivitenin daha iyi olduğunun göstergesi olarak endometriyal kalınlık daha fazla ve gebelik oranları daha yüksek bulunmuştur (2). Farklı olarak her iki tedavi protokolü arasında endometriyal kalınlıkta fark olmadığını belirten çalışmalarda yapılmıştır (14-16). Bizim çalışmamızda agonist ve antagonist tedavi sikluslarında endometriyal kalınlık ve endometriyal triple patern açısından fark görülmemiştir.

Bizim çalışmamızda her iki tedavi protokolünde hCG günü bakılan E2 düzeyleri farklı bulunmamıştır (2,14-16). Farklı olarak Orvieto ve ark. (2) agonist protokol uygulanan hastalarda daha yüksek E2 düzeylerinin geliştiğini belirtmiştir. Bizim çalışmamızda hCG günü bakılan E2 düzeyleri her iki grupta farklı değildir. Ayrıca agonist ve antagonist tedavilerde HCG günü bakılan E2 düzeylerinin gebelik oranı ile ilişkili olmadığı ve gebelik gelişimini tahmin edemeyeceği görülmüştür. Taşkın ve ark. (17) yaptığı çalışmada benzer sonuçlar bulunmuştur.

Bazı çalışmalarda agonist tedavi protokolü uygulanan hastalarda toplam elde edilen oosit sayısı, matür oosit sayısı, fertilize oosit sayısı daha fazla bulunmuştur (18). Ama farklı olmadığını bildiren çalışmalarda vardır (15,16,19). İyi prognozlu hastalarda ve tekrarlayan IVF başarısızlığı olan hastalarda GnRH-a protokolde GnRH-ang protokole göre daha fazla oosit elde edildiği, implantasyon oranının arttığı ve transfer başına daha fazla canlı doğum elde edildiği belirtilmiştir (20,21). Fakat yapılan diğer çalışmalarda klinik gebelik oranları farklı bulunmamıştır (14-16,22,23). Ayrıca yapılan derleme çalışmalarda GnRH-ang tedavinin klinik ve devam eden gebelik sonuçlarında azalmaya yol açtığı açık değildir (13,24). Bizim çalışmamızda total ve matür oosit sayıları, fertilizasyon oranı, implantasyon oranı ve

gebelik oranları farklı bulunmamıştır.

Obez hastalarda yapılan çalışmalarda siklus uzunluğu, elde edilen oosit sayısı ve transfer edilen embriyo sayısı farklı bulunmamıştır. Fakat klinik gebelik oranı ise normal BMI olan hastalardan daha yüksek bulunmuştur (25). Bizim çalışmamızda hasta gruplarında BMI açısından fark bulunmamıştır.

IVF sikluslarında KOH sırasında midluteal PRL artışları olmaktadır ve bu hastaların yaklaşık üçte ikisinde gözlenmektedir (9-11,26). Kamel ve ark. (27) GnRH agonist ile ovulasyon indikasyonunda hCG günü bakılan PRL düzeyi artışının E2 düzeyindeki artış ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda GnRH-a ve ang tedavilerde hCG günü bakılan E2 düzeyleri arasında anlamlı fark yoktur.

PRL düzeyleri ile total oosit sayısı, matür oosit sayısı, fertilizasyon oranı ve gebelik oranı arasında ilişki olmadığını belirtmişlerdir (9-11,28). Ozaki ve ark. (11) midluteal serum PRL düzeylerinin IVF-ET

sonuçlarını tahmin etmede kullanışlı olduğunu göstermişlerdir. Özellikle erken gebelik kaybı olan hastalarda midluteal PRL düzeyleri gebeliği devam eden hastalardan anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda GnRH agonist ve antagonist tedavi alan hastalarda hCG günü bakılan PRL düzeylerinde artış olduğu görülmüştür ama iki grup arasında PRL düzeyleri farklı değildir. Gebelik sonuçlarını tahmin etmede PRL düzeylerinin anlamlı olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak, GnRH-a veya GnRH-ang tedavi protokolü uygulanan normal over yanıtı hastalarda IVF tedavi sikluslarında bu tedavi farklılığının embriyo kalitesi üzerine etkisi olmadığı ve gebelik sonuçlarını etkilemediği görülmüştür. GnRH-a ve GnRH-ang sikluslarda hCG günü bakılan E2 ve PRL ortalama kan düzeyleri farklı bulunmamıştır. Ayrıca hCG günü bakılan E2 ve PRL düzeylerinin gebelik gelişimini tahmin etmede kullanılmasının anlamlı olmadığı görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Riad ON, Hak AA. Assessment of endometrial receptivity using Doppler ultrasonography in infertile women undergoing intrauterine insemination. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30: 70-3.
2. Orvieto R, Meltzer S, Rabinson J, Zohav E, Anteby EY, Nahum R. GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: the role of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2008; 90: 1294-6.
3. Xiao JS, Su CM, Zeng XT. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in supposed normal ovarian responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 12; 9: e106854.
4. Choi MH, Lee SH, Kim HO, Cha SH, Kim JY, Yang KM, et al. Comparison of assisted reproductive technology outcomes in infertile women with polycystic ovary syndrome: In vitro maturation, GnRH agonist, and GnRH antagonist cycles. *Clin Exp Reprod Med* 2012; 39: 166-71.
5. Joo BS, Park SH, An BM, Kim KS, Moon SE, Moon HS. Serum estradiol levels during controlled ovarian hyperstimulation influence the pregnancy outcome of in vitro fertilization in a concentration-dependent manner. *Fertil Steril* 2010; 9: 442-6.
6. Gelety TJ, Buyalos RP. The influence of suprphysiologic E2 levels on human nidation. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12: 406-12.
7. Kosmas IP, Kolibianakis EM, Devroey P. Association of estradiol levels on the day of hCG administration and pregnancy achievement in IVF: a systematic review. *Hum Reprod* 2004; 19: 2446-53.
8. Gonen Y, Casper RF. The influence of transient hyperprolactinemia on hormonal parameters, oocyte recovery, and fertilization rates in in vitro fertilization. *J In Vitro Fertil Embryo Transf* 1989; 6: 155-9.
9. Hummel WP, Clark MR, Talbert LM. Transient hyperprolactinemia during cycle stimulation and its influence on oocyte retrieval and fertilization rates. *Fertil Steril* 1990; 53: 677-81.
10. Piekos MW. Effects of induced hyperprolactinemia on in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 1995; 63: 371-6.
11. Ozaki T, Takahashi K, Kurioka H, Miyazaki K. Influence of midluteal serum prolactin on outcome of pregnancy after IVF-ET: a preliminary study. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18: 387-90.
12. Ludwig M, Katalinic A, Banz C, Schröder AK, Löning M, Weiss JM, et al. Tailoring the GnRH antagonist cetrorelix acetate to individual patients needs in ovarian stimulation for IVF: results of a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2002; 17: 2842-45.
13. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11: 1750.
14. Uludağ S, Kutuk MS, Dolanbay M, Altun O, Ozgun MT, Aygen E, ve ark. Comparison of GnRH-Agonist Microdose Flare-up Protocol and Flexible Multiple Dose Antagonistic Protocol in Poor Responder Patients Undergoing Intracytoplasmic Sperm Injection Cycle. *Erciyes Med J* 2013; 35: 52-5.
15. Yucel O, Ekin M, Cengiz H, Zebitay AG, Yalcinkaya S, Karahuseyinoglu S. Comparison of estradiol and progesterone priming/antagonist/letrozole and microdose flare-up protocols for poor responders undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30: 653-6.
16. Xavier P, Gamboa C, Calejo L, Silva J, Stevenson D, Nunes A, et al. A randomised study of GnRH antagonist (cetrorelix) versus agonist (busereline) for controlled ovarian stimulation: effect on safety and efficacy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 120: 185-9.
17. Taşkin EA, Atabekoğlu CS, Musali N, Öztuna D, Sönmezler M. Association of serum estradiol levels on the day of hCG administration with pregnancy rates and embryo scores in fresh ICSI/ET cycles down regulated with either GnRH agonists or GnRH antagonists. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289: 399-405.

18. Schultze-Mosgau A, Griesinger G, Altgassen C, von Otte S, Hornung D, Diedrich K. New developments in the use of peptide gonadotropin-releasing hormone antagonists versus agonists. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14: 1085-97.
19. Cota AM, Oliveira JB, Petersen CG, Mauri AL, Massaro FC, Silva LF, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in assisted reproduction cycles: oocytemorphology. *Reprod Biol Endocrinol* 2012; 27; 10:33.
20. Grow D, Kawwass JF, Kulkarni AD, Durant T, Jamieson DJ, Macaluso M. GnRH agonist and GnRH antagonist protocols: comparison of outcomes among good-prognosis patients using national surveillance data. *Reprod Biomed Online* 2014; 29: 299-304.
21. Orvieto R, Homburg R, Meltzer S, Rabinson J, Anteby EY, Scharf S. GnRH agonist versus GnRH antagonist in controlled ovarian hyperstimulation: their role in patients with an unfavorable prognosis a priori. *Fertil Steril* 2009; 91: 1378-80.
22. Prapas Y, Petousis S, Dagklis T, Panagiotidis Y, Papatheodorou A, Assunta I, et al. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor IVF responders: a randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 166: 43-6.
23. Çelik S, Gürbüz B, Çelik DC, Purisa S. Comparison of GnRH Agonist Long and Antagonist Protocols in the Normoresponder Patient Undergoing Controlled Ovarian Hyperstimulation / Intracytoplasmic Sperm Injection in Terms of Clinical Outcome. *Istanbul Med J* 2013; 14: 234-7.
24. Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 651-71.
25. Marci R, Lisi F, Soave I, Lo Monte G, Patella A, Caserta D, et al. Ovarian stimulation in women with high and normal body mass index: GnRH agonist versus GnRH antagonist. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 792-5.
26. Chang SP, Ng HT, Lan TL, Chao HT, Wei TC, Yang TS, et al. Transient hyperprolactinemia in gonadotropin-stimulated cycles for in vitro fertilization and its effect on conception. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1993; 51: 401-6.
27. Kamel MA, Zabel G, Bernart W, Neulen J, Breckwoldt M. Comparison between prolactin, gonadotrophins and steroid hormones in serum and follicular fluid after stimulation with gonadotrophin-releasing hormone agonists and human menopausal gonadotrophin for an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod* 1994; 9: 1803-6.
28. Piekos MW, Binor Z, Rawlins RG, Radwanska E. Effects of induced hyperprolactinemia on in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 1995; 63: 371-6.