T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

Dondurulmuş Çözülmüş Embriyo Transferi Yapılan Sikluslarda Progesteron Günü Bakına Estradiol Seviyesinin Gebelik İle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Dr. Merve MENTEŞE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2026

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

Dondurulmuş Çözülmüş Embriyo Transferi Yapılan Sikluslarda Progesteron Günü Bakına Estradiol Seviyesinin Gebelik İle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Dr. Merve MENTEŞE

Danışman: Prof. Dr. Gülşah İLHAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜR

Hekimlik yolculuğu; yalnızca bilgi ve becerinin değil, sabrın, emeğin ve çoğu zaman uykusuz gecelerin de eşlik ettiği uzun ve öğretici bir süreçtir. Uzmanlık eğitimim boyunca geçen yıllar, benim için yalnızca mesleki gelişimin değil; aynı zamanda dayanıklılığımın, sabrımın ve hekimliğe bakış açımın şekillendiği çok kıymetli bir dönem olmuştur. Bu zorlu ama bir o kadar da öğretici süreçte, yanımda olan, yol gösteren ve emeğiyle katkı sağlayan birçok değerli insanın desteğiyle bugünlere ulaştım.

Eğitim sürecimiz boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, destekleriyle mesleki gelişimimize katkı sağlayan eğitim şefimiz Prof. Dr. Ramazan Dansuk'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın planlanmasından tamamlanmasına kadar her aşamada bilgi, deneyim ve yol göstericiliğini benimle paylaşan, bilimsel bakış açımı geliştirmemde büyük katkı sağlayan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Gülşah İlhan'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Mesleki gelişimimize verdiği değer ve kliniğimize kazandırdığı vizyonun yanında, asistanlık sürecimizin tüm yoğunluğunda sabırla bizlerin kahrını çeken; yeri geldiğinde hocamız, yeri geldiğinde ağabeyimiz, bazen de zor anlarda bir arkadaş gibi yanımızda olan değerli klinik şefimiz Op. Dr. Mehmet Murat Çakır'a teşekkür ederim. Kendisi yalnızca eğitim sürecimizde değil, kattıklarıyla tüm hekimlik hayatımız boyunca yolumuzu aydınlatacak bir ışık olmuştur.

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi birikimi, disiplinli çalışma anlayışı ve hekimliğe olan adanmışlığıyla bizlere örnek olan kıymetli eğitim şefimiz rahmetli Doç. Dr. Nil Atakul'u saygı, özlem ve minnetle anıyorum. Bizlere kazandırdığı mesleki değerler ve bıraktığı iz, meslek hayatımız boyunca yolumuzu aydınlatmaya devam edecektir.

Eğitim sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, desteklerini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Emre Sinan Güngör'e teşekkür ederim.

Yılların birikimini ve deneyimini bizlerle paylaşan, cerrahi konusundaki yaklaşımı ve kendine özgü teknikleriyle ameliyatları daha anlaşılır ve pratik hale getiren, bizi hiçbir zaman kırmayarak her zaman cerrahi yapmamız için teşvik eden değerli ağabeyim Op. Dr. Şener Yalçınkaya'ya**,**

Deneyimlerini içtenlik ve samimiyetle paylaşan, klinik pratiğin inceliklerini bizlere sabırla aktaran ve eğitimime önemli katkılarda bulunan değerli hocalarım Doç. Dr. Ayça Kubat Küçükyurt, Op. Dr. Elif Yıldız'a**,**

Bize kazandırdığı güçlü perinatoloji nosyonu ile obstetriye bakış açımızı derinleştiren, bilgi ve deneyimlerini her zaman cömertçe paylaşan değerli hocalarım Doç. Dr. Didem Kaymağı ve Op. Dr. Doruk Cevdi Katlan'a**,**

Asistanlık dönemimde birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum; her vakada yeni şeyler öğreten, öğretmekten asla bıkmayan, anatomiye bakış açımızı geliştiren ve bizlere dünya standartlarında bir hekim olma yolunda önemli bir cerrahi nosyon kazandıran değerli ağabeyim Op. Dr. Emin Erhan Dönmez'e**;** açtığı ufuk ve kazandırdığı bakış açısıyla yeni nesil jinekolojik onkologlara ilham olduğu için ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve destekleriyle her zaman yanımızda olan, mesleki gelişimimize önemli katkılar sağlayan tüm uzmanlarıma içten teşekkür ederim.

Bana öğrettikleri, yardımları ve hatalarımda yaptıkları yol gösterici uyarılarla; uykusuz nöbetlerde, stresli günlerde ve zor anlarda cerrahi bakış açısı kazanmamda büyük katkıları olan tüm kıdemlilerime ve bu beş yılı omuz omuza çalışarak, dertleşerek, zor anları ve güzel anları birlikte paylaşarak geçirdiğimiz biricik eş kıdemlerime teşekkür ederim. Bu süreçte dostluğu ve desteğiyle her zaman yanımda olan Dr. Yağmur Solak'a ayrıca teşekkür etmek isterim.

Hayatımın her aşamasında bana inanan, en zor zamanlarımda bile yanımda duran, sevgileri, sabırları ve fedakârlıklarıyla bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan aileme en derin sevgi ve minnetlerimi sunarım. Uykusuz geçen gecelerde, zor ve yorucu günlerde her zaman arkamda olduklarını bilmek bana güç verdi. Onların

desteği, anlayışı ve koşulsuz sevgisi olmasaydı bu uzun ve zorlu yolculuğu tamamlamak mümkün olmazdı. Attığım her adımda yanımda olduklarını hissetmek, benim için her zaman en büyük güç ve motivasyon kaynağı olmuştur.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER iv
TABLOLAR vi
GRAFİKLER vii
KISALTMALAR viii
ÖZET x
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. İNFERTİLİTE TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ 4
2.2. İNFERTİLİTE ETYOLOJİSİ 5
2.2.1. Kadın İnfertilitesi 5
2.2.2. Erkek İnfertilitesi 6
2.2.3. Açıklanamayan İnfertilite 6
2.3. OVARYAN REZERV VE OVULATUVAR FONKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ 7
2.4. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ VE DONDURULMUŞ-ÇÖZÜLMÜŞ EMBRİYO TRANSFERİ (DÇET) 8
2.4.1. DÇET Tercih Edilme Nedenleri ve Hasta Seçimi 9
2.4.2. Embriyo Kriyoprezervasyon (Dondurma) Yöntemleri 10
2.5. ENDOMETRİYAL HAZIRLIK PROTOKOLLERİ 11
2.5.1. Doğal ve Modifiye Doğal Siklus (DS ve mDS) 11
2.5.2. Ovaryan Stimülasyon Siklusları 11
2.5.3. Hormon Replasman Tedavisi (HRT) / Artifisyel Siklus 11
2.6. ENDOMETRİYAL KALINLIK DEĞERLENDİRMESİ VE KOMPAKSİYON 12
2.7. DÇET'TE SERUM ESTRADİOL VE PROGESTERON DÜZEYLERİNİN ROLÜ 13
3. GEREÇ VE YÖNTEM 15
3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Tasarımı 15
3.2. Çalışma Popülasyonu ve Örneklem 15
3.3. Dahil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri 15

3.4. Klinik ve Laboratuvar Prosedürleri 16
3.4.1. Ovaryan Rezervin Değerlendirilmesi ve Oosit Toplama (OPU)..... 16
3.4.2. Endometriyal Hazırlık (HRT) ve Embriyo Transferi 16
3.4.3. Kan Numunelerinin Alınması (Estrodiol ve Progesteron Ölçümü)..... 17
3.5. Veri Toplama Araçları ve Kaydedilen Değişkenler 17
3.6. İstatistiksel Analiz 18
3.7. Etik Kurul Onayı 19
4. BULGULAR 20
5. TARTIŞMA..... 27
6. SONUÇ 31
KAYNAKÇA 32

TABLOLAR

Tablo 1. Katılımcıların Klinik Özellikleri

Tablo 2. Embriyo Günü Dağılımı

Tablo 3. Gebelik Durumu

Tablo 4. Pozitif Gebeliğe Etki Eden Faktörlere İlişkin ROC Analizi

Tablo 5. Embriyo Gününe Göre Gebelik Durumu

Tablo 6. Gebelik Durumuna Göre Katılımcıların Klinik Özellikleri

Tablo 7. Embriyo Gününe (Clevage) Etki Eden Faktörlere İlişkin ROC Analizi

Tablo 8. 30 Yaş Üstü Kadınlarda Gebelik Durumuna Göre Estrodiol Değeri

Tablo 9. 30 Yaş Üstü Kadınlarda Pozitif Gebeliğe Etki Eden Faktörlere İlişkin ROC Analizi

GRAFİKLER

Grafik 1. Estrodiol ve Progesteron Parametrelerinin Pozitif Gebelik Üzerindeki Etkisine İlişkin ROC Eğrileri

Grafik 2. Transfer Edilen Embriyo Gününe Göre Gebelik Durumu

Grafik 3. Estrodiol ve Progesteron Parametrelerinin Embriyo Günü Üzerindeki Etkisine İlişkin ROC Eğrileri

KISALTMALAR

- **DET / DÇET:** Dondurulmuş-Çözülmüş Embriyo Transferi.
- **PCOS / PKOS:** Polikistik Over Sendromu.
- **WHO:** Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization).
- **FSH:** Folikül Stimülan Hormon.
- **AMH:** Anti-Müllerian Hormon.
- **AFC:** Antral Folikül Sayımı.
- **HHO:** Metnin kısaltmalar dizininde yer almakla birlikte metin içinde açık hali belirtilmemiştir.
- **HRT:** Hormon Replasman Tedavisi.
- **E2:** Serum Estradiol / Östradiol.
- **LH:** Luteinizan Hormon.
- **ROC:** Receiver Operating Characteristic (Alıcı İşletim Karakteristiği).
- **AUC:** Eğri Altında Kalan Alan.
- **IVF:** İn vitro fertilizasyon (Tüp bebek).
- **YÜT:** Yardımcı Üreme Teknikleri.
- **OHSS:** Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu.
- **PGT:** Preimplantasyon Genetik Testler.
- **PGT-A / PGT-M:** Preimplantasyon Genetik Test (Anöploidi / Monogenik).
- **ICMART:** Uluslararası Üremeye Yardımcı Teknolojileri İzleme Komitesi.
- **NICE:** Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmeliyet Enstitüsü.
- **GnRH:** Gonadotropin salgılatıcı hormon.
- **POY:** Prematür Ovaryan Yetmezliği.
- **IUI:** İntrauterin İnseminasyon (Aşılama).
- **ORT:** Ovaryan Rezerv Testleri.
- **TVUSG:** Transvajinal Ultrasonografi.
- **HSG:** Histerosalpingografi.
- **SİS:** Salin İnfüzyon Sonografisi.
- **ICSI:** İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (Mikroenjeksiyon).
- **KOH:** Kontrollü Ovaryan Stimülasyon.
- **hCG:** İnsan Koryonik Gonadotropini (Çatlatma iğnesi olarak da geçer).
- **DOR:** Düşük Over Rezervi.

- **OPU:** Oosit Toplama işlemi.
- **DMSO:** Dimetil Sülfoksit (Bir kriyoprotektan çeşidi).
- **DS:** Doğal Siklus.
- **mDS:** Modifiye Doğal Siklus.
- **hMG:** Düşük doz gonadotropin (İnsan menopozal gonadotropini).
- **IM:** İntramüsküler (Kas içi enjeksiyon).
- **EMT:** Endometrial Kalınlık.
- **M2:** Metafaz-II (Olgun oosit).
- **HBYS:** Hastane Bilgi Yönetim Sistemi.
- **SS:** Standart Sapma.
- **IQR:** Çeyrekler Arası Aralık.
- **GCP:** İyi Klinik Uygulamalar.

ÖZET

Amaç: Dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi (DÇET) yapılan hormon replasman (HRT) sikluslarında endometriyumun transformasyon gününde (progesteron başlanan gün) bakılan serum estradiol (E2) seviyesinin gebelik sonuçları ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Eylül 2023 - Haziran 2024 tarihleri arasında İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi İnfertilite polikliniğinde HRT-DÇET uygulanan 23-40 yaş arası 142 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların yaş, bazal hormonları (FSH, LH, AMH), antral folikül sayımları (AFC) ve progesteron başlangıç günündeki E2 ile progesteron seviyeleri kaydedilmiş, bu parametrelerin pozitif gebelik oranları ve embriyo günleri ile olan ilişkisi istatistiksel olarak (ROC analizi, Mann Whitney U Testi) değerlendirilmiştir.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması 31,08±5,37 bulunmuştur. Toplam 142 hastanın 38'inde (%26,8) gebelik pozitiftir. Progesteron günü bakılan Estrodiol (AUC: 0.529, p=0.593) ve Progesteron (AUC: 0.513, p=0.824) parametrelerinin pozitif gebelik üzerinde anlamlı bir ayırt edici etkisi saptanmamıştır. Gebelik sonucu pozitif olan hastalarda transfer edilen embriyo günü (p=0.049) ile endometriyum kalınlığı (p=0.039) değerlerinin, gebelik sonucu negatif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır.30 yaş üstü alt grup analizinde de E2 seviyelerinin gebelik üzerine anlamlı bir etkisi izlenmemiştir (p=0.834).

Sonuç: HRT ile hazırlanan DÇET sikluslarında, endometriyum yeterli kalınlığa ulaştığında (≥8 mm) ölçülen serum östradiol ve progesteron düzeyleri klinik gebelik sonuçlarını öngörmemektedir. Tedavi başarısında asıl belirleyici faktörlerin endometriyum kalınlığı ve transfer edilen embriyo günü (blastokist) olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Dondurulmuş-Çözülmüş Embriyo Transferi, Estradiol, Hormon Replasman Tedavisi, Endometrial Kalınlık, İnfertilite.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the relationship between serum estradiol (E2) levels measured on the day of endometrial transformation (the day progesterone was initiated) and pregnancy outcomes in hormone replacement therapy (HRT) cycles undergoing frozen–thawed embryo transfer (FET).

Materials and Methods: The records of 142 patients aged between 23 and 40 years who underwent HRT-FET at the Infertility Clinic of İstanbul Training and Research Hospital between September 2023 and June 2024 were retrospectively reviewed. Patients' age, basal hormone levels (FSH, LH, AMH), antral follicle counts (AFC), and E2 and progesterone levels on the day of progesterone initiation were recorded. The relationships of these parameters with positive pregnancy rates and embryo day were statistically analyzed using ROC analysis and the Mann–Whitney U test.

Results: The mean age of the participants was found to be **31.08 ± 5.37** years. Among the total of 142 patients, pregnancy was positive in **38 (26.8%)**. Estradiol (AUC: 0.529, p=0.593) and progesterone (AUC: 0.513, p=0.824) levels measured on the progesterone initiation day did not show a significant discriminative effect on positive pregnancy outcomes. In patients with positive pregnancy results, embryo day (p=0.049) and endometrial thickness (p=0.039) were found to be significantly higher compared to those with negative pregnancy results. In the subgroup analysis of patients over 30 years of age, E2 levels were also not significantly associated with pregnancy outcomes (p=0.834).

Conclusion: In HRT-prepared FET cycles, when the endometrium reaches an adequate thickness (≥8 mm), serum estradiol and progesterone levels measured on the transformation day do not predict clinical pregnancy outcomes. The main determinants of treatment success were identified as endometrial thickness and the day of the transferred embryo (blastocyst).

Keywords: Frozen–Thawed Embryo Transfer, Estradiol, Hormone Replacement Therapy, Endometrial Thickness, Infertility.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, herhangi bir kontraseptif yöntem kullanılmaksızın sürdürülen düzenli cinsel ilişkiye rağmen en az 12 ay içinde klinik gebeliğin elde edilememesi durumu olarak tanımlanan ve küresel düzeyde üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık altıda birini (yaşam boyu prevalansı %17,5) etkileyen önemli bir üreme sağlığı sorunudur.[1-3]Kadın ve erkek faktörlerinin tek başına veya birlikte rol oynayabildiği bu durumun etyolojisinde; ovulasyon bozuklukları, tubal patolojiler, endometriozis, sperm parametrelerinde bozulmalar ve nedeni açıklanamayan faktörler yer almaktadır. İnfertilite tedavisinde son otuz yılda yaşanan devrim niteliğindeki gelişmeler, özellikle in vitro fertilizasyon (IVF) başta olmak üzere yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) kullanımını yaygınlaştırmış ve günümüzde gelişmiş ülkelerdeki canlı doğumların yaklaşık %1'inin bu yöntemlerle gerçekleşmesini sağlamıştır.[4,5]

Güncel IVF pratiklerinde, elde edilen taze embriyoların transfer edilmesinin yanı sıra, dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi (DÇET) stratejileri giderek artan bir ivmeyle standart tedavi protokollerinin merkezine yerleşmiştir.[6-9]İlk başarılı gebeliğin 1983 yılında elde edildiği DÇET uygulamaları, günümüzde özellikle ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskini en aza indirmek, embriyo ile endometriyum arasındaki asenkronizasyonu önlemek, preimplantasyon genetik testler (PGT) için gerekli zamanı sağlamak ve ileri yaş veya düşük over rezervli hastalarda embriyo havuzlamak amacıyla freeze-all yaklaşımının temelini oluşturmaktadır.[10] Kontrollü ovaryan stimülasyon sırasında oluşan suprafizyolojik östrojen ve progesteron seviyelerinin, endometriyum tutunabilirliğini bozarak taze transfer başarısını düşürebileceği endişesi, embriyoların dondurularak daha fizyolojik bir uterin ortama transfer edilmesini cazip kılmaktadır.[11]

DÇET sikluslarında klinik başarının en kritik belirleyicisi, çözülen embriyonun kalitesi ile alıcı endometriyumun implantasyon için uygun hale getirilmesi, yani reseptivitenin sağlanmasıdır. Endometriyal hazırlık amacıyla doğal siklus, modifiye doğal siklus ve Hormon Replasman Tedavisi (HRT) gibi farklı protokoller kullanılmaktadır.[12,13] Zamanlama esnekliği sunması, daha az ultrasonografik ve hormonal takip gerektirmesi ile düşük siklus iptal oranlarına sahip olması nedeniyle

HRT, günümüzde klinisyenler tarafından en çok tercih edilen endometriyal hazırlık protokolüdür. HRT sikluslarında, dışarıdan uygulanan ekzojen östrojen ile endometriyal proliferasyon ve hipofizer baskılanma sağlanmakta; endometriyum uygun kalınlığa (genellikle ≥7 mm) ulaştığında ise sekretuvar transformasyonu başlatmak üzere tedaviye progesteron eklenmektedir.[14,15]Ancak, HRT ile hazırlanan DÇET sikluslarında östrojen uygulamasının dozu, süresi, veriliş yolu ve progesteron öncesi ulaşılması gereken optimal serum estradiol (E2) düzeyi literatürde hala tartışmalı bir konudur.

Global düzeydeki en güncel makaleler, HRT-DÇET sikluslarındaki östrojen dinamiklerine dair yerleşik paradigmaları sorgulamaktadır. Du ve arkadaşlarının (2023)[16] 708 HRT-DÇET siklusunu incelediği geniş çaplı retrospektif çalışmalarında, endometriyum transformasyon gününde (progesteron başlandığı gün) ve blastokist transfer gününde ölçülen serum E2 düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, serum E2 seviyesinin çeyreklik dilimlere göre yüksek veya düşük olmasının klinik gebelik, implantasyon ve canlı doğum oranları üzerinde bağımsız bir etkisinin olmadığı, endometriyum kalınlığı yeterli seviyeye (≥8 mm) ulaştığı sürece kanda saptanan mutlak estradiol sayısının gebeliği öngörmediği kanıtlanmıştır. Benzer şekilde, Racca ve arkadaşlarının (2023)[17] randomize kontrollü pilot çalışması, HRT döngülerinde 7 günlük kısa süreli östrojen hazırlığı ile standart 14 günlük hazırlığı karşılaştırmış ve her iki grupta da endometriyum uygun kalınlığa ulaştığında, estradiol kullanım süresinin ve dolaşımdaki seviyenin klinik gebelik oranlarında anlamlı bir fark yaratmadığını ortaya koymuştur.[11]

Bu veriler, endometriyumun morfolojik kalınlığının ve transfer edilen embriyo kalitesinin, dolaşımdaki serum estradiol konsantrasyonundan çok daha kritik olduğunu işaret etmektedir.[18-20]

Tüm bu literatür tartışmaları ışığında, kliniğimizde DÇET uygulanan hastalarda progesteron başlandığı gün elde edilen serum estradiol seviyelerinin klinik değerinin sorgulanması gerekliliği doğmuştur. Bu tez çalışmasının birincil amacı; Dondurulmuş-Çözülmüş Embriyo Transferi (DÇET) uygulanacak olan 142 hastada, hormon replasman tedavisi (HRT) sürecinde progesteron hormonunun başlandığı gün (endometrium transformasyon günü) ölçülen serum estradiol (E2) ve progesteron

düzeylerinin klinik gebelik sonuçlarını öngörmede prediktif bir rolü olup olmadığını retrospektif olarak araştırmaktır. İkincil amacımız ise; hastaların yaşı, bazal ovaryan rezerv belirteçleri (AMH, FSH), embriyo gelişim evresi (cleavage veya blastokist) ve embriyo transferi öncesi elde edilen endometriyum kalınlığı gibi klinik değişkenlerin gebelik başarısı üzerindeki etkilerini analiz ederek, Du ve Racca'nın (2023) güncel bulguları ile kliniğimizin kendi pratiklerini karşılaştırmak ve DÇET protokollerinin optimizasyonuna kanıta dayalı bir katkı sunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNFERTİLİTE TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

İnfertilite, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Üremeye Yardımcı Teknolojileri İzleme Komitesi (ICMART) tarafından, üreme çağındaki bir çiftin herhangi bir kontraseptif (doğum kontrol) yöntemi kullanmaksızın sürdürülen düzenli cinsel ilişkiye rağmen en az 12 ay içinde klinik gebeliğin elde edilememesi durumu olarak tanımlanmaktadır.[1,2] Bireyin tıbbi, cinsel ve üreme öyküsü, yaşı, fizik muayene bulguları ve tanısal testlerine dayanarak başarılı bir gebeliğin sağlanamaması ile karakterize edilen bu durum, üreme sisteminin bir hastalığı veya statüsü olarak kabul edilir.[2] Güncel kılavuzlara göre, bilinen bir etiyolojisi bulunmayan çiftlerde infertilite değerlendirmesi; kadın 35 yaşın altındaysa 12 aylık deneme süresinin sonunda, kadın 35 yaş ve üzerindeyse 6 aylık deneme süresinin sonunda başlatılmalıdır.[2] Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmeliyet Enstitüsü (NICE) ise bazı tanımlamalarında bu süreyi 24 aylık bir periyot olarak da ifade edebilmektedir.[1]Yaştan bağımsız olarak "subfertilite" kavramı ise en az altı adet döngüsü periyodunda hamile kalamama durumu olarak literatüre kazandırılmıştır.[1]

Fekundabilite, bir adet döngüsü (menstrüel siklus) içinde gebelik elde edilebilme olasılığını ifade etmektedir.[3]Düzenli cinsel ilişkiye giren fertil bir çiftin her siklus başına fekundabilitesi yaklaşık %20-25 civarındadır ve ilk üç ayda en yüksek seviyededir.[3,4]

Fekundite ise bir menstrüel siklusta canlı doğumla sonuçlanan gebelik olasılığını tanımlamaktadır.[4] Korunmasız cinsel ilişkiyle kadınların yaklaşık %84'ü ilk yıl, %92'si ikinci yıl ve %93'ü üçüncü yıl içinde kendiliğinden gebe kalabilmektedir [4]. Hastalara, denemenin ilk yılında gebelik elde edemeyen çiftlerin yaklaşık yarısının takip eden ikinci yıl içinde kendiliğinden gebelik yaşayabileceği bildirilmelidir.[5]

Küresel düzeyde, üreme çağındaki bireylerin yaklaşık altıda biri (yaşam boyu prevalansı %17,5) yaşamlarının herhangi bir döneminde infertilite ile karşılaşmaktadır.[6] Prevalans oranlarının yüksek gelirli ülkeler ile düşük ve orta gelirli

ülkeler arasında anlamlı bir farklılık göstermemesi, infertilitenin küresel bir halk sağlığı sorunu olduğunu kanıtlamaktadır.[6]

Primer infertilite, bireyin daha önce hiçbir zaman gebelik elde edememiş olmasını tanımlarken; sekonder infertilite, geçmişte en az bir gebelik öyküsü bulunmasına rağmen sonrasında gebelik sağlanamaması durumunu ifade eder.[4]İnfertilite prevalansı dünya genelinde %2-5 arasında değişmekteyken, sekonder infertilite oranları bazı bölgelerde %20'leri bulabilmektedir.[7]

2.2. İNFERTİLİTE ETYOLOJİSİ

İnfertilite etyolojisi çok faktörlü ve heterojen bir yapıya sahiptir. Olguların yaklaşık %25-40'ını erkek faktörü, %30'unu ovulatuvar faktörler, %25'ini tubal nedenler, %20'sini endometrial/uterin nedenler ve %5'ini servikal faktörler oluşturmaktadır. [8,9]Ayrıca, standart testlerle hiçbir patolojinin saptanamadığı "açıklanamayan infertilite" grubu, tüm infertil çiftlerin %15-30'luk önemli bir kısmını oluşturmaktadır.[4]

2.2.1. Kadın İnfertilitesi

Kadın infertilitesinin başlıca nedenleri ovulasyon bozuklukları, uterin patolojiler, tubal obstrüksiyon, peritoneal faktörler (endometriozis vb.) ve oosit kalitesindeki bozulmalardır.[5,10]Ovulatuvar patolojiler, kadın infertilitesinde çok önemli bir yer tutar ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından dört ana kategoriye ayrılır:[11]

1. *Grup 1 (Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon):* Düşük GnRH, düşük veya normal FSH ve düşük östradiol ile karakterizedir. Hastaların %5-10'unu oluşturur.

2. *Grup 2 (Normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon):* Polikistik Over Sendromu (PKOS) bu grubun en tipik örneğidir. Hastaların %70-85'lik en büyük kısmını oluşturur.

3. *Grup 3 (Hipergonadotropik hipoöstrojenik anovulasyon):* Prematür ovaryan yetmezliği (POY) içeren, yüksek GnRH ve düşük östrojen ile seyreden tablodur. %10-30 oranında görülür.

4. *Hiperprolaktinemik anovulasyon:* Yüksek prolaktin düzeylerine bağlı oligomenore veya amenore ile karakterizedir.

Tubal patolojiler arasında endometriozis, tubal obstrüksiyon ve pelvik adezyonlar bulunurken; uterusa ait patolojilerde endometrial polipler, konjenital uterin anomaliler (Müllerian anomaliler), leiomyomlar ve intrauterin adezyonlar sayılabilir.[10,12]

2.2.2. Erkek İnfertilitesi

Erkek faktörü infertilite olgularının %30-40'ından sorumludur.[9] Değerlendirmede çocukluk çağında geçirilen inmemiş testis, yüksek ateşli enfeksiyonlar (kabakulak orşiti vb.), genitoüriner sistem cerrahileri veya travmaları sorgulanmalıdır.[9] Hipotalamo-hipofizer patolojiler (Kallmann sendromu, tümörler, obezite), primer gonadal patolojiler (Klinefelter sendromu, Y kromozom delesyonları, varikosel, kriptorşidizm, toksin/radyasyon maruziyeti) ve sperm transport patolojileri (epididim tıkanıklıkları, vazektomi öyküsü) ana etkenlerdir[13,14].

Erkek infertilitesi tanısında 2021 WHO Semen Analizi Kriterleri referans alınmaktadır. Buna göre normal semen volümü ≥1.4 mL, total sperm sayısı ≥39 milyon, sperm konsantrasyonu ≥16 milyon/mL, toplam hareketlilik ≥%42 ve normal morfoloji (Kruger) ≥%4 olmalıdır.[15] Spermiyogram sonuçlarına göre olgular normozoospermi, oligozoospermi, teratozoospermi, astenozoospermi veya azospermi olarak sınıflandırılır.

2.2.3. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite, sağlıklı semen analizine sahip erkek partner ile birlikte sağlıklı ovulatuvar fonksiyon, yeterli ovaryan rezerv, normal uterin kavite ve açık tüplere sahip reprodüktif çağdaki kadının, korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen 1 yıl boyunca gebelik elde edememesidir.[18] Bir "dışlama tanısı" olarak kabul

edilen bu durumun etyolojisinde mikroskobik düzeyde oosit kalitesi, fertilizasyon defektleri, implantasyon aşamasındaki faktörler, genetik ve moleküler mekanizmalar ile vajinal/endometriyal mikrobiyata bozukluklarının rol oynadığı düşünülmektedir.[19] Yaş faktörü açıklanamayan infertilitede kritik bir rol oynar; özellikle 35 yaşından sonra doğurganlığın dramatik olarak düşmesiyle açıklanamayan infertilite tanısı alanların sayısı belirgin şekilde artmaktadır.[20] Kimi araştırmacılar, yaşa bağlı infertiliteyi açıklanamayan infertilitenin bir alt kümesi olarak değerlendirmeyi önermektedir.[21] Tedavi yaklaşımında bekle-gör stratejisi, intrauterin inseminasyon (IUI) veya İn Vitro Fertilizasyon (IVF) uygulanabilmektedir.[22]

2.3. OVARYAN REZERV VE OVULATUVAR FONKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

İnfertil hastalarda tedavi şekli ve zamanlamasına karar verebilmek için ovaryan rezerv testleri (ORT) büyük önem taşır.[23] Fetal hayatta 20. gebelik haftasında maksimum sayıya ulaşan oosit havuzu, doğumda yaklaşık 1.5 milyon iken adolesan dönemde 400 bine, 35 yaşında ise 25 bine kadar düşer.[24] Günlük pratikte yumurtalık rezervini belirlemede en sık kullanılan testler Anti-Müllerian Hormon (AMH), Antral Folikül Sayısı (AFC) ve bazal Folikül Stimülan Hormon (FSH) düzeyleridir.[5]

Folikül Stimülan Hormon (FSH): Menstrüel siklusun foliküler fazında foliküllerin büyümesini ve baskın (dominant) folikül seçimini uyarır.[25]Adet döngüsünün 2. veya 3. gününde ölçülen bazal FSH düzeyinin yüksek olması (>10 IU/mL) over yanıtının kötü olacağını öngörmede yüksek sensitiviteye sahiptir.[26] Yüksek FSH düzeyi, oosit üzerinde oksidatif stresi artırarak ve mitokondriyal aktiviteyi azaltarak IVF başarısızlığı (kötü oosit eldesi ve düşük embriyo kalitesi) ile ilişkilendirilmektedir.[27]

Anti-Müllerian Hormon (AMH): Folikülogenezin erken aşamalarındaki preantral ve küçük antral foliküllerdeki granüloza hücrelerinden salgılanan glikoprotein yapılı bir hormondur.[28]AMH seviyeleri adet döngüsünden büyük ölçüde bağımsızdır ve ölçümü gün fark etmeksizin yapılabilir. AMH düzeyinin 1.2 ng/mL'nin altında olması düşük over rezervi (kötü prognoz) ile ilişkiliyken, 3.5 ng/mL'nin üzerinde olması hiper yanıt ve Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS) riski ile

güçlü şekilde ilişkilidir.[28] AMH, oosit sayısını (kantite) öngörmede çok başarılı bir belirteç olmasına rağmen, oosit kalitesini veya nihai klinik gebelik sonuçlarını öngörmedeki rolü daha sınırlıdır.[29]

Antral Folikül Sayısı (AFC): Menstrüel siklusun 2-4. günleri arasında transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile her iki overde 2-10 mm çapındaki antral foliküllerin sayılması işlemidir. Toplam AFC'nin 3'ün altında olması, over yanıtının zayıf olacağının çok güçlü bir göstergesidir.[30]

Estradiol (E2): Folikül gelişimine bağlı olarak granüloza hücrelerinden salgılanır. Erken foliküler fazda (2-3. gün) bazal düzeylerdeyken, dominant folikülün büyümesiyle ovulasyon öncesi hızla zirveye (pik) ulaşır. [31] Serum E2 düzeyleri, IVF sikluslarında hem ovaryan yanıtın monitörizasyonunda hem de endometriyum reseptivitesinin değerlendirilmesinde kritik bir araçtır.[32]

Tubal patens (tüplerin açıklığı) ve uterin kavitenin değerlendirilmesinde ise Histerosalpingografi (HSG), Transvajinal Ultrasonografi (TVUSG), Salin İnfüzyon Sonografisi (SİS) ve histeroskopi/laparoskopi yöntemlerinden yararlanılır.[5,30] Laparoskopi, tubal patensi değerlendirmede altın standarttır ancak invaziv olması nedeniyle seçilmiş olgularda uygulanır.[33]

2.4. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ VE DONDURULMUŞ-ÇÖZÜLMÜŞ EMBRİYO TRANSFERİ (DÇET)

İn vitro fertilizasyon (IVF), infertilite tedavisinde devrim yaratmış olup, gametlerin vücut dışında laboratuvar ortamında döllenerek (ICSI veya standart IVF ile) uterusa transferini ifade eder. 1978'de ilk IVF bebeği Louise Brown'ın doğumundan günümüze kadar 5 milyondan fazla canlı doğum gerçekleşmiştir.[9,34]Son yıllarda IVF uygulamaları içinde Dondurulmuş-Çözülmüş Embriyo Transferi (DÇET/DET) döngülerinin oranında tüm dünyada dramatik bir artış izlenmiştir.[35] İlk başarılı DÇET gebeliği 1983 yılında rapor edilmiştir.[36] Günümüzde taze embriyo transferinden ziyade DÇET, freeze-all stratejisi altında birçok kliniğin standart yaklaşımı haline gelmektedir.[37,38]

2.4.1. DÇET Tercih Edilme Nedenleri ve Hasta Seçimi

DÇET uygulamaları belirli klinik gereksinimlere yanıt vermek amacıyla şu durumlarda sıklıkla tercih edilmektedir:

1. **Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS) Riskinden Korunma:**
   Kontrollü ovaryan stimülasyon (KOH) sırasında çok sayıda folikül (örneğin ≥20), aşırı yüksek veya hızla yükselen E2 düzeyleri (≥3500-6000 pg/mL) saptandığında, ekzojen hCG tetikleyicisinin yaratacağı OHSS riskini engellemek adına "tüm embriyoların dondurulması (freeze-all)" hayati önem taşır.[39-41] Embriyoların dondurularak transferin iptal edilmesi ve daha sonraki bir siklusta, fizyolojik koşullar altında transfer gerçekleştirilmesi, şiddetli OHSS insidansını sıfıra yaklaştırırken yüksek gebelik oranları sağlar.[42,43]

2. **Siklus Esnasında Erken Progesteron Yükselmesi:**
   Ovulasyon tetikleme (hCG) günü serum progesteron düzeyinin yüksek olması (≥1.5ng/mL), endometriyumun erken sekretuvar faza geçmesine neden olarak "implantasyon penceresinde" kayma ve asenkronizasyon yaratır. [44,45]Bu olgularda taze transfer gebelik şansını düşüreceğinden, embriyolar vitrifiye edilerek sonraki siklusta DÇET planlanır.[44]

3. **Preimplantasyon Genetik Test (PGT):**

   Özellikle ileri anne yaşı, tekrarlayan IVF başarısızlığı, tekrarlayan gebelik kaybı veya kromozomal anomali riski olan çiftlerde, blastokist aşamasındaki embriyolardan trofoektoderm biyopsisi alınır. Genetik analiz (PGT-A / PGT-M) süreci tamamlanana dek embriyolar dondurulur. [46,47] Öploid olduğu saptanan embriyo daha sonra çözülerek transfer edilir.

4. **İleri Yaş ve Zayıf Over Rezervinde Embriyo Havuzlama:**

   Düşük over rezervli (DOR) hastalarda tek bir OPU (oosit toplama) işlemiyle yeterli embriyo elde edilemediğinden, ardışık uyarım siklusları ile elde edilen az sayıdaki embriyolar dondurularak havuzlanır. Yeterli sayıya ulaşıldığında DÇET yapılır.[48]

5. **Fertilite Korunması (Onkolojik ve Sosyal Nedenler):**

Gonadotoksik kemoterapi/radyoterapi alacak kanser hastalarında veya eğitim/kariyer gibi sosyo-demografik nedenlerle anneliği ertelemek isteyen kadınlarda fertilite prezervasyonu amacıyla oosit veya embriyo dondurma işlemi uygulanmaktadır.[49-51]

Ovaryan stimülasyon ile ilişkili suprafizyolojik östrojen ve progesteron hormon seviyelerinin, endometrial reseptivite (tutunabilirlik) üzerinde gen ekspresyonlarını bozarak olumsuz etki yarattığı gösterilmiştir.[17,52] Bu nedenle taze transfere kıyasla endometriyumun fizyolojik bir hormon dengesiyle hazırlandığı DÇET döngüleri, implantasyon başarısını artırma potansiyeline sahiptir.[17,53]

2.4.2. Embriyo Kriyoprezervasyon (Dondurma) Yöntemleri

Dondurma işlemlerinde iki temel teknik bulunur: Yavaş Dondurma (Slow freezing) ve Vitrifikasyon. Kriyoprezervasyonda en büyük risk, hücre içinde veya dışında oluşabilecek buz kristallerinin hücre zarına ve organellere vereceği fiziksel hasardır.[54] Bu hasarı önlemek için kriyoprotektan (donma koruyucu) solüsyonlar (Dimetil sülfoksit (DMSO), gliserol, etilen glikol, sükroz vb.) kullanılır. [55] Günümüzde standart kabul edilen Vitrifikasyon tekniği, embriyoların kriyoprotektan konsantrasyonu çok yüksek solüsyonlar içerisinde ani ve ultra hızlı bir şekilde (-196 °C sıvı azota) soğutulmasına dayanır.[56] Bu ani şoklama sayesinde hücresel sıvılar cam benzeri katı bir forma dönüşür (vitrifiye olur) ve hücre içi buz kristali oluşumu tamamen engellenir.[56] Çözme işleminin de aynı hızla gerçekleştirilmesi, yeniden kristalleşmeyi (devitrifikasyon) önlemek adına çok kritiktir. [57] Vitrifikasyon yöntemi, yavaş dondurmaya kıyasla özellikle klivaj ve blastokist aşamalarındaki embriyoların sağkalım (survival) oranlarını %90'ların üzerine çıkarmış ve DÇET sikluslarının başarısını taze sikluslarla eşdeğer veya daha iyi hale getirmiştir. [57] Çalışmalar, dondurulmuş embriyoların sıvı azotta saklanma süresinin uzamasının gebelik oranlarını olumsuz etkilemediğini kanıtlamıştır.[58]

2.5. ENDOMETRİYAL HAZIRLIK PROTOKOLLERİ

DÇET sikluslarında klinik başarının temel şartı, embriyo ile endometriyum arasında senkronizasyonun sağlanmasıdır. Çözülecek olan embriyo, endometriyumun reseptif (alıcı) olduğu kısıtlı "implantasyon penceresi" (doğal siklusta 20-24. günler) aralığında uterusa yerleştirilmelidir. [59] Bunu başarmak için üç farklı endometriyal hazırlık protokolü kullanılır: Doğal Siklus, Artifisyel (Hormon Replasman) Siklus ve Ovaryan Stimülasyon Siklusu.[37,53] Hangi protokolün diğerinden daha üstün olduğuna dair kesin bir fikir birliği yoktur.[60]

2.5.1. Doğal ve Modifiye Doğal Siklus (DS ve mDS)

Sadece düzenli adet gören ovulatuar kadınlarda uygulanır. Dışarıdan östrojen verilmez. Vücudun kendi folikülünden salgılanan endojen östrojen ile endometriyum kalınlaşır. [61,62] Seri ultrasonografi ve hormon (LH piki) takibi gerektirir. "Modifiye Doğal Siklus"ta ise dominant folikül 17-18 mm boyutuna ulaştığında ekzojen hCG çatlatma iğnesi yapılarak ovulasyon tetiklenir ve transfer zamanı net olarak planlanır. [16,63] Doğal siklusların en büyük dezavantajı hastanın sürekli kliniğe gelerek takip gerektirmesi, prematür ovulasyon riski ve yüksek siklus iptal oranlarıdır.[64,65]

2.5.2. Ovaryan Stimülasyon Siklusları

Anovulatuar veya düzensiz adet gören hastalarda (Özellikle PKOS), endometriyumu hazırlamak için klomifen sitrat, letrozol veya düşük doz gonadotropin (hMG) kullanılarak folikül gelişimi indüklenir.[66,67] Letrozol kullanılarak yapılan stimülasyonların PKOS hastalarında canlı doğum oranlarını artırabileceği bildirilmiştir.[68]

2.5.3. Hormon Replasman Tedavisi (HRT) / Artifisyel Siklus

Günümüzde, klinikler tarafından en çok tercih edilen yöntemdir. Hem ovulatuar hem de anovulatuar kadınlara uygulanabilir. Adetin 2. veya 3. günü başlanan dışarıdan ekzojen östrojen (estradiol) ile endometriyumun proliferasyonu sağlanırken, hipofizer aks baskılanarak (FSH ve LH düşürülerek) yeni bir folikül gelişimi

engellenir.[69,70] Esneklik sunması, daha az ultrason takibi gerektirmesi ve iptal oranlarının düşüklüğü en büyük avantajlarıdır.[71]

• Östrojen Kullanımı ve Preparatlar:

HRT döngülerinde estradiol oral, transdermal (bant/yama/jel), vajinal veya intramüsküler verilebilir. [72] Oral estradiol kullanıldığında, hormon karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrar ve büyük oranda estrona dönüşür, bu da serum östradiol düzeylerinde dalgalanmalara yol açabilir.[72,73] Transdermal yama veya jel kullanımı ise hepatik ilk geçişi atlayarak daha stabil serum östradiol seviyeleri sağlar.[73,74] Literatürde 7 günlük kısa östrojen kullanımı ile 14 günlük standart kullanım (Racca et al., 2023) kıyaslandığında, gebelik oranları açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir; bu durum endometrial kalınlık hedefine ulaşıldığında sürenin esnetilebileceğini göstermektedir.[75,76]

• **Progesteron Kullanımı (Luteal Faz Desteği):** Endometriyum istenen kalınlığa (genellikle ≥8 mm) ulaştığında ve trilaminer (üç çizgili) ultrasonografik görünüm elde edildiğinde, endometriyumda sekretuvar fazı (transformasyon) başlatmak üzere tedaviye progesteron eklenir. [70,77] Progesteron vajinal jel, fitil veya intramüsküler (IM) enjeksiyon formunda uygulanabilir.[78,79] Blastokist (5. gün embriyosu) transferi, progesteron uygulamasının 6. gününde gerçekleştirilir.[80] DÇET sikluslarında luteal fazı destekleyecek bir korpus luteum bulunmadığından, ekzojen progesteron ve östrojen takviyesine gebeliğin oluşması halinde plasenta otonomiyi devralana kadar (genellikle 10-12. gebelik haftasına dek) devam edilir.[81] Transfer günü serum progesteron düzeyinin belirli bir eşiğin (<10 ng/mL) altında olmasının gebelik kayıplarını artırdığını savunan çalışmalar mevcuttur.[82]

2.6. ENDOMETRİYAL KALINLIK DEĞERLENDİRMESİ VE KOMPAKSİYON

Endometriyal reseptivitenin ultrasonografik değerlendirmesinde en önemli iki belirteç Endometrial Kalınlık (EMT) ve Endometrial Patern (Trilaminer Görünüm)'dir. [83] DÇET sikluslarında embriyo transferi öncesi (progesteron başlanmadan hemen önce) ölçülen endometriyum kalınlığının gebelik başarı şansını

ciddi şekilde etkilediği geniş çaplı retrospektif çalışmalarla kanıtlanmıştır. [83,84] Endometriyum kalınlığı genel kabul gören 7 mm eşiğinin altına indikçe (özellikle <7 mm), klinik gebelik ve canlı doğum oranları dramatik olarak düşmektedir. [85,86] Çoğu klinikte 7-8 mm alt sınır olarak hedeflenmektedir.

Endometriyal Kompaksiyon: Doğal siklus fizyolojisinde foliküler faz boyunca östrojen etkisiyle hızla kalınlaşan endometriyum, ovulasyon sonrası artan progesteron hormonunun reseptörlere bağlanmasıyla hücresel düzeyde sekretuar değişikliklere uğrar. Proliferasyon durur, glandlar kıvrımlı hale gelir, sıvı stroma dışına çıkar ve endometriyum dansitesi artarak kalınlıkta bir miktar daralma veya incelme yaşanabilir. [87,88] Literatürde HRT döngülerinde de progesteron başlandıktan sonra embriyo transfer gününe kadar endometrium kalınlığında %5 ila %15 arasında bir incelme (kompaksiyon) görülmesinin, endometriyumun progesterona uygun yanıt verdiğini gösterdiği ve klinik gebelik ile implantasyon oranlarını anlamlı ölçüde artırdığı ileri sürülmüştür. [89-91]Bu hipoteze göre progesteron direnci veya reseptör eksikliği olan kadınlarda bu kompaksiyon görülmemekte ve gebelik oranları düşük kalabilmektedir.[92]

2.7. DÇET'TE SERUM ESTRADİOL VE PROGESTERON DÜZEYLERİNİN ROLÜ

Hormon Replasman Tedavisi (HRT) ile hazırlanan DÇET sikluslarında ekzojen östrojenin asıl amacı endometriyum kalınlığını yeterli (≥8 mm) seviyeye ulaştırmak olsa da, kanda ölçülen mutlak serum östradiol (E2) seviyesinin klinik başarının öngörülmesindeki rolü uzun süredir araştırma konusudur.

Güncel ve geniş çaplı çalışmalardan biri olan Du ve ark. (2023) çalışmasında, 708 HRT-DÇET siklusu retrospektif olarak incelenmiştir. [93]Araştırmacılar, endometrium transformasyon gününde (progesterona başlandığı gün) kandan ölçülen serum E2 seviyelerini çeyreklik (quartile) dilimlere ayırmışlardır (A1 grubu: <157.5 pg/mL, A4 grubu: ≥302.3 pg/mL). [94]Yapılan detaylı analizler ve çok değişkenli regresyon modelleri sonucunda, endometrium uygun kalınlığa (≥8 mm) ulaştığı sürece, serumda saptanan E2 seviyesinin düşük ya da yüksek olmasının; klinik gebelik, blastokist implantasyon oranı, canlı doğum ve abortus oranları üzerinde hiçbir

istatistiksel fark yaratmadığı kanıtlanmıştır.[95,96] Aynı çalışma, embriyo transfer gününde ölçülen serum E2 düzeylerinin de (yine düşükten yükseğe farklı dilimlerde) klinik gebeliği predikte etmediğini doğrulamıştır.[96,97] Bazı yayınlarda (Durgay, 2025) bazal hormon profillerinin IVF stimülasyon evresinde ovaryan yanıtı güçlü şekilde öngördüğü vurgulansa da [27,98], dondurulmuş siklusların HRT ile hazırlanan endometriyum safhasında dışarıdan verilen östrojenin yarattığı sirküle serum E2 konsantrasyonu direkt bir başarı kriteri olmaktan uzaktır. Hatta çok yüksek suprafizyolojik östrojen düzeylerinin, endometriyum reseptivite penceresini bozarak implantasyon için dezavantaj yaratabileceği de bazı kaynaklarca ileri sürülmektedir.[99]

Özetle, DÇET uygulamalarında transfer edilecek embriyonun gelişim evresi (özellikle 5. gün blastokist transferinin 3. güne kıyasla üstünlüğü), embriyo kalitesi ve transfer öncesi ultrasonografi ile teyit edilen uterus iç zarının morfolojik kalınlığı (özellikle >8 mm) ve trilaminer paterni tedavi başarısının temel taşlarıdır. Progesteron başlama gününde rutin olarak bakılan serum östradiol düzeylerinin mutlak sayısının ise gebelik oluşumunu tahmin etmede bağımsız bir ayırt edici değeri bulunmadığı güncel bilimsel kanıtlarla (Du ve ark., Racca ve ark.) desteklenmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ, ZAMANI VE TASARIMI

Bu çalışma, Eylül 2023 ile Haziran 2024 tarihleri arasında İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İnfertilite ve Tüp Bebek (IVF) Polikliniği'ne başvuran ve dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi (DÇET) işlemi gerçekleştirilen hastaların dosyalarının retrospektif olarak incelenmesiyle gerçekleştirilmiş gözlemsel bir kohort araştırmasıdır.

3.2. ÇALIŞMA POPÜLASYONU VE ÖRNEKLEM

Araştırmanın popülasyonunu, ilgili tarihler arasında kliniğimizde infertilite tanısı ile takip edilen ve hormon replasman tedavisi (HRT) protokolü ile endometrial hazırlığı yapılarak DÇET uygulanan 21-40 yaş aralığındaki kadın hastalar oluşturmuştur. Örneklem büyüklüğü, çalışmanın veri toplama sürecinde dosyalarına ve tıbbi kayıtlarına eksiksiz ulaşılan toplam 142 hasta olarak belirlenmiştir.

3.3. DAHİL EDİLME VE HARİÇ TUTULMA KRİTERLERİ

Çalışmanın güvenirliğini sağlamak ve sonuçları etkileyebilecek faktörleri en aza indirmek amacıyla spesifik dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri uygulanmıştır.

Dahil Edilme Kriterleri

• 21-40 yaş aralığında olan kadınlar,

• Kliniğimizde DÇET planlanan ve endometriyum hazırlığı için Artifisyel/Hormon Replasman Tedavisi (HRT) protokolü alan hastalar,

• Progesteron başlandığı gün serum östradiol (E2) ve progesteron (P) seviyelerine bakılmış olanlar,

• Transfer edilen embriyonun 3. gün (Cleavage) veya 5. gün (Blastokist) aşamasında olduğu doğrulanmış hastalar.

Hariç Tutulma Kriterleri:

• Doğal siklus veya modifiye doğal siklus ile endometriyum hazırlığı yapılanlar,

• Taze embriyo transferi uygulanan sikluslar,

• Doğuştan (Müllerian) veya sonradan gelişen (tedavi edilmemiş şiddetli adenomyozis, büyük submüköz miyomlar, intrauterin sineşi) uterin kavite anomalisi bulunan hastalar,

• Tıbbi dosyalarında laboratuvar, ultrasonografi veya gebelik sonuçlarına ilişkin eksik veri bulunan hastalar.

3.4. KLİNİK VE LABORATUVAR PROSEDÜRLERİ

3.4.1. Ovaryan Rezervin Değerlendirilmesi ve Oosit Toplama (OPU)

Hastaların tedavi öncesi bazal over rezervlerini değerlendirmek amacıyla menstrüel siklusun 2. veya 3. günü kan alınarak Folikül Stimülan Hormon (FSH), Luteinizan Hormon (LH) ve Anti-Müllerian Hormon (AMH) düzeyleri ölçülmüş ve transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile Antral Folikül Sayımı (AFC) yapılmıştır. Kontrollü ovaryan stimülasyon uygulanan hastalarda, dominant foliküllerin istenilen 17 mm'e ulaşmasının ardından çatlatma iğnesi (hCG/GnRH analoğu) yapılmış ve 34-36 saat sonra Oosit Toplama (OPU) işlemi gerçekleştirilmiştir. Toplanan oositler, olgunluk (Metafaz-II) durumlarına göre değerlendirilmiş ve mikroenjeksiyon (ICSI) yöntemiyle döllenmiştir. Gelişen embriyolar kalitelerine ve günlerine (3. gün cleavage veya 5. gün blastokist) göre vitrifikasyon yöntemi kullanılarak dondurulmuştur.

3.4.2. Endometriyal Hazırlık (HRT) ve Embriyo Transferi

DÇET sikluslarında endometriyumu hazırlamak için Hormon Replasman Tedavisi (HRT) kullanılmıştır. Menstrüel kanamanın 2. veya 3. günü başlanan ekzojen östrojen (oral ve transdermal) ile endometriyum proliferasyonu uyarılmıştır. Düzenli aralıklarla yapılan TVUSG takipleri ile endometriyumun trilaminer (üç çizgili) paterni ve kalınlığı (mm cinsinden) ölçülmüştür. Endometriyum kalınlığı transfer için optimal

seviyeye (≥8mm) ulaştığında östrojen proliferasyon fazı sonlandırılmış ve sekretuvar dönüşümü (transformasyonu) başlatmak üzere luteal faz desteği olan progesteron tedavisine geçilmiştir.

3.4.3. Kan Numunelerinin Alınması (Estrodiol ve Progesteron Ölçümü)

Tezin temel araştırma konusunu oluşturan "Progesteron başlama günündeki estradiol düzeyleri", tam olarak endometriyumun yeterli kalınlığa ulaştığı ve dışarıdan progesteron hormonunun ilk kez hastaya verileceği gün yani transformasyon günü periferik venöz kan alınarak santrifüj sonrası serumdaki miktarları ölçülmüştür. Bu günde eş zamanlı olarak serum Progesteron (P) değerleri de kaydedilmiştir.

Progesteron başlandıktan sonra, embriyonun dondurulduğu güne uygun olarak; 3. gün embriyoları (Cleavage) progesteronun 4. gününde, 5. gün embriyoları (Blastokist) ise progesteronun 6. gününde uterin kaviteye transfer edilmiştir.

3.5. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI VE KAYDEDİLEN DEĞİŞKENLER

Çalışmada hastaların verileri Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) ve IVF laboratuvarı hasta takip dosyalarından retrospektif olarak elde edilmiştir. Toplanan parametreler şunlardır:

• **Demografik ve Doğurganlık Verileri:**

Yaş (Yıl), Gravide, Parite.

• **Bazal Hormon ve Rezerv Belirteçleri:**

Bazal FSH (IU/L), LH (IU/L), AMH (ng/mL) ve Antral Folikül Sayısı (AFC).

• **OPU ve Embriyoloji Verileri:**

Toplam toplanan oosit sayısı, Metafaz-II (M2) oosit sayısı, elde edilen toplam embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı.

• **Transfer Öncesi Veriler:**

Transfer edilen embriyonun günü (Cleavage / Blastokist), Progesteron günü ölçülen Endometriyum Kalınlığı (mm), Progesteron başlama gününde ölçülen serum Estrodiol (E2) (pg/mL) ve Progesteron (ng/mL) düzeyleri.

• **Klinik Sonuç:**

Embriyo transferinden 12-14 gün sonra kanda bakılan -hCG testinin >5,0 mIU/mL olması durumu "Pozitif Gebelik", altında olması durumu ise "Negatif Gebelik" olarak kaydedilmiştir.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmadan elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 25 (© Copyright SPSS Inc. 1989, 2017) ve Jamovi 2.7.6 yazılımları kullanılarak bilgisayar ortamında analiz edilmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile; sürekli (sayısal) değişkenler ise ortalama ± standart sapma (SS), medyan (Çeyrekler Arası Aralık: IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile özetlenerek sunulmuştur.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ve grafiksel yöntemler (Histogram, Q-Q plots) ile incelenmiştir. Normallik varsayımının sağlanmadığı veya en az bir grupta örneklem sayısının 30'un altında olduğu durumlar göz önüne alınarak, bağımsız iki grup karşılaştırmalarında (Gebe kalan ve kalamayan gruplar gibi) parametrik olmayan Mann-Whitney U Testi kullanılmış ve etki büyüklükleri (Rank Biserial Correlation) hesaplanmıştır. Bağımsız kategorik değişkenlerin (Örn; Embriyo günü ve gebelik durumu) analizinde Pearson Ki-Kare Testi ve Yates Düzeltmesi kullanılmış, etki büyüklüğü Cramer's V katsayısı ile değerlendirilmiştir.

Araştırmanın temel hipotezine uygun olarak; "Pozitif Gebelik" ve "Transfer Edilen Embriyo Günü" parametreleri üzerinde serum Estrodiol ve Progesteron değerlerinin anlamlı bir ayırt edici etkisi (prediktif gücü) olup olmadığını belirlemek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmıştır. Analiz

sonuçları Eğri Altında Kalan Alan (AUC), kesim (cut-off) noktaları, duyarlılık (sensitivite) ve seçicilik (spesifite) oranları, doğruluk (accuracy) değerleri ve %95 Güven Aralıkları (95% CI) ile sunulmuştur. Parametrelerin optimal kesim noktalarının (cut-off) belirlenmesinde Youden İndeksi formülünden yararlanılmıştır.

Tüm istatistiksel hipotez testleri çift yönlü olarak değerlendirilmiş olup, çalışmada Tip-1 hata payı %5 olarak alınmış ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi kabul edilmiştir.

3.7. ETİK KURUL ONAYI

İnsan denekleri içeren bu araştırma, Helsinki Bildirgesi prensiplerine ve İyi Klinik Uygulamalar (GCP) yönergelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Hastalara ait tüm veriler retrospektif olarak dosyalardan elde edilmiş olup, hastaların kimlik bilgilerini açığa çıkaracak hiçbir kişisel veri kullanılmamış ve hasta gizliliği ilkesine tam uyum sağlanmıştır. Çalışmanın yürütülebilmesi için İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli bilimsel ve etik onaylar alınmıştır (Protokol no: 331717-35/24). Eğitime ve bilime katkı sağlamak amacıyla tıbbi verilerinin anonim olarak kullanılabileceğine dair hasta onam formları hastaneye ilk başvuru anında tüm hastalardan rutin olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Tablo 1'de katılımcıların klinik özelliklerine ilişkin istatistiki bilgiler yer almaktadır. En genci 21, en yaşlısı ise 40 yaşında olan katılımcıların yaş ortalamaları 31,08±5,37 olarak ölçülmüştür. Laboratuvar parametrelerinin yanı sıra Gravide ve Parite değerlerine ilişkin bilgilerin de yer aldığı Tablo 1'e göre, katılımcıların gravide ortalaması 0,43±1,07 ve parite ortalaması 0,12±0,39'dur. Ortalama Antral Folk sayısının 10,53±5,86 olduğu katılımcıların toplam Oosit sayısı ortalaması 11,54±6,05 ve M2 Oosit sayısı ortalaması 8,92±4,92'dir. 1 il2 12 arasında değişen değerler alan elde edilen embriyo sayısı ortalaması 3,44±1,97; 2 ile 5 arasında değişen transfer edilen embriyo günü ortalaması ise 3,84±0,96 olarak hesaplanmıştır. Son olarak katılımcıların Endometrium kalınlığı ortalaması 9,83±2,39'dur.

Tablo 1. Katılımcıların Klinik Özellikleri

Değişkenler (n=142)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Yaş (Yıl)	31,08±5,37	30,5(27-34)	21-40
Gravide	0,43±1,07	0(0-0)	0-8
Parite	0,12±0,39	0(0-0)	0-2
FSH	6,23±2,71	5,95(4,68-7,05)	1,57-19,91
LH	7,19±4,57	6,05(4,24-9,02)	0,38-35,09
AMH	5,162±4,689	4(1,75-7,44)	0,26-33,9
Antral Folk	10,53±5,86	9,5(5-16)	2-21
Toplam Oosit Sayısı	11,54±6,05	12(6-15)	1-34
M2 Oosit Sayısı	8,92±4,92	8(5-13)	1-32
Elde Edilen Embriyo Sayısı	3,44±1,97	3(2-4)	1-12
Transfer Edilen Embriyo	3,84±0,96	4(3-5)	2-5
Embriyo Günü			
Estrodiol	194,9±173,91	159,6(118,46-224,2)	0,23-1734
Progesteron	1,712±9,225	0,425(0,271-0,84)	0,005-88
Endometrium Kalınlığı	9,83±2,39	9,4(8,1-11,6)	5-20

Katımcıların %64,1'inde (n=91) embriyo gününün "Clevage", geriye kalan %35,9'unda (n=51) ise "Blast" olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 2. Transfer Edilen Embriyo Günü Dağılımı

Değişkenler (n=142)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Transfer Edilen Embriyo Günü		
Blast	51	35,9
Clevage	91	64,1

Toplam 142 katılımcının 38'inde (%26,8) gebelik sonucu pozitiftir (Tablo 3).

Tablo 3. Gebelik Durumu

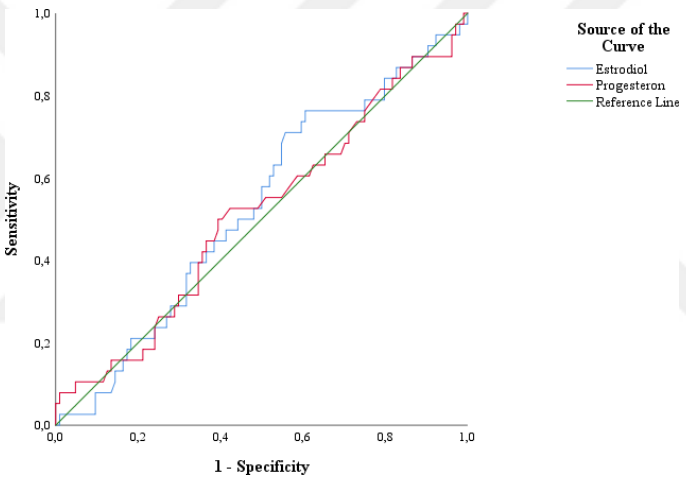
Değişkenler (n=142)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Gebelik Durumu		
Negatif	104	73,2
Pozitif	38	26,8

Estrodiol ve Progesteron parametrelerinin pozitif gebelik üzerinde ayırt edici anlamlı bir etkisi olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan ROC analizi sonuçları Tablo 4'tedir. Analiz sonuçları Sensitivite, Spesifite, Accuracy ve Youden İndeksi değerleri ile birlikte sunulmuştur. Analiz sonuçlarına göre, Estrodiol (p=0,593) ve Progesteron (p=0,824) parametrelerinin pozitif gebelik üzerinde ayırt edici bir özelliğe sahip olmadığı anlaşılmıştır. Grafik1'de söz konusu analize ilişkin ROC eğrilerine yer verilmiştir.

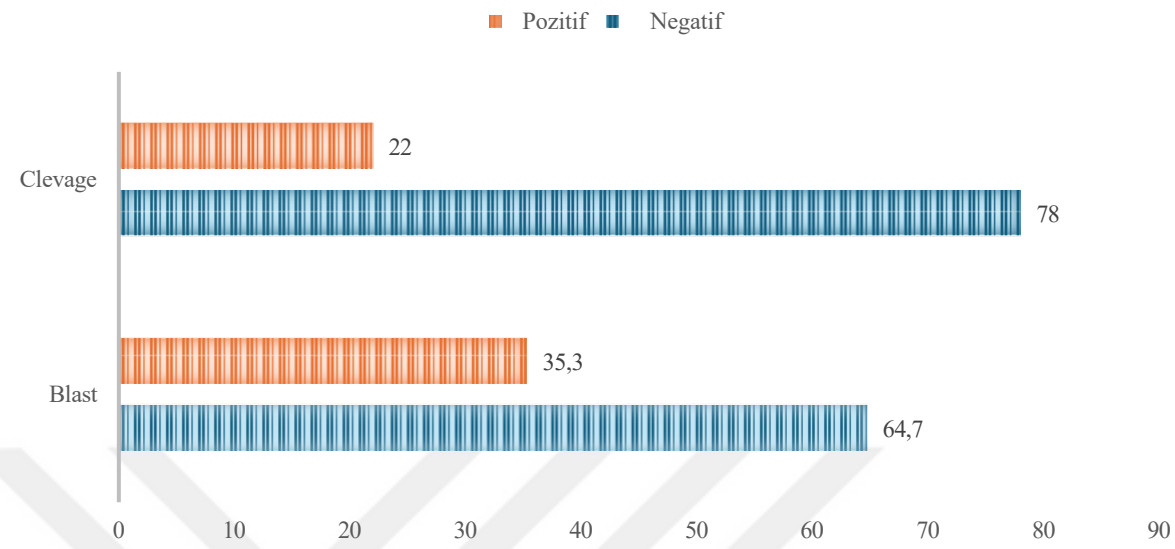
Tablo 4. Pozitif Gebeliğe Etki Eden Faktörlere İlişkin ROC Analizi

	AUC	Std.Error	95% CI		p	Cut-off	Sensitivity	Spesifity	Accuracy	Youden Index
			Lower	Upper						
Estrodiol	0.529	0.0539	0.423	0.634	.593	≥133.5	76.3%	39.4%	49.3%	0.157
Progesteron	0.513	0.0562	0.402	0.623	.824	≥0.5185	50%	60.6%	57.7%	0.105

Grafik 1. Estrodiol ve Progesteron Parametrelerinin Pozitif Gebelik Üzerindeki Etkisine İlişkin ROC Eğrileri



Grafik 2. Transfer Edilen Embriyo Gününe Göre Gebelik Durumu



Tablo 6'da gebelik durumuna göre katılımcıların klinik özelliklerine ilişkin yapılan karşılaştırmalı analiz sonuçları yer almaktadır. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıkların görüldüğü klinik özellikler transfer edilen embriyo günü (p=0,049) ve endometrium kalınlığı (p=0,039) olmuştur. Gebelik sonucu pozitif olan katılımcılarda, gebelik sonucu negatif olan katılımcılara göre, her iki parametrenin de anlamlı olarak yüksek değerler aldığı anlaşılmıştır. Estrodiol ve Progesteron değerleri pozitif gebelik grubunda daha yüksek değerler almış olsa da, söz konusu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Tablo 6. Gebelik Durumuna Göre Katılımcıların Klinik Özellikleri

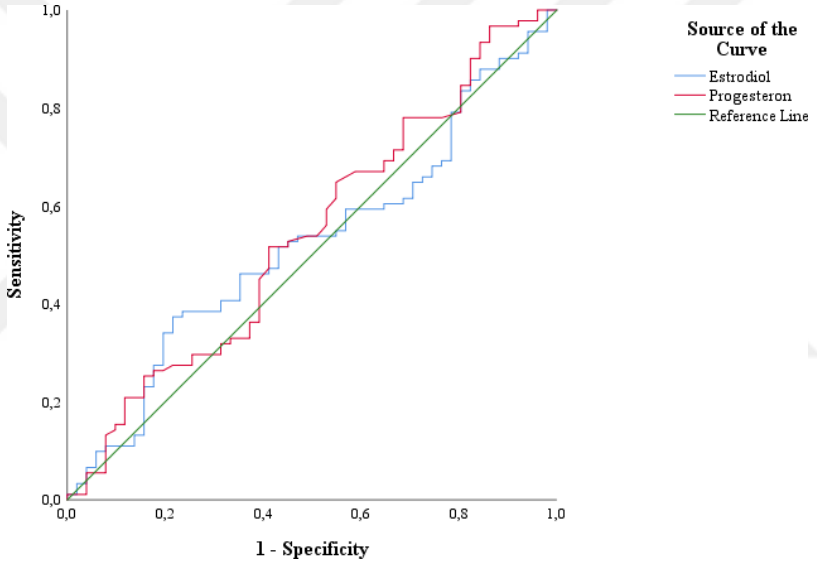
Değişkenler	Gebelik Durumu		Test İstatistiği	p	Etki Büyüklüğü
	Negatif	Pozitif			
Yaş (Yıl)	31(27-35)	29(27-33)	1625	0,105	0.1776
Gravide	0(0-0)	0(0-1)	1839	0,402	-0.0696
Parite	0(0-0)	0(0-0)	1926	0,656	0.0256
Estrodiol	155,38(115,78-226,85)	162,25(134-216,4)	1862	0,601	-0.0577
Progesteron	0,42(0,271-0,82)	0,515(0,271-0,84)	1927	0,821	-0.0251
FSH	5,97(4,48-7,27)	5,6(4,92-6,48)	1754	0,306	0.1126
LH	6,15(4,39-9)	5,97(4,08-9,4)	1932	0,839	0.0225
AMH	3,715(1,655-7,185)	4,735(2,28-7,51)	1678	0,170	-0.1511
Antral Folk	8(4-16)	13,5(6-17)	1634	0,115	-0.1731
Toplam Oosit Sayısı	11(6-15)	12,5(7-17)	1684	0,178	-0.1478
M2 Oosit Sayısı	8(5-12)	8,5(6-14)	1739	0,275	-0.1199
Elde Edilen Embriyo Sayısı	3(2-5)	3(2-4)	1753	0,292	0.1131
Transfer edilen Embriyo Günü	3(3-5)	4(3-5)	1579	0,049	-0.2009
Endometrium Kalınlığı	9(8-11,65)	10(8,7-11,2)	1528	0,039	-0.2267

[µ]Mann Whitney U Test, Med(IQR)

[*]Rank Biserial Correlation

Çalışmada, serum Estradiol ve Progesteron düzeylerinin pozitif gebelik sonucunu öngördürme performansı ROC analizi ile değerlendirilmiştir (Grafik 3). Analiz sonuçlarına göre, her iki hormon düzeyine ait eğrilerin referans hattına (diagonal line) yakın seyrettiği gözlemlenmiştir. Eğri altında kalan alan (AUC) görsel olarak değerlendirildiğinde, hem serum Estradiol hem de Progesteron düzeylerinin pozitif gebeliği ayırt etmedeki tanısal doğruluğunun 'düşük' olduğu sonucuna varılmıştır.

Grafik 3. Estrodiol ve Progesteron Parametrelerinin Transfer Edilen Embriyo Günü Üzerindeki Etkisine İlişkin ROC Eğrileri



Çalışmanın son bölümünde katılımcılar arasında yer alan ve yaşları 30'un üzerinde olan kadınlar özelinde yapılan analiz sonuçlarına yer verilmiştir. 30 yaş üstü ve pozitif gebelik grubunda yer alan kadınlarda Estrodiol parametresi, aynı yaş grubunda olan ancak gebe olmayan kadınlara göre daha yüksek değer almış olsa da, bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p=0,834; Tablo 8).

Tablo 8. 30 Yaş Üstü Kadınlarda Gebelik Durumuna Göre Estrodiol Değeri

Değişkenler	Gebelik Durumu		Test İstatistiği	p	Etki Büyüklüğü
	Negatif	Pozitif			
Estrodiol	170,26(124-235,16)	171,1(141-273,4)	384	0,834	-0.037

[µ]Mann Whitney U Test, Med(IQR)

[*]Rank Biserial Correlation

Estrodiol parametresinin pozitif gebelik üzerindeki etkisine ilişkin ROC analizi de yapılmış ve analiz sonuçları Tablo 9'da sunulmuştur. Estrodiol parametresinin bu yaş grubu kadınlarda pozitif gebelik üzerinde herhangi bir anlamlı ayırt edici etkisi bulunmamıştır (p=0,828).

Tablo 9. 30 Yaş Üstü Kadınlarda Pozitif Gebeliğe Etki Eden Faktörlere İlişkin ROC Analizi

	AUC	Std.Error	95% CI		p	Cut-off	Sensitivity	Spesifity	Accuracy	Youden Index
			Lower	Upper						
Estrodiol	0.519	0.0863	0.350	0.688	.828	≥139.2	78.6%	38.6%	46.5%	0.171

5. TARTIŞMA

İnfertilite tedavisinde dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi (DÇET) siklusları, ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskini sıfıra indirmesi ve kontrollü ovaryan stimülasyonun endometriyum üzerindeki olumsuz etkilerini ekarte etmesi nedeniyle güncel klinik pratiklerde giderek daha fazla tercih edilmektedir. [24,52] DÇET uygulamalarında başarı, embriyo ile alıcı endometriyum arasındaki eşzamanlılığın (senkronizasyonun) kusursuz sağlanmasına bağlıdır. Bu amaçla klinikte sıklıkla tercih edilen Hormon Replasman Tedavisi (HRT) sikluslarında, ekzojen östrojen ile endometriyum kalınlaştırılmakta ve yeterli kalınlığa ulaşıldığında luteal fazı taklit etmek üzere tedaviye progesteron eklenmektedir. Ancak, progesteron başlandığı gün (endometrium transformasyon günü) kanda ölçülen serum estradiol (E2) ve progesteron düzeylerinin gebelik sonuçlarını öngörmedeki bağımsız klinik değeri literatürde güncel bir tartışma konusudur. Bu çalışmada, HRT-DÇET uygulanan 142 hastanın verileri retrospektif olarak analiz edilmiş; transformasyon günündeki E2 ve progesteron seviyelerinin, endometriyum kalınlığının ve transfer edilen embriyo evresinin klinik gebelik üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Çalışmamızın en dikkat çekici bulgusu; endometriyumun progesteron etkisine maruz bırakılmasından hemen önce (transformasyon günü) ölçülen serum estradiol (E2) seviyelerinin, gebelik elde edilen ve edilemeyen gruplar arasında istatistiksel olarak hiçbir farklılık göstermemesidir. Gebelik sonucu pozitif olan grupta medyan E2 seviyesi 162,25 pg/mL iken, negatif olan grupta bu değer 155,38 pg/mL bulunmuştur ($p=0.601$). Ayrıca yapılan ROC analizi sonucunda, E2 (AUC: 0.529, $p=0.593$) ve progesteron (AUC: 0.513, $p=0.824$) parametrelerinin klinik gebeliği predikte etmede (öngörmede) anlamlı bir ayırt edici gücü olmadığı açıkça kanıtlanmıştır.

Bu bulgularımız, tartışmamızın temel zeminini oluşturan ve **Du ve ark. (2023)** tarafından gerçekleştirilen güncel, geniş çaplı araştırmanın sonuçları ile güçlü bir uyum içindedir. Du ve arkadaşları, 708 HRT-DÇET siklusunu inceledikleri çalışmalarında, transformasyon günündeki serum E2 seviyelerini çeyreklik (quartile) dilimlere ayırmış ve E2 seviyesinin düşük veya yüksek olmasının; klinik gebelik, implantasyon ve canlı doğum oranları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi

olmadığını net bir şekilde ortaya koymuşlardır.[16] Bizim kendi klinik verilerimiz de Du ve arkadaşlarının bu argümanını doğrulamakta; endometriyum yeterli bir morfolojik kalınlığa ulaştığında, dolaşımdaki mutlak östradiol değerinin embriyonun tutunmasıyla veya gebeliğin oluşumuyla direkt bir ilişkisi olmadığını kanıtlamaktadır.

HRT döngülerinde dışarıdan verilen östrojenin süresi ve kandaki karşılığı üzerine literatürde var olan bir diğer önemli çalışma, **Racca ve ark. (2023)** tarafından yapılan randomize kontrollü (RCT) pilot araştırmadır. Racca ve arkadaşları, HRT-DÇET uygulanan hastalarda 7 günlük kısa süreli östrojen uyarımı ile standart 14 günlük östrojen uyarımını karşılaştırmışlar ve her iki grupta da klinik gebelik oranlarının benzer olduğunu raporlamışlardır (%36.3 vs %46.3, p=0.261).[17] Hem Du ve arkadaşlarının E2 düzeylerine dair bulguları hem de Racca ve arkadaşlarının östrojenin süresine yönelik elde ettiği sonuçlar bizim verilerimizle sentezlendiğinde; HRT sikluslarında asıl kritik olan faktörün kanda dolaşan östrojen hormonunun kantitatif yoğunluğundan ziyade, bu uyarının hedef dokuda (endometriyumda) yarattığı yapısal yeterlilik olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda, 142 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde klinik gebelik oranlarını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artıran yegane bağımsız belirteçlerin Endometriyum Kalınlığı (p=0.039) ve transfer edilen Transfer Edilen Embriyonun Günü (p=0.049) olduğu saptanmıştır. Gebelik sonucu pozitif olan hastalarımızda transfer öncesi endometriyum kalınlığı medyan 10 mm iken, gebe kalamayan grupta 9 mm olarak ölçülmüştür. Bu durum, endometriyum kalınlığının DÇET başarısındaki tartışmasız rolünü destekleyen literatürdeki dev kohort çalışmaları ile birebir paraleldir. **Kasius ve ark.** ile **Liu ve ark.** tarafından yapılan geniş analizlerde, embriyo transferi öncesinde endometriyal kalınlığın her 1 mm'lik düşüşünün (özellikle genel kabul gören 7-8 mm eşiğinin altında) klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını belirgin şekilde azalttığı vurgulanmıştır. Bizim bulgularımız da göstermektedir ki; hekimlerin embriyo transferi öncesinde kandan bakılan serum E2 değerlerine odaklanmak yerine, transvajinal ultrasonografi ile elde edilen endometriyum kalınlığını temel bir prediktif araç olarak kullanmaları çok daha güvenilirdir.

Buna ek olarak, transfer edilen embriyonun gelişim evresi (blastokist evresi vs. cleavage evresi), klinik gebeliği öngörmede anlamlı bir diğer faktördür. Kliniğimizde

5. gün (blastokist) embriyosu transfer edilen hastaların pozitif gebelik oranları (%35.3), 3. gün (cleavage) transferi yapılanlara (%22) kıyasla çok daha yüksek çıkmıştır. Blastokist embriyolarının implantasyon başarısındaki bu üstünlük, embriyo-endometriyum senkronizasyonunun fizyolojik sürece daha yakın olması ile açıklanmakta olup, literatürde bildirilen standart bulgularla uyumludur.[26,70]

Çalışmamızda, kadın yaşının doğurganlık üzerindeki bilinen etkileri göz önüne alınarak 30 yaş üstü kadınlar (n=60) özelinde yapılan alt grup analizinde de, gebelik durumu pozitif olanlar (171,1 pg/mL) ile negatif olanların (170,26 pg/mL) E2 medyanları arasında hiçbir fark saptanmamıştır (p=0.834). Bu spesifik grupta E2'nin prediktif gücüne yönelik yapılan ROC analizi (AUC=0.519, p=0.828) yine anlamsız sonuçlanmıştır. İleri yaşlarda oosit kalitesinde bozulmalar görülebilse de, DÇET uygulamalarında transfer edilebilecek iyi kalitede bir embriyo elde edildiğinde ve endometriyum yeterli kalınlığa ulaştığında, yaş faktörü bağımsız olarak kanda saptanan serum E2'nin klinik değerini değiştirmemektedir.

Bu çalışmanın retrospektif bir tasarımda yürütülmesi ve örneklem büyüklüğünün görece kısıtlı olması (n=142) bazı limitasyonlar getirmektedir. Ancak, güncel literatürde özellikle Du ve ark. ile Racca ve ark. gibi referans makalelerin ortaya koyduğu sağlam bilimsel kanıtlarla bizim klinik verilerimiz birleştiğinde; DÇET pratiklerinde E2 takibinin sıkı sıkıya yapılmasının klinik bir mecburiyet olmadığı açıkça görülmektedir. Odaklanılması gereken temel noktalar "yeterli yapısal endometriyum kalınlığı" ve "kaliteli blastokist transferi" olmalıdır.

Bu çalışmanın kaynaklarda öne çıkan güçlü yanları ve alana sunduğu temel katkılar şunlardır:

Çalışmanın en güçlü yanlarından biri, elde edilen sonuçların günlük klinik rutine doğrudan entegre edilebilir olmasıdır. Araştırma, endometriyum yeterli kalınlığa ulaştığında sürekli kandan serum östradiol (E2) takibi yapmanın gereksiz olduğunu kanıtlamıştır. Bu bulgunun uygulanmasıyla yardımcı üreme tekniklerinin hastalar için daha az invaziv, daha maliyet-etkin ve psikolojik açıdan daha tolere edilebilir (sadece serum E2 düşük diye yapılan gereksiz siklus iptallerinin ve doza bağlı stresin önüne geçilerek) hale geleceği vurgulanmıştır.

Çalışmanın bulguları, literatürde bu alandaki en güncel ve geniş çaplı referans araştırmalarla (özellikle Du ve ark., 2023 ile Racca ve ark., 2023) birebir paralellik ve güçlü bir uyum göstermektedir. Kendi klinik verilerinin, dünyadaki güncel paradigmalarla birleşmesi çalışmanın ortaya koyduğu bilimsel argümanları sağlamlaştırmaktadır.

Hormon Replasman Tedavisi (HRT) ile hazırlanan döngülerde uygulanan östrojenin dozu, süresi ve progesteron öncesi kanda ulaşılması gereken optimal serum estradiol düzeyinin gebeliği öngörüp öngörmediği literatürde tartışmalı bir konudur. Çalışma, bu tartışmalı konuya retrospektif kendi klinik verilerini analiz ederek kanıta dayalı ve net bir cevap sunmuştur.

Çalışma, hekimlerin yanıltıcı olabilen mutlak serum estradiol seviyesine odaklanmak yerine, asıl prediktif araçlar olan endometriyum kalınlığına (≥8-10 mm) ve transfer edilen embriyonun gelişim evresine (özellikle 5. gün blastokist) odaklanmalarının çok daha güvenilir olduğunu istatistiksel verilerle netleştirmiştir.

Her ne kadar retrospektif bir tasarımda olması ve örneklem büyüklüğünün (n=142) görece kısıtlı olması yazar tarafından bir limitasyon (kısıtlılık) olarak belirtilmiş olsa da, sonuçların literatürdeki dev kohort çalışmalarıyla örtüşmesi çalışmanın klinik mesajını güçlü kılmaktadır.

6. SONUÇ

Bu retrospektif araştırma sonucunda, kliniğimizde Dondurulmuş-Çözülmüş Embriyo Transferi (DÇET) planlanan ve Hormon Replasman Tedavisi (HRT) protokolü ile endometriyumu hazırlanan olgularda, transformasyon günü (progesteron başlangıcı) periferik kandan ölçülen serum Estradiol (E2) ve Progesteron değerlerinin tedavi sonrası oluşacak klinik gebeliği öngörmede (predikte etmede) hiçbir ayırt edici rolü olmadığı kanıtlanmıştır.

Literatürdeki en güncel referansların (Du ve ark., Racca ve ark.) vurguladığı gibi, serumdaki dolaşan östrojen konsantrasyonu tek başına bir başarı veya başarısızlık kriteri değildir. DÇET sikluslarında başarı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratan temel faktörler, hedef organ olan endometriyumun ulaştığı fiziksel kalınlık (≥8-10 mm) ve uterusa transfer edilen embriyonun gelişim evresidir (özellikle 5. gün blastokist transferi).

Hekimlerin, HRT döngülerinde hastanın endometriyumunu hazırlarken sürekli ve sık aralıklarla kanda bakılan serum östradiol (E2) takibi yapmasına gerek yoktur. Yalnızca kanda bakılan serum E2 düşük seyrediyor diyerek siklus iptallerine gidilmesi veya hastaların doza bağlı stres ve anksiyete yaşamaları gereksizdir. Takiplerin temel taşı transvajinal ultrasonografi olmalı; ultrason ile trilaminer patern ve istenen kalınlık elde edildiğinde, kanda saptanan serum östrojen sayısına bakılmaksızın güvenle progesteron başlanarak tedavi başarıyla sürdürülebilir. Bu bulguların klinik rutine entegre edilmesi, yardımcı üreme tekniklerini hasta için daha az invaziv, daha maliyet-etkin ve psikolojik açıdan daha tolere edilebilir bir hale getirecektir.

KAYNAKÇA

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Human reproduction.* 2017;32(9):1786-1801.
2. Organization WH. *Infertility prevalence estimates, 1990–2021*: World Health Organization; 2023.
3. Mburu G, Santesso N, Brignardello-Petersen R, et al. Recommendations from the WHO guideline for the prevention, diagnosis, and treatment of infertility. *Human Reproduction.* 2025:deaf212.
4. Medicine PCotASfR. Definition of infertility: a committee opinion. *Fertility and Sterility.* 2023;120(6):1170.
5. O'Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline. *The British Journal of General Practice.* 2014;64(618):50.
6. Hull M, Glazener C, Kelly N, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;291(6510):1693-1697.
7. Cramer DW, Walker AM, Schiff I. Statistical methods in evaluating the outcome of infertility therapy. *Fertility and Sterility.* 1979;32(1):80-86.
8. Comhaire F. Simple model and empirical method for the estimation of spontaneous pregnancies in couples consulting for infertility. *International journal of andrology.* 1987;10(5):671-680.
9. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertility and sterility.* 1996;65(3):503-509.
10. Sutcliffe AG, Ludwig M. Outcome of assisted reproduction. *The Lancet.* 2007;370(9584):351-359.
11. Kissin DM, Jamieson DJ, Barfield WD. Monitoring health outcomes of assisted reproductive technology. *New England Journal of Medicine.* 2014;371(1):91-93.
12. Boitrelle F, Shah R, Saleh R, et al. The sixth edition of the WHO manual for human semen analysis: a critical review and SWOT analysis. *Life.* 2021;11(12):1368.
13. Lindsay TJ, Vitrikas KR. Evaluation and treatment of infertility. *American family physician.* 2015;91(5):308-314.
14. Cedars MI. Evaluation of female fertility—AMH and ovarian reserve testing. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2022;107(6):1510-1519.
15. Moolhuijsen LM, Visser JA. Anti-Müllerian hormone and ovarian reserve: update on assessing ovarian function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2020;105(11):3361-3373.
16. Du Y-r, Yang K, Liu J. Effects of serum estrogen levels before frozen-thawed blastocyst transfer on pregnancy outcomes in hormone replacement cycles. *Scientific Reports.* 2023;13(1):1194.
17. Racca A, Santos-Ribeiro S, Drakopoulos P, et al. Clinical pregnancy rate for frozen embryo transfer with HRT: a randomized controlled pilot study comparing 1 week versus 2 weeks of oestradiol priming. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2023;21(1):62.

18. Cobo A, Garrido N, Crespo J, José R, Pellicer A. Accumulation of oocytes: a new strategy for managing low-responder patients. *Reproductive biomedicine online.* 2012;24(4):424-432.
19. Wang T-H, Horng S-G, Chang C-L, et al. Human chorionic gonadotropin-induced ovarian hyperstimulation syndrome is associated with up-regulation of vascular endothelial growth factor. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2002;87(7):3300-3308.
20. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment. *Human reproduction.* 2011;26(10):2593-2597.
21. Peña JE, Chang PL, Thornton I, Melvin H, Sauer MV. Serum estradiol levels after 4 days of ovarian hyperstimulation in oocyte donors are predictive of embryo quality and clinical outcomes. *Gynecologic and obstetric investigation.* 2003;54(4):207-212.
22. Delvigne A, Rozenberg S. Preventive attitude of physicians to avoid OHSS in IVF patients. *Human Reproduction.* 2001;16(12):2491-2495.
23. Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, et al. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertility and sterility.* 2006;85(1):112-120.
24. Healy MW, Patounakis G, Connell MT, et al. Does a frozen embryo transfer ameliorate the effect of elevated progesterone seen in fresh transfer cycles? *Fertility and sterility.* 2016;105(1):93-99. e91.
25. Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature.* 1983;305(5936):707-709.
26. Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z. *Textbook of assisted reproductive techniques.* Vol 1: Informa Healthcare London; 2012.
27. Palasz AT, Mapletoft RJ. Cryopreservation of mammalian embryos and oocytes: recent advances. *Biotechnology Advances.* 1996;14(2):127-149.
28. Morris GJ, Acton E. Controlled ice nucleation in cryopreservation–a review. *Cryobiology.* 2013;66(2):85-92.
29. Macfarlane DR, Forsyth M. Recent insights on the role of cryoprotective agents in vitrification. *Cryobiology.* 1990;27(4):345-358.
30. Massip A, Van der Zwalmen P, Scheffen B, Ectors F. Some significant steps in the cryopreservation of mammalian embryos with a note on a vitrification procedure. *Animal Reproduction Science.* 1989;19(1-2):117-129.
31. Palasz A, Alkemade S, Mapletoft R. The use of sodium hyaluronate in freezing media for bovine and murine embryos. *Cryobiology.* 1993;30(2):172-178.
32. Son W-Y, Chung J-T, Gidoni Y, et al. Comparison of survival rate of cleavage stage embryos produced from in vitro maturation cycles after slow freezing and after vitrification. *Fertility and sterility.* 2009;92(3):956-958.
33. Kolibianakis EM, Venetis CA, Tarlatzis BC. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: which one is better? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* 2009;21(3):270-274.
34. Cobo A, de los Santos MJ, Castellò D, Gámiz P, Campos P, Remohí J. Outcomes of vitrified early cleavage-stage and blastocyst-stage embryos in a cryopreservation program: evaluation of 3,150 warming cycles. *Fertility and sterility.* 2012;98(5):1138-1146. e1131.

35. Haouzi D, Assou S, Dechanet C, Hedon B, De Vos J, Hamamah S. Human endometrial receptivity: comparison between natural and stimulated cycles for the same patients. *Fertility and Sterility.* 2009;92(3):S56.
36. Roque M, Lattes K, Serra S, et al. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility.* 2013;99(1):156-162.
37. Shi Y, Sun Y, Hao C, et al. Transfer of fresh versus frozen embryos in ovulatory women. *New England Journal of Medicine.* 2018;378(2):126-136.
38. Maheshwari A, Bell JL, Bhide P, et al. Elective freezing of embryos versus fresh embryo transfer in IVF: a multicentre randomized controlled trial in the UK (E-Freeze). *Human Reproduction.* 2022;37(3):476-487.
39. Chen Z-J, Shi Y, Sun Y, et al. Fresh versus frozen embryos for infertility in the polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(6):523-533.
40. Mounce G, McVeigh E, Turner K, Child TJ. Randomized, controlled pilot trial of natural versus hormone replacement therapy cycles in frozen embryo replacement in vitro fertilization. *Fertility and sterility.* 2015;104(4):915-920. e911.
41. Zhang Y, Fu X, Gao S, et al. Preparation of the endometrium for frozen embryo transfer: an update on clinical practices. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2023;21(1):52.
42. Fatemi HM, Kyrou D, Bourgain C, Van den Abbeel E, Griesinger G, Devroey P. Cryopreserved-thawed human embryo transfer: spontaneous natural cycle is superior to human chorionic gonadotropin–induced natural cycle. *Fertility and sterility.* 2010;94(6):2054-2058.
43. Mackens S, Stubbe A, Santos-Ribeiro S, et al. To trigger or not to trigger ovulation in a natural cycle for frozen embryo transfer: a randomized controlled trial. *Human Reproduction.* 2020;35(5):1073-1081.
44. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature.* 1984;307(5947):174-175.
45. Noble M, Child T. A UK-wide cross-sectional survey of practice exploring current trends in endometrial preparation for frozen-thawed embryo replacement. *Human Fertility.* 2022;25(2):283-290.
46. Ghobara T, Gelbaya TA, Ayeleke RO. Cycle regimens for endometrial preparation prior to frozen embryo transfer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2025(6).
47. Groenewoud ER, Cantineau AE, Kollen BJ, Macklon NS, Cohlen BJ. What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen–thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update.* 2013;19(5):458-470.
48. Humaidan P, Murdia K, Chandra V, Bhoi N, Suwalka I, Punhani R. Clinical Outcomes of Oral vs. Transdermal Estrogen for Endometrial Preparation for Frozen Thawed Embryo Transfer in HRT-FET Cycles: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fertility & Reproduction.* 2024;6(02):91-99.
49. Krasnow JS, Lessey BA, Naus G, Hall L-LH, Guzick DS, Berga SL. Comparison of transdermal versus oral estradiol on endometrial receptivity. *Fertility and sterility.* 1996;65(2):332-336.

50. Davar R, Janati S, Mohseni F, Khabazkhoob M, Asgari S. A comparison of the effects of transdermal estradiol and estradiol valerate on endometrial receptivity in frozen-thawed embryo transfer cycles: a randomized clinical trial. *Journal of reproduction & infertility.* 2016;17(2):97.
51. Kahraman S, Çetinkaya CP, Sahin Y, Oner G. Transdermal versus oral estrogen: clinical outcomes in patients undergoing frozen-thawed single blastocyst transfer cycles without GnRHa suppression, a prospective randomized clinical trial. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 2019;36(3):453-459.
52. Jiang W-J, Song J-Y, Sun Z-G. Short (seven days) versus standard (fourteen days) oestrogen administration in a programmed frozen embryo transfer cycle: a retrospective cohort study. *Journal of Ovarian Research.* 2022;15(1):36.
53. Borini A, Prato LD, Bianchi L, Violini F, Cattoli M, Flamigni C. CLINICAL ASSISTED REPRODUCTION: Effect of duration of estradiol replacement on the outcome of oocyte donation. *Journal of assisted reproduction and genetics.* 2001;18(4):187-192.
54. Joly J, Goronflot T, Reignier A, et al. Impact of the duration of oestradiol treatment on live birth rate in Hormonal Replacement Therapy cycle before frozen blastocyst transfer. *Human Fertility.* 2023;26(5):1256-1263.
55. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update.* 2014;20(4):530-541.
56. Liu K, Hartman M, Hartman A, Luo Z-C, Mahutte N. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen–thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. *Human Reproduction.* 2018;33(10):1883-1888.
57. Haas J, Smith R, Zilberberg E, et al. Endometrial compaction (decreased thickness) in response to progesterone results in optimal pregnancy outcome in frozen-thawed embryo transfers. *Fertility and sterility.* 2019;112(3):503-509. e501.
58. Israel R, Isaacs Jr JD, Wells CS, et al. Endometrial thickness is a valid monitoring parameter in cycles of ovulation induction with menotropins alone. *Fertility and sterility.* 1996;65(2):262-266.
59. Weissman A, Gotlieb L, Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. *Fertility and sterility.* 1999;71(1):147-149.
60. Wu Y, Gao X, Lu X, et al. Endometrial thickness affects the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in normal responders after GnRH antagonist administration. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2014;12(1):96.
61. Barker MA, Boehnlein LM, Kovacs P, Lindheim SR. Follicular and luteal phase endometrial thickness and echogenic pattern and pregnancy outcome in oocyte donation cycles. *Journal of assisted reproduction and genetics.* 2009;26(5):243-249.
62. Ubaldi F, Bourgain C, Tournaye H, Smitz J, Van Steirteghem A, Devroey P. Endometrial evaluation by aspiration biopsy on the day of oocyte retrieval in the embryo transfer cycles in patients with serum progesterone rise during the follicular phase. *Fertility and sterility.* 1997;67(3):521-526.
63. Weinerman R, Mainigi M. Why we should transfer frozen instead of fresh embryos: the translational rationale. *Fertility and sterility.* 2014;102(1):10-18.

64. Mackens S, Santos-Ribeiro S, Orinx E, et al. Impact of serum estradiol levels prior to progesterone administration in artificially prepared frozen embryo transfer cycles. *Frontiers in endocrinology.* 2020;11:255.
65. Labarta E, Mariani G, Holtmann N, Celada P, Remohí J, Bosch E. Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation: a prospective study. *Human Reproduction.* 2017;32(12):2437-2442.
66. Melo P, Chung Y, Pickering O, et al. Serum luteal phase progesterone in women undergoing frozen embryo transfer in assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility.* 2021;116(6):1534-1556.
67. Fritz R, Jindal S, Feil H, Buyuk E. Elevated serum estradiol levels in artificial autologous frozen embryo transfer cycles negatively impact ongoing pregnancy and live birth rates. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 2017;34(12):1633-1638.
68. Niu Z, Feng Y, Sun Y, Zhang A, Zhang H. Estrogen level monitoring in artificial frozen-thawed embryo transfer cycles using step-up regime without pituitary suppression: is it necessary? *Journal of experimental & clinical assisted reproduction.* 2008;5(1):4.
69. Yang L, Cai S, Zhang S, et al. Single embryo transfer by Day 3 time-lapse selection versus Day 5 conventional morphological selection: a randomized, open-label, non-inferiority trial. *Human Reproduction.* 2018;33(5):869-876.
70. Glujovsky D, Retamar AMQ, Sedo CRA, Ciapponi A, Cornelisse S, Blake D. Cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane database of systematic reviews.* 2022(5).
71. Bosch E, Labarta E, Crespo J, et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Human reproduction.* 2010;25(8):2092-2100.
72. Conrad KP, Rabaglino MB, Uiterweer EDP. Emerging role for dysregulated decidualization in the genesis of preeclampsia. *Placenta.* 2017;60:119-129.
73. Dalsgaard TH, Hvas A-M, Kirkegaard KS, Jensen MV, Knudsen UB. Impact of frozen thawed embryo transfer in hormone substituted cycles on thrombotic risk markers. *Thrombosis Research.* 2022;209:23-32.
74. Eldridge SM, Chan CL, Campbell MJ, et al. CONSORT 2010 statement: extension to randomised pilot and feasibility trials. *bmj.* 2016;355.
75. Ishihara O, Araki R, Kuwahara A, Itakura A, Saito H, Adamson GD. Impact of frozen-thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome: an analysis of 277,042 single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan. *Fertility and sterility.* 2014;101(1):128-133.
76. Lawrenz B, Fatemi H. Effect of progesterone elevation in follicular phase of IVF-cycles on the endometrial receptivity. *Reproductive biomedicine online.* 2017;34(4):422-428.
77. Magdi Y, El-Damen A, Fathi AM, et al. Revisiting the management of recurrent implantation failure through freeze-all policy. *Fertility and sterility.* 2017;108(1):72-77.

78. Navot D, Laufer N, Kopolovic J, et al. Artificially induced endometrial cycles and establishment of pregnancies in the absence of ovaries. *New England Journal of Medicine.* 1986;314(13):806-811.
79. Opdahl S, Henningsen A, Tiitinen A, et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group. *Human reproduction.* 2015;30(7):1724-1731.
80. Racca A, De Munck N, Santos-Ribeiro S, et al. Do we need to measure progesterone in oocyte donation cycles? A retrospective analysis evaluating cumulative live birth rates and embryo quality. *Human Reproduction.* 2020;35(1):167-174.
81. Roque M, Haahr T, Geber S, Esteves SC, Humaidan P. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Human reproduction update.* 2019;25(1):2-14.
82. Santos-Ribeiro S, Polyzos N, Haentjens P, et al. Live birth rates after IVF are reduced by both low and high progesterone levels on the day of human chorionic gonadotrophin administration. *Human reproduction.* 2014;29(8):1698-1705.
83. Sazonova A, Källen K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm U-B, Bergh C. Obstetric outcome in singletons after in vitro fertilization with cryopreserved/thawed embryos. *Human reproduction.* 2012;27(5):1343-1350.
84. Sekhon L, Feuerstein J, Pan S, et al. Endometrial preparation before the transfer of single, vitrified-warmed, euploid blastocysts: does the duration of estradiol treatment influence clinical outcome? *Fertility and sterility.* 2019;111(6):1177-1185. e1173.
85. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Ross R. Contrasting patterns in in vitro fertilization pregnancy rates among fresh autologous, fresh oocyte donor, and cryopreserved cycles with the use of day 5 or day 6 blastocysts may reflect differences in embryo-endometrium synchrony. *Fertility and sterility.* 2008;89(1):20-26.
86. Simón C, Martín JC, Pellicer A. Paracrine regulators of implantation. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2000;14(5):815-826.
87. Stormlund S, Schmidt L, Bogstad J, et al. Patients' attitudes and preferences towards a freeze-all strategy in ART treatment. *Human Reproduction.* 2019;34(4):679-688.
88. von Versen-Höynck F, Narasimhan P, Selamet Tierney ES, et al. Absent or excessive corpus luteum number is associated with altered maternal vascular health in early pregnancy. *Hypertension.* 2019;73(3):680-690.
89. Wallach EE, Younis JS, Simon A, Laufer N. Endometrial preparation: lessons from oocyte donation. *Fertility and sterility.* 1996;66(6):873-884.
90. Junovich G, Mayer Y, Azpiroz A, et al. Ovarian stimulation affects the levels of regulatory endometrial NK cells and angiogenic cytokine VEGF. *American Journal of Reproductive Immunology.* 2011;65(2):146-153.
91. Kodaman PH, Taylor HS. Hormonal regulation of implantation. *Obstetrics and Gynecology Clinics.* 2004;31(4):745-766.
92. Fiedler K, Ezcurra D. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2012;10(1):32.

93. Pattinson HA, Hignett M, Dunphy BC, Fleetham JA. Outcome of thaw embryo transfer after cryopreservation of all embryos in patients at risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and sterility.* 1994;62(6):1192-1196.

94. Thtinen A, Husa LM, Tulppala M, Simberg N, Seppälä M. The effect of cryopreservation in prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 1995;102(4):326-329.

95. Al-Azemi M, Kyrou D, Kolibianakis E, et al. Elevated progesterone during ovarian stimulation for IVF. *Reproductive biomedicine online.* 2012;24(4):381-388.

96. McArthur S, Leigh D, Marshall J, Gee A, De Boer K, Jansen R. Blastocyst trophectoderm biopsy and preimplantation genetic diagnosis for familial monogenic disorders and chromosomal translocations. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis.* 2008;28(5):434-442.

97. Legro R, Ary B, Paulson R, Stanczyk F, Sauer M. Pregnancy: premature luteinization as detected by elevated serum progesterone is associated with a higher pregnancy rate in donor oocyte in-vitro fertilization. *Human reproduction.* 1993;8(9):1506-1511.

98. Keros V, Rosenlund B, Hultenby K, Aghajanova L, Levkov L, Hovatta O. Optimizing cryopreservation of human testicular tissue: comparison of protocols with glycerol, propanediol and dimethylsulphoxide as cryoprotectants. *Human Reproduction.* 2005;20(6):1676-1687.

99. Riggs R, Mayer J, Dowling-Lacey D, Chi T-F, Jones E, Oehninger S. Does storage time influence postthaw survival and pregnancy outcome? An analysis of 11,768 cryopreserved human embryos. *Fertility and sterility.* 2010;93(1):109-115.